



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DOKSAZOSİN VE TAMSULOSİNİN METABOLİK
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Lütfullah CAŞTUR
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Ocak, 2022

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DOKSAZOSİN VE TAMSULOSİNİN METABOLİK
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Lütfullah CAŞTUR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU

İSTANBUL
Ocak, 2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Lütfullah CAŞTUR'un hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "DOKSAZOSİN VE TAMSULOSİNİN METABOLİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU

.....

Üyeler:

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/01/2022

Yazar Bildirimi

“DOKSAZOSİN VE TAMSULOSİNİN METABOLİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Lütfullah CAŞTUR,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ocak, 2022

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Lütfullah CAŞTUR



Uzmanlık eğitimim boyunca; hekimlikteki deneyiminden, bilgi ve birikiminden faydalandığım, idari sorumluluk görevini abilik yaklaşımıyla yerine getiren, tez sürecimin her aşamasında yanımda olan ve emeklerini esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu hocama,

Hekimliğin yalnızca tıbbi bilgidan ibaret olmadığını bilgeliğiyle öğreten, medikal ve paramedikal her sorunumuzda yanımda olan, akademisyenliğiyle her daim örnek alacağım değerli İç Hastalıkları Bölümü Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Aytekin Oğuz hocama,

Zorlu eğitimimiz süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve üzerimde çokça emekleri olan başta Prof. Dr. Banu Mesçi olmak üzere bütün hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma,

4 yıl boyunca gece gündüz birlikte ter döktüğümüz, unutamayacağım güzel anılar biriktirdiğimiz başta eş kıdemlerim Dr. Merve Ergin ve Dr. Didem Kartal olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve tüm sağlık personeli ekip arkadaşlarıma,

Tezin çeşitli süreçlerinde emekleri olan Uzm. Dr. Cündullah Torun, Dr. Banu Yılmaz, Dr. Öğr. Ahmet Tahra, Uzm. Dr. Özgür Efiloglu, Dr. Muhammet Çiçek, Dr. Bekir Demirtaş ve üroloji kliniğinin uzman ve asistan doktorlarına,

Eğitimim için her türlü zorluğa katlanıp fedakarlıkta bulunan, kendilerinden ödün veren, emekleri asla ödenmeyecek değerli anne ve babama, her zaman yanımda olduklarını hissettiğim kardeşlerim Şule Nur, Emrullah ve Alânur'a,

Tez sürecinde hayata veda eden her zaman dua ve sevgisiyle destekte bulunan rahmetle andığım babaanneme,

Son olarak asistanlık sürecinin bütün zorluklarını benimle paylaşan yol arkadaşım, ebedim, sevgili eşim Dr. Serap Caştur'a ve bu süreçteki bana en büyük hediyesi olan turuncu ikizlerim biricik kızlarım Ahsen ve Gülce'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Lütfullah CAŞTUR

Özet

DOKSAZOSİN VE TAMSULOSİNİN METABOLİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ

Amaç: Terazosin, doksazosin ve alfuzosin gibi glikoliz artırıcı $\alpha 1$ -adrenerjik reseptör antagonist kullananlarda, glikolizi artırmayan ve yapısal olarak farklı bir $\alpha 1$ -adrenerjik reseptör antagonisti olan tamsulosin kullananlara göre parkinson hastalığı gelişme riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada tamsulosinin diğer $\alpha 1$ -adrenerjik reseptör antagonistleri ile metabolik etkileri arasında farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla tamsulosinin metabolik parametreler üzerine etkisi doksazosin ile karşılaştırılmıştır.

Metod: Prospektif, gözlemsel, klinik çalışmaya benign prostat hiperplazisi veya alt idrar yolu semptomları için ilk defa tamsulosin (0.4 mg/gün MR oral) veya doksazosin (4 veya 8 mg/gün oral) tedavisi başlanmış olan 40 yaş ve üzeri toplam 60 erkek hasta alındı. On iki hafta süreli çalışmada, tamsulosin grubu 30 hastadan (ortalama yaş: 59.20 ± 8.97 yıl), doksazosin grubu 30 hastadan (ortalama yaş: 58.50 ± 8.93 yıl) oluştu. Tedavi başlangıcı ve 12. hafta sonunda biyokimyasal parametreler ve Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) modeli ile insülin duyarlılığı belirlendi.

Bulgular: Doksazosin grubunda total kolesterol tedavi öncesine göre anlamlı düştü ($p=0.031$), doksazosin ile total ve low density lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerindeki düşüş tamsulosine göre anlamlıydı ($\% -3.63 \pm 9.56$ 'ye karşılık $\% 4.02 \pm 10.86$, $p=0.005$ ve $\% -5.62 \pm 18.18$ 'ye karşılık $\% 5.24 \pm 15.42$, $p=0.015$). Doksazosin grubunda HbA1c tedavi öncesine göre anlamlı düştü ($p=0.017$), tamsulosin grubu ile kıyaslandığında HbA1c düşüşünde anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Doksazosin grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncı (DKB) tedavi öncesine göre anlamlı düştü ($p<0.01$), doksazosin ile sistolik kan basıncındaki (SKB) düşüş tamsulosine göre anlamlıydı ($\% -6.68 \pm 13.08$ 'ye karşılık $\% 0.53 \pm 11.02$, $p=0.025$). HOMA-IR dahil diğer metabolik parametrelerde gruplar arası fark yoktu.

Sonuç: Bu çalışmada doksazosinin tamsulosine göre sistolik kan basıncını, total ve LDL kolesterol düzeylerini anlamlı düşürdüğü, glisemi ve insülin direnci gibi diğer metabolik parametrelerde ise anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Benign prostat hiperplazisi, alt idrar yolu semptomları, tamsulosin, doksazosin, metabolik etki.



Abstract

THE EFFECTS OF TAMSULOSIN AND DOXAZOSIN ON METABOLIC PARAMETERS

Objective: It has been reported that the risk of developing Parkinson's disease is lower in those using glycolysis-enhancing $\alpha 1$ -adrenergic receptor antagonists such as terazosin, doxazosin and alfuzosin, compared to those using tamsulosin, a structurally different $\alpha 1$ -adrenergic receptor antagonist that does not increase glycolysis. In this study, it was aimed to investigate whether there is a difference between the metabolic effects of tamsulosin and other $\alpha 1$ -adrenergic receptor antagonists. For this purpose, the effect of tamsulosin on metabolic parameters was compared with doxazosin.

Methods: A total of 60 male patients aged 40 and over were included in the prospective, observational, clinical trial who were treated for benign prostatic hyperplasia or lower urinary tract symptoms for the first time with tamsulosin (0.4 mg/day MR oral) or doxazosin (4 or 8 mg/day oral). In the twelve-week study, the tamsulosin group consisted of 30 patients (mean age: 59.20 ± 8.97 years), and the doxazosin group consisted of 30 patients (mean age: 58.50 ± 8.93 years). Insulin sensitivity was determined by biochemical parameters and Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) model at the beginning of treatment and at the end of the 12th week.

Results: Results: Total cholesterol in the doxazosin group decreased significantly compared to before treatment ($p=0.031$), decrease in total and low density lipoprotein (LDL) cholesterol levels with doxazosin was significant compared to tamsulosine ($-3.63 \pm 9.56\%$ vs. $4.02 \pm 10.86\%$, $p=0.005$ vs. -5.62 ± 18.18 vs. $5.24 \pm 15.42\%$, $p=0.015$). In the doxazosin group, HbA1c decreased significantly compared to pre-treatment ($p=0.017$), and there was no significant difference in HbA1c decrease compared to tamsulosin group ($p>0.05$). In the doxazosin group, systolic and diastolic blood pressure (DKB) decreased significantly compared to before treatment ($p<0.01$), and the decrease in systolic and systolic blood pressure (SKB) was significant

compared to tamsulosine ($-6.68 \pm 13.08\%$ vs $\pm 11.02\%$, $p=0.025$). There was no difference between groups in other metabolic parameters, including HOMA-IR.

Conclusion:

In this study, it was observed that doxazosin significantly lowered systolic blood pressure, total and LDL cholesterol levels according to tamsulosine, and did not make a significant difference in other metabolic parameters such as glyceemia and insulin resistance.

Keywords: Benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, tamsulosin, doxazosin, metabolic action.

İçindekiler

Tablo Listesi	x
Şekil Listesi	xi
Kısaltmalar	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 ADRENERJİK SİSTEM	3
2.2 ALFA ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLER.....	4
2.2.1 Fenoksibenzamin	4
2.2.2 Fentolamin.....	4
2.2.3 Doksazosin.....	5
2.2.4 Tamsulosin	5
2.3 BENİNG PROSTAT HİPERPLAZİSİ.....	6
2.3.1 Epidemiyoloji	6
2.3.1.1 Değiştirilemez Risk Faktörleri	7
2.3.1.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri	7
2.3.2 Patofizyoloji	8
2.3.3 Klinik Bulgular.....	8
2.3.4 Tanı	8
2.3.5 Komplikasyonlar	9
2.4 BPH TEDAVİSİNDE ALFA ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİN YERİ.....	9
2.5 ALFA RESEPTÖR BLOKERLERİN YAN ETKİLERİ.....	10
2.6 ETKİNLİK.....	12
2.7 ALFA BLOKERLERİN METABOLİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM	15
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	24
5.1 TARTIŞMA	24
5.2 ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	28
5.3 SONUÇ	28
Kaynaklar	29
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	40

Tablo Listesi

4.1: Tedavi Şekline Göre Olguların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	18
4.2: Grupların Tedavi Öncesi ve Sonrası Antropometrik Parametreler Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması	19
4.3: Tedavi Şekline Göre Olguların Biyokimya Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	21
4.4: Tedavi Şekline Göre Olguların Biyokimya Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	21

Şekil Listesi

2.1: Yaş-BPH Sıklığı	6
4.1: Kullanılan İlaça Göre Sistolik Kan Basıncı Ölçümlerinin Dağılımı.....	20
4.2: Kullanılan İlaça Göre Total Kolesterol Dağılımı	23
4.3: Kullanılan İlaça Göre LDL Dağılımı	23



ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE	Angiotensin Converting Enzym
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ALLHAT	The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Heart Attack Trial
ALT	Alanin Transaminaz
AST.....	Aspartat Transaminaz
ATP.....	Adenozin Trifosfat
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BMI.....	Body Mass Index
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
DKB.....	Diyastolik Kan Basıncı
DM	Diyabetes Mellitus
ECLİA	Elektro-Kemilüminesans Immunoassay
HALT	The Hypertension and Lipid Trial
HDL.....	High Density Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
hs-crp.....	High Sensitive C-Reaktif Protein
HT	Hipertansiyon
IFIS.....	Intraoperatif Disket İris Sendromu
LDL.....	Low Density Lipoprotein
MetS	Metabolik Sendrom
MR.....	Manyetik Rezonans
NADH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NCSS	Number Cruncher Statistical System
p.o	Peroral
PDE	Fosfodiesteraz
PGK1	Fosfogliseratkinaz1
PSA.....	Prostat Spesifik Antijen
SKB	Sistolik Kan Basıncı
USG.....	Ultrasonografi

GİRİŞ ve AMAÇ

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçların kan basıncı düşürücü etkilerinin yanı sıra metabolizma üzerine etkilerinin de tedavide göz önüne alınmasının önemi bilinmektedir. Genel olarak alfa reseptör antagonistleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin lipid profili ve insülin direnci üzerinde olumlu etkilerinin olduğu veya en azından olumsuz etkilerinin olmadığı, kalsiyum antagonistlerinin metabolik olarak inert oldukları, diüretik ve betablokerlerin ise insülin duyarlılığını azalttıkları ve dislipidemiye kötüleştirdikleri gösterilmiştir [1-4].

Alfa reseptör antagonistleri selektif ve non-selektif olarak 2 gruba ayrılmaktadır. Non-selektif alfa reseptör antagonistleri (örn.fenoksibenzamin, fentolamin) kan basıncını düşürmede etkilidir ancak taşikardi ve hızlı tolerans gibi yan etkiler nedeniyle artık hipertansif tedavide kullanılmamaktadır. Selektif alfa reseptör antagonistlerinin ise; alfa 1 reseptörüne yüksek seçiciliği, alfa 2 reseptörüne olan düşük afinitesi ve az miktardaki yan etki profiliyle antihipertansif tedavide pratikte kullanımı mevcuttur. Günümüzde selektif alfa blokerleri antihipertansif tedaviden daha ziyade üroloji kliniklerinde benign prostat hiperplazisi ve üriner semptomların tedavisi amacıyla kullanılmaktadır.

Son dönemde yapılan çalışmalarda selektif alfa blokerlerden; doksazosin, alfuzosin, terazosin, ve prazosinin glikolitik yoldaki adenosin trifosfat (ATP) üretimi yapan ilk enzime bağlanarak ATP üretimini artırdığı, grubun diğer üyesi tamsulosinin ise bu enzime bağlanmayarak diğer grup üyelerinden farklı etkilerinin olduğu, bu nedenle tamsulosinin diğer grup üyelerinden yüzde 30 daha fazla parkinson gelişimine sebep olduğu bildirilmiştir [5].

Selektif alfa blokerlerden doksazosin, prazosin ve terazosinin glukoz metabolizması ve lipid profili üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Tamsulosinle ilgili literatürde aydınlatıcı sınırlı sayıda çalışma mevcut olup vaka serileri, hayvan çalışmaları ve randomize olmayan klinik çalışmalarda glukoz metabolizması üzerine olumsuz etkileri bildirilmiştir [6-9].

Bu çalışmada alfa blokerlerin bilinen olumlu metabolik etkilerinin grup etkisi mi yoksa molekül etkisi mi olduğunun araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla tamsulosinin metabolik parametreler üzerine olan etkisi bir başka alfa1-adrenerjik reseptör antagonisti olan doksazosin ile karşılaştırılmıştır.



GENEL BİLGİLER

2.1 ADRENERJİK SİSTEM

Otonom sinir sistemi sempatik (adrenerjik) sistem ve parasempatik (kolinerjik) sistem olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Adrenerjik reseptörler α_1 , α_2 , β_1 , β_2 reseptörlerden oluşmaktadır.

α_1 reseptörler; düz kaslarda bulunmakta olup uyarıldıklarında, vazokonstrüksiyonla kan basıncında artışa, midriyazise ve sfinkterlerde kontraksiyona neden olurlar.

α_2 reseptörler; uyarıldıklarında arteriollerde vazokonstrüksiyon yaparak kan basıncını artırırken insülin salgısını azaltmakta, merkezi sinir sisteminde inhibisyona neden olarak sedasyon, analjezi ve anestezi etkisi oluşturmaktadırlar.

β_1 reseptörler; kalpte bulunmakta olup uyarıldıklarında kronotropik, inotropik ve dromotropik etki göstermektedirler.

β_2 reseptörler; düz kaslarda bulunmakta olup uyarıldıklarında bronkodilatasyona, vazodilatasyona, bağırsaklarda ve uterusu gevşemeye neden olurlar.

β_3 reseptörler; lipolizi uyarırlar.

α_1 ve α_2 reseptörler de kendi aralarında dört alt gruba ayrılır. Bunlar A-D arasında isimlendirilirler. 1a alt tipi en çok karaciğer, kalp, beyincik ve beyin korteksinde; 1b alt tipi, dalak, böbrek ve fetal beyinde; 1d alt tipi ise en çok beyin korteksinde ve aortada eksprese edilmektedir [10].

2.2 ALFA ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLER

Alfa blokerlerin başlıca etkisi vasküler düz kaslardaki sempatik tonusu azaltarak kan basıncını düşürmek ve periferik vasküler direnci azaltmaktır. Kan basıncındaki düşüş refleks taşikardiye neden olabilmektedir. Antihipertansif etkilerinden dolayı alt üriner sistem semptomları ve hipertansiyonu (HT) olan hastalarda monoterapi olarak, refraktör HT olan hastalarda ek ajan olarak kullanılabilir. Alfa blokerler başlangıç antihipertansif olarak önerilmemektedir. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) çalışmasında kontrol grubu olan diüretik kullananlara göre konjestif kalp yetmezliği riskini artırdığı gösterilmiştir [11, 12].

Alfa reseptör blokerleri reseptör seçiciliklerine göre non selektif alfa blokerler (fenoksibenzamin ve fentolamin) ve selektif alfa blokerler (doksazosin, pirazosin, tamsulosin ve terazosin) olarak ayrılmaktadır.

2.2.1 Fenoksibenzamin

Geri dönüşümsüz, uzun etkili (yaklaşık 24 saat) non selektif alfa reseptör blokeridir [13]. Fenoksibenzamin başlıca feokromasitoma tedavisinde kullanılmaktadır. Preoperatif ve intraoperatif süreçte kan basıncı ve aritmi kontrolünde oldukça başarılıdır ancak uzun etkili olması nedeniyle post-operatif dönemde adrenerjik etkisinin geri dönüşü uzun sürebilmektedir. Fenoksibenzamin ayrıca raynoud hastalığında da kullanılabilir [14].

Fenoksibenzaminin başlıca yan etkileri; postural hipotansiyon, refleks taşikardi, burun tıkanıklığı, retrograd ejakülasyon, bulantı, kusma ve belirgin yorgunluk olarak sayılabilir [15]. Selektif alfa blokerlere göre yan etkisi daha fazla olduğundan günümüzde kısıtlı olarak seçilmiş vakalarda kullanılmaktadır.

2.2.2 Fentolamin

Fenoksibenzamin gibi non-selektif alfa bloker olan fentolamin, fenoksibenzamininden farklı olarak alfa 1 ve alfa 2 reseptörlerini geri dönüşümlü olarak inhibe etmektedir. Etki süresi daha kısadır (4 saat) [16].

Fenoksibenzaminle benzer endikasyonlarda tedavi ajanı olarak kullanılan fentolamin, erektil disfonksiyon tedavisinde intrakavernöz olarak uygulanabilmektedir [17]. Fentolaminin de fenoksibenzamin gibi postural hipotansiyon yapabildiği bilinmektedir. Ayrıca kardiyak aritmilere ve miyokard infarktüsüne sebep olabileceğine dair yayınlar da mevcuttur [18].

2.2.3 Doksazosin

Doksazosin tıpkı terazosin ve prazosin gibi $\alpha 1A$ - $\alpha 1B$ - $\alpha 1D$ adrenerjik reseptörlerini seçici geri dönüşümlü inhibe eden alfa blokerdir [19]. 1. kuşak selektif alfa blokerler (prazosin, alfuzosin) daha kısa etkiliyken sonrasında geliştirilen 2. kuşak alfa blokerler (doksazosin, terazosin, tamsulosin, silodosin) daha uzun etkili olup günde tek doz kullanıma uygundur. Selektif alfa blokerler kalp üzerinde anlamlı bir inotropik veya kronotropik etki oluşturmazlar. Kan basıncı üzerine olan etkileri vasküler sempatik tonusu engelleyerek sistemik periferik direnci azaltmaları nedeniyle [20]. Selektif alfa blokerler genel olarak vücuttan idrarla atılmasına karşın, doksazosinin metabolitleri farklı olarak feçesle atılmaktadır [21]. Selektif alfa blokerler içinde en uzun etkili olan doksazosin en kısa etkili olan ise prazosindir. Terazosin ve doksazosinin hipotansiyon yapma riski diğer selektif alfa blokerlere göre (tamsulosin, silodosin, alfuzosin) daha fazla olduğundan bu iki ilacın akşam yatmadan önce alınması ve kademeli doz artırımı gerekmektedir [22-24]. Doksazosini diğer grup üyelerinden ayıran bir diğer özelliği de uzun kullanımda tolerans gelişmemesidir [25].

2.2.4 Tamsulosin

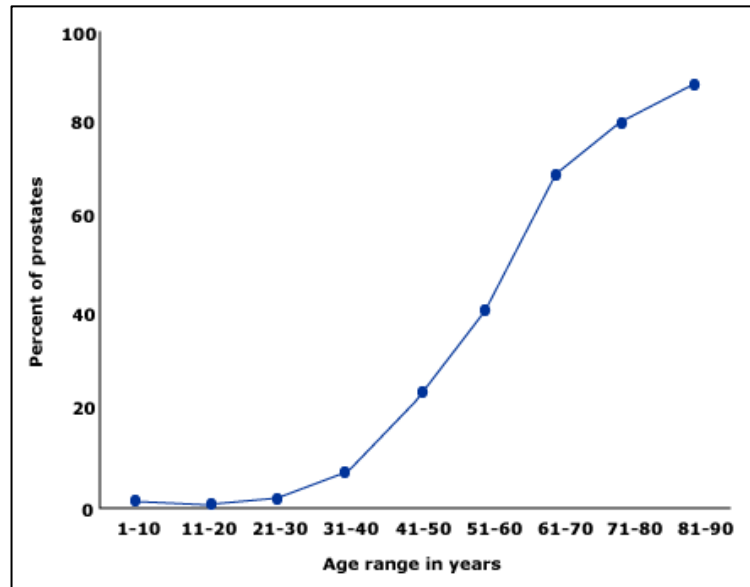
Tamsulosin selektif geri dönüşümlü adrenerjik reseptörleri inhibe etmekle birlikte grubun diğer üyelerinden (terazosin, doksazosin, alfuzosin ve prazosin) farklı olarak, $\alpha 1$ reseptörün bazı alt tiplerine daha seçici ($\alpha 1A$ ve daha düşük oranda $\alpha 1D$) davranmaktadır [26, 27]. Daha önce yapılan bir çalışmada tamsulosinin farklı organlardaki aynı reseptörler üzerine 12 kat daha fazla selektivitesinin olduğu ortaya konmuştur [28].

2.3 BENİNG PROSTAT HİPERPLAZİSİ

Benign prostat hiperplazisi (BPH), erkeklerde yaş arttıkça görülme sıklığı artan, yaşam kalitesini ve günlük yaşamsal aktiviteleri bozan bir hastalıktır [29]. BPH, prostatın transizyonel zon bölümündeki glandüler ve stromal epitel hücrelerinin sayıca artışı nedeniyle oluşmaktadır. Erkeklerin bazılarında BPH, benign prostat büyümesine neden olmaktadır. Bu büyüme öncelikle benign prostat obstrüksiyonuna daha sonra ise mesane çıkımı tıkanıklıklarına neden olmaktadır. İzole BPH tedavi gerektirmezken, sıklıkla alt üriner semptomlarla birliktelik gösteren benign prostat obstrüksiyonu ve mesane çıkımı tıkanıklıkları tedavi gereksinimi oluşturmaktadır.

2.3.1 Epidemiyoloji

BPH'nin erkeklerde görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır [30]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2000 yılında yapılan bir çalışmada, 60-69 yaş aralığındaki erkeklerin %70'inde, 70 yaş ve üzeri erkeklerin %80'inde BPH saptanmış [29]. 10 ayrı çalışmanın meta-analizinin yapıldığı bir başka çalışmada, 1075 otopsi olgusunda doku tanısı olarak tespit edilen BPH sıklığı 31-40 yaş arası erkeklerde %8, 51-60 yaş arası %40-50, 80 yaş üstü erkeklerde %80 olarak tespit edilmiştir(Şekil 1) [31].



Şekil 2.1: Yaş-BPH Sıklığı

2.3.1.1 Değiştirilemez Risk Faktörleri

Irk: ABD’de 2840 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada orta ve ileri alt üriner sistem semptomları, siyahi erkeklerde beyaz erkeklere göre daha sık rastlanmıştır [32].

Genetik yatkınlık: ABD’de 40-70 yaş arası 2119 erkekte yapılan bir çalışmada %21 oranında ailede BPH öyküsü olduğu görülmüş [33].

Hormon seviyeleri: Physician healthy study katılımcıları arasında yapılan bir çalışmada, 320 erkekte alınan hormon düzeyleriyle, 9 yıl sonraki BPH nedenli cerrahi gereksinim karşılaştırılmış ve BPH gelişen erkeklerde testosteron ve dihidrotestosteronun daha yüksek olmadığı görülmüştür [34]. Östrojenin rolü ise belirsizdir.

Ailede kanser öyküsü: Ailede mesane kanseri öyküsünün olması BPH gelişme riskini artırırken, ailede prostat kanseri öyküsü BPH açısından etkisizdir [35].

2.3.1.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Metabolik faktörler: Yapılan bir çok çalışmada, metabolik sendrom ve komponentlerinin (obezite, diyabet (DM), hipertansiyon, hiperlipidemi) BPH gelişim riskini artırdığı görülmüştür [36-38]. Bunun patofizyolojisi tam olarak bilinmese de hiperinsülinemi veya yağ dokusundaki testosteron aromatzasyonu ile ilişkili olabileceğine dair yayınlar mevcuttur [37].

İçecek tüketimi: Yapılan çalışmalarda, kafein ve kahve tüketimiyle BPH gelişimi doğru orantılıken, portakal, mandalina gibi narenciye meyvelerin içeceklerinin tüketimiyle BPH gelişiminin ters orantılı olduğu gösterilmiştir [39].

Fiziksel aktivite: Düşük fiziksel aktivitenin BPH gelişim sıklığını 2-3 kat artırdığı gösterilmiştir [40].

Alkol tüketimi: Alkolün prostat kanseri riskini artırmadığı, aşırı tüketiminin androjen düzeylerini baskılayarak BPH gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir [41].

Diyet: ABD’de 1466 hasta üzerine yapılan çalışmada, karotenoid ve A vitamini alımının alt üriner sistem semptomları gelişimini azalttığı, C vitamini alımının ise artırdığı gösterilmiştir [42].

2.3.2 Patofizyoloji

BPH’nin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamasa da multifaktöryel olduğu bilinmektedir [43]. Ergenlik öncesi dönemde benign prostat hiperplazinin olmaması androjenlerin bu süreçteki önemini göstermektedir. Androjenlerin bu husustaki temel mekanizması; prostat hücrelerinin çoğalmasını ve apoptozislerinin de inhibisyonunu uyarmaktır [44]. Yapılan çalışmalarda, androjen yoksunluğunda prostat dokusunun hacim kaybına uğradığı gösterilmiştir [45]. Hem obezite ilişkili inflamasyon hem de kronik veya otoinflamatuvar süreçlerdeki inflamasyonun BPH gelişiminde önemli rolü olduğu gösterilmiştir [46-48]. Yapılan bir çalışmada; serum c-reaktif protein (CRP) düzeyleriyle hem erkeklerin hem kadınların alt üriner sistem semptomlarının korele olduğu gösterilmiştir [49].

2.3.3 Klinik Bulgular

BPH asemptomatik olabilmektedir. Klinik muayenede veya radyolojik görüntülemelerde prostat büyüklüğünün saptanması her zaman semptom olacağı anlamına gelmemektedir. Semptomatik hastalarda kesik kesik, ıkınarak ve ağırlı işeme, işemeye başlarken bekleme, mesanede boşalmama hissi, sonunda damlama gibi çıkış yolu darlığına bağlı semptomlar ile beraber pollakiüri, noktüri ve inkontinans gibi depolama kusuruna bağlı semptomlar görülebilmektedir [50].

Depolama semptomları genelde işeme semptomlarından daha rahatsız edicidir. Semptomlar hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirilir. BPH’ya bağlı alt üriner sistem semptomları yaşla birlikte tedrici olarak artarken çok az hastada semptomlar kendiliğinden geçebilmektedir [40, 51-54].

2.3.4 Tanı

BPH tanısı anamnez, muayene ve alt üriner sistem semptomların varlığı ile konulmaktadır. Fizik muayenede hastanın nörolojik muayenesi (nörojenik mesaneye neden olabilecek nörolojik hastalıkları tarama açısından), batın

muayenesi, rektal ve genitoüriner muayenesi yapılmalıdır. Prostat; ceviz büyüklüğünde, 7-16 gram ağırlığında (ortalama 11gr) ve yumuşaktır. BPH'si olan hastalarda rektumdan yapılan fizik muayenede dokunmakla hassas olmayan, büyümüş prostat ele gelmektedir. Prostat boyutuyla semptom derecesi arasında doğrudan bir ilişki bulunmamaktadır.

Laboratuar bulguları, tanıya destek vermektedir. Alt üriner sistem semptomları olan hastalarda öncelikle tam idrar tetkiki istenmektedir. BPH'de serumda prostat spesifik antijen (PSA) testinde artış görülebilir ancak tanı koydurucu değildir. BPH düşünülen hastalarda, retansiyonu değerlendirmek için işeme sonrası rezidüel hacme bakılmaktadır. Birkaç farklı yolla ölçüm imkanı mevcut olup, pratikte genellikle ultrasonografi (USG) kullanılmaktadır [55, 56]. Seçilmiş hasta gruplarında transrektal USG, Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans (MR), üretrosistoskopi ve üroflowmetri tanı ve takipte kullanılabilmektedir.

Tanı için prostat biyopsisi ve patolojik inceleme gerekli değildir. Prostat biyopsisi malignite şüphesi olan vakalarda (rektal muayenede prostatın asimetrik ve/veya nodüler oluşu, yüksek veya yükselen PSA düzeyleri) yapılmaktadır.

2.3.5 Komplikasyonlar

Tedavi edilmeyen BPH olgularında akut dönemde idrar retansiyonu; kronik dönemde ise üriner sistem enfeksiyonları, mesane taş ve divertikülleri, böbrek parankim hasarı gelişmektedir. BPH ile prostat kanseri arasında bir ilişki veya yatkınlık olmadığı çalışmalarda gösterilmiştir [57]. BPH, prostatın santral veya transizyonel zonundan gelişirken, prostat kanseri prostat bezinin periferik kısmından gelişmektedir.

2.4 BPH TEDAVİSİNDE ALFA ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİN YERİ

BPH tedavisinde ilk basamak, hastayı yaşam tarzı değişiklikleri hususunda bilgilendirmek ve takibini yapmaktır. Başlıca yaşam tarzı değişiklikleri; uykudan önce veya seyahat öncesi kısıtlı sıvı alımı, kiloluysa zayıflama, kabız kalmama, yoğun baharatlı gıdalardan kaçınma, kafein ve alkol

alımının sınırlandırılması, sedanter yaşamdan kaçınma, idrar sıkışıklığında kegel egzersizleri olarak sayılabilir [58].

Yaşam tarzı değişikliklerinden etkin fayda görmeyen hastalarda medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri uygulanabilir. Seçilmiş hasta grupları dışında öncelikle medikal tedavi uygulanmaktadır.

Medikal tedavi hastanın tıbbi öyküsü (eşlik eden aşırı aktif mesanesinin olması, prostat boyutu, serum PSA düzeyleri, hastanın diğer kullanmış olduğu ilaçlarla olası etkileşimi vb.) göz önünde bulundurularak, tedavi seçeneklerinin olası yan etki ve faydaları hasta ile konuşularak belirlenmelidir.

BPH sıklıkla ileri yaş grubunda görüldüğü için hastaların komorbidite ve çoklu ilaç kullanımları olabilir. Medikal tedaviye başlamadan önce hastalık ve ilaç öyküsü sorgulanmalı, alt üriner sistem semptomlarını artıran ilaçlar (diüretikler, antikolinerjikler vb) ve ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olunmalıdır.

Medikal tedaviye genellikle alfa adrenerjik reseptör blokerler ile başlanılmaktadır. BPH'de görülen stromal glandüler hiperplaziye, prostat düz kasında bulunan alfa 1 adrenerjik reseptörlerin sayıca artması sebep olmaktadır [59]. Alfa reseptör bloker günler içinde etki ederek hem mesane boynundaki hem de prostat üretrasındaki düz kasları gevşetmektedir. Non-selektif alfa blokerler alt üriner sistem semptomlarının giderilmesinde etkilidir fakat yan etki profili selektif alfa blokerlere göre çok daha fazladır [60]. İlk geliştirilen selektif alfa blokerler (prazosin, alfuzosin) günde iki doz almayı gerektirirken ikinci nesil alfa blokerler uzun etki süresi sayesinde günde tek doz kullanılabilmektedir (terazosin, doksazosin, tamsulosin, silodosin, uzun salımlı alfuzosin vb.).

2.5 ALFA RESEPTÖR BLOKERLERİN YAN ETKİLERİ

En sık görülen yan etkiler baş dönmesi (%5-15) ve rinittir (%12) [61]. Selektif alfa blokerlerde non-selektiflere göre sistemik yan etki profili daha az olmakla birlikte retrograd ejakülasyon veya anejakülasyon sıklığı ise daha yüksektir. Hipotansiyon da olası önemli bir yan etkidir. Alfa reseptör

bloker ilaç grubu başlanan hastaların kan basınçları yakından takip edilmelidir.

Selektif alfa blokerler grubundaki ilaçlardan terazosin ve doksazosin; tamsulosin, alfuzosin ve silodosine göre daha fazla hipotansiyona neden olmaktadır [22-24].

Doksazosin veya terazosin tedavisi başlanan hastalarda ortostatik hipotansiyon ve baş dönmesini azaltmak için ilacın gece yatmadan önce alınması ve düşük dozlarda başlanıp birkaç hafta içinde dozun tedrici artırılması önerilmektedir. Bu ilaçların hipotansif etkileri, fosfodiesteraz tip 5 (PDE) inhibitörleri (sildenafil, vardenafil) kullanan hastalarda derinleşebilmektedir. Tamsulosinle yapılan bir çalışmada ise sildenafil ile birlikte kullanımında hipotansiyon etkilerinde kötüleşme olmadığı gösterilmiştir [62].

Alfa reseptör blokerler özellikle de tamsulosin intraoperatif disket iris sendromuna (IFIS) neden olabilmektedir. IFIS, katarakt cerrahisi ile ilgili olup; intraoküler sıvı akımlarına tepki olarak dalgalanan sarkık bir iris, bu sarkık irisin ameliyat sırasında katarakt ekstraksiyonu alanına doğru sarkma eğilimi ve bunu önlemek için standart prosedürlere rağmen ilerleyici intraoperatif göz bebeği daralması ile karakterizedir [63].

IFIS, katarakt ameliyatı sırasında iris yaralanmasına ve arka kapsül yırtılmasına neden olabilmektedir [64]. IFIS'e postsinaptik sinir uçlarına bağlanan alfa reseptör blokerlerinin iris dilatör kasını gevşetmesinin neden olduğu düşünülmektedir [65].

Katarakt cerrahisi planlanan erkek hastalarda, alfa bloker başlangıcını cerrahi sonrasına ertelemek gerekir. Ancak katarakt cerrahisi planlanan hasta alfa bloker kullanımı mevcutsa kesilmesine dair herhangi bir öneri yoktur. Son dönemde yapılan çalışmalarda selektif alfa blokerlerden doksazosin, alfuzosin, terazosin ve prazosinin glikolitik yoldaki ATP üretimi yapan ilk enzime bağlanarak ATP üretimini artırdığı, grubun diğer üyesi tamsulosinin ise bu enzime bağlanmadığı, bu farklılık nedeni ile tamsulosinin diğer grup üyelerinden yüzde 30 daha fazla parkinson gelişimine sebep olduğu bildirilmiştir [5].

2.6 ETKİNLİK

Alfuzosin, terazosin, doksazosin, tamsulosin ve silodosin ile yapılan çalışmalarda (birkaçı doğrudan karşılaştırma çalışmaları); bu ajanların tamamı semptomları ve akışı iyileştirmede plaseboya göre üstün ve kendi aralarında benzer etkinliğe sahip görünmektedir [66-70].

Silodosin gibi yeni alfa reseptör blokerlerin eski selektif alfa blokerlere göre, daha yüksek cinsel yan etki profiline (boşalma değişiklikleri) sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcut [67, 70].

2010 yılında yapılan bir meta analizde; BPH ve alt üriner sistem semptomlarının kısa ve uzun dönem tedavisinde alfa blokerlerin 5-alfa redüktaz inhibitörlerinden daha etkili oldukları gösterilmiştir [71].

2.7 ALFA BLOKERLERİN METABOLİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ

Antihipertansif ajanların metabolik parametreler üzerine etkisiyle ilgili 65.000 hastayı içeren 474 randomize ve non-randomize çalışmanın meta-analizinde alfa blokerlerin total kolesterolü, LDL'yi, trigliseridi düşürdüğü, high density lipoproteini (HDL) yükselttiği ve HDL düzeyindeki artışın yaşlı kişilerde daha düşük olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada bazal trigliserid ve kolesterol düzeyi daha yüksek olan kişilerde alfa blokerlerin olumlu etkilerinin daha fazla olduğu gösterilmiş [72].

Doksazosin başlanan 851 hipertansif hastada 16 hafta boyunca yapılan The Hypertension and Lipid Trial (HALT) çalışmasında doksazosin'in etkililiği ve güvenilirliği araştırılmış olup, doksazosinin total kolesterolü, LDL'yi ve trigliserid düzeylerini düşürdüğü, HDL düzeyini değiştirmediği, koroner risk faktörlerini geriletmediği ve koroner hastalığı azalttığı gösterilmiştir [73].

Non-selektif alfa blokerler, alfa-2 reseptörüne yapacakları blokaj nedeniyle plazma serum epinefrin düzeylerinde küçük artışlara neden olmaktadır. Bu da hem glikojenolizin hem de glukoneogenezin uyarılmasına sebebiyet vererek hiperglisemiye artırmaktadır [74]. Diğer taraftan selektif alfa

blokerlerin ise lipit ve glukoz metabolizması üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir [75].

Yeni tanı konan 10 hipertansif hastaya 6 aylık doksazosin tedavisi uygulanan bir çalışmada, tedavi sonrası plazma insülin düzeylerinde, kan glukozunda, LDL ve total kolesterol düzeylerinde anlamlı düşüş olduğu, insülin duyarlılık indeksi olarak da bilinen glikoz insülin oranının ise arttığı gösterilmiştir [76]. Glukoz metabolizması üzerine olumlu etkilerini endotelial vazomotor fonksiyonu düzeltmesi ve anormal arteriyolar yapıyı tersine çevirmesi ve periferik insülin duyarlılığını artırması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [77].

Alfa blokerlerin LDL reseptöründen bağımsız olarak kolesterol sentezi üzerine doğrudan inhibe edici etkisi olabilmektedir. Bu inhibisyon nedeniyle hücrelerde kompensasyon mekanizmasıyla LDL reseptörleri up-regüle olmakta, hücreye giren lipoprotein kolesterol miktarı artmakta ve serumdaki LDL düzeyi düşmektedir [78]. Tavşanlar üzerine yapılan bir deneysel çalışmada, serum kolesterol, glukoz, trigliserit, serbest yağ asidi ve keton düzeyi değişmediği halde doksazosinin aortta, aterosklerotik plak ve kolesterol birikimini engellediği görülmüştür [79].

Hipertansif ve tip 2 diyabeti olan 30 hasta ile yapılan bir çalışmada, 12 hafta boyunca hastaların bir kısmına anjiyotensin converting enzim inhibitörü (ACE-İ), bir kısmına kalsiyum kanal blokeri, 10 hastaya da doksazosin verilerek glukoz ve lipit metabolizması üzerine olan etkileri araştırılmış. Çalışma sonucunda doksazosin alan grupta plazma insülin cevabında değişiklik olmadan, plazma glukoz, serbest yağ asidi ve trigliserid düzeyinde düşme görülürken insülin duyarlılığında ve HDL düzeyinde artış gösterilmiş [4].

Tamsulosinle ilgili literatürde aydınlatıcı sınırlı sayıda çalışma mevcut olup vaka serileri, hayvan çalışmaları ve randomize olmayan klinik çalışmalarda glukoz metabolizması üzerine olumsuz etkileri bildirilmiştir.

Hollanda farmakovijilans merkezine tamsulosin nedenli bildirilen 3 vakada insülin kullanan diyabet hastalarında ilaç başlanması sonrası hiperglisemi geliştiği, ilacın kesilmesiyle kan şekerlerinin normal düzeylere gerilediği raporlanmış. Diyabet hastalarında glukoz uptake'inde alfa reseptörün

uyarılması insüliniden bağımsız yolaklardan biri olduğu için blokajında plazmada kan şekerini artırdığı düşünülmüş [6].

40 wistar sıçanına 6 hafta boyunca tamsulosin verilen bir çalışmada; 6 haftalık süreçte ve ilaç kesildikten sonraki 2 haftada (toplam 8 hafta) tamsulosinin oral glukoz tolerans testindeki etkilerine bakılmış, glukoz toleransını bozduğu ve hiperglisemiye neden olduğu gösterilmiş [7].

Öglisemik sıçanlarda tamsulosinin kan glukoz seviyeleri üzerindeki etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada; tamsulosinin kan şekeri seviyesini önemli ölçüde artırdığı, diyabetik sıçanlarda ise kan şekeri seviyesinde bir değişikliğe sebep olmadığı, hatta glibenklamid verilen farelerde ilacın kan şekerini düşürücü etkisinin tamsulosin tarafından geriletildiği gösterilmiş [8]. Nijerya'da 30 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastalarda tamsulosin kullanımının hiperinsülinemiye yol açtığı gösterilmiştir [9].

GEREÇ ve YÖNTEM

Prospektif, gözlemsel, klinik çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Göztepe Şehir Hastanesi Üroloji polikliniklerine 15.03.2021-01.09.2021 tarihleri arasında başvuran, üroloji doktoru tarafından BPH veya alt idrar yolu semptomları için tamsulosin veya doksazosin tedavileri başlanmış olan, 40 yaş ve üzeri erkek hastalar dahil edildi. Çalışma öncesi Hastane Yerel Etik Kurulu onayı (Tarih; 10.03.2021, No:2021/0199) ve katılımcıların yazılı onamı alındı. Çalışma süresince Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uyuldu.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

- 40 yaş üstü olması
- Araştırmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunması
- İlk kez tamsulosin veya doksazosin tedavisi başlanmış olması

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri;

- Son 3 ay içinde antihipertansif, antidiyabetik veya lipid düşürücü tedavi veya metabolik parametreler üzerine etkili tedavi alanlar (beta bloker, diüretik vb.)
- Metabolizma üzerinde etkisi olduğu bilinen durumlar (hipo-hipertiroidi, son 3 ay içinde yaşam tarzı değişikliği, immünosupressif tedavi, ileri evre böbrek yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu (Alanin transaminaz (ALT) > normal üst sınır X 3), konjestif kalp yetersizliği, kanser, asit veya karında kitle varlığı, son 3 ayda akut olay geçirilmiş olması (kardiyovasküler, nörojenik ve inflamatuvar)

Çalışma tasarımı: Üroloji uzmanı tarafından tamsulosin (0.4 mg/gün peroral (p.o)) veya doksazosin (4 veya 8 mg/gün p.o.) reçetelenmiş olan hastalardan; çalışmaya alınma kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmaya onay verenlerin, tedavi öncesi demografik verileri, sigara ve alkol alışkanlıkları, komorbiditeleri kayıt edildi, ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Tedavi öncesi ve 12 hafta sonrası kan basıncı, boy, kilo ve bel çevreleri ölçüldü, dosyasında mevcut olan biyokimyasal verileri (açlık kan şekeri (AKŞ), kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, insülin, HbA1c, HOMA-IR) kayıt edildi. Tamsulosin ve doksazosin grupları çalışma öncesi ve 12. hafta sonundaki antropometrik ve biyokimyasal özelliklerindeki değişimlerine göre karşılaştırıldı.

Antropometrik ölçümler: Vücut ağırlığı, bel çevresi ve boy standart ölçüm aletleri ile aynı kişi tarafından ölçüldü. Kan basıncı en az 10 dakika istirahat sonrası ve oturur pozisyonda, iki koldan uygun civalı tansiyon aleti ile Korotkoff Faz I ve Faz V sesleri baz alınarak ölçüldü. Kan basıncı yüksek olan koldan ikinci ölçüm yapıldı. İki ölçüm arasında en az 3 dakika olacak şekilde sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları alındı. Bel çevresi hasta ayakta iken, spina iliaca anterior superior ve alt kosta arasından geçen düzlemde belin en dar yerinden ve hafif ekspiryum yaptırılarak ölçüldü. Beden kütle indeksi (BKİ) hastanın kilogram cinsinden ağırlığının metre cinsinden boyunun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplandı. Metabolik sendrom (MetS) tanısında Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından önerilen kriterler kullanıldı [bel çevresi > 94 cm (erkek) veya > 80 cm (kadın) ve aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı: kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg (veya antihipertansif ilaç kullanımı); açlık plazma glukoza ≥ 100 mg/dl (veya antidiyabetik ilaç kullanımı); açlık trigliserit ≥ 150 mg/dl veya hipertrigliseridemi için ilaç kullanımı; HDL kolesterol < 40 mg/dl (erkek) veya < 50 mg/dl (kadın) veya düşük HDL düzeyi nedeniyle ilaç kullanımı] [80].

Biyokimyasal ölçümler: Açlık glukoza heksokinaz metodu, kreatinin kinetik Jaffe metodu, Aspartat transaminaz (AST) ve ALT enzimatik (P-5'-P olmadan, Nikotinamid Adenin Dinükleotit (NADH)) metod, üre üreaz metodu ile Abbott Architect C8000 cihazı ile ölçüldü. Sodyum ve potasyum seyreltilmiş iyon seçici elektrot (İndirekt) metod ile Abbott Architect C8000

cihazı ile ölçüldü. Ürik asit, ürikaz metodu ile Roche cobas system (6000) enzimatik kolorimetrik test ile ölçüldü. İnsülin, elektrokemilüminesans (ECLIA) metodu ile Roche Cobas e 801 system cihazı ile ölçüldü. Total kolesterol enzimatik (kolesterol esteraz, kolesterol oksidaz) metot, HDL kolesterol hızlandırıcı seçici deterjan ve enzimatik (kolesterol esteraz) metot, LDL kolesterol seçici deterjan ve enzimatik metot, trigliserid gliserol fosfat oksidaz metodu ile Abbott Architect c16000 (Abbott Laboratuvarları, Abbott Park, IL, ABD) otoanalizöründe CVleri % 5'in altında olacak şekilde ölçüldü. HbA1c iyon değiştirici High Performance Liquid Chromatography (HPLC) yöntemiyle Tosoh HLC-723 G8 Glikohemoglobin Analizöründe (Tosoh Corporation, Tokyo, Japan) %0.3'lük CV ile çalışıldı. İnsülin duyarlılığı HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment İnsülin Resistance) modeli kullanılarak belirlendi [81].

İstatistiksel analizler: NCSS (Number Cruncher Statistical System) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınıandı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student-t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Bağımlı gruplar t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon signed-ranks test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test ve Fisher-Freeman-Halton test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 60 erkek hasta (ortalama yaş: 58.85±8.88 yıl) alındı, tamsulosin ve doksazosin grupları 30'ar hastadan oluştu. Grupların başlangıç demografik, alışkanlık ve komorbidite özellikleri tablo 1'de verilmiştir. Gruplar arası yaş, sigara ve alkol alışkanlıkları ve komorbidite özellikleri anlamlı farklılık göstermedi (tümü için $p>0.05$).

Tablo 4.1: Tedavi Şekline Göre Olguların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

		Tedavi		Toplam	P
		Tamsulosin	Doksazosin		
Yaş	Ort±Ss	59.20±8.97	58.50±8.93	58.85±8.88	^a 0.763
	Medyan (Min-Maks)	60 (40-84)	59 (41-81)	59.5 (40-84)	
Sigara	Kullanıyor	7 (23.3)	5 (16.7)	12 (2.,0)	^b 0.639
	Kullanmıyor	16 (53.3)	15 (50.0)	31 (51.7)	
	Bırakmış	7 (23.3)	10 (33.3)	17 (28.3)	
Alkol	Kullanıyor	1 (3.3)	4 (13.3)	5 (8.3)	^c 0.206
	Kullanmıyor	27 (90.0)	26 (86.7)	53 (88.3)	
	Bırakmış	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (3.3)	
HT	Var	7 (23.3)	6 (20.0)	13 (21.7)	^b 0.754
	Yok	23 (76.7)	24 (80.0)	47 (78.3)	
DM	Var	3 (10.0)	6 (20.0)	9 (15.0)	^d 0.472
	Yok	27 (90.0)	24 (80.0)	51 (85.0)	
Dislipidemi	Var	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	^d 1.000
	Yok	29 (96.7)	30 (100.0)	59 (98.3)	
Metabolik sendrom	Var	15 (50.0)	14 (46.7)	29 (48.3)	^b 0.796
	Yok	15 (50.0)	16 (53.3)	31 (51.7)	

^aStudent-t Test

^bPearson Chi-Square Test

^cFisher Freeman Halton Test

^dFisher's Exact Test

Grupların tedavi öncesi ve sonrası antropometrik parametreler üzerine etkilerinin karşılaştırılması tablo 2 ve şekil 1’de verilmiştir. Doksazosin grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları tedavi öncesine göre anlamlı düştü (sırasıyla 145.27±17.93 mmHg’den 134.1±14.07 mmHg’ye, p=0.002 ve 92.77±12.53 mmHg’den 84.23±11.38 mmHg’ye, p=0.001). Gruplar arası karşılaştırmada doksazosinin sistolik kan basıncını tamsulosine göre anlamlı düşürdüğü görüldü (%-6.68±13.08’ye karşılık %0.53±11.02, p=0.025).

Tablo 4.2: Grupların Tedavi Öncesi ve Sonrası Antropometrik Parametreler Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

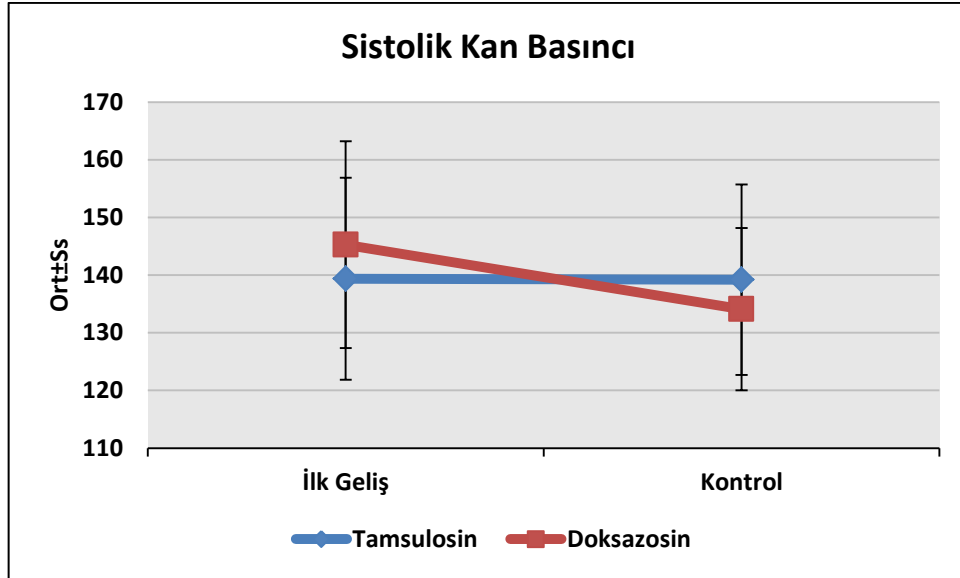
		Tedavi		Toplam	p
		Tamsulosin	Doksazosin		
SKB başlangıç	Ort±Ss	139.37±17.54	145.27±17.93	142.32±17.84	^a 0.203
	Medyan (Min-Maks)	139 (119-190)	148 (109-181)	141 (109-190)	
SKB kontrol	Ort±Ss	139.2±16.51	134.1±14.07	136.65±15.42	^a 0.203
	Medyan (Min-Maks)	136.5 (108-177)	138 (110-165)	138 (108-177)	
Değişim (%)		0.53±11.02	-6.68±13.08		^a 0.025*
p		^e 0.954	^e 0.002**		
DKB başlangıç	Ort±Ss	89.03±13.29	92.77±12.53	90.9±12.94	^a 0.268
	Medyan (Min-Maks)	90 (69-120)	94.5 (65-115)	91 (65-120)	
DKB kontrol	Ort±Ss	85.6±8.62	84.23±11.38	84.92±10.03	^a 0.602
	Medyan (Min-Maks)	86.5 (61-100)	84.5 (57-109)	85.5 (57-109)	
Değişim (%)		-2.12±15.63	-8.22±13.26		^a 0.108
p		^e 0.188	^e 0.001**		
Bel çevresi başlangıç	Ort±Ss	97.93±12.13	97.83±8.67	97.88±10.45	^a 0.971
	Medyan (Min-Maks)	96 (68-125)	97.5 (75-119)	97 (68-125)	
Bel Çevresi kontrol	Ort±Ss	97.27±12.27	97.6±8.56	97.43±10.49	^a 0.903
	Medyan (Min-Maks)	96 (68-123)	97 (75-117)	96.5 (68-123)	
Değişim (%)		-0.71±1.62	-0.22±1.68		^f 0.815
p		^e 0.019*	^e 0.434		
Kilo başlangıç	Ort±Ss	81.8±14.91	82.23±11.69	82.02±13.29	^a 0.901
	Medyan (Min-Maks)	81.5 (51-109)	82.5 (54-116)	82 (51-116)	
Kilo kontrol	Ort±Ss	80.53±14.82	82.13±11.76	81.33±13.29	^a 0.645
	Medyan (Min-Maks)	81 (46-107)	83.5 (56-116)	83 (46-116)	
Değişim (%)		-1.6±3.21	-0.1±3.17		^a 0.073
p		^e 0.007**	^e 0.830		
BMI başlangıç	Ort±Ss	27.57±4.24	28.16±3.52	27.87±3.88	^a 0.562
	Medyan (Min-Maks)	27.4 (20.4-36.9)	28.2 (18.6-35.4)	27.7 (18.6-36.9)	
BMI kontrol	Ort±Ss	27.19±4.27	28.1±3.38	27.64±3.85	^a 0.362
	Medyan (Min-Maks)	26.8 (18.4-36.6)	28 (19.3-35.4)	27.6 (18.4-36.6)	
Değişim (%)		-1.43±3.33	-0.1±3.18		^f 0.308
p		^e 0.020*	^e 0.698		

^aStudent-t Test ^ePaired Sample Test

^fMann Whitney U Test

*p<0,05

**p<0,01



Şekil 4.1: Kullanılan İlaç Göre Sistolik Kan Basıncı Ölçümlerinin Dağılımı

Grupların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreler üzerine etkilerinin karşılaştırılması tablo 3 ve 4 ile şekil 2 ve 3’de verilmiştir. Doksazosin grubunda total ve LDL kolesterol düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı düştü (sırasıyla 190.7±32.16 mg/dL’den 183.4±32.7 mg/dL’ye, $p=0.031$ ve 115.5±26.92 mg/dL’den 109±31.51 mg/dL’ye, $p=0.075$). Gruplar arası karşılaştırmada doksazosinin total ve LDL kolesterol düzeylerini tamsulosine göre anlamlı düşürdüğü görüldü (% -3.63±9.56’ye karşılık %4.02±10.86, $p=0.005$ ve %-5.62±18.18’ye karşılık %5.24±15.42, $p=0.015$).

Tablo 4.3: Tedavi Şekline Göre Olguların Biyokimya Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Tedavi		Toplam	P
		Tamsulosin	Doksazosin		
AKŞ başlangıç	Ort±Ss	97.47±11.86	98.63±13.65	98.05±12.7	^a 0.725
	Medyan (Min-Maks)	96 (76-138)	96 (77-124)	96 (76-138)	
AKŞ kontrol	Ort±Ss	96.6±10.63	96.33±17.1	96.47±14.12	^a 0.942
	Medyan (Min-Maks)	96 (80-123)	93 (59-150)	94.5 (59-150)	
Değişim (%)		-0.17±11.33	-2.17±11.52		^a 0.500
p		^e 0.661	^e 0.295		
Ürik asit başlangıç	Ort±Ss	5.43±1.35	5.22±0.91	5.32±1.14	^a 0.488
	Medyan (Min-Maks)	5.5 (2.8-8.7)	5.2 (3.5-7.2)	5.4 (2.8-8.7)	
Ürik Asit kontrol	Ort±Ss	5.3±1.3	5.41±0.94	5.35±1.13	^a 0.700
	Medyan (Min-Maks)	5.3 (3-9.1)	5.7 (3.7-7.2)	5.4 (3-9.1)	
Değişim (%)		-1.26±13.49	4.45±13.88		^a 0.111
p		^e 0.268	^e 0.134		
Üre İlk Geliş	Ort±Ss	30.77±7.46	30.03±6.05	30.4±6.75	^a 0.677
	Medyan (Min-Maks)	29.5 (18-45)	30 (21-48)	30 (18-48)	
Üre Kontrol	Ort±Ss	31.7±8.02	30.3±5.47	31±6.84	^a 0.433
	Medyan (Min-Maks)	29.5 (18-53)	30.5 (19-41)	30 (18-53)	
Değişim (%)		4.73±19.57	2.95±20.07		^f 0.756
p		^e 0.374	^e 0.800		
Kreatinin İlk Geliş	Ort±Ss	0.92±0.16	0.9±0.15	0.91±0.15	^a 0.564
	Medyan (Min-Maks)	0.9 (0.7-1.3)	0.9 (0.7-1.3)	0.9 (0.7-1.3)	
Kreatinin Kontrol	Ort±Ss	0.92±0.13	0.91±0.13	0.91±0.13	^a 0.762
	Medyan (Min-Maks)	0.9 (0.7-1.3)	0.9 (0.7-1.1)	0.9 (0.7-1.3)	
Değişim (%)		0.27±10.11	1.48±10.24		^a 0.646
p		^e 0.730	^e 0.686		
Na İlk Geliş	Ort±Ss	139.77±2.37	139.83±2.64	139.8±2.49	^a 0.918
	Medyan (Min-Maks)	140 (133-143)	140 (133-145)	140 (133-145)	
Na Kontrol	Ort±Ss	139.97±2.63	139.63±2.27	139.8±2.44	^a 0.601
	Medyan (Min-Maks)	140 (134-145)	140 (135-144)	140 (134-145)	
Değişim (%)		0.17±2.55	-0.12±2.11		^a 0.635
p		^e 0.759	^e 0.713		
K İlk Geliş	Ort±Ss	4.49±0.29	4.54±0.32	4.51±0.3	^a 0.556
	Medyan (Min-Maks)	4.5 (4-5.3)	4.4 (4.1-5.2)	4.5 (4-5.3)	
K Kontrol	Ort±Ss	4.52±0.26	4.55±0.37	4.54±0.32	^a 0.689
	Medyan (Min-Maks)	4.5 (4.1-5.1)	4.5 (3.9-5.7)	4.5 (3.9-5.7)	
Değişim (%)		0.94±7.04	0.59±7.92		^a 0.859
p		^e 0.601	^e 0.802		
AST İlk Geliş	Ort±Ss	21.2±13.68	20.17±8.18	20.68±11.19	^f 0.911
	Medyan (Min-Maks)	17.5 (11-81)	17 (11-42)	17 (11-81)	
AST Kontrol	Ort±Ss	19.8±6.11	20±4.62	19.9±5.37	^f 0.563
	Medyan (Min-Maks)	18.5 (10-43)	20 (12-32)	19 (10-43)	
Değişim (%)		4.43±29.54	6.4±25.6		^f 0.652
p		^g 0.873	^g 0.437		
ALT İlk Geliş	Ort±Ss	20.97±13.93	21.23±16.19	21.1±14.97	^f 0.965
	Medyan (Min-Maks)	18 (8-85)	19 (7-97)	19 (7-97)	
ALT Kontrol	Ort±Ss	19.1±11.65	21.57±9.55	20.33±10.63	^f 0.141
	Medyan (Min-Maks)	16.5 (8-71)	20.5 (8-50)	18 (8-71)	
Değişim (%)		-2.21±35.85	14.92±35.27		^f 0.697
P		^g 0.194	^g 0.069		

^aStudent-t Test ^ePaired Sample Test ^fMann Whitney U Test ^gWilcoxon Signed Ranks Test
 *p<0,05

Tablo 4.4: Tedavi Şekline Göre Olguların Biyokimya Sonuçlarının Değerlendirilmesi

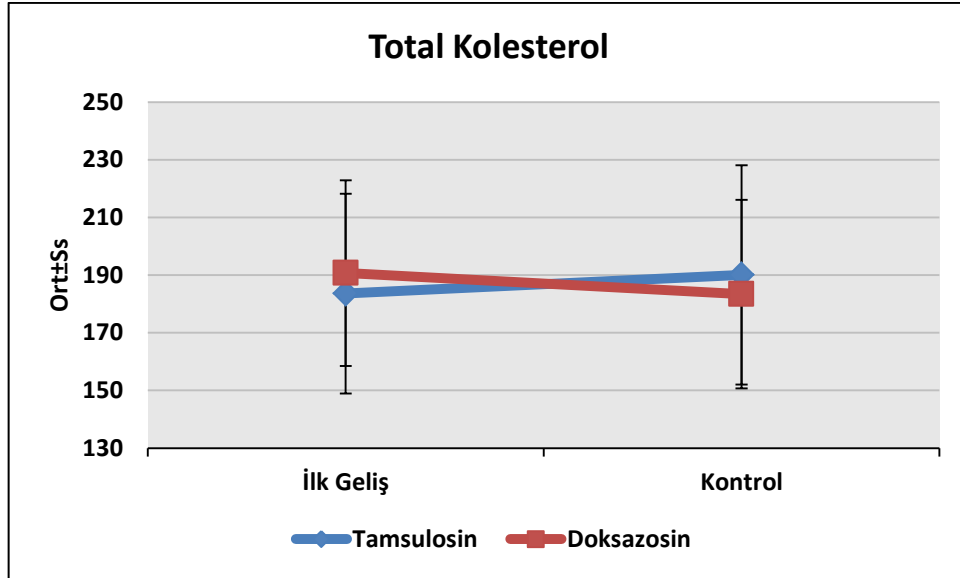
	Tedavi	Toplam	p
--	--------	--------	---

		Tamsulosin	Doksazosin		
T. Kolesterol İlk Geliş	Ort±Ss	183.6±34.64	190.7±32.16	187.15±33.33	^a 0.414
	Medyan (Min-Maks)	187 (111-257)	189.5 (143-270)	188.5 (111-270)	
T. Kolesterol Kontrol	Ort±Ss	190.1±38	183.4±32.7	186.75±35.31	^a 0.467
	Medyan (Min-Maks)	190.5 (108-297)	189 (120-261)	189 (108-297)	
	Değişim (%)	4.02±10.86	-3.63±9.56		^a 0.005**
	P	^e 0.068	^e 0.031*		
HDL İlk Geliş	Ort±Ss	46.4±11.93	45.03±11.33	45.72±11.56	^f 0.641
	Medyan (Min-Maks)	46.5 (29-79)	43 (27-74)	44.5 (27-79)	
HDL Kontrol	Ort±Ss	46.3±10.8	45.8±12.9	46.05±11.8	^f 0.733
	Medyan (Min-Maks)	46 (31-74)	42.5 (29-97)	45.5 (29-97)	
	Değişim (%)	0.94±12.37	2.14±11.43		^f 0.636
	P	^g 0.657	^g 0.828		
LDL İlk Geliş	Ort±Ss	112.13±28.29	115.5±26.92	113.82±27.44	^a 0.639
	Medyan (Min-Maks)	115 (62-164)	108.5 (80-194)	111 (62-194)	
LDL Kontrol	Ort±Ss	116.9±31.73	109±31.51	112.95±31.6	^a 0.337
	Medyan (Min-Maks)	116 (67-195)	104.5 (53-193)	111.5 (53-195)	
	Değişim (%)	5.24±15.42	-5.62±18.18		^a 0.015*
	P	^e 0.138	^e 0.075		
Trigliserit İlk Geliş	Ort±Ss	132.1±81.85	150.47±79.74	141.28±80.65	^f 0.214
	Medyan (Min-Maks)	108.5 (50-425)	120 (62-384)	115 (50-425)	
Trigliserit Kontrol	Ort±Ss	134.43±62.96	143.9±76.99	139.17±69.89	^f 0.734
	Medyan (Min-Maks)	129 (36-344)	132.5 (69-453)	131.5 (36-453)	
	Değişim (%)	11.01±35.17	4.02±45.33		^f 0.147
	P	^g 0.249	^g 0.530		
hs-CRP İlk Geliş	Ort±Ss	4.48±9.57	2.38±2.81	3.43±7.07	^f 0.158
	Medyan (Min-Maks)	2.1 (0.3-51.7)	1.2 (0.3-11.4)	1.6 (0.3-51.7)	
hs-CRP Kontrol	Ort±Ss	2.48±3.27	3.90±5.97	3.19±4.82	^f 0.695
	Medyan (Min-Maks)	1.2 (0.4-16.6)	1.3 (0.4-27.2)	1.3 (0.4-27.2)	
	Değişim (%)	22.25±174.29	167.06±596.55		^f 0.249
	P	^g 0.077	^g 0.984		
İnsülin İlk Geliş	Ort±Ss	10.33±6.25	11.16±8.25	10.75±7.27	^f 0.813
	Medyan (Min-Maks)	7.8 (2.5-24.4)	8.4 (2-41)	8.2 (2-41)	
İnsülin Kontrol	Ort±Ss	9.67±6.83	9.65±6.62	9.66±6.67	^f 0.830
	Medyan (Min-Maks)	8.3 (3.2-39.5)	7.5 (2.7-34.1)	8 (2.7-39.5)	
	Değişim (%)	8.51±64.16	24.5±141.44		^f 0.383
	P	^g 0.202	^g 0.280		
HbA1c İlk Geliş	Ort±Ss	5.87±0.51	5.97±0.66	5.92±0.59	^a 0.527
	Medyan (Min-Maks)	5.9 (4.9-7.3)	5.9 (4.5-7.3)	5.9 (4.5-7.3)	
HbA1c Kontrol	Ort±Ss	5.78±0.57	5.76±0.63	5.77±0.6	^a 0.898
	Medyan (Min-Maks)	5.8 (4.7-7.7)	5.7 (4.4-7.7)	5.7 (4.4-7.7)	
	Değişim (%)	-1.28±8.49	-3.18±7.22		^a 0.353
	P	^e 0.319	^e 0.017*		
HOMA-IR İlk Geliş	Ort±Ss	2.55±1.66	2.83±2.49	2.69±2.1	^f 0.853
	Medyan (Min-Maks)	2 (0.6-6.3)	2 (0.1-12.2)	2 (0.1-12.2)	
HOMA-IR Kontrol	Ort±Ss	2.34±1.72	2.51±2.13	2.42±1.92	^f 0.762
	Medyan (Min-Maks)	2 (0.8-10)	1.7 (0.6-10.7)	1.9 (0.6-10.7)	
	Değişim (%)	12.65±70.02	50.19±193.31		^f 0.701
	P	^g 0.350	^g 0.558		

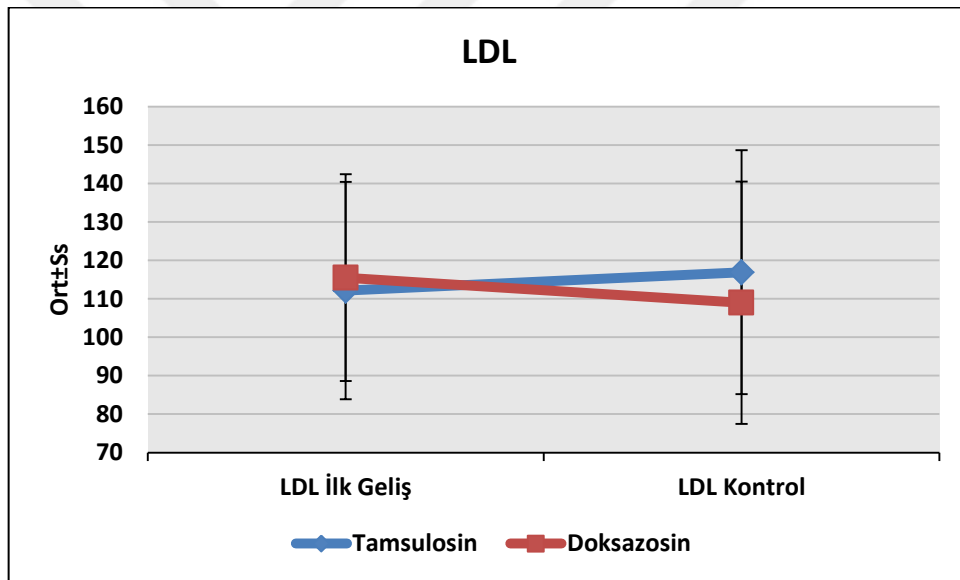
^aStudent-t Test^ePaired Sample Test^fMann Whitney U Test^gWilcoxon Signed Ranks Test

*p<0,05

**p<0,01



Şekil 4.2: Kullanılan İlaça Göre Total Kolesterol Dağılımı



Şekil 4.3: Kullanılan İlaça Göre LDL Dağılımı

Tedavi özellikleri: Bütün olgular ön görülen sürede tedaviyi tamamladı. Kullanılan ortalama günlük tedavi dozları tamsulosin grubunda 0.4 mg, doksazosin grubunda 6 mg idi. Doksazosin grubunda etkinlik açısından 3 hastada tedavi dozları ikiye katlandı. Çalışma süresince tedaviyi etkileyecek ciddi yan etki gözlenmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Bu çalışmada BPH veya üriner semptomları nedeniyle alfa bloker tedavisi başlanan hastalarda, doksazosin tamsulosine göre sistolik kan basıncını, total ve LDL kolesterol düzeylerini anlamlı derecede düşürdüğü gözlenmiştir. Açlık glukoz, HbA1c, insülin düzeyleri ve HOMA-IR ile belirlenen insülin direnci üzerinde ise her iki tedavi arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma BPH veya alt üriner sistem şikayetleri nedeniyle alfa bloker başlanan hastalarda farklı alfa blokerlerin metabolik etkilerini kafa kafaya karşılaştıran ilk çalışmadır.

Terazosin, doksazosin ve alfuzosin gibi glikoliz arttırıcı α_1 -adrenerjik reseptör antagonistlerinin glikolizde ATP üreten ilk enzim olan fosfogliseratkinaz1 (PGK1) aktivitesini arttırarak glikoliz ve hücre ATP seviyelerini yükselttikleri ve benzer endikasyonlar için reçete edilen ancak glikolizi arttırmayan başka bir α_1 -adrenerjik reseptör antagonisti olan tamsulosine göre Parkinson hastalığı gelişimi açısından daha düşük risk ile ilişkili oldukları rapor edilmiştir [5].

Terazosin, doksazosin ve alfuzosin tedavilerinin Parkinson hastalığı riskindeki azalmayı glikolizi güçlendirerek ve ATP seviyelerini artırarak; yaşlanmayla ilişkili ATP ve enerji metabolizmasındaki azalma, mitokondriyal fonksiyondaki genetik defektler ve mitokondriyal fonksiyonun toksin inhibisyonu gibi enerji metabolizmasındaki eksikliklerin giderilmesi veya α -synuclein gibi agregatlar ile indüklenmiş nörodejenerasyonun önlenmesi yoluyla sağladıkları düşünülmektedir [82-85].

Tamsulosinin glikoliz arttırıcı $\alpha 1$ -adrenerjik reseptör antagonistlerine kıyasla Parkinson hastalığı riskini azaltmada yetersiz kalmasının yapısal olarak diğer alfa blokerlere benzememesinden, enerji metabolizmasını artırmamasından ve Parkinson hastalığı modelinde etkisinin olmamasından kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir [86].

Tamsulosin ile diğer glikoliz arttırıcı $\alpha 1$ -adrenerjik reseptör antagonistleri arasında yukarıda belirtilen etki farklılıklarının yanı sıra metabolik etkileri arasında bir fark bulunup bulunmadığının araştırılmasının da bu ilaçların nedensel etkisi ile ilgili soruları çözmek bakımından yararlı olabileceği belirtilmektedir. Bu amaçla bizim çalışmamızda tamsulosinin Parkinson hastalığı riskini azaltmada diğer glikoliz arttırıcı $\alpha 1$ -adrenerjik reseptör antagonistlerine göre yetersiz kalmasının altında farklı veya olumsuz metabolik etkilerinin de rolünün olabileceği hipotezi test edilmiştir.

Selektif alfa 1-adrenoseptör antagonistlerinin (prazosin, terazosin ve doksazosin gibi) glukoz ve lipid profili üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir [1, 75, 76].

Glukoz metabolizması üzerine olumlu etkilerini endotelial vazomotor fonksiyonu düzeltmesi ve anormal arteriyolar yapıyı tersine çevirmesi ve periferik insülin duyarlılığını artırması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [77, 87]. Lipid üzerine olumlu etkilerinin ise LDL reseptörden bağımsız kolesterol sentezi üzerine direkt inhibitör etkilerinin ve buna bağlı LDL reseptör up-regulasyonundan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür [88].

Vaka serileri, hayvan çalışmaları ve randomize olmayan klinik çalışmalarda tamsulosin kullanımının glukoz metabolizması üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Bir vaka serisinde tümü diyabetik olan 3 vakada tamsulosin kullanımının hiperglisemi ile ilişkili olduğu gözlenmiş, glukoz uptake'i için insülin bağımsız yollardan birisi olan $\alpha 1$ -reseptör inhibisyonunun plazma glukoz konsantrasyonunu artırmış olabileceği düşünülmüştür [6]. Normal Wistar ratlarda tamsulosin verilmesinin glukoz toleransını bozarak hiperglisemiye neden olduğu bildirilmiştir [7]. Tamsulosinin öglisemik ratlarda kan glukoz seviyesini anlamlı artırdığı ve diyabetik ratlarda hipoglisemik aktivitesini azaltmak için glibenklamid ile

etkileşime girdiği belirtilmiştir [8]. BPH'li hastalarda tamsulosin kullanımının insülin düzeylerini anlamlı düzeyde artırdığı gözlenmiştir [9].

Bizim çalışmamızda glisemi yönünden değerlendirildiğinde; açlık glukoz düzeyleri başlangıca göre hem grup içi hem de gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık göstermemiştir. Doksazosin grubunda tedavi sonrası HbA1c düzeyinde anlamlı düşüş gözlenmiş olmakla beraber iki grup arasında tedavi sonrası HbA1C düzeylerindeki değişim anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu bulgular glukoz metabolizması üzerine doksazosinin olumlu etkisini teyit ederken tamsulosinin en azından olumsuz bir etkisinin olmadığını ortaya koymuştur [89].

Lipid profili üzerine etkileri değerlendirildiğinde; doksazosin grubunda tedavi sonrası başlangıca göre total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin anlamlı düştüğü, tamsulosinin grubunda anlamlı değişim olmadığı, tedavi sonrası gruplar arası yüzde değişimlerin karşılaştırılmasında ise doksazosinin tamsulosine göre total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerini anlamlı düşürdüğü saptanmıştır. HDL kolesterol ve trigliserit üzerine her iki tedavinin de anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştür. Bu bulgular doksazosinin lipidler üzerine zaten bilinmekte olan olumlu etkisini desteklemektedir [90, 91].

Öte yandan her ne kadar istatistiksel anlama ulaşamasa da tamsulosin grubunda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde tedavi sonrasında artış gözlenmesi de klinik pratikte tamsulosin kullanılan hastalarda lipid takibinin uygun olacağı şeklinde yorumlanabilir.

Bizim çalışmamızda tamsulosin ve doksazosin tedavilerinin insülin direnci üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde; açlık insülin ve insülin direncini belirlemede kullanılmış olan HOMA-IR düzeyleri başlangıca göre tedavi sonrasında hem grup içi hem de gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu bulgular doksazosinin insülin duyarlılığı üzerine olumlu etkisini gösteren literatür bilgileri ile uyumlu bulunmamıştır [87, 92]. Tamsulosin açısından ise literatür bilgilerinin aksine insülin duyarlılığı üzerine en azından olumsuz bir etkisinin olmadığını düşündürmüştür.

Çalışmamızda doksazosin ve tamsulosin tedavilerinin kan basıncı üzerine etkileri değerlendirildiğinde; doksazosin kolunda tedavi sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncının anlamlı düşüş gösterdiği, tamsulosin grubunda anlamlı değişiklik olmadığı, tedavi sonrası gruplar arası yüzde değişimlerin karşılaştırılmasında ise doksazosinin tamsulosine göre sistolik kan basıncını anlamlı düşürdüğü gözlenmiştir. Bu bulgu esasen beklenen bir bulgudur ve tamsulosinin hipotansif etkisinin daha az olduğu bilgisini desteklemiştir. Çünkü tamsulosin selektif bir alfa-1a adrenerjik antagonistidir, mesane boynu ve prostattaki düz kasta bulunan alfa adrenerjik reseptörleri (alfa-1a adrenerjik reseptörleri) inhibe eder, spesifik olmayan alfa-1 adrenerjik blokerlerin antihipertansif etkilerinden sorumlu olan arteriollerde bulunan alfa-1b adrenerjik reseptörler üzerinde minimal etkileri vardır. Bu yüzden doksazosin gibi alfa-1b adrenerjik reseptör antagonistlerine göre kan basıncı düşürücü etkisi daha azdır [93].

Metabolik sendrom, fizyopatolojisinde abdominal obezite ve insülin direncinin rol oynadığı düşünülen, abdominal obezite, hipertansiyon, aterojenik dislipidemi, hiperglisemi ve protrombotik ve proinflamatuvar durumlardan oluşan kardiyovasküler risk faktörlerinin bir kümelenmesidir; ayrıca bu sendrom, tip 2 diyabet ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için majör bir risk faktörüdür [94]. Giderek artan veriler BPH ve alt üriner sistem semptomları ile MetS arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır ve bunun patofizyolojisinde insülin direncinin, hormonal değişikliklerin, pelvik aterosklerozun, otonom-empatik hiperaktivitenin ve inflamasyonun rolü olabileceği öne sürülmektedir [95-97]. Her ne kadar bizim çalışmamızın esas amacı olmasa da çalışmaya dahil edilmiş olan olgularımızın yaklaşık yarısında MetS saptanmış olması BPH veya alt üriner sistem semptomları olan olgularda MetS sıklığının yüksek olduğunu ortaya koyan literatür bilgisiyle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda her 2 tedavi kolunun da renal fonksiyonlar, elektrolit düzeyleri gibi diğer metabolik parametreler üzerinde hem grup içi hem de gruplar arası anlamlı farklılık göstermediği gözlemlendi.

5.2 ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Bu çalışmanın zayıf yönü hasta sayısının ve izlem süresinin sınırlı kalmış olmasıdır. Öte yandan plasebo grubunun olmaması da bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Daha geniş bir hasta grubunda ve daha uzun süreli takibin daha isabetli yorum yapmamızı sağlayacağı aşıkardır. Ayrıca çalışmaya her ne kadar antihipertansif, antidiyabetik, antilipit tedavi alan hastalar alınmasa da çalışma süresince diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi saptanan hastaların olması bir karıştırıcı faktör olarak düşünülebilir. Bununla birlikte sonradan diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi saptanan hastaların her 2 grup arasında benzer sıklıkta olması ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmaması bu hastaların sonuçlar üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmayacaktır.

5.3 SONUÇ

Alfa blokerlerin bilinen olumlu metabolik etkilerinin grup etkisi mi yoksa molekül etkisi mi olduğunun ve parkinson etyopatogenezinde de rol oynayan glikolitik yolaktaki diğer alfa blokerlere göre etki farkı olan tamsulosinin metabolik parametrelere etkisinde de farklı durum oluşturup oluşturmadığının açıklığa kavuşturmasının amaçlandığı bu çalışmada doksazosinin tamsulosine göre sistolik kan basıncını, total ve LDL kolesterol düzeylerini anlamlı düşürdüğü, buna karşılık açlık glukoz, HbA1c, insülin düzeyleri ve HOMA-IR ile belirlenen insülin direnci üzerinde ise her iki tedavi arasında anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür. Bu sonuçlar tamsulosinle ilgili glukoz metabolizması üzerine olumsuz etkilerinin olduğu literatür bilgilerini desteklememiştir.

Kaynaklar

1. Fragasso, G., et al., Metabolic effects of cardiovascular drugs. Trends Cardiovasc Med, 2019. 29(3): p. 176-187.
2. Lithell, H.O., Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. Diabetes Care, 1991. 14(3): p. 203-9.
3. Jacob, S., K. Rett, and E.J. Henriksen, Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? Am J Hypertens, 1998. 11(10): p. 1258-65.
4. Giordano, M., et al., Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Ca²⁺ Channel Antagonists, and α -Adrenergic Blockers on Glucose and Lipid Metabolism in NIDDM Patients With Hypertension. Diabetes, 1995. 44(6): p. 665-671.
5. Simmering, J.E., et al., Association of Glycolysis-Enhancing α -1 Blockers With Risk of Developing Parkinson Disease. JAMA Neurol, 2021. 78(4): p. 407-413.
6. Borgsteede, S., et al., Tamsulosin and hyperglycaemia in patients with diabetes. Neth J Med, 2010. 68(3): p. 141-3.
7. Dikko, M., Y. Sarkingobir, and A.I. Umar, Effect of Tamsulosin Administration on Oral Glucose Tolerance (OGT) In Normal Wistar Rats. Nigerian journal of physiological sciences : official publication of the Physiological Society of Nigeria, 2020. 35(2): p. 187-190.
8. Satpute, S., R. Nerurkar, and M. Kokne, Effect of tamsulosin on blood glucose levels in euglycemic and alloxan induced diabetic rats and its interaction with glibenclamide. International Journal of Basic & Clinical Pharmacology, 2018. 7: p. 1599.

9. Dikko, et al., Effect of Tamsulosin Use on Plasma Insulin Status in Benign Prostatic Hyperplasia Patients in Sokoto, Nigeria. *Journal of Applied Sciences and Environmental Management*, 2020. 24: p. 543-548.
10. Price, D.T., et al., Localization of mRNA for three distinct alpha 1-adrenergic receptor subtypes in human tissues: implications for human alpha-adrenergic physiology. *Molecular pharmacology*, 1994. 45(2): p. 171-175.
11. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *Jama*, 2000. 283(15): p. 1967-75.
12. Davis, B.R., et al., Relationship of antihypertensive treatment regimens and change in blood pressure to risk for heart failure in hypertensive patients randomly assigned to doxazosin or chlorthalidone: further analyses from the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial. *Ann Intern Med*, 2002. 137(5 Part 1): p. 313-20.
13. Westfall, T.C., H. Macarthur, and D.P. Westfall, Adrenergic Agonists and Antagonists, in Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e, L.L. Brunton, R. Hilal-Dandan, and B.C. Knollmann, Editors. 2017, McGraw-Hill Education: New York, NY.
14. Cleophas, T.J., et al., Therapeutic efficacy of alpha-adrenoceptor blockade in primary and secondary Raynaud's syndrome. *Angiology*, 1984. 35(11): p. 719-723.
15. Phenoxybenzamine hydrochloride. *Rep Carcinog*, 2011. 12: p. 344-5.
16. Gould, L. and C.V. Reddy, Phentolamine. *American heart journal*, 1976. 92(3): p. 397-402.
17. Zentgraf, M., M. Baccouche, and K.P. Jünemann, Diagnosis and therapy of erectile dysfunction using papaverine and phentolamine. *Urol Int*, 1988. 43(2): p. 65-75.

18. Andersson, K.E., Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. *Pharmacol Rev*, 2011. 63(4): p. 811-59.
19. Forray, C., et al., The alpha 1-adrenergic receptor that mediates smooth muscle contraction in human prostate has the pharmacological properties of the cloned human alpha 1c subtype. *Mol Pharmacol*, 1994. 45(4): p. 703-8.
20. Fulton, B., A.J. Wagstaff, and E.M. Sorkin, Doxazosin. *Drugs*, 1995. 49(2): p. 295-320.
21. Young, R.A. and R.N. Brogden, Doxazosin. *Drugs*, 1988. 35(5): p. 525-541.
22. Lee, M., Tamsulosin for the treatment of benign prostatic hypertrophy. *Ann Pharmacother*, 2000. 34(2): p. 188-99.
23. Roehrborn, C.G., P. Van Kerrebroeck, and J. Nordling, Safety and efficacy of alfuzosin 10 mg once-daily in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies. *BJU Int*, 2003. 92(3): p. 257-61.
24. Marks, L.S., et al., Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol*, 2009. 181(6): p. 2634-40.
25. Caine, M., The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol*, 1986. 136(1): p. 1-4.
26. Faure, C., et al., Expression of alpha 1-adrenoceptor subtypes in rat tissues: implications for alpha 1-adrenoceptor classification. *Eur J Pharmacol*, 1994. 268(2): p. 141-9.
27. Foglar, R., et al., Use of recombinant alpha 1-adrenoceptors to characterize subtype selectivity of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy. *Eur J Pharmacol*, 1995. 288(2): p. 201-7.

28. Yamada, S., et al., Comparative study on alpha 1-adrenoceptor antagonist binding in human prostate and aorta. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1994. 21(5): p. 405-11.
29. Wei, J.T., E. Calhoun, and S.J. Jacobsen, Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2005. 173(4): p. 1256-61.
30. Isaacs, J.T. and D.S. Coffey, Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Suppl*, 1989. 2: p. 33-50.
31. Berry, S.J., et al., The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*, 1984. 132(3): p. 474-9.
32. Sarma, A.V., et al., Comparison of lower urinary tract symptom severity and associated bother between community-dwelling black and white men: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status and the Flint Men's Health Study. *Urology*, 2003. 61(6): p. 1086-91.
33. Roberts, R.O., et al., Association between family history of benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: results of a population-based study. *Am J Epidemiol*, 1995. 142(9): p. 965-73.
34. Gann, P.H., et al., A prospective study of plasma hormone levels, nonhormonal factors, and development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, 1995. 26(1): p. 40-9.
35. Negri, E., et al., Family history of cancer and the risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Int J Cancer*, 2005. 114(4): p. 648-52.
36. Kupelian, V., et al., Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey. *J Urol*, 2009. 182(2): p. 616-24; discussion 624-5.
37. Hammarsten, J. and B. Högstedt, Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2001. 39(2): p. 151-8.

38. Parsons, J.K., et al., Obesity and benign prostatic hyperplasia: clinical connections, emerging etiological paradigms and future directions. *J Urol*, 2013. 189(1 Suppl): p. S102-6.
39. Maserejian, N.N., et al., Intake of caffeinated, carbonated, or citrus beverage types and development of lower urinary tract symptoms in men and women. *Am J Epidemiol*, 2013. 177(12): p. 1399-410.
40. Maserejian, N.N., et al., Are physical activity, smoking and alcohol consumption associated with lower urinary tract symptoms in men or women? Results from a population based observational study. *J Urol*, 2012. 188(2): p. 490-5.
41. Crispo, A., et al., Alcohol and the risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2004. 64(4): p. 717-22.
42. Maserejian, N.N., et al., Dietary, but not supplemental, intakes of carotenoids and vitamin C are associated with decreased odds of lower urinary tract symptoms in men. *J Nutr*, 2011. 141(2): p. 267-73.
43. de la Rosette, J.J., et al., Relationships between lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: results from the ICS-"BPH" study. *Neurourol Urodyn*, 1998. 17(2): p. 99-108.
44. Isaacs, J.T., Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. *Prostate*, 1984. 5(5): p. 545-57.
45. Grayhack JT, M.K., Kozlowski JM, Epidemiology and pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. *Adult and Pediatric Urology*, 2002. Vol 2: p. p.1401.
46. Lloyd, G.L., W.A. Ricke, and K.T. McVary, Inflammation, Voiding and Benign Prostatic Hyperplasia Progression. *J Urol*, 2019. 201(5): p. 868-870.
47. Kasturi, S., S. Russell, and K.T. McVary, Metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep*, 2006. 7(4): p. 288-92.

48. Kupelian, V., et al., Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston area community health survey. *J Urol*, 2013. 189(1 Suppl): p. S107-14; discussion S115-6.
49. Kupelian, V., et al., Association of C-reactive protein and lower urinary tract symptoms in men and women: results from Boston Area Community Health survey. *Urology*, 2009. 73(5): p. 950-7.
50. McVary, K.T., et al., Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2011. 185(5): p. 1793-803.
51. Platz, E.A., et al., Incidence and progression of lower urinary tract symptoms in a large prospective cohort of United States men. *J Urol*, 2012. 188(2): p. 496-501.
52. Martin, S., et al., Risk factors for progression or improvement of lower urinary tract symptoms in a prospective cohort of men. *J Urol*, 2014. 191(1): p. 130-7.
53. Marshall, L.M., et al., Lifestyle and health factors associated with progressing and remitting trajectories of untreated lower urinary tract symptoms among elderly men. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2014. 17(3): p. 265-72.
54. Isaacs, J.T., Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. *Prostate Suppl*, 1990. 3: p. 1-7.
55. Foster, H.E., et al., Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline. *J Urol*, 2018. 200(3): p. 612-619.
56. Gratzke, C., et al., EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol*, 2015. 67(6): p. 1099-1109.
57. Schenk, J.M., et al., Association of symptomatic benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol*, 2011. 173(12): p. 1419-28.

58. Foster, H.E., et al., Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline Amendment 2019. *J Urol*, 2019. 202(3): p. 592-598.
59. Caine, M., A. Pfau, and S. Perlberg, The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol*, 1976. 48(4): p. 255-63.
60. Lepor, H., Nonoperative management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 1989. 141(6): p. 1283-9.
61. Lepor, H., Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. *Urology*, 1998. 51(6): p. 892-900.
62. Nieminen, T., et al., The effects of tamsulosin and sildenafil in separate and combined regimens on detailed hemodynamics in patients with benign prostatic enlargement. *J Urol*, 2006. 176(6 Pt 1): p. 2551-6.
63. Neff, K.D., et al., Factors associated with intraoperative floppy iris syndrome. *Ophthalmology*, 2009. 116(4): p. 658-63.
64. Chatziralli, I.P. and T.N. Sargentanis, Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. *Ophthalmology*, 2011. 118(4): p. 730-5.
65. Chang, D.F. and J.R. Campbell, Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg*, 2005. 31(4): p. 664-73.
66. Djavan, B. and M. Marberger, A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol*, 1999. 36(1): p. 1-13.
67. Dahm, P., et al., Comparative Effectiveness of Newer Medications for Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2017. 71(4): p. 570-581.

68. MacDonald, R., T.J. Wilt, and R.W. Howe, Doxazosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *BJU Int*, 2004. 94(9): p. 1263-70.
69. MacDonald, R. and T.J. Wilt, Alfuzosin for treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia: a systematic review of efficacy and adverse effects. *Urology*, 2005. 66(4): p. 780-8.
70. Jung, J.H., et al., Silodosin for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 11(11): p. Cd012615.
71. Tacklind, J., et al., Finasteride for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(10): p. Cd006015.
72. Kasiske, B.L., et al., Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med*, 1995. 122(2): p. 133-41.
73. Levy, D., P. Walmsley, and M. Levenstein, Principal results of the Hypertension and Lipid Trial (HALT): A multicenter study of doxazosin in patients with hypertension. *American Heart Journal*, 1996. 131(5): p. 966-973.
74. Rizza, R., et al., Differential effects of epinephrine on glucose production and disposal in man. *Am J Physiol*, 1979. 237(4): p. E356-62.
75. Goto, Y., Effects of alpha- and beta-blocker antihypertensive therapy on blood lipids: a multicenter trial. *Am J Med*, 1984. 76(2a): p. 72-8.
76. Giorda, C. and M. Appendino, Effects of doxazosin, a selective alpha 1-inhibitor, on plasma insulin and blood glucose response to a glucose tolerance test in essential hypertension. *Metabolism*, 1993. 42(11): p. 1440-2.
77. Dell'Omo, G., et al., The vascular effects of doxazosin in hypertension complicated by metabolic syndrome. *Coron Artery Dis*, 2005. 16(1): p. 67-73.

78. Kowala, M.C. and R.J. Nicolosi, Effect of doxazosin on plasma lipids and atherogenesis: a preliminary report. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989. 13 Suppl 2: p. S45-9; discussion S49.
79. Swindella, A.C., et al., Effects of doxazosin on atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis*, 1993. 99(2): p. 195-206.
80. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, 2006. 23(5): p. 469-80.
81. Matthews, D.R., et al., Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985. 28(7): p. 412-9.
82. Saxena, U., Bioenergetics failure in neurodegenerative diseases: back to the future. *Expert Opin Ther Targets*, 2012. 16(4): p. 351-4.
83. Surmeier, D.J., Determinants of dopaminergic neuron loss in Parkinson's disease. *Febs j*, 2018. 285(19): p. 3657-3668.
84. Singleton, A.B., et al., alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science*, 2003. 302(5646): p. 841.
85. Patel, A., et al., ATP as a biological hydrotrope. *Science*, 2017. 356(6339): p. 753-756.
86. Cai, R., et al., Enhancing glycolysis attenuates Parkinson's disease progression in models and clinical databases. *J Clin Invest*, 2019. 129(10): p. 4539-4549.
87. Giorda, C., et al., Alpha 1-blocker doxazosin improves peripheral insulin sensitivity in diabetic hypertensive patients. *Metabolism*, 1995. 44(5): p. 673-6.
88. D'Eletto, R.D. and N.B. Javitt, Effect of doxazosin on cholesterol synthesis in cell culture. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989. 13 Suppl 2: p. S1-4; discussion S4.
89. Derosa, G., et al., Synergistic effect of doxazosin and acarbose in improving metabolic control in patients with impaired glucose tolerance. *Clin Drug Investig*, 2006. 26(9): p. 529-39.

90. Hirano, T., et al., Doxazosin reduces prevalence of small dense low density lipoprotein and remnant-like particle cholesterol levels in nondiabetic and diabetic hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 2001. 14(9 Pt 1): p. 908-13.
91. Daae, L.N. and L. Westlie, A 5-year comparison of doxazosin and atenolol in patients with mild-to-moderate hypertension: effects on blood pressure, serum lipids, and coronary heart disease risk. *Blood Press*, 1998. 7(1): p. 39-45.
92. Huupponen, R., A. Lehtonen, and M. Vähätalo, Effect of doxazosin on insulin sensitivity in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 1992. 43(4): p. 365-8.
93. Chapman, N., et al., Time to re-appraise the role of alpha-1 adrenoceptor antagonists in the management of hypertension? *J Hypertens*, 2010. 28(9): p. 1796-803.
94. Alberti, K.G., et al., Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 2009. 120(16): p. 1640-5.
95. Zorba, O., et al., The Effect of Different Metabolic Syndrome: Definitions on the Relationship Between Metabolic Syndrome and LUTS in Men With Benign Prostatic Enlargement. *Am J Mens Health*, 2017. 11(1): p. 158-163.
96. Gacci, M., et al., Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2015. 115(1): p. 24-31.
97. Ngai, H.Y., et al., Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: An update. *Asian J Urol*, 2017. 4(3): p. 164-173.

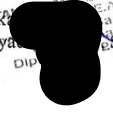


EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)

KARAR FORMU

SAYI:	Tarih: 10.03.2021																																								
KONU: Etik Kurulu Kararı																																									
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Doksazosin ve Tamsulosin'in metabolik parametreler üzerine etkileri																																								
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU																																									
ETİK KURULU BİLGİLERİ	<table><tr><td>ETİK KURULUN ADI</td><td>S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu</td></tr><tr><td>AÇIK ADRESİ:</td><td>Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi</td></tr><tr><td>TELEFON</td><td>216 570 91 90</td></tr><tr><td>FAKS</td><td>216 565 55 26</td></tr><tr><td>E-POSTA</td><td>etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr</td></tr></table>	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	TELEFON	216 570 91 90	FAKS	216 565 55 26	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr																														
ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu																																								
AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi																																								
TELEFON	216 570 91 90																																								
FAKS	216 565 55 26																																								
E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr																																								
BASVURU BİLGİLERİ	<table><tr><td>KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI</td><td>Prof.Dr.Mehmet Uzunlulu</td></tr><tr><td>KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI</td><td>İç Hastalıkları</td></tr><tr><td>KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ</td><td>İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi</td></tr><tr><td>VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI</td><td></td></tr><tr><td>DESTEKLEYİCİ</td><td></td></tr><tr><td>PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)</td><td></td></tr><tr><td>DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ</td><td></td></tr><tr><td>ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ</td><td><table><tr><td>FAZ 1</td><td>☐</td></tr><tr><td>FAZ 2</td><td>☐</td></tr><tr><td>FAZ 3</td><td>☐</td></tr><tr><td>FAZ 4</td><td>☐</td></tr><tr><td>Gözlemsel ilaç çalışması</td><td>☐</td></tr><tr><td>Tıbbi cihaz klinik araştırması</td><td>☐</td></tr><tr><td>In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları</td><td>☐</td></tr><tr><td>İlaç dışı klinik araştırma</td><td>☒</td></tr><tr><td>Retrospektif</td><td>☐</td></tr></table></td></tr><tr><td>ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER</td><td><table><tr><td>TEK MERKEZ ☒</td><td>ÇOK MERKEZLİ ☐</td><td>ULUSAL ☐</td><td>ULUSLARARASI ☐</td></tr></table></td></tr></table>	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Mehmet Uzunlulu	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI		DESTEKLEYİCİ		PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)		DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ		ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	<table><tr><td>FAZ 1</td><td>☐</td></tr><tr><td>FAZ 2</td><td>☐</td></tr><tr><td>FAZ 3</td><td>☐</td></tr><tr><td>FAZ 4</td><td>☐</td></tr><tr><td>Gözlemsel ilaç çalışması</td><td>☐</td></tr><tr><td>Tıbbi cihaz klinik araştırması</td><td>☐</td></tr><tr><td>In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları</td><td>☐</td></tr><tr><td>İlaç dışı klinik araştırma</td><td>☒</td></tr><tr><td>Retrospektif</td><td>☐</td></tr></table>	FAZ 1	☐	FAZ 2	☐	FAZ 3	☐	FAZ 4	☐	Gözlemsel ilaç çalışması	☐	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	İlaç dışı klinik araştırma	☒	Retrospektif	☐	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<table><tr><td>TEK MERKEZ ☒</td><td>ÇOK MERKEZLİ ☐</td><td>ULUSAL ☐</td><td>ULUSLARARASI ☐</td></tr></table>	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Mehmet Uzunlulu																																								
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları																																								
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi																																								
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI																																									
DESTEKLEYİCİ																																									
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)																																									
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ																																									
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	<table><tr><td>FAZ 1</td><td>☐</td></tr><tr><td>FAZ 2</td><td>☐</td></tr><tr><td>FAZ 3</td><td>☐</td></tr><tr><td>FAZ 4</td><td>☐</td></tr><tr><td>Gözlemsel ilaç çalışması</td><td>☐</td></tr><tr><td>Tıbbi cihaz klinik araştırması</td><td>☐</td></tr><tr><td>In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları</td><td>☐</td></tr><tr><td>İlaç dışı klinik araştırma</td><td>☒</td></tr><tr><td>Retrospektif</td><td>☐</td></tr></table>	FAZ 1	☐	FAZ 2	☐	FAZ 3	☐	FAZ 4	☐	Gözlemsel ilaç çalışması	☐	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	İlaç dışı klinik araştırma	☒	Retrospektif	☐																						
FAZ 1	☐																																								
FAZ 2	☐																																								
FAZ 3	☐																																								
FAZ 4	☐																																								
Gözlemsel ilaç çalışması	☐																																								
Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐																																								
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐																																								
İlaç dışı klinik araştırma	☒																																								
Retrospektif	☐																																								
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<table><tr><td>TEK MERKEZ ☒</td><td>ÇOK MERKEZLİ ☐</td><td>ULUSAL ☐</td><td>ULUSLARARASI ☐</td></tr></table>	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐																																				
TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐																																						
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	<table><tr><td>Belge Adı</td><td>Tarihi</td><td>Versiyon Numarası</td><td>Dili</td></tr><tr><td>ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ</td><td></td><td></td><td>Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐</td></tr><tr><td>BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU</td><td></td><td></td><td>Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐</td></tr><tr><td>OLGU RAPOR FORMU</td><td></td><td></td><td>Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐</td></tr><tr><td>ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ</td><td></td><td></td><td>Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐</td></tr></table>	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐																				
Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili																																						
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐																																						
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐																																						
OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐																																						
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐																																						
DEĞERLENDİRİLENDİRİLEN BELGELER	<table><tr><td>Belge Adı</td><td>Açıklama</td></tr><tr><td>SİGORTA</td><td>☐</td></tr><tr><td>ARAŞTIRMA BÜTÇESİ</td><td>☐</td></tr><tr><td>BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU</td><td>☐</td></tr><tr><td>İLAN</td><td>☐</td></tr><tr><td>YILLIK BİLDİRİM</td><td>☐</td></tr><tr><td>SONUÇ RAPORU</td><td>☐</td></tr><tr><td>GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ</td><td>☐</td></tr><tr><td>DİĞER:</td><td>☐</td></tr></table>	Belge Adı	Açıklama	SİGORTA	☐	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	İLAN	☐	YILLIK BİLDİRİM	☐	SONUÇ RAPORU	☐	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	DİĞER:	☐																						
Belge Adı	Açıklama																																								
SİGORTA	☐																																								
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐																																								
BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐																																								
İLAN	☐																																								
YILLIK BİLDİRİM	☐																																								
SONUÇ RAPORU	☐																																								
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐																																								
DİĞER:	☐																																								
KARAR BİLGİLERİ	<table><tr><td>Karar No: 2021/0199</td><td>Tarih: 10.03.2021</td></tr><tr><td colspan="2">Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.</td></tr><tr><td colspan="2">İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.</td></tr></table>	Karar No: 2021/0199	Tarih: 10.03.2021	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.																																			
Karar No: 2021/0199	Tarih: 10.03.2021																																								
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.																																									
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.																																									

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: 
İmza: Sükrü Sadık ÖNER

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 10.03.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Doksazosin ve Tamsulosin'in metabolik parametreler üzerine etkileri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurulu Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Şükrü Sadık ÖNER
İmza: