



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI



**BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİLİ OLGULARDA
DÖRT FARKLI ALFA BLOKERİN
LİPİD PROFİLİ ÜZERİNE YAPTIĞI DEĞİŞİKLİKLER**

**DR. SÜLEYMAN ÜLGER
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. MURAT BOZLU**

MERSİN - 2008



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI



**BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİLİ OLGULARDA
DÖRT FARKLI ALFA BLOKERİN
LİPİD PROFİLİ ÜZERİNE YAPTIĞI DEĞİŞİKLİKLER**

**DR. SÜLEYMAN ÜLGER
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. MURAT BOZLU**

MERSİN - 2008

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında her basamakta yardımcı olan, bilimsel eleştirilerini esirgemeyen, hekimlik sanatını örnek aldığım değerli insan ve tez danışmanım hocam Doç. Dr. Murat Bozlu'ya ve Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Erdem Akbay'a, araştırma görevlisi olduğum sürece tüm sorunlarımıza anlayışla yaklaşan bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen, değerli hocalarım Prof. Dr. Ercüment Ulusoy'a, Doç. Dr. Selahittin Çayan'a, Doç. Dr. Erdal Doruk'a ve Doç. Dr. Erim Erdem'e teşekkürü borç bilirim.

İstatistiksel analizleri yürüten Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Arzu Kanık'a ve asistan arkadaşım Dr. Mehmet Ali Sungur'a,

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD'da birlikte çalıştığım asistan arkadaşlara,

Poliklinikte birlikte çalıştığım poliklinik sekreterimiz Gülden Birinci'ye teşekkür ederim.

Son olarak da bana sonsuz özverilerini sunan aileme, destekleri için teşekkürler...

Dr. Süleyman Ülger
Mersin-2008

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ ve AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	10
Prostat Anatomisi	10
Zonal Anatomi	11
Arteriyel Kanlanma	12
Venöz Drenaj	12
Lenfatik Drenaj	13
İnnervasyon	13
Nörovasküler Demet	13
Histoloji	13
Fizyoloji	14
Benign Prostat Hiperplazisi (BPH)	15
BPH Anatomisi	15
Epidemiyoloji ve Doğal Seyir	15
BPH Fizyopatolojisi	17
BPH'lı Hastaların Değerlendirilmesi	20
Öykü	20
Semptom Skoru	23
Fizik Muayene	24
Parmakla Rektal Muayene (PRM)	24
Tam İdrar Tetkiki	24
Renal Fonksiyon Değerlendirmesi	24
İdrar Akım Hızı Ölçümü	25
Post Miksiyonel Rezidü İdrar Miktarı Ölçümü	25
Basınç Akım Çalışmaları	25
PSA Düzeyi Ölçümü	26
Abdominal veya Transrektal US	26
Üretrosistoskopi	26

Ayırıcı Tanı	27
AÜSS'nin Görüldüğü BPH Dışı Sebepler	27
Tedavi.....	27
Lipidler ve Ateroskleroz.....	36
Ateroskleroz ve Lipoproteinler	37
Lipoproteinlerin Temel Yapısı.....	38
Plazma Lipoproteinleri	39
Apolipoproteinler	43
Lipoproteinlerin Aterosklerozdaki Rolü	44
Apoprotein A ve B'nin Aterosklerozdaki Rolü	51
GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	54
BULGULAR.....	56
TARTIŞMA.....	85
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	95
KAYNAKLAR	96
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	114
ŞEKİLLER DİZİNİ	116
TABLolar DİZİNİ	119
EK-1- IPSS'den Uyarlanan Türk Semptom Skoru	

ÖZET

Benign prostat hiperplazisi (BPH), erkeklerde görülme sıklığı yaşla birlikte artış gösteren yaygın bir rahatsızlıktır. BPH' nın medikal tedavisinde alfa 1-adrenerjik-reseptör antagonistleri (α -blokerler) prostatta sempatik tonusu ve alt üriner sistem semptomlarını (AÜSS) azalttığı için birinci basamak tedavide kullanılmaktadır. BPH'ya bağlı AÜSS nedeniyle üroloji polikliniğine müracaat eden ve medikal tedavi planlanan hastaların pek çoğu yaşlı hasta grubudur ve bu hastalarda yüksek kan basıncı ya da kardiyovasküler hastalıklar için diğer risk faktörleride (ateroskleroz, hiperlipidemi) bulunabilir. Hiperlipideminin neden olduğu ateroskleroz ülkemizde ve gelişmiş toplumlarda en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur.

Biz BPH'ya bağlı AÜSS nedeniyle dört farklı alfa bloker (alfuzosin, doksazosin, tamsulosin ve terazosin) tedavisi alan olgularda plazma lipid profili değişimlerini inceledik. Çalışmaya, BPH'ya bağlı AÜSS nedeniyle Mersin Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı Prostat Hastalıkları Polikliniği'ne müracaat eden 668 olgu dahil edildi. Medikal tedavi almadan izlenen 61 hasta kontrol grubu olarak alındı. Tüm hastalarda alfa bloker tedavi başlanmadan önce ve tedaviden en az 3 ay sonraki dönemde rutin olarak bakılan serum total kolesterol (TKOL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve trigliserid (TG) düzeyleri ölçüldü. Ortalama takip süresi 12.7 ± 10 (3-48) ay idi.

Alfuzosin kullanan olgularda serum TKOL, TG ve LDL düzeylerinde anlamlı değişiklikler olmazken serum HDL düzeyinde anlamlı artış saptandı (sırasıyla $p>0.05$ ve $p<0.05$). Tamsulosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı oranda iyileşme olduğu saptanırken serum HDL düzeyinde değişiklik izlenmedi (sırasıyla $p<0.05$ ve $p>0.05$). Doksazosin ve terazosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL, HDL ve TG düzeylerinde anlamlı oranda iyileşme olduğu saptandı ($p<0.05$).

Çalışmamız, BPH ve dislipideminin beraber görüldüğü olgularda lipid profili üzerine olumlu etkilerinden dolayı doksazosin veya terazosin ile yapılacak medikal tedavinin tercih sebebi olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Alfa-blokerler, BPH, Hiperlipidemi.

COMPARISON OF THE EFFECTS OF FOUR DIFFERENT ALPHA BLOCKERS ON THE LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Benign prostatic hyperplasia (BPH) commonly seen in elderly men and become frequent by age. Alpha-1 receptor antagonists (α -blocker) are still the first step in BPH therapy, because α -blockers decrease sympathetic tonus in prostate and improve low urinary tract symptoms (LUTS). The majority of men with presenting LUTS in urology clinics have also high blood pressure and other cardiovascular risks (atherosclerosis, hyperlipidemia etc.) Atherosclerosis by the result of hyperlipidemia is the most commonly cause of death in developed population and have a risk of high morbidity.

In our study we evaluate the changes in plasma lipid profile in men with presenting LUTS and treated with four different alpha-blockers. Six hundred and sixt eight patients presented with LUTS were included in this study. Lipid profiles, such as total cholesterol (TCOL), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) and triglyceride (TG) levels were performed before and at 3 months after the therapy. Mean follow-up was $12,7 \pm 10$ (3-48) months.

There was no significant changes in TCOL, TG and LDL levels in the group cured with alfuzosin while HDL levels was significantly increased ($p > 0.05$ and $p < 0.05$, respectively). TCOL, LDL and TG levels were significantly incerased in tamsulosin group, but not in HDL levels ($p < 0.05$ and $p > 0.05$, respectively). There were significant improvement in all parameters (HDL, LDL, TCOL and TG) in the groups treated with doxazosin and terazosine ($p < 0.05$).

Our findings indicated that terazosin and doxazosin have positive effects on lipid profile and these drugs may have a benifical role in the teratment of BPH patient associated with hyperlipidemia.

Key words: Alpha-blockers, BPH, Hyperlipidemia

GİRİŞ VE AMAÇ

Benign prostat hiperplazisi (BPH), erkeklerde görülme sıklığı yaşla birlikte artış gösteren yaygın bir rahatsızlıktır¹. BPH prevalansı dördüncü dekattan itibaren yükselmeye başlamakta ve yaşları 50-60 arası olan erkeklerin ~%40'ında, yaşları 61-70 arası olan erkeklerin >%70'inde ve yaşı 80'in üstünde olan erkeklerin ise ~%90'ında BPH'nın histolojik bulgularına rastlanmaktadır¹. Geniş, toplum tabanlı bir çalışmada BPH'ya bağlı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) 50 yaş üstü erkeklerde %25 olarak bulunmuştur². BPH'ya bağlı AÜSS şiddeti arttıkça hastaların hayat kalitelerinde orantılı bir azalma olur³. AÜSS'u olan hastaların medikal ve cerrahi müdahalenin hayat kalitesi üzerine muhtemel etkilerine karşı endişeleri vardır ve cerrahi müdahale öncesinde uygun ve güvenli, tolere edilebilirliği olan oral bir ajan kullanmak isterler⁴.

Alfa 1-adrenerjik-reseptör antagonistleri (α_1 blokerleri) prostatta sempatik tonusu ve BPH'ya bağlı AÜSS'larını azalttığı^{5,6} için BPH'nın birinci basamak tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır^{3,7}. BPH tedavi edilmezse mesane enfeksiyonlarına, mesane taşlarına, akut üriner retansiyona, tekrarlayan üriner enfeksiyonlara, böbrek yetmezliğine neden olarak cerrahi gereksinimine ihtiyaç doğurabilir⁸.

Alfa-1-adrenerjik-reseptör antagonistleri orjinalinde antihipertansif olarak geliştirilmişlerdir. Tek başlarına ve kombine olarak diüretiklerle, anjiyotensin-konverting-enzim inhibitörleri ile veya kalsiyum kanal blokerleri ile kombine şekilde etkilidirler⁹. Buna rağmen bu ajanlar tedavi sonucunda postural hipotansiyon, senkop, sersemlik, malasi ve asteniye neden olabilir¹⁰; bu yan etkiler α -blokerlerin cinsine göre belirgin farklılıklar gösterebilir. İdiopatik ortostatik hipotansiyon aynı zamanda yaşlılarda daha sık izlenebilir. Önemi, aynı zamanda komorbiditeleri de olan (Koroner Arter Hastalığı [KAH], İskemik Serebrovasküler Hastalık [CVH], Osteoporoz) yaşlı hipertansif popülasyonda α -blokerle alakalı yan etkiler katlayarak artış gösterebilir. Yaşlılarda senkop sıklıkla düşmelere ve fraktürlere ve dolayısı ile gelişebilecek ek morbidite ve mortalitelere yol açabilir

BPH'sı olan hastaların pek çoğunun yaşlı olması, yüksek kan basıncı ya da kardiyovasküler hastalıklar için diğer risk faktörlerinin (ateroskleroz, hiperlipidemi) olması ya da beraberindeki hastalıklar için bir ya da birden fazla

ilaç alıyor olmaları nedeniyle, Alfa-1-adrenerjik-reseptör antagonistlerini BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde kullanılırken diğer risk faktörleri gözardı edilmemelidir. Yaşlı erkeklerde yapılan çalışmalarda BPH'ya bağlı alt üriner sistem yakınmaları olan hastaların %20-30 unda aynı zamanda hipertansiyon olduğu tahmin edilmiştir¹¹. BPH gibi yüksek tansiyonda yaşla birlikte artan bir rahatsızlıktır¹². Yaşla birlikte artan diğer hastalıklar arasında ateroskleroza bağlı KAH, myokart infarktüsü (MI), iskemik CVH ve periferik arter tıkanıklığıda bulunmaktadır. Ateroskleroz ve buna bağlı komplikasyonların en önemli nedeni hiperlipidemidir. Hiperlipidemiler, lipoprotein metabolizma bozukluğu sonucu serum total kolesterol konsantrasyonlarında yükseklikle giden bozukluklardır. Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü (HDL) düşüklüğü de duruma eşlik edebilir. BPH'ya bağlı AÜSS'u nedeniyle üroloji polikliniğine müracaat eden ve medikal tedavi planlanan hastaların bir kısmında hiperlipidemi de görülebilmektedir.

Hiperlipideminin de neden olduğu ateroskleroz gelişmiş toplumlarda en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur. Dünya Sağlık Örgütü aterosklerozun yakın gelecekte tüm dünyada mortalitenin birinci nedeni olacağını bildirmiştir¹³. Gelişmekte olan ülkelerde kardiyovasküler hastalık insidansı gelişmiş ülkelere göre daha düşük olmasına rağmen dünya genelinde ateroskleroz en önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir¹⁴. Ülkemizde de kardiyovasküler hastalıklar oldukça yüksek prevalansa sahiptir ve başta gelen mortalite sebebidir^{15,16}. Hiperlipidemide esas aterojenik etkinin küçük yoğun LDL (düşük dansiteli lipoprotein) partiküllerinden zengin LDL-kolesterole ait olduğu ileri sürülmektedir¹⁷. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalar hipertrigliserideminin koroner kalp hastalığı (KKH) için bağımsız bir risk faktörü olduğunu¹⁸ ve hipertrigliserideminin aterojenik etkisinin trigliseridden zengin lipoproteinler (TZLP), özellikle çok düşük dansiteli lipoproteinlerden (VLDL) kaynaklandığını göstermiştir¹⁹. Gittikçe artan literatür verileri TZLP ve TZLP artıklarının (küçük VLDL, ara dansiteli lipoprotein [IDL], apolipoprotein C-III [Apo C-III] ve lipoprotein-B ihtiva eden partiküllerin) KKH riskini ve progresyonunu artırdığı, TZLP artıklarının koroner arter darlığının derecesi, yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, düşük HDL, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemiden bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır²⁰. Yüksek TZLP düzeyi (özellikleVLDL), düşük HDL-

kolesterol ve küçük yoğun LDL partiküllerinden zengin LDL-kolesterolle birlikte KKH riskini artırır. Birçok prospektif epidemiyolojik çalışma HDL-kolesterol ile KKH arasında ters bir ilişki tespit etmiştir²¹. Serum total kolesterol düzeyi 200 mg/dl üzerinde olan olgular, serum trigliserid düzeyi 200 mg/dl üzerinde olan olgular, LDL düzeyi 130 mg/dl üzerinde olanlar yüksek, HDL düzeyi 40 mg/dl altında olanlar düşük HDL olarak kabul edilmiştir²²⁻²⁵.

Literatürde, BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde kullanılan alfa reseptör blokerlerinin lipid profili üzerine etkilerini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmanın amacı BPH'ya bağlı AÜSS'nin medikal tedavisinde sık kullanılan dört farklı alfa blokerin lipid düzeylerine etkilerini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Prostat Anatomisi

Prostat fetal hayatın yaklaşık üçüncü ayında proksimal üretradan kaynaklanan uzanımlardan oluşur. İlk önce endodermal orijinli dış gland dokusu meydana gelir. Daha sonra üretranın dorsal bölümünden epitelyal orijinli iç gland dokusu meydana gelir. Doğumda ise çoğunluğunu stromal hücrelerin oluşturduğu duktal sisteme sahip bir gland halindedir. Doğumdan 6-7 hafta sonrasına dek glandda belirgin duktal hiperplazi ve duktal epitelde squamöz metaplazi oluşur. Bu değişiklik fetal dolaşımında bulunan maternal östrojenlere bağlanmaktadır. Bu süre sonunda puberteye kadar prostat boyutlarında yavaş fakat devamlı bir artış gözlenir. Pubertede ise gland boyutları altı ay kadar kısa bir sürede yaklaşık iki kat artar. Bu hızlı doku artışının nedeni glandüler dokudaki testesterona bağımlı hiperplazidir. Sonuçta stromal elemanların prostattaki oranı azalmakta ve prostat erişkin formunu almaktadır. Kraniokaudal boyutu yaklaşık 4 cm, ön arka boyutu yaklaşık 2,5 cm ve sağ –sol boyutu yaklaşık 3 cm olan prostat, mesanenin inferior kısmında yerleşimli olan ve erkek üretrasının proksimal kısmını çevreleyen fibromüsküler ve glandüler bir organdır. Şekli klasik olarak ters çevrilmiş ve sıkıştırılmış koni olarak tarif edilir²⁶. Anatomik olarak gerçek pelvis içinde simfiz pubis ile rektumun ampullası arasında bulunur. Erişkinde normal ağırlığı 20 gram kadardır²⁷. Ters koni biçimindeki bezin tabanı mesane tabanına yaslanır ve bu yapı ile devamlılık içerisindedir. Apeksi ise inferiorda, ürogenital diaframın süperior fasyası üzerine uzanır. Prostatın posterior, anterior ve 2 adet inferolateral yüzeyi vardır. Posterior yüzey rektum ampullası önünde bulunur ve rektumdan kendi fasyası ve denonviller fasyası ile ayrılır²⁸. Posterior yüz ayrıca üst kısımda seminal veziküller ve vaz deferenslerin ampullası ile komşuluk gösterir. Anterior yüz simfiz pubisin yaklaşık 2 cm arkasında bulunur ve bu iki yapı arasında gevşek yağ dokusu ve zengin bir venöz pleksus bulunur. Anterior yüz apekse yakın kısımda iki adet puboprostatik ligaman ile pubik kemiğe bağlanır. Inferolateral yüzler levator ani kasının ön kısımları ile ilişki içerisindedir ve aralarında zengin venöz pleksus yapıları vardır.

Prostatın fibromüsküler stroması prostat içindeki kas elemanları ile bunlarda mesanenin kas dokusu ile devamlılık gösterir. Fibromüsküler stroma

periferde yoğunlaşarak prostat kapsülünü oluşturur. Denonviller fasyası embriyolojik dönemde pelvik tabana doğru ilerleyen rektovezikal peritoneal boşluğun daha sonra oblitere olması sonucu oluşur ve prostat ile rektum arasında önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer işlevi görür²⁶. Posterior üretra prostat içinden geçer ve yaklaşık 2.5 cm uzunluktadır. Prostat içinde apeks ve bazis arasındaki mesafenin hemen hemen ortasında öne doğru 35 derecelik bir açı yapar. Seminal veziküller prostatın süperoposterior komşuluğunda mesane ve rektum arasında yer alan bir çift yapıdır. Epididimislerin devamı olan vaz deferensler, bilateral seminal veziküllerin medial kısımlarına birleşerek birlikte ejakulator kanalları oluştururlar. Ejakulator kanallar prostata posteriordan girerler ve oblik bir seyirle öne ve aşağı doğru ilerleyerek eksternal sfinkterin hemen proksimalinde veru montanumun içinden prostatik üretraya açılırlar²⁷.

Zonal Anatomi

İlk olarak 1968 de McNeal in daha sonra 1977'de Blacklock ve Boushill'in anatomik disseksiyon çalışmalarını yayınlamaları ile prostatın içyapısı ile ilgili zonal anatomi kavramı gelişmiştir. Bu sınıflama halen günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre prostat periferal zon, santral zon, transisyonel zon, anterior fibromüsküler stroma ve preprostatik sfinkterik zondan oluşmaktadır^{29,30}.

Periferal zon, prostat glandüler dokusunun yaklaşık %70'ini oluşturur. Periferal zon baziste prostatın posterior bölümünü yapar. Apekse doğru ise anteriora uzanır ve apeks hizasında üretrayı tamamen çevreler. Periferal zonun glandüler kanalları verumontanum ve distal prostatik üretraya açılır. Prostat apeksi bu bölgede prostatik kapsülün ince oluşu ve hiç olmayışı nedeni ile anatomik olarak zayıf bir bölgeyi oluşturur. Periferal zon prostat kanserinin en sık kaynaklandığı zondur. Transizyonel zon ile santral zon arasındaki ayrımı yapmak çok defa zordur ve patoloğların çoğu bu zonları tanımlayamamaktadır. Hem BPH hem de karsinom bütün zonlardan köken alabileceği gibi sıklıkla BPH transizyonel veya periüretral zonlardan, karsinom ise sıklıkla periferik zondan gelişmektedir³¹.

Santral zon prostat dokusunun yaklaşık %25'ini oluşturur ve prostat içerisinde seyreden ejakulator kanalları çepeçevre sarar. Prostat kanserinin yaklaşık %10'u santral zondan kaynaklanır. Seminal vezikül ve vaz deferenslerin santral zona girdiği bölge bu alanda belirgin bir prostat kapsülü

bulunmaması nedeniyle anatomik olarak zayıf bir bölge oluşturmaktadır³². Üstelik santral zon içinden geçen ejakulator kanallar ile santral zon glandüler elemanları arasında yalnızca gevşek bir bağ dokusu vardır ve bu doku periprostatik dokunun prostat içine doğru bir girintisidir. Santral zonu periferel zondan yalnızca ince bir bağ dokusu bandı ayırmaktadır. Bu nedenle periferel zondaki bir karsinom odağı rahatlıkla burayı geçerek santral zona yayılım gösterebilir.

Transisyonel zon, küçük periüretral bezlerin hemen periferinde yer alan daha kompleks yapıları glandülden oluşur. Benign prostat hiperplazisinin esas kaynaklandığı zon olmakla birlikte prostat kanserinin %10'u bu zondan kaynaklanmaktadır. Transizyonel zon, komşuluğundaki periferel ve santral zondan cerrahi kapsül adı verilen fibromüsküler bir doku ile ayrılır.

Anterior fibromüsküler stroma genellikle glandüler elemanlardan yoksun olan, kalın bir bağ dokusu kılıfıdır. Prostatın ön yüzünü tamamen kaplar ve prostat kapsülünün anterior kısmını oluşturur. Preprostatik sfinkter veru montanumun süperiorunda üretral düz kas elemanlarının yoğunlaşması ile oluşur ve sfinkter mekanizmasına yardımcı olur. Bu bölüm retrograd ejakülasyonu önlemede de görev almaktadır^{26,28,30}.

Arteriyel Kanlanma

Prostatın temel kan akımı inferior vezikal arterden sağlanır. Bu arter hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalıdır. Vezikal arter alt üretere ve vesikülo seminalislere dallar verdikten sonra saat 4 ve 8 pozisyonunda prostata girer. Periferik ve santral olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretraya doğru ilerler ve üretral duvarla periüretral bezleri besler. Periferel dal ise prostatın geri kalan büyük bölümünün arteriyel gereksinimini sağlar. Arteria pudentalis interna ve arteria rektalis media da prostatın arteriyel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir³³.

Venöz Drenaj

Parankim içindeki venüller birleşerek prostatik venöz pleksusa (dorsal ven kompleksi) dökülürler. Bu pleksus yapısında kapakçıklar yoktur ve puboprostatik ligamanlar arasında yerleşimlidir. Penisin dorsal veni symphysis pubis arka ve alt bölümünde bu pleksusla birleşir. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve bu yolla internal pudental vene dökülür. Büyük bir kısmı ise inferior vezikal venlere ve bu yolla internal iliak venlere dökülür^{28,30}.

Lenfatik Drenaj

Prostattan ayrılan lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf ganglionlarına drene olur. Bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve daha sonra preaortik lenf nodlarına olur. Prostattan çıkan bazı az sayıda lenfatikler ise sakral ve presiyatik lenf nodlarına dökümler^{28,30}.

İnnervasyon

Prostatın sinirleri inferior hipogastrik pleksustan gelmektedir. Prostat otonomik sinir sisteminin her ikisinden de zengin sinir dağılımına sahiptir. Sempatikler tümüyle sekretuardır. Fakat bazıları preprostatik sfinkteri de innerve ederler. Parasempatikler ise prostatın müsküler stromasına dağılırlar ve direkt olarak mesane kasları ile devam ederler; bu sayede preprostatik üretra için esas üriner sfinkterik fonksiyonu sağlarlar. Prostatın somatik sinirleri S2, S3 ve S4'den kaynaklanarak pudental sinir vasıtasıyla eksternal sfinkteri innerve ederler³³.

Nörovasküler Demet

Kavernöz sinirlerin prostat ile ilişkisi cerrahi olarak önem taşır. Prostatik pleksustan geçtikten sonra kavernöz sinirler prostat damarları ile birlikte nörovasküler demet içinde ilerlerler. Bu demet prostatın posterolateralinde ve endopelvik fasyanın medialinde retroperitoneal bağ dokusu içinde yer alır²⁷.

Histoloji

Prostat dokusu bağ ve kas dokusundan oluşan fibromüsküler stroma ve bu yapı ile iç içe geçmiş olan epitelyal glandüler elemanlardan oluşur. Tubuloalveolar yapıdaki bez dokusu histolojik olarak bölgeleşme gösterir. Bez epiteli esas olarak tek katlı prizmatik ise de yer yer çok sıralı görünüş kazanır. Prostat taşlarının bulunduğu durumlarda izoprizmatik ve hatta yassı epitel karakterine geçer. Bez içinde çoğu yerde epitelden lümene doğru villöz veya papiller uzantılar bulunur. Glandüler yapıların belirgin bazal membranları vardır ve birbirlerinden fibromüsküler stroma ile ayrılmışlardır. Bu epitelyal glandüler yapılar yaklaşık 25 adet ekskretuar kanalla veru montanum ve mesane boynu arasındaki bölgede prostatik üretra tabanına açılırlar²⁷.

Prostatın epitelyal glandüler yapısının içinde 4 temel hücre grubu vardır:

1. Prostatik sekretuar hücreler: Epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluşturur. Prostatik asit fosfataz (PAF) ve prostat spesifik antijenin (PSA) sentezlendiği hücrelerdir. Yalnızca prostat asinilerinde değil prostatik kanallar

ve prostatik üretrada da bulunurlar. Bu hücreler granüler veya homojen sitoplazmadan zengin, sınırları belirsiz, uzun kolumnar hücrelerdir. Keratin 8 ve 18' e karşı pozitif antikör yanıtı verirler. Bu hücreler androjen reseptörü içermektedir.

2. Bazal hücreler: Bazal membranda bulunurlar. Sitoplazmadan fakir, iyi sınırlı, küboidal veya kısa kolumnar hücrelerdir. Sekretuar hücreler gibi PAF ve PSA için boyanma göstermezler. Keratin 5 ve 15 içerirler. Bu hücrelerin androjen reseptörü yoktur. Bazal hücrelerin sekretuar hücreler ve ayrıca skuamöz, transisyonel ve müsinoz epitelyuma dönüşme yetenekleri vardır.

3. Transizyonel epitel: Ekskretuar kanallarda ve üretrada bulunur.

4. Endokrin-parakrin hücreler: Normal prostatta az sayıdadır. Serotonin, kalsitonin ve somatostatin gibi çok sayıda peptidin yapılmasından sorumludur.

Fizyoloji

Prostat glandı içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazlar içeren ince, sütsü, alkalin bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında vaz deferensteki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar olur ve bu sıvı semen sıvısına katılır. Prostat salgısının alkalin yapısı fertilizasyonda önemli görev taşır. Prostat salgısındaki elemanların yapısı net olarak bilinmemekle beraber işlevleri konusunda çeşitli fikirler mevcuttur. Örneğin sitrat ozmotik dengenin sağlanmasında rol oynar. Çinkonun bakteriostatik işlevi olduğu düşünülmektedir. PAF'ın semendeki görevi net olarak bilinmemekle beraber metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik önemi vardır. PSA prostatik epitelyumdan salgılanan ve ejakulatın seminal plazmasında bulunan bir proteinaz olup molekül ağırlığı 29 kilodaltondur. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir. PSA'nın biyolojik işlevi ejakulat pıhtısını eritmek ise de bu mekanizmanın fertilizasyondaki etkisi tam bilinmemektedir. Ancak günümüzde prostat kanseri tanı, tedavi ve takibinde kullanılan çok önemli bir markerdir. Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testesteron prostatik hücrelere diffüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olur. Testesteronun önemli bir kısmı 5 alfa redüktaz enzimi aracılığı ile en önemli prostatik androjen olan dihidrotestesterona (DHT) geri dönüşümsüz olarak

çevrilir. DHT, prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar.

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH)

BPH Anatomisi

Prostatın hiperplazisi, epitelyal ve/veya fibromuskuler elementlerinin değişen derecelerdeki hiperplazisi sonucu meydana gelen benign bir büyümedir. Normal prostatın her tür hücresel elemanı hiperplaziye gidebilir. Bunlardan en yaygın olanı glandüler hiperplazidir.

1. Glandüler Hiperplazi: Sekretuar hücrelerin döşediği asinuslar değişik paternler oluşturabilir^{33,34}.

2. Stromal proliferasyon: Fibröz, fibromuskuler veya muskuler olabilir^{33,34}.

Stereolojik tekniklerle saptanan glandüler kısım volüm dansitesi dış kısımda 0.54, iç kısımda 0.45'dir. BPH'da bu rakam 9.39 olarak belirlenmiştir. Normalde stromanın volüm dansitesi dış kısımda 0.45, iç kısımda 0.54'tür. BPH'da ise 0.60 olarak hesaplanmıştır³⁵.

BPH'da dokuların %61'i sinir, kan damarı, lenfatikler, kollajen lifler, fibroblastlar ve düz kas hücrelerini de içeren fibromuskuler dokudur. Glandüler hücrelerin toplamı tüm hiperplazinin %12'sidir. Adenomun %24'ü ödem, lökosit, sinir, lenfatik ve diğer dokulardan oluşur. Stromal-Epitel oranı 4.6/1'dir³⁶.

Epidemiyoloji ve Doğal Seyir

BPH, erkeklerde görülme sıklığı yaşla birlikte artış gösteren yaygın bir rahatsızlıktır¹. Bu hastalık 1994 istatistiklerine göre, ABD'de yılda 1.7 milyon doktor vizitine ve 300 bin prostatektomiye neden olmaktadır. Dolayısı ile bu hastalık nedeniyle uygulanan cerrahi yöntem sıklığı katarakt operasyonundan sonra ikinci sıradadır.

BPH sıklığı ile ilgili çalışmalar, hastalığın herkes tarafından kabul edilmiş bir tanımlamasının olmaması nedeniyle ciddi derecede olumsuz biçimde etkilenmiştir. Değişik epidemiyolojik çalışmalarda BPH'nin tanımı; histolojisine, büyüklüğüne, semptomlarına, ürodinami bulgularına veya prostatektomi uygulanmasına göre yapılmıştır. Bu nedenle BPH ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar yorumlanırken tanımlamadaki kriterlere dikkat edilmesi gerekmektedir. Ancak hangi tanımlama ölçüsü kullanılırsa kullanılsın BPH'nin yaşlı erkekler arasında çok yaygın bir hastalık olduğu kuşkusuzdur. Bu

değerlendirme, hem BPH prevalansına yönelik otopsi çalışmaları ve cerrahi müdahalelerin sıklığına yönelik epidemiyolojik çalışmalarla, hem de belli topluluklarda yapılmış olan BPH sıklığına yönelik çalışmalarla kolayca desteklenmektedir.

Berry ve arkadaşları, daha önce yapılmış 5 otopsi çalışmasını birleştirerek BPH prevalansının yaş ile değişimini saptamıştır¹. Buna göre, prevalans dördüncü dekattan itibaren yükselmeye başlamakta ve yaşları 50-60 arası olan erkeklerin ~%40'ı, yaşları 61-70 arası olan erkeklerin >%70'i ve yaşı 80'in üstünde olan erkeklerin ise ~%90'ında BPH'nin histolojik bulguları vardır. İsaacs ve Coffey, aynı verileri kullanarak yaş ile ilişkili BPH prevalansını yorumlamışlar, ancak mikroskopik, makroskopik ve klinik BPH adları altında üç farklı tipe dikkat çekmişlerdir¹¹.

Mikroskopik BPH histolojik olarak tanımlanabilen hastalığı, makroskopik BPH büyümüş prostatı, klinik BPH ise BPH'ne bağlı (AÜSS) gelişmiş olmasını ifade etmektedir. Bütün bu verilerle ilerlemiş yaştaki erkeklerin hemen hepsinde mikroskopik BPH bulunduğu, bunların yarısında prostat bezinin makroskopik olarak büyüdüğü ve bunların da yarısında miksiyon yakınmalarının olduğu söylenebilir. Her ne kadar BPH gelişmesinin böylesine 3 evreli olduğunu anlatmak kolay ve çekici ise de gerçek hayatta BPH'nin gelişimi bu kadar basitleştirilemeyecek biçimde karmaşıktır. Çünkü çok büyük bir prostat obstrüksiyon ve semptomlara yol açmayabildiği gibi çok az bir prostat büyümesi obstrüksiyona ve buna bağlı semptomlara neden olabilir.

Yaşa bağlı klinik BPH prevalansı konusundaki en iyi çalışma İskoçya'dan Garraway ve arkadaşları tarafından yapılmıştır². Bu çalışmada BPH, prostatın >20 gr olması, idrar yapma şikayetleri ile birlikte idrar akım hızının <15 ml/sn olması şeklinde tanımlanmıştır. Bu çalışmaya göre; BPH prevalansı hesaplanmış ve 40-49 yaş arasında %14, 50-59 yaş arasında %40, 60-69 yaş arasında %70 ve 70-79 yaş arasında ise %90 olarak bildirilmiştir².

BPH gelişiminde iki kesin ve önemli faktör; ilerlemiş yaş ve testislerin dolayısı ile androjenlerin varlığı olarak tanımlanmıştır. Puberteden önce kastre edilenlerde BPH'nin gelişmemesi bu gözlemi desteklemektedir. Peters ve Walsh'da medikal kastrasyon ile BPH'nin regrese olabildiğini göstererek bu gözlemi kanıtlamıştır³⁷. Testosteron ve özellikle DHT'un BPH gelişiminde ve devamında önemli etkenler olduğu, 5- α redüktaz inhibitörleri ile yapılan

tedavilerle prostat büyüklüğünün azalmasının, sempomların gerilemesinin ve idrar akım hızı artışının gösterilmesi ile kanıtlanmıştır.

Daha önceki yapılan çalışmalarda, BPH' nin siyah ırkta daha fazla oranda görüldüğü belirtilmişse de Lytton ve arkadaşları, beyazlarda da aynı oranda görüldüğünü saptamıştır³⁸. Benzer biçimde sarı ırk ile beyaz ırk arasında BPH gelişimi açısından fark olmadığı gösterilmiştir.³⁹

Şimdiye kadar BPH ile ilişkilendirilmiş tek ürolojik hastalık prostat kanseri olmakla birlikte bu konuda daha sonra yapılan birçok çalışmada bu bağlantı kurulamamıştır^{40,41}. Sirotik hastalarda olasılıkla artan östrojen düzeylerine bağlı olarak BPH'nin kontrollere göre çok daha az görülüşü bildirilmektedir⁴².

BPH'nin uzun dönem komplikasyonları; akut üriner retansiyon, ciddi üriner sistem enfeksiyonu, irreversibl mesane dekompanseasyonu ve kronik böbrek yetmezliği olarak sayılabilir. BPH yakınmaları ile başvuran bir hastanın zaman içinde üriner retansiyona girme olasılığını kesin olarak belirlemek zordur. Birkoff ve arkadaşları 5 yıllık retansiyona girme olasılığını %50 olarak hesaplarken aynı oran Ball ve arkadaşları'nın bulgularına göre %4 olarak belirlenmiştir^{43,44}.

BPH'ne bağlı kronik böbrek yetmezliği olasılığı bazı retrospektif çalışmalarda belirli oranlarda ifade edilmişse de erken dönemde rutin kontrol altına girmiş olan bir hastanın kronik böbrek yetmezliğine gitme oranı belirsizdir.

Mesane dekompanseasyonunun ne oranda gerçekleştiği ve hastalığın hangi evresinden sonra yerleştiği de bilinmemektedir. Ancak Maine'den yapılan bir çalışmada, cerrahi tedavi başarısının ciddi ve orta derecede şikayetleri olanlar arasında farklılık göstermediği bildirilmiştir⁴⁵.

Tüm dünyada yaşam sürelerinin belirgin biçimde uzuyor olması BPH'nin önümüzdeki yıllarda morbidite, mortalite ve ekonomik açıdan çok önemli bir sağlık sorunu olacağını göstermektedir.

BPH Fizyopatolojisi

Embriyonik dönemde prostatın gelişimi androjen desteğine gereksinim gösterir ve bu olay stromal ve epitelyal hücreler arasında çok hassas bir denge ve iletişime bağlı olarak yürür⁴⁶. Androjenler, prostat için en güçlü mitojen olarak görünmektedir⁴⁷. Ancak BPH gelişimi ilginç bir şekilde, Leydig hücreleri tarafından testosteron yapım hızının azaldığı ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır⁴⁸. Buna karşın, bu dönemde serum östrojen düzeyleri (serbest estron ve 17-β

estradiol) sabit kalmaktadır⁴⁹. Bu olay kısmen yaşla birlikte artan seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerine bağlıdır⁵⁰. Testosteronun bu proteine karşı daha yüksek bir affiniteye sahip olduğu için serumdaki serbest östrojenlerin serbest testostere oranı artmaktadır⁵¹. Prostatik hücrelerde mevcut androjen reseptörlerinin sayısı arttıkça oluşan testosteron ve DHT reseptör kompleksi sayısı da artmakta, bunlar daha fazla ve sıklıkta DNA' ya bağlanmakta ve transkripsiyon sonucu m-RNA oluşumu artmaktadır. Sonuçta, artmış protein sentezi ve hızlanmış bir büyüme ortaya çıkmaktadır⁵¹. Östrojenler sadece reseptör sayısını arttırmakla kalmayıp prostat dokusunda steroid metabolizmasını değiştirerek DHT yapımında da net bir artışa yol açmaktadır⁵². Böylece DHT oluşumunda ve nükleer androjen reseptörlerinde artış olmakta, böylelikle androjenik uyarıyı arttırarak dolaylı olarak prostatik hücrelerin ölüm hızlarını azaltan östrojenler prostat bezinde genel olarak büyümeye yol açmaktadır^{53,54}. Ayrıca östrojenin bu etkisinin yanında çok belirgin olarak stromayı ve kollajen yapımını uyarıcı etkisi vardır.

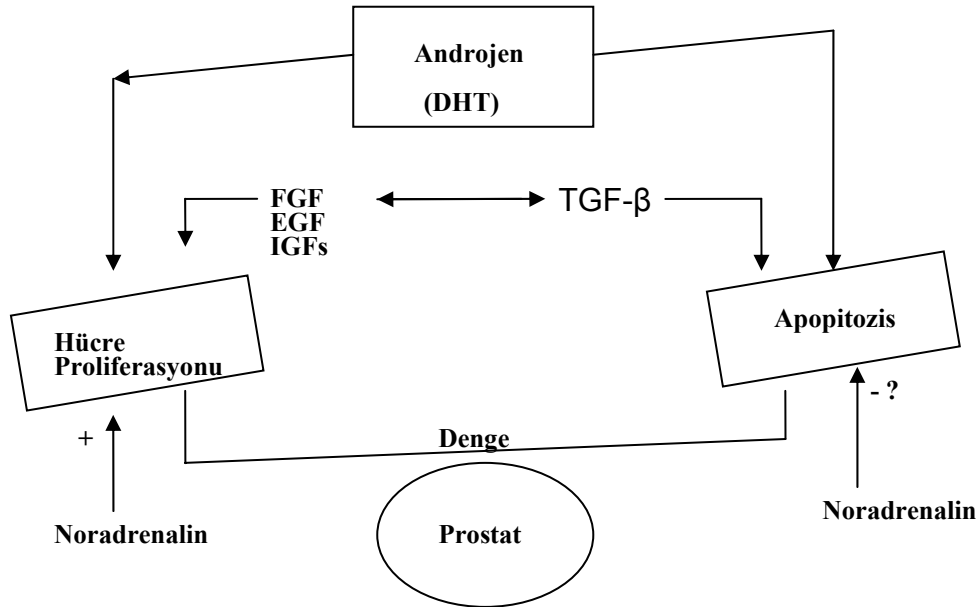
Prostat dokusunun normal gelişim ve devamlılığı için altta yatan fibromusküler stroma ile üstte bulunan epitel arasında doğrudan bir etkileşimin varlığı ve bunun gerekli olduğu bilinmektedir⁴⁶. Bu etkileşim puberte sonrasında da devam etmektedir. Bu etkileşim parakrin bir etki mekanizması ile epitelyal çoğalmayı uyaran stroma kaynaklı androjenik stimülasyon sayesinde ortaya çıkmaktadır. Diğer bir deyişle, androjenlerin epitelyal doku üzerindeki mitojenik etkisi ancak stroma varlığında görülmektedir⁵⁵. Bu olayı hücre kültürlerinde epitelyal hücrelerin stroma yokluğunda neden androjenlere yanıt vermediğini de kısmen açıklamaktadır⁵⁶.

Stroma ve epitel arasındaki bu karşılıklı yoğun etkileşimin mekanizması ve iletiyi sağlayan sinyaller henüz tam olarak anlaşılmamakla beraber değişik epitelyal büyüme faktörlerinin de bu etkileşimde rol oynadığı saptanmıştır⁵⁷. Bunlardan en iyi bilinenleri ise epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktör (FGF) ve transforme edici büyüme faktör- β (TGF- β)'dir. Bunun dışında BPH' da c-fos, c-myc, c-jun gibi proto-onkogen ekspresyonunda da artış görülmüştür^{58,59}.

Önceki çalışmalarda; BPH etiyolojisinde, immünolojik⁶⁰, nutrisyonel⁶¹, genetik⁶² ve endokrin⁶³ faktörlerin rolü araştırılmıştır. Endokrin faktörler arasında, androjen⁶³, östrojen⁶⁴, growth hormon⁶⁵, prolaktin⁶⁶ gibi hormonlar ve

insülin benzeri growth faktörler,⁶⁷ FGF⁶⁸ ve TGF⁶⁹ gibi büyüme faktörlerinin rolü araştırılmıştır.

Sağlıklı bir bireyde prostat hacmi maksimum seviyeye geldiğinde, androjen ve doku homeostazının sağladığı prostatik hücre proliferasyonu ve apoptotik hücre ölümü denge halindedir (Şekil 1)⁷⁰. Bu dengedeki bozulma prostat hücre proliferasyonuna, prostat doku ve hacminde artışa neden olur⁷¹. BPH lı hastaların prostat dokusundaki sekretuar hücre örneklerinde bcl-2 ve TGF- β salgısında normal prostat dokusundaki sekretuar hücrelerden salınanlara göre arttığı tesbit edilmiştir. Bcl-2 artışı hiperplastik prostat epitel hücrelerinden TGF- β salınımında artışa ve sonunda apoptozis azalmasına, kontrolsüz çoğalmaya ve hiperplaziye neden olur⁷².



Şekil 1. BPH ve Apoptozis

TGF- β : transforme Edici Büyüme Faktörü- β , EGF: Epidermal Büyüme Faktörü, IGFs: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü, FGF: Fibroblast Büyüme Faktör, DHT: Dihidrotestesteron.

Kinazolin-temelli α_1 adrenerjik reseptör antagonistler doksazosin ve terazosin apoptozisi indükler, ekstraselüler matrikse hücre adezyonunu baskılar ve prostat tümör epitelyum hücrelerinin invazyonunu ve migrasyonunu önler. Bu apoptotik etki alfa-1 adreno reseptörden bağımsız etkidir, muhtemelen kinazolin çekirdeği ile ilişkilidir; hücre proliferasyonunu etkilemeden apoptotik süreci

hedefler; artmış apoptotik indeks BPH hastalarında semptom skorunda iyileşmeyle koreledir⁷³.

Tamsulosin, sülfonamid temellidir. Prostat hücrelerine benzer apoptotik etkiye sahip değildir. Kinazolin-temelli α_1 adrenerjik reseptör antagonistleri doksazosin ve terazosinin prostat hücrelerine karşı bu apoptotik etkisinde TGF- β ve ekstraselüler matrikse hücre bağlanmasının bozulmasını (anoikis) içeren sinyal transdüksiyon yollarının de-regülasyonunu vurgulamaktadır⁷⁴.

BPH'ya bağlı AÜSS'da değişmiş lipid metabolizması rapor edilmiştir. Diabet, hipertansiyon ve obesite gibi metabolik bozukluklu olan hastalarda hiperinsülinemi, dislipidemi ve BPH arasındaki ilişki yayınlanmıştır^{75,76}.

BPH' lı Hastaların Değerlendirilmesi

AÜSS ile başvuran hastaların ilk değerlendirmesinde iyi bir öykü alınması, fizik muayene ve parmakla rektal incelemenin, semptom skorlamasının (IPSS) ve TRUS' un mutlaka yapılması gereklidir. Laboratuvar testlerinden tam idrar tetkiki ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde serum kreatinin düzeyinin ölçümü mutlak yapılması gereken incelemelerdir⁷⁷. İdrar akım hızının ve rezidüel idrar hacminin ölçümü kesin gerekli olmayan ancak önerilen testlerdir. Serum PSA tayini, abdominal ultrasonografi (US), intavenöz pyelografi (İVP), endoskopik değerlendirme veya detaylı ürodinamik incelemeler isteğe bağlı olan incelemelerdir. Bunlar liste halinde Tablo 1'de gösterilmektedir³¹.

Öykü

Detaylı ve iyi alınmış bir anamnez ile BPH' da görülen işeme semptomları hakkında bilgi sahibi olunabilir. Klasik olarak klinik BPH' yı oluşturan hastayı doktora getiren semptomlara AÜSS adı verilmektedir. Depolama (irritatif) ve işeme (obstrüktif) olmak üzere 2 ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar liste halinde Tablo 2'de gösterilmektedir. Ancak bu semptomların BPH için spesifik olmadığı başta yaşlanma olmak üzere nörojenik mesane, üretral darlık, mesane kanseri v.b. gibi hastalıklarda ve yaşlı kadınlarda da görülebileceği unutulmamalıdır.

Pollaküri, gündüz 7 kereden fazla idrara çıkma isteğidir. En rahatsız edici ve sıklıkla hastayı doktora getiren semptomdur. Ancak nonspesifik olup fazla sıvı alımı, diüretik kullanımı, kalp yetmezliği, diabetes mellitus, nörojen mesane, üriner enfeksiyon, mesane taşı gibi birçok durumda görülebilir. Ayrıca detrusör

hiperaktivitesi de, mesanenin inflamatuvar hastalıklarında ve aşırı miktarda rezidüel idrara neden olan boşaltım bozukluklarında işlevsel mesane kapasitesindeki azalmaya bağlı olarak ta görülür^{31,78}.

Tablo 1. Uluslararası Uzlaşma Komitesinin Tanıda Önerdiği İncelemeler

<p>Kesin gerekli olan incelemeler</p> <ul style="list-style-type: none">• İyi bir öykü alınması• Semptomların ve yaşam kalitesinin İPSS ile değerlendirilmesi• Fizik muayene ve parmakla rektal muayene• İdrar incelemesi• Böbrek fonksiyonlarının incelenmesi <p>Önerilen incelemeler</p> <ul style="list-style-type: none">• İdrar akım hızı ölçümü• Rezidüel idrar volümü ölçümü <p>İsteğe bağlı olan incelemeler</p> <ul style="list-style-type: none">• Basınç-akım çalışmaları• PSA düzeyinin ölçümü• Görüntüleme yöntemleri• Abdominal ve Transrektal US• İVP• Alt üriner sistemin endoskopik olarak değerlendirilmesi <p>Diğer bazı incelemeler (üretral basınç profili, dolum sistometrisi, dış sfinkterin elektromyografisi)</p>

Noktüri, gece idrar yapmak için uyanma olarak tanımlanır. Pollaküri ve acil işeme hissi gibi yakınmalarla birlikte olduğu zaman bir işlev bozukluğu söz konusudur ve ileri ürodinamik inceleme gerekir^{31,78}.

Acil işeme hissi ve bununla birlikte idrar kaçırmaya, BPH' nde %30 oranında görülür ve detrusör instabilitesinin sonucunda oluştuğu saptanmıştır^{31,78}.

Dizüri, BPH için nonspesifik olup üriner sistem enfeksiyonlarında da görülür^{31,78}.

Zayıf akım, BPH' a bağlı mesane akım obstrüksiyonu sonucu gelişir ve ana semptomlardan biridir. Gün içerisinde farklılıklar gösterebilir. Ancak sabahlar daha belirgindir. Üretral darlıklarda da görülür^{31,78}.

İşemeyi başlatmada güçlük, ana semptomlardandır. Normalde birkaç saniye sürer. İşeme eyleminin başlamasına kadar geçen sürenin uzamasını ifade eder. Ancak stres, içinde bulunulan ortam ve diğer psikolojik faktörler de etkili olabilmektedir^{31,78}.

Tablo 2. Alt Üriner Sistem Semptomları (AÜSS)

<u>Depolama Semptomları</u>	<u>İşeme Semptomları</u>
Sık idrara çıkma	Zayıf akım
Gece idrara kalkma	İşemeyi başlatmada güçlük
Acil işeme hissi	Kesik kesik işeme ve ıkınma
Acil işeme hissi ile birlikte idrar kaçırma	Terminal damlama
Gece idrar kaçırma	Uzamış işeme zamanı
İdrarda yanma hissi	Retansiyon
	Taşma inkontinansı

Kesik kesik ve ıkınarak işeme, infravezikal ve üretral direnci aşmak için detrüsör kontraksiyonlarına ek olarak hasta karın kaslarını işeme esnasında kasar. Mesane içi basınç üretral basıncın altına düştüğünde ise işeme kesilir. Mesane içindeki basınç detrüsör ve karın kaslarının kontraksiyonu ile infravezikal basıncın üstüne çıktığında ise işeme tekrar başlar. Böylece kesik kesik ve ıkınarak işeme gerçekleşir. BPH' nin ana semptomlarından ve genellikle ileri evre obstrüksiyonda görülür. Ancak nörojen mesane, diğer infravezikal obstrüksiyon durumlarında ve hatta normal kişilerde alışkanlık olarak bulunabilir^{31,78}.

Terminal damlama, bülböz üretrada halen idrarın boşalması veya detrüsör kasının yorulmasına bağlı olduğu düşünülür⁷⁸.

Uzamış işeme zamanı, BPH' ya bağlı infravezikal obstrüksiyonda mesanedeki fizyolojik ve anatomik değişiklikler ve üretral direncin artmasına sekonder işeme zamanı uzar⁷⁸.

Akut idrar retansiyonu, hastanın hiç idrar yapamaması ve glob vezikale gelişmesidir. Ya kronik obstrüktif bir olayın terminal sonucu ya da çoğunlukla provake eden faktörün etkisi ile oluşmaktadır. Bu faktörler; alkol, işemenin geciktirilmesi (US ve üroflovo gibi tetkikler için, perioperatif dönemde vb.) ile detrusör yükünün artması, prostatta ani ortaya çıkan inflamatuvar olaylar (infarkt, prostatit vb.) ya da çeşitli ilaçlar olabilmektedir. Şu anki uygulamada akut retansiyon önemli cerrahi tedavi endikasyonlarından⁷⁸.

Taşma inkontinansı, mesanede kapasitesinin idrar birikmesi sonucunda görülür ve ileri dönemde gözlenir. Ayrıca hastaların hala kullandığı ilaçlar da sorgulanmalıdır^{31,78}.

Semptom Skoru

BPH' ya sekonder oluşan subjektif semptomları objektif olarak değerlendirmek, derecelendirebilmek, zaman içerisinde takip etmek ve tedavi sonrası değişiklikleri saptayabilmek gerekmektedir. Bu amaçla anket formu şeklinde çeşitli semptom skorlama sistemleri (Madsen-İversen, Boyarsky, Fowler, Danimarka, AUA [Amerika Üroloji Birliği] semptom skorları) geliştirilmiştir. Bunlar içerisinde hastanın kendi başına uygulaması, kontrol-BPH hastalarını ayırmada daha üstün olması nedeniyle AUA semptom skoru kabul görmüş ve uluslararası kullanımı söz konusu olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), AUA semptom skoruna yaşam kalitesini sorgulayan bir soru eklemiş ve prostat konseyi tarafından da uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) olarak kabul edilmiştir. Ek-1'de Türk Prostat Sağlık Konseyi'nce IPSS' den uyarlanan ve WHO tarafından onaylanan Türk semptom skoru sunulmuştur³¹.

IPSS' te semptomları sorgulayan 7 ve yaşam kalitesini sorgulayan 1 soru mevcuttur. Semptomları sorgulayan yedi sorunun her birisi 0-5 arası puanlandırılmıştır. Toplam 0-35 arasında bir değer elde edilir ve buna göre 0-7; hafif derecede, 8-19; orta derecede, 20-35; ciddi derecede semptomatik olarak değerlendirilir. Ancak semptom skor derecesi BPH için spesifik değildir. Obstrüksiyonun şiddeti ile de ilişkisi söz konusu değildir. Aynı yaş grubundaki erkek ve kadınlarda benzer semptom skor sonuçları bildirilmiştir. Dolayısı ile sadece semptomların şiddeti ile özellikle cerrahiye karar verilmesi

önerilmemektedir. Klinik uygulamadaki yeri ise hasta takibinde ve tedavi sonrası değerlendirmede kullanımıdır³¹.

Fizik Muayene

Tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Nörolojik bir patoloji ve nörojen mesane olasılığı açısından nörolojik muayenede ihmal edilmemelidir. Muayene esnasında glob vezikale veya mesanenin tam boşalmamış bulunması, mesane boynu veya akımına ait bir engelin yada detrusör kasılma bozukluğunun göstergesidir. Eğer varsa mesane çıkım engelinin getirdiği sekonder belirtiler, hidronefroz ve üremik durum anlaşılabilir.³¹ Ürolojik muayenede penis, üretra gözden geçirilerek tümör, fimosiz, ekternal mea darlığı, üretra darlığı gibi nedenler saptanabilir. Ayrıca, eski insizyon yerleri de bazı değerlendirmelere ışık tutacaktır. Anal sfinkter tonusu, bulbokavernöz refleksi, alt ekstremitenin motor ve duyu fonksiyonları değerlendirilmelidir.

Parmakla Rektal Muayene (PRM)

Avrupa Üroloji Birliği (EAU) PRM'yi önermektedir. En önemli husus prostat kanserini düşündürecek sert nodül veya endürasyon saptanmasıdır. Tek başına prostat kanseri açısından düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olsa da basit ve ucuz bir yöntem olması dikkate alınarak her hastaya mutlaka yapılmalıdır. Bunun yanında prostatın büyüklüğünün tahmin edilmesi açısından da bir fikir verebilir²⁷.

Tam İdrar Tetkiki

Hem EAU hemde AUA idrar analizinin, AÜSS ile gelen hastalarda yapılmasını önermektedir. İdrar yolu enfeksiyonu ve mesane tümörü BPH' yı taklit eden semptomlarla görülebilir. İdrar tetkiki şüpheli olan hastalara sitoloji ve sistoskopi de yapılarak bu hastalıkların BPH' dan ayrılması gerekmektedir⁷⁹.

Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi

EAU genel olarak AÜSS olan her hastada serum kreatinin ölçümünü önermektedir. AUA kılavuzuna göre ise rutin önerilmektedir. BPH'da böbrek yetmezliği %1 oranında görüldüğü bilinmemekle birlikte kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) postoperatif komplikasyonları %17'den %25'e çıkarttığı görülmüştür⁷⁹. Eğer kan kreatinin düzeyi yüksek saptanırsa üst üriner sistemin uygun şekilde görüntülenmesi gerekir.

İdrar Akım Hızı Ölçümü

Hem ilk değerlendirmede hem de tedaviye yanıtın irdelenmesinde izlem boyunca yararlı basit bir ürokinamik testtir. Düşük bir maksimum idrar akım hızı, obstrüksiyonla azalmış mesane kontraktilesini ayırt edemediği gibi yüksek akım hızı da obstrüksiyonu ekarte ettirmez. Fakat noninvaziv olması ve kolay uygulanabilirliği bu testi değerli kılmaktadır⁸⁰. EAU AÜSS olan hastalarda tavsiye etmekte, cerrahi düşünöldüğü zaman ise zorunlu tutmaktadır. EAU'ya göre değerlendirme için en az 2 ölçüm yapılmalı ve en az 150 ml idrar yapılmalıdır. 15 ml/sn üzerindeki maksimum idrar akım hızı (Qmax) normal kabul edilir.

Postmiksiyonel Rezidü İdrar Miktarı Ölçümü

EAU hastanın ilk değerlendirilmesinde rezidüel idrar miktarı ölçümünü tavsiye etmektedir. AUA ise ilk değerlendirmede gerek olmadığını belirtmekte ancak cerrahi planlananlarda ve kompleks medikal hikayesi olanlarda yararlı olabileceğini bildirmektedir. Normal erkeklerde 12 ml altında olması gerekir⁸¹. 100 ml üzerindeki rezidüel idrar volümünün saptanması önemli bir boşaltım bozukluğunun varlığına işaret eder. BPH hastalarında rezidüel idrar miktarının giderek artması söz konusu olduğunda noktüri ve pollaküri gibi semptomların çıkmasına yardımcı olmakta ve zamanla taşma tipi inkontinansa yol açabilmektedir. Ayrıca tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarının bir sebebi olarak sayılmaktadır. Ayrıca nörojenik mesane disfonksiyonunda da görölebilmektedir. Postmiksiyonel rezidüel idrar kateterizasyon, endoskopi, İVP, işeme sistoüretrografisi, US ve radyoizotopik yöntemlerle ölçölebilmektedir. Tek bir kateterizasyon ile yapılan ölçüm altın standart kabul edilmektedir. Ancak abdominal ultrasonografide rezidü miktarını doğru olarak saptayabilmektedir³¹.

Basınç-Akım Çalışmaları

Hem AUA hemde EAU klavuzunda 'isteğe bağlı' ilave tanısai test olarak değerlendirilmiştir. Düşük idrar akım hızına sahip hastalarda detrüör kasındaki yetmezlikle mesane çıkım obstrüksiyonunun ayırıcı tanısında değerli bir yöntemdir^{79,82}. En önemli parametre maksimum idrar akım hızı esnasındaki detrüör basıncıdır (PdetQmax). Uygulanacak tedavinin başarısını önceden saptayabilmemizi sağlar. Ayrıca çeşitli nörojenik mesane disfonksiyonlarının ayırıcı tanısında oldukça kullanışlı bir yöntemdir.

PSA Düzeyi Ölçümü

Hem EAU hemde AUA PSA ölçümünün BPH' lı hastaların değerlendirilmesinde rutin olarak gerekmediğini belirtilmekle beraber hastaya izlem dışında aktif bir tedavi yöntemi uygulanacaksa PSA ölçümü gerekliliği üzerinde durmaktadır. 10 yıl ve daha fazla yaşam beklentisi olan erkeklerde prostat kanserinden şüpheleniliyorsa da mutlaka PSA ölçülmelidir⁸³. PRM ile PSA testinin birlikte kullanılması, tek başına PRM'ye göre prostat kanseri teşhis oranını artırır. Bu sebeple serum PSA ölçümü, kanser tespitinin BPH tedavisini kesin olarak değiştireceği hastalarda yapılmalıdır. Histolojik tanı konmuş BPH hastalarında %28 oranında yüksek (>4 ng/ml) bulunmuştur.

Antiandrojen etkili (finasterid ya da dutasterid) ilaçlarla tedavi edilen BPH'luların PSA değerinde özel bir durum vardır. Bu hastalarda 3-6 aylık tedavi sonrası serum PSA değeri %40-50 azalır. Bunlarda tedavi öncesi serum PSA düzeyi tespit edilmezse ileride PSA değerini yorumlamak güçleşir.

Abdominal ve Transrektal US

Hem AUA hemde EAU klavuzunda 'isteğe bağlı' ilave tanısal test olarak değerlendirilmiştir. Ultrasonografi ucuz, noninvaziv bir tetkiktir. Böbrek ve mesane US' si ile üst üriner sistem dilatasyonu, mesane taşı, trabekülasyon, postvoiding rezidü idrar kalması ve divertikül gibi bulgular saptanabilir. İnsidental mesane tümörü varsa görülebilir. Transrektal US, prostat anatomisi ve büyüklüğünün saptanması için en iyi metoddur. Klinik uygulamada endokrin tedaviye yanıt olarak prostat hacminin küçülmesini izlemeye, preoperatif değerlendirmede hastanın operasyon türünü tayin etmek için ve prostat biopsisi için kullanışlıdır⁸³.

Üretro-Sistoskopi

Hem AUA hemde EAU klavuzunda 'isteğe bağlı' olarak değerlendirilmiştir. Prostatik uretranın ve mesanenin anatomik konfigürasyonu hakkında bilgi vermekte ve bunlara ek olarak uretral darlık tanısının konmasını ve cerrahın prostat büyüklüğü hakkında fikir edinmesini sağlamaktadır⁸⁴. Tanısal sistoskopi tedavi gerekliliği belirlemede önerilmemektedir. Ancak hematüri, uretral darlık, uretrit, uretral travma öyküsü varsa veya daha önceden cerrahi şeklinin belirlenmesi isteniyorsa sistoskopi yararlıdır⁸⁵. BPH' lı hastalarda %1.3-2.1 arasında mesane tümörü insidansı olduğundan hastaya

cerrahi tedavi yapılması gerekiyorsa operasyon şekli ne olursa olsun hemen ameliyat öncesinde sistoskopi yapılması gereklidir^{86,87}.

Ayırıcı Tanı

Prostat büyüklüğü ve semptomatolojisi korelasyon göstermeyebilir. Belirgin semptomu olmayan hastada mesane çıkım obstrüksiyonu hatta böbrek fonksiyonlarında bozulma olabilir yada çok küçük bir prostatı olan hastada şiddetli prostatizm semptomu bulunabilir. Dolayısı ile AÜSS ile gelen bir hastada fizik muayene ve radyolojik yöntemlerle büyümüş prostat saptanırken, idrar akım hızı, rezidüel idrar miktarı da saptanmalı ve gerekirse basınç-akım çalışması ile mesane çıkım obstrüksiyonu araştırılmalıdır. AÜSS'nin oluşumunda detrüsr yetmezliğinin rolü unutulmamalıdır. Detrüsr yetmezliği nörolojik hastalıklar sonucunda oluşabileceği gibi yaşlanmaya bağlı fizyolojik değişiklikler neticesinde de ortaya çıkabilmektedir. Bunun yanında mesane boynu ve üretra darlığı gibi diğer infravezikal obstrüksiyon sebepleri de ayırıcı tanıda unutulmamalıdır. Mesane tümör ve mesane taşları da benzer semptomlarla karşımıza çıkabilir.

AÜSS'nin Görüldüğü BPH Dışı Sebepler

BPH' lı hastalarda görülen AÜSS BPH' ya spesifik değildir. Değişik sistemik ve nörolojik hastalıklarda da benzer semptomlar görülebilir. BPH görülme oranı yaşla birlikte artmakta ve aynı zamanda AÜSS'ye neden olabilecek diğer hastalıklarda buna eşlik edebilmektedir. Örneğin mesanenin detrüsr kasının fonksiyonunu etkileyen faktörler tıpkı BPH gibi alt üriner sistem semptomlarına neden olabilir. Detrüsr kasının fonksiyonlarındaki bu azalma intrinsik (mesanenin yaşlanması ile beraber oluşan değişiklikler) veya ekstrinsik (hastalıklara bağlı nörolojik defisitler, cerrahi, travma veya değişik ilaçların kullanımı) olabilir. Detrüsr fonksiyonlarındaki bozulmaya bağlı olarak alt üriner sistem semptomlarının şiddeti artarak Qmax' ta azalma görülebilir. BPH dışında mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturan üretra darlıkları da şiddetli alt üriner sistem semptomlarına neden olarak idrar akım hızını azaltabilir. AÜSS'yi arttıran diğer durumlar prostat kanseri, mesane boynu patolojileri, inkontinans ve prostatittir.

Tedavi

BPH' da idrar akımının bozulmasının iki komponenti vardır:³¹ Bunlar çoğunlukla adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği prostatik üretra ve prostat düz

kaslarının kasılmasını içeren bir dinamik bileşen, diğeri ise üretra lümenini baskılayan ve sıkıştıran hiperplazik asiner veya stromal doku kitlesiyle bağlantılı bir mekanik obstrüktif bileşendir.

BPH' da kullanılan tedavi yöntemleri bu iki komponentin birini ya da her ikisini ortadan kaldırmaya yöneliktir. Başlıca 4 gruba ayrılır³¹:

1. Konservatif tedavi
2. Medikal tedaviler
 - a) α -adrenerjik reseptör blokörleri
 - b) Androjen supresyonu
 - c) Aromataz inhibitörleri
 - d) Fitoterapötik ajanlar –Serenoa Repens (Saw Palmetto Berry)
 - e) Kombine tedaviler
3. Cerrahi tedaviler
 - a) Açık Prostatektomi (Retropubik ve Suprapubik)
 - b) TUR-P (Transüretal Prostat Rezeksiyonu)
 - c) TUİP (Transüretal Prostat İnsizyonu)
 - d) Lazer Prostatektomi: LASER bilindiği gibi (Light Amplification by the Stimulated Emission of Radiation) in kısaltılmasıdır. 4 tip laser vardır
 - I- Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet (Nd: YAG) Laser
 - II- Potasyum Titanil Fosfat (KTP) Laser
 - III- Holminum: Yttrium-Aluminum-Garnet (Ho: YAG) Laser
 - IV- Diod Laser
 - e) TUVVP (Transüretal Prostat Vaporizasyonu)
4. Minimal invaziv tedaviler
 - a) HİFU (Yüksek Şiddetli Odaklanmış Ultrason)
 - b) TUNA (Prostatın Transüretal İğne Ablasyonu)
 - c) TUMT (Transüretal Mikrodalga Tedavisi)
 - d) Hipotermi
 - e) Balon dilatatörler
 - f) İntra Prostatik Stentler (Geçici Stentler-Kalıcı Stentler)

Tedavide amaç hem hastanın semptomlarını hem de oluşabilecek komplikasyonları engellemektir.

BPH'da obstrüksiyona dinamik komponentin %40 oranında katkısı olduğu gösterilmiştir. Hiperplazik dokunun %20-30'u epitel, %70-80'i stromadan meydana geldiği bilinmektedir. Stromanın da yaklaşık %40'ını da düz kas oluşturmaktadır⁸⁸. Günümüzde medikal tedavi yöntemleri içinde en sık kullanılan ajanlar α reseptör blokerleridir. Prostat düz kası, mesane boynu ve üretra sempatik sinir sistemi ile innerve edilmektedir.

Adrenerjik reseptörler 7-transmembran G proteine bağlı reseptörler ailesinin bir üyesidir^{89,90}. Moleküler biyolojik yöntemlerin yardımıyla adrenerjik reseptörler α -1, α -2 ve β adreno reseptörler olmak üzere 3 ayrı alt tipe ayrılır. α -1 adrenerjik reseptörlerin α -1a, α -1b ve α -1d olmak üzere 3 ayrı tipinin olduğu belirlenmiştir⁹¹. α -2 adrenerjik reseptörlerinde α -2a, α -2b ve α -2c olmak üzere 3 ayrı tipi vardır. Epinefrin ve norepinefrin adrenerjik reseptörlere bağlanarak fosfolipaz C yi aktive ederler ve inositol trifosfat ve diaçilgliserol oluşumunu artırırlar. Böylece endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımı ve gen aktivasyonu sonucu düz kas kasılması ve kardiyak inotropik etki elde edilir⁹².

Çeşitli α -1 adrenerjik reseptörlerin sub tiplerinin dağılımı organ spesifiktir. İnsanlarda α -1a adrenerjik reseptörler prostat ve üretrada predominanttır⁹³. Bir çalışmada insan prostat dokusunda prostatik adrenerjik reseptörlerin %70 ini α -1a subtipinde olduğu^{94,95} saptanmış olmasına rağmen 3 farklı α -1 subtipide stromal içerikte ve prostatik epitelde saptanmıştır. İmmunohistolojik çalışmalar α -1a nin yalnızca stromada bulunduğunu, α -1b nin predominant olarak epitelde lokalize olduğunu ve zayıf olarak stromadan da salgılandığını, α -1d nin kan damarları dahil stromal içerikte bulunduğunu göstermiştir^{96,97}. Buna rağmen α -1d nin büyük bir kısmı mesane detrusor kasında, mesane boynunda ve spinal kordun sakral bölümünde bulunmaktadır⁹³. α -1 adrenerjik reseptörlerin prostat ve mesane boynundaki düz kasların kasılmasına neden olduğu gösterilmiştir⁹⁸.

Henüz vasküler ve kardiyak yapılarda α -1a adrenerjik reseptör alt tipi tanımlanmış değildir. α -1b ve α -1d reseptörleri daha çok vasküler düz kaslarda ve kardiyak yapılarda bulunmaktadır⁹⁹. Bu reseptörlerde düz kas tonusunu artırırlar¹⁰⁰. Dolayısı ile her iki reseptörün damar direnci kontrolünde rol oynadıkları düşünülmektedir. α -2 adrenerjik reseptörler ise prostatik düz

kaslarda α_1 reseptörlerin neden olduğu kasılmanın yaklaşık onda biri gücünde zayıf bir kasılmaya yol açmaktadır.

α_1 subtiplerinin salınımı aynı zamanda vasküler yatakta da farklılık gösterir. Mesela α_{1a} subtipi arteriyel düz kaslarda predominantken diğer 3 subtip venlerde bulunmaktadır¹⁰¹. Ek olarak arteriyel α_1 subtiplerinin dağılımı yaşla değişiklik gösterir. Mesela α_{1a} subtipinin salgılanması splanknik arterlerde santral arterlere göre daha fazladır ve yaşla beraber artar¹⁰². Bir meme arter modelinde, α_1 adrenerjik reseptör salınımındaki yaşa bağlı artış α_{1b} 'nin α_{1a} 'ya oranındaki artışla beraberdir¹⁰¹. Bu yaş ve dağılım temelli çalışmalar AÜSS'yi anlamamızda ve tedavide önemlidir ve hedef organlara olan etkilerin anlaşılmasında yardımcı olacaktır.

α_1 adrenerjik reseptörler mesane boynu ve prostatta çok yoğun ancak mesanede oldukça seyrek olarak bulunmaktadır¹⁰³. Prostatta α_2 adrenerjik reseptörler de fazla miktarda tanımlanmıştır. α_1/α_2 oranı prostat stromasında ve prostatın adenomatöz santral bölümünde 4 iken, nonadenomatöz periferik bölümde 2'dir⁹¹. α_1 adrenerjik reseptörlerin stromada, glandüler epiteldekenden 6-7 kat fazla olduğu gösterilmiştir. α_2 reseptörler büyük çoğunlukla vasküler yapılarda bulunur. Prostatta ise çok az miktardadır. Stromanın glandüler epitelinin bazal membranında lokalize olduğu gösterilmiştir.⁹¹ Normal prostat dokusunda β adrenerjik reseptörlerin yoğunluğu α_1 adrenerjik reseptörlere yakındır. Ancak hiperplazik prostat adenomunda β adrenerjik reseptör yoğunluğu belirgin şekilde azalmaktadır¹⁰⁴.

Böylece BPH tedavisinde semptomları ortadan kaldırmak için obstrüksiyonun dinamik komponentini etki edecek α reseptör tedavisi uygulanmaktadır. BPH tedavisinde 1970'li yıllardan bu yana çeşitli α reseptör blokeri ajanlar kullanılmıştır. Bugün kullanımda olan bileşiklerin bir kısmı "üçüncü jenerasyon" α reseptör blokeri olarak adlandırılan daha önceki benzerleri olan "birinci ve ikinci jenerasyon" α reseptör blokeriyle aynı özellikleri paylaşıyorlar da, farmakolojilerindeki düzenlemeler önemli klinik farklılıklar yaratmıştır. Bunlar kısaca tablo 3' te belirtilmiştir³¹.

Fenoksibenzamin; aslında feokromositoma tedavisinde kullanılan nonselektif bir α blokördür. α_1 ve α_2 reseptörlere afinitesi eşittir. BPH tedavisinde ilk kullanılan α -blokördür.¹⁰⁵ Mutad dozu günde 2 kez 10 mg'dır.

Kullanımının en önemli kısıtlılığı selektif α_1 blokör olmamasına bağlı olarak sık görülen yan etkileridir (halsizlik, başdönmesi, ejakülasyon bozukluğu, burun tıkanıklığı, akomodasyon bozukluğu vb.). Ayrıca hücre kültürlerinde ve deneysel çalışmalarda fenoksibenzamin'in mutajenik ve karsinojenik etkilerinin gösterilmesi bu ilacın BPH'deki kullanımını engellemiştir¹⁰⁶.

Fentolamin; selektif α_1 ve α_2 blokörüdür. Oral absorpsiyonu olmadığı için intravenöz kullanım gerektirir. Yalnızca deneysel amaçlı olarak kullanılmıştır¹⁰⁷.

Tablo 3. BPH' Tedavisinde Kullanılan α -Adrenerjik Reseptör Blokerleri

<ol style="list-style-type: none">1. Non-selektif α adrenerjik reseptör blokörleri<ul style="list-style-type: none">• Fenoksibenzamin• Fentolamin• Nisergolin• Timoksamin2. Selektif α_1 adrenerjik reseptör blokörleri<ul style="list-style-type: none">• Prazosin• Alfuzosin• İndoramin3. Selektif uzun etkili α_1 adrenerjik reseptör blokörleri<ul style="list-style-type: none">• Doksazosin• Terazosin• Tamsulosin (yüksek selektif, α_{1A} reseptör blokörü).

Nisergolin ve Timoksamin; α -blokör özellikleri invitro ve invivo olarak gösterilmiş ve BPH'nde etkili olduğu gösterilmiş diğer ilaçlardır¹⁰⁸.

Prazosin; BPH tedavisinde 1970'lerde kullanılan selektif α_1 blokördür. Genellikle 2 dozda olmak üzere günde 4 mg kullanılmaktadır. Prazosin'in α_2 reseptör bloke edici etkisinin olmaması yan etkisinin azalmasını sağlamakla birlikte irritatif semptomları azaltmada fenoksibenzamin' den daha az etkili

kalmasına neden olmuştur¹⁰⁸. Yan etkisi ve kısa yarılanma ömrü nedeniyle artık kullanılmamaktadır.

Alfuzosin; selektif α_1 reseptör blokörü olan bir kinazolin türevidir. α_1 afinitesi α_2 'ye göre 40 kat daha fazladır. Alfuzosin genellikle iyi tolere edilmekte ve hipotansiyon başta olmak üzere diğer yan etkiler tedavinin kesilmesini gerektirecek şiddete ulaşmamaktadır¹⁰⁹. Lukacs' in 13000'den fazla hastayı değerlendirdiği çalışmasında günde 3 defa 2.5 mg. alfuzosin' le vazodilatasyona bağlı yan etkilerin %2.7 oranında gözleendiği ve bunların görülme insidansı daha fazla olduğu için çok yaşlı (>75 yaş) ve/veya birlikte kardiyovasküler hastalığı olan ve tedavi görenlerde ilacın daha dikkatli kullanılması gerektiği belirtilmiştir¹¹⁰. Son zamanlarda yavaş salınlı alfuzosinle yapılan çalışmalarda, günde 10 mg dozda önemli semptomatik düzelme sağlanırken ilaca bağlı vazodilatör etkilerin de en aza indiği saptanmıştır¹¹¹. Yaşam kalitesinin değerlendirildiği çok merkezli çalışmalarda da alfuzosinin etkin ve güvenli olduğu bildirilmiştir¹¹².

İndoramin; kısa etkili selektif bir α_1 blokerdir. Chow, indoramin'in 20 ve 40 mg günlük dozlarını plasebo ile karşılaştırdığı bir çalışmasında her iki dozda da belirgin semptomatik düzelme ve yüksek doz kullanımında ortalama idrar akımında %50 artış izlenmiştir¹¹³.

Terazosin; yarı ömrü 12 saat olan selektif α_1 blokördür ve $\alpha_1:\alpha_2$ seçiciliği 400:1'dir. Lepor' un 285 hastayı değerlendirdiği bir çalışmasında, 2, 5 ve 10 mg terazosinin semptom skoru, ortalama ve maksimum idrar akımları açısından plaseboya göre anlamlı şekilde üstün olduğu ve en önemli farkların ise yüksek dozda saptandığı bildirilmiştir. Semptom skoru ve idrar akım hızları doza bağımlı olarak değişmiştir. Terazosin tedavisinde gözlenen asteni, girp benzeri sendrom ve baş dönmesi gibi yan etkiler plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel öneme ulaşmamış, genellikle doz ayarlamasıyla ortadan kalkmış ve ilacın kesilmesini gerektirmemiştir¹¹⁴.

Doksazosin; serum yarılanma ömrü 22 saat olan en uzun etkili selektif α_1 blokördür ve α_1 reseptör affinitesi α_2 ' ye göre 100 kat fazladır. Uzun süreli çalışmalarda doksazosin' in etkin ve güvenli olduğu, BPH hastalarının semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağladığı saptanmıştır¹¹⁵. Hipotansif etkisinin terazosinden fazla olmasına karşın diğer yan etkilerinin

mutad düzeyde kaldığı saptanmıştır¹¹⁶. Doksazosinin uzamış salınım formülasyonu olan gastrointestinal terapötik sistem (GİTS) ile yapılan çalışmalarda hipotansif etkini daha az olduğu saptanmıştır¹¹⁷. AÜSS'deki iyileşmeyi kısmende olsa Santral Sinir Sistemindeki α_{-1d} reseptörlerine etkiden dolayı olabilir.

Kinazolin-temelli α_{-1} adrenerjik reseptör antagonistler doksazosin ve terazosin apoptozisi indükler, ekstraselüler matrikse hücre adezyonunu baskılar ve prostat tümör epitelyum hücrelerinin invazyonunu ve migrasyonunu önler. Bu apoptotik etki alfa-1 adreno reseptörden bağımsız etkidir, muhtemelen kinazolin çekirdeği ile ilişkilidir; hücre proliferasyonunu etkilemeden apoptotik süreci hedefler; artmış apoptotik indeks BPH hastalarında semptom skorunda iyileşmeyle koreledir⁷³.

Tamsulosin; Uzun etkili yüksek selektif α_{-1} blokördür. Yarılanma ömrü 10 saattir. Tamsulosinin α_{-1A} reseptöre selektivitesi gösterilmiştir. Yine Lepor' un 1488 hastayı değerlendirdiği ve günde 0.4 ve 0.8 mg tamsulosin kullanılan plasebo kontrollü çalışmasında ilk dozla birlikte Qmax artışının başladığı, her iki dozda da objektif ve subjektif iyileşmenin plaseboya üstün olduğu bildirilmiştir¹¹⁸.

Tamsulosin, sülfonamid temellidir. Prostat hücrelerine benzer apoptotik etkiye sahip değildir. Kinazolin-temelli α_{-1} adrenerjik reseptör antagonistleri doksazosin ve terazosinin prostat hücrelerine karşı bu apoptotik etkisinde TGF- β ve ekstraselüler matrikse hücre bağlanmasının bozulmasını (anoikis) içeren sinyal transdüksiyon yollarının de-regülasyonunu vurgulamaktadır⁷⁴.

Alfa-bloker tedavisinde gözlenen yan etkiler vücudun diğer sistemlerindeki, özellikle de kardiyovasküler α reseptör blokajına bağlıdır. Bu nedenle selektif olmayan α -blokörlerle daha fazla yan etki ortaya çıkmaktadır. α -blokerlerin BPH tedavisindeki olumlu etkileri α_{-1} reseptör, istenmeyen etkileri ise α_{-2} reseptör blokajına bağlanmaktadır. Baş dönmesi, senkop, postüral hipotansiyon, halsizlik, asteni, baş ağrısı, grip benzeri sendrom, nazal konjesyon ve akomodasyon bozukluğu α -blokörlerle genellikle plasebodan daha sık görülmektedir¹¹⁹. Gastrointestinal, kardiyovasküler, genitoüriner ve muskuloskeletal yan etkilerin de olduğu ancak bunların plaseboya eşit düzeyde kaldığı bildirilmiştir^{119,120}. Çoğu yan etki yüksek doz α -blokör kullanımıyla ortaya

çıkılmakta ve doz ayarlamasıyla azalmakta ya da kaybolmaktadır¹⁰⁸. Hipotansiyon, özellikle tedavinin başlangıç döneminde önemli bir sorundur. Bu nedenle genellikle düşük dozda başlayıp 2 ila 8 haftada tam doza kademeli olarak çıkılması önerilmektedir. Ancak alfuzosin ve tamsulosin ilk günden başlayarak tam doz verilmekte ve önemli hipotansif etki oluşmamaktadır. Uzun etkili α -blokerler daha iyi tolere edilir ve tek doz kullanılan ilaçların (terazosin, doksazosin ve tamsulosin) gece alınmasıyla, özellikle hipotansif etkiler azalmaktadır. Ayrıca bu şekilde kullanımın noktüriyi de azalttığı bildirilmiştir. α -blokerlerin normotansiflere çok az etkisi olurken, hipertansiyonu olanlarda daha belirgin hipotansif etki gösterdiği saptanmıştır. BPH hastalarının yaklaşık %50'sinin hipertansif olduğu düşünülürse, bu olgular için hipotansif etkinin ek bir yarar sağlayacağı söylenebilir. Selektif α -blokerlerin plazma lipid profiline olumlu etkisi olduğu saptanmıştır. Terazosinin plazma kolesterolü ile LDL ve VLDL düzeylerini genellikle azaltma yönünde, HDL düzeyini ise artırma yönünde etkisi vardır¹²¹. Bu değişiklikler kardiyovasküler hastalık riskini de azaltabilir.

Semptomatik BPH tedavisinde altın standart yöntem TUR-P' dir. Ancak erken ve geç postoperatif komplikasyonların sık görülmesi ve ciddi olması, başarısız tedavi riski ve yüksek reoperasyon sıklığı göz ardı edilemez. Son yıllarda özellikle semptomları şiddetli olmayan hasta grubunda, minimal invaziv girişimler ve α -reseptör blokeri tedavileri ilgi çekmektedir.

BPH' ya bağlı AÜSS tedavisinde α -reseptör bloker tedavinin endikasyonları³¹:

1. Kesin ameliyat endikasyonu olmayan BPH hastalarının semptomatik olarak rahatlatılması
2. Ameliyatın kontrendike olduğu hastalar
3. Ameliyata istekli olmayan hastalar
4. Ameliyatı bekleyen hastalar
5. Başka nedenlerle (inguinal herni gibi) ameliyat olacak hastalarda akut retansiyonun profilaksisi için

BPH' ya bağlı AÜSS tedavisinde α -reseptör bloker tedavinin kontrendikasyonları³¹:

Kesin:

1. BPH' ya sekonder böbrek yetmezliği

2. BPH' ya bağlı kronik üriner retansiyon
3. Ciddi postural hipotansiyon
4. BPH nedeniyle tekrarlayan akut idrar retansiyonu
5. BPH ile birlikte tekrarlayan üriner enfeksiyon
6. Mesane taşı veya büyük diverkl

Relatif:

1. Geçirilmiş serebrovasküler olay varlığı
2. Kuvvetle pozitif senkop yks
3. Rezidüel idrar fazlalığı (>200-300 ml)

Lipidler ve Ateroskleroz

Ateroskleroz gelişmiş toplumlarda en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur. WHO aterosklerozun yakın gelecekte tüm dünyada mortalitenin birinci nedeni olacağını bildirmiştir¹³. Gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon hastalıkları ile savaşın başarılı olması çok sayıda kişinin geç orta yaş dönemi ve yaşlılık dönemine kadar yaşamasına yol açmıştır. Bu toplumlarda kardiyovasküler hastalık insidansı gelişmiş ülkelere göre daha düşük olmasına rağmen dünya genelinde ateroskleroz en önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir¹⁴. Ülkemizde de kardiyovasküler hastalıklar oldukça yüksek prevalansa sahiptir ve başta gelen mortalite sebebidir^{122,16}.

Ateroskleroz damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyel hastalık grubunun bir parçasıdır. Elastik arterlerin ve büyük, orta büyüklükteki müküler arterlerin hastalığıdır. Arter yatağını düzenli bir şekilde tutmaz, fokal olmaya eğilimlidir¹²³. Ateroskleroz, endotel fonksiyonlarında bozulma ile başlar. Son evresi olan plak rüptürü aşamasında, endotel fonksiyonlarındaki bozukluğun önemli katkısı vardır. Başlangıçta endotel altında lipid birikimi, makrofajların köpük hücresi oluşturması, daha sonraki aşamalarda düz kas hücresi migrasyonu ve proliferasyonu, kollajen sentezi, sonunda trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile karakterize olan aterogenezin her aşamasında endotel, hem olaya birinci derecede katkıda bulunan ve hem de olaydan birinci derecede etkilenen dokudur.

Aterosklerozun hastalık süreci primer olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir. Arteriyel travma medial düz kas hücrelerinin intima içine göç eden, fibroblasta benzer tamir hücrelerine fenotipik modülasyonunu içeren bir iyileşme reaksiyonu başlatır. Bu hücreler intima içinde proliferer olur ve ekstraselüler matriksi oluştururlar. Kontraktil tipteki düz kas hücreleri vazoaaktif ajanların etkisi ile vazodilatasyon veya vazokonstrüksiyona neden olurlar¹²⁴. Lipoprotein kaynaklı lipidlerin ve özellikle oksidatif olarak modifiye olan lipidlerin birikmesi arteri hasara uğratar ve düz kas hücrelerine bağımlı bir tamir süreci başlar. Bu iyileşme süreci diğer iyileşme reaksiyonlarında görülen skar dokusuna benzeyen intimal plakların oluşmasına yol açar. Skar dokusu çoğunlukla hipertrofiye uğrar. Bu durum aterosklerotik

plakların gerilemek yerine büyümeye devam etmesine neden olur. Aterosklerotik süreç belirgin olarak intima tabakasında lokalize olmasına rağmen, arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenir. Plakların arkasındaki media tabakasında çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi görülür. Bu durum media tabakasındaki hücrelere besin desteğinin azalmasına ve medial düz kas hücrelerinin birçoğunun intima tabakasına göç etmiş olmasına bağlıdır. Medial atrofının sonucu olarak arter dilate olur. Media tabakasında remodelling oluşur ve plakla uyum sağlamak için damar genişler ve böylece lümenin boyutları korunmuş olur. Arter ciddi ateroskleroz gelişmiş olmasına rağmen anjiyografik değerlendirmede normal görünebilir. Ateroskleroz; gelişimi açısından birçok sistemik hastalığın risk faktörü olmasına ve arteriyel sistemin tüm bölümlerini benzer şekilde etkileyebilmesine rağmen fokal tutulum gösterir. Bu durum sistemik risk faktörlerinin lokal etkilerle uyum içerisinde etki etmesi gerektiğini gösterir. Aterosklerotik plaklar arteriyel sistem içerisinde tesadüfi olarak değil, daha çok lümen yüzeyi ile kandaki partiküller arasında etkileşim süresinin artmış olduğu düşük akım bulunan dallanma bölgelerine yakın yerlerde yerleşir. Bu durum lipoproteinlerin transendotelyal difüzyonunda artışla ve hiperlipidemi varlığında subendotelyal matrikste lipid birikiminde artışla ilişkilidir¹²⁵. Literatürde birçok çalışmada HDL düzeyi düşüklüğünün koroner arter hastalığı için bir risk faktörü oluşturduğu belirtilmektedir^{126,127}. LDL düzeyi yüksekliğine HDL düşüklüğünün eşlik etmesi risk artışında önemli bir rol oynar. Heart Protection Study çalışmasında¹²⁸ majör vasküler olayların azaltılmasında HDL düzeyinin önemi belirtilmiştir. Bu çalışmada statin tedavisi altında HDL düzeyi 43 mg/dl'den yüksek olan grubunda, HDL düzeyi 35 mg/dl'nin altında olan hasta grubuna göre koroner kalp hastalıklarında gözlenen mutlak risk azalması daha fazla oranda saptanmıştır. Scott ve arkadaşlarının¹²⁹ yaptığı bir değerlendirmede küçük yoğun LDL yüksekliği, trigliserid yüksekliği ve düşük HDL düzeyi kardiyovasküler hastalıklar için aterojenik lipoprotein fenotipi olarak tanımlanmıştır.

Ateroskleroz ve Lipoproteinler

Lipidler plazmada basit veya kompleks halde bulunurlar. Basit lipidlerin başlıcaları serbest yağ asitleri ve kolesteroldür. Kolesterol ve gliserolün yağ

asitleri ile esterleşmesi ile kompleks lipidler oluşur. Plazmada bulunan başlıca kompleks lipidler kolesterol esterleri, trigliseridler ve fosfolipidlerdir.

Yağ Asitleri: Vücutta önemli bir enerji kaynağıdır. Ayrıca kompleks lipidlerin önemli bir parçasını oluşturur. Yağ asitleri doymuş ve doymamış yağ asitleri olarak iki çeşittir. Plazmada albumine bağlı olarak taşınırlar.

Kolesterol: Suda çözünmeyen bir moleküldür. Hücre membranının temel öğelerindendir. Safra asidi, adrenal steroidler ve seks hormonlarının prekürsörüdür. Vücuttaki başlıca yapım yeri karaciğerdir. Karaciğerde üretilen kolesterol lipoproteinlerin yapısına girerek plazmaya geçebileceği gibi doğrudan kolesterol olarak veya safra asitlerine dönüşerek safraya da geçebilir. Kolesterolün vücuttan atılımı ancak karaciğer tarafından safra ile olur. Kolesterolün enterohepatik dolaşımı ile hem kolesterolün ekskresyonu hem de kolesterol sentezinin homeostatik kontrolü sağlanır. Kolesterol plazmada iki ayrı biçimde bulunur. Tüm hücre membranlarında ve birçok dokuda bulunan serbest kolesteroldür. Kolesterol esterleri ise tüm kolesterolün yaklaşık üçte ikisini oluşturur ve plazmada, aterom plaklarında, böbreküstü bezinin korteksinde, karaciğer ve ince barsakta fazla miktarlarda bulunur.

Trigliserid: Gliserolün yağ asidi ile esterleşmesi sonucu oluşur. Vücudun esas enerji deposudur. Trigliseridin hidrolizi ile serbestleşen yağ asitleri karaciğer ve özellikle kas dokusu için önemli enerji kaynağıdır. Fazla enerji yağ dokusunda lipid damlacıkları içinde depolanır.

Fosfolipid: Plazmadaki esas fosfolipid fosfatidilkolindir (lesitin). Kolesterol ile birlikte hücre zarının yapısındaki başlıca moleküllerden olan fosfolipidler aynı yapı içinde hem hidrofilik hem hidrofobik zincirleri taşırlar.

Lipoproteinlerin Temel Yapısı

Serbest yağ asitleri dışındaki tüm lipidler plazmada lipoprotein denilen makromoleküller halinde taşınırlar. Tüm lipoproteinlerin temel yapısı benzer olup kolesterol esterleri ve trigliseridleri içeren bir gövdeye ve daha polar yağlardan ve apolipoproteinlerden oluşan bir dış tabakaya sahiptirler. Yani plazma lipoproteinleri lipidlerin ve apolipoproteinler olarak adlandırılan özgün proteinlerin kompleksleridir. Lipoproteinlerin esas görevi lipidlerin bir organ veya dokudan bir başkasına taşınmasıdır. İçerdiği lipidlerle hücrelerin tipik plazma membranına benzeyen ve örtücü bir yapı oluşturan dış tabaka, sıvı plazma ile içteki nonpolar lipid gövde arasındaki bir ara tabaka olarak iş görürler. Böylece

bu nonpolar yüzey plazmadaki aşırı derecede insolübl olan kolesterol esterleri ve trigliseridlerin bir yerden başka bir yere taşınmasını olanaklı kılar. Lipoprotein partikülü tanımlanan bu temel yapısı ile lipid transportunda görev alan taşıyıcı bir elemandır.

Plazma Lipoproteinleri

Lipoprotein partikülleri;

1. Şilomikronlar
2. Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL)
3. Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL)
4. Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL)

Lipoproteinler hem lipidleri plazmada taşırken çözünür tutmak hemde kendilerinin lipid içeriklerini dokulara verebilmek için etkili bir mekanizma işlevini yerine getirirler.

Şilomikronlar: Barsak hücresinde yağ asitleri ve monogliseridlerden sentezlenir. Temel işlevleri diyetle alınan yağların çevre dokulara taşınmasını sağlamaktır. Ekzojen lipid transportunda görev alan esas partiküllerdir. İçeriğinin %90'ını trigliseridler, kalanını ise fosfolipid, kolesterol, kolesterol esterleri ve apolipoproteinler oluşturur. Şilomikronlardaki trigliseridlerin yağ asidi içeriği diyetdeki yağların yağ asidi içeriğini yansıtır. Başlıca apolipoproteini apo B-48'dir. Trigliseridler ve kolesterol esterlerinden şilomikronları sentezleyen barsak mukoza hücreleri bu lipoproteinleri barsak lenfatiklerine salgılar. Barsak lenfatiklerinden duktus torasikus aracılığıyla sistemik dolaşıma giren şilomikronlar bu geçiş sırasında HDL'den apo C-II'yi alırlar. Lipoprotein lipazın aktivatörü olan apo C-II'yi kazandıktan sonra şilomikronların çekirdeğindeki trigliseridlerin hidrolizi başlar. Şilomikronlardaki trigliseridlerin ayrılması ile oluşan şilomikron artıkları kolesterolden zenginleşmiştir. Bu artıklar karaciğer tarafından spesifik reseptörlerce alınır. Şilomikronlardan serbestleşen yağ asitleri de kaslar ve yağ dokusu tarafından kullanılır.

VLDL: Karaciğerde sentezlenen trigliseridden zengin bir lipoproteindir. Taşıdığı trigliserid endojen trigliseriddir. Kolesterol içeriği şilomikrona göre daha fazladır. Yüzeyinde apo B ve apo E bulunur. VLDL partikülleri dolaşırken HDL'den kolesterol esterlerini, apo C ve apo E'leri alırlar. Böylece olgun VLDL'ye dönüşürler. Endotel yüzeyinde bulunan lipoprotein lipaz, dolaşan olgun VLDL'den yağ asitlerini serbestleştirir. Böylece VLDL giderek küçülür ve VLDL

artıklarına dönüşür. Trigliseridlerin kaybı yanında VLDL'nin yüzey kolesterolü, fosfolipidleri ve apoproteinleri de HDL'ye transfer olur. Lipoprotein lipaz ve kısmen hepatik lipazın etkisi ile LDL teşekkül eder. VLDL'nin yaklaşık yarısı VLDL artıkları veya IDL şeklinde karaciğer tarafından alınarak plazmadan temizlenir, yarısı da hepatik lipaz etkisi ile LDL'ye dönüşür. Bu dönüşümü LDL'nin üretimi ve katabolizmasına etkisi olan faktörler belirler. Lipoprotein lipaz eksikliği veya apoprotein C-I, C-III ve E düzeylerindeki artış LDL sentezini azaltır.

IDL: Plazma konsantrasyonu çok düşüktür. VLDL metabolizmasında bir ara ürün olarak tanımlanır. Karaciğer tarafından temizlenir ya da hepatik lipazın etkisi ile LDL'ye dönüşerek katabolize olur.

HDL: Birçok prospektif epidemiyolojik çalışma HDL ile koroner kalp hastalığı (KKH) arasında ters bir ilişki tespit etmiştir¹³⁰. Düşük HDL aterojenik metabolik sendromun göstergesidir. Negatif bir akut faz reaktanı olarak düşük HDL arterioskleroz belirteçidir. Düşük HDL ile KKH arasında neden sonuç ilişkisi vardır. Yüksek trigliserid düzeyleri düşük HDL düzeyleri ile birlikte görünmektedir. HDL'nin koruyucu etkisinin ters kolesterol transport yeteneğinden kaynaklandığı düşünülmektedir ancak HDL'nin antioksidan, antiagregan, antitrombotik, antiinflamatuvar, fibrinolitik ve vazorelaksan etkilerinin olduğu unutulmamalıdır^{131,132}. HDL lipoproteinler içinde en küçük en yoğun ve en heterojen olandır. Olgun HDL, dış yüzeyinde fosfolipid (PL), serbest kolesterol, ve apolipoproteinleri (AI, AII, AIV, AV, CI-III, D, E, H, J, M, L) merkezinde ise kolesterol esterleri (KE) ve TG içermektedir^{133,134}.

HDL diskoidal öncül partiküller halinde karaciğer ve böbrekten sentezlendiği gibi intravasküler olarak trigliseridden zengin lipoproteinlerin (TZLP) lipoprotein lipaz (LPL) ile hidrolizi sonucunda bu partiküllerin yüzeyinden dökülen parçacıklardan veya ekstrasellüler olarak hücreden dışarı verilen serbest kolesterolün lipidden fakir apolipoproteinlerle (başlıca AI) etkileşimi sonucunda oluşur.¹³⁵ HDL metabolizmasını ters kolesterol transportundan (TKT) (periferik hücrelerden kolesterolün vücuttan atılmak üzere karaciğere taşınması) ayırmak mümkün değildir. Lipidden fakir apo AI, AIV veya E hücreden çıkan serbest kolesterol ve PL bağlayarak öncül HDL oluştururken bir yandan da TKT'nun ilk aşaması gerçekleşmiş olur. Plazmada HDL partikülleri bulunmayan veya son derece ihmal edilebilecek düzeylerde olan

Tangier hastalarıyla yapılan araştırmalar sonucu bulunan ATP bağlayıcı kaset transport geni (ABC1) ürünü olan protein (kolesterol çıkışını düzenleyici protein-KEDP) gerek hücre içinde kolesterol ve PL trafiğini kontrol eder gerek bu lipidlerin hücre dışına verililişinden sorumludur¹³⁶. Dolaşımda lipazlar, lipid transfer proteinleri ve reseptör tarafından devamlı olarak yeniden şekillenmeye tabi tutulurlar^{137,138}. Kompozisyon farklılığından kaynaklanan yoğunluk, boyut, şekil, apolipoprotein iğeriği, yüzey yükü ve elektroforetik mobilite açısından farklı alt gruplar meydana getirirler¹³³. HDL molekülleri statik değil dinamiktir ve herhangi bir HDL partikülü yaşamının veya olgunlaşmasının belirli bir evresini temsil etmektedir.

Lesitin kolesterol asil transferaz (LCAT) enzimi diskoidal HDL'deki (prebeta) serbest kolesterolü lesitinin 2. pozisyonundan koparttığı yağ asidi ile esterleştirdikten sonra meydana gelen kolesterol esterleri partikülün içine atılarak HDL'nin yavaş yavaş küreselleşmesi geręekleřir. LCAT etkisi ile önce alfa mobilitesi gösteren küçük küresel HDL (HDL3) daha sonra daha büyük ve daha az yoğun HDL2 oluřur¹³⁹. HDL2 de biriken KE'leri kolesterol ester transferproteini (CETP) ile apo B içeren lipoproteinlere taşınırlar, karşılığında bu lipoproteinlerden eşmolar olmasa dahi HDL'ye Trig'ler taşınır. Trigden zenginleşmiş HDL2'ye HL etki eder, Trig ve PL hidrolizi ile tekrar küçük yoğun HDL3 oluşur. Hepatik lipaz (HL) eksikliğinde gecikmiş katabolizma ve artmiş HDL düzeyleri görölür. Fosfolipid transfer proteini (PLTP) ile HDL3'den öncül prebeta partiküllerinin oluşması mümkündür¹⁴⁰. Ayrıca PLTP fosfolipid ve serbest kolesterolü HDL ile diğer lipoproteinler arasında taşır ve HDL partiküllerinin daha büyük veya daha küçük partiküllere dönüşmesinde yani yeniden şekillendirilmesinde önem taşır. LCAT ve CETP'ninde HDL yeniden şekillendirilmesinde rol sahibi olabilecekleri yapılan in vitro deneylerle tesbit edilmiştir. Her iki enzim de HDL partiküllerinin veya apo AI'in HDL ile füzyonunu geręekleřtirir ortaya çıkan büyük dayanıksız partikül daha küçük kararlı partiküllere dönüşür. Ayrıca LCAT'in LpAI ve AI'nin birleşmesinde LpAI/AI partiküllerinin oluşmasında rol oynaması mümkündür. HDL'nin katabolizması sırasında diğer lipoproteinlerden farklı olarak, HDL lipid ve proteinleri farklı süreç ve yerlerde geręekleřmektedir. HDL tümüyle karaciğer tarafından alınabildiği gibi, HDL retroendositoz ile hücrenin içine girip orada kolesterol ve apo E yüklenerek tekrar çıkmakta ve üzerindeki apo E'ler sayesinde LDL

reseptörleri veya LDL reseptörüne benzer reseptör (LRP) ile de tanınip alınabilmektedir^{141,142}. Ayrıca CETP ile apo B içeren proteinlere transfer edilen KE'leri gene bu partiküller içinde LDL veya LRP reseptörleri tarafından tanınmaktadır. Görüldüğü gibi HDL'nin katabolizmasında birçok yol geçerlidir. HDL katabolizması ile birlikte TKT'da tamamlanmış olmaktadır. HDL, 2-5 gün yarı ömürle lipoproteinler içinde en uzun ömürlü olanıdır¹⁴³. Böbrek proksimal tübüllerinde "cubilin" reseptörleri ultrafiltrattaki apo AI ve HDL3'ü tanıyarak hücre içine alınması ve katabolizmasından sorumludur¹⁴⁴.

HDL metabolizmasında önemli genlerin mutasyonu HDL düzeylerini ve fonksiyonunu etkilemek suretiyle arterioskleroza sebep olabilmektedir. Apo AI, LCAT, ABCI mutasyonları HDL düzeylerini önemli ölçüde düşürür ve arterioskleroza sebep olur. CETP ve HL eksikliği ise HDL düzeylerini arttırmaktadır. CETP'nin eksikliği mutasyonun cinsine göre arterioskleroza farklı etkiler göstermektedir.

Sonuç olarak:

1. HDL metabolizması son derece karmaşıktır ve henüz sadece AI içeren partiküllerin metabolizması açıklanmıştır. AI/AII içeren partiküllerin metabolizması aydınlanmamıştır¹⁴⁵.
2. HDL ve apo AI düzeyleri üretim ve katabolik hızla belirlenmektedir.
3. HDL ve apo AI düzeyleri ters kolesterol transport hız ve verimini belirlememektedir.
4. HDL düzeyleri artıp eksilirken farklı HDL alt birimleri farklı şekillerde etkilenmekte ayrıca HDL bir antiaterojenik fonksiyonunu kaybederken başka bir antiaterojenik fonksiyonunu kazanabilmektedir.
5. HDL metabolizmasına etki eden genler ve proteinler yeni tedavisel yaklaşımların potansiyel hedefleridir.

LDL: Plazmadaki majör kolesterol taşıyan lipoproteindir. Merkezinde tamamen kolesterol esteri içerir ve yüzeyinde de sadece apo B-100 bulunur. Plazmadaki toplam kolesterolün % 70'i LDL'de bulunur. Esas olarak VLDL ve IDL katabolizması sonucu oluşur. Trigliseridden zengin lipoproteinler CETP aracılığıyla LDL çekirdeğindeki lipid kompozisyonunu etkiler. Trigliseridden zengin lipoproteinlerin artması şilomikron ve VLDL ile LDL arasında kolesterol esterleri ile trigliserid değişiminin fazla olmasına yol açar. Böylece trigliserid içeriği artan LDL hepatik lipaz ve kısmen de lipoprotein lipaz etkisi ile hidrolize

olarak daha aterojen olan küçük ve yoğun bir molekül halini alır. Dolaşımdaki LDL'nin %75'i karaciğere, geri kalanı karaciğer dışı dokulara geçer. Karaciğere geçiş LDL reseptörü aracılığı ile olur. Bu yüzden LDL konsantrasyonu için reseptör sentez hızı anahtar rol oynar. Reseptörle birlikte hücre içine alındıktan sonra lizozomlarda apo B-100 aminoasitlerine hidrolize olur, kolesterol esterleride serbest kolesterol haline hidrolize olur. Hücre içinde serbest kolesterol birikmesi geri bildirimle hem LDL reseptör sentezini hem de kolesterol sentezini yavaşlatır. Kolesterol sentez hızının azaltılması 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA redüktaz (HMG Co-A redüktaz) aktivitesinin azaltılması ile olur. LDL yapımının miktarı karaciğerin aldığı VLDL artıkları ile VLDL yapım hızı arasındaki fark ile belirlenir. Kalan VLDL artıkları LDL'ye döner. LDL düzeyleri karaciğer veya diğer dokuların LDL klirens hızına da bağlıdır.

Apolipoproteinler

Bu protein yapısındaki moleküller kısmen suda kısmen yağda eriyebilir özellikte olup lipidlerin taşınmasında kritik bir rol oynarlar. Apolipoproteinlerin sadece yapısal değil metabolik fonksiyonları da vardır.

Apo A-I: Karaciğer ve barsakta sentezlenir. Reverse kolesterol transportunda önemli rol üstlenir. HDL'deki proteinin %80'ni apo A-I, geri kalanını ise büyük çoğunlukla apo A-II oluşturur. Şilomikronların ve VLDL'nin minör proteindir.

Apo B-100: Sentez yeri esas olarak karaciğerdir. LDL'deki proteinin %95'ini oluşturur. VLDL ve IDL'deki proteinlerin yapısında da önemli miktarda bulunur. LDL'nin hücreler tarafından alınmasında rol oynar. LDL'nin hücrelerdeki reseptörlere bağlanması için apo B- 100 gereklidir.

Apo B-48: Barsaklarda sentezlenir. Sadece şilomikronlarda ve şilomikron artıklarında bulunur. Bu proteini taşıyan büyük lipoprotein partikülleri monosit, makrofaj ve endotel hücresi yüzeyinde tanımlanmış olan apo B-48 reseptörüne bağlanarak bu hücrelerin köpük hücre şeklinde değişmesi sebep olabilir. LDL reseptörüyle ilişkiye girebilir.

Apo C-I, C-II, C-III: Hepsi de karaciğerde sentezlenir. Her üçü de şilomikron, VLDL, IDL ve HDL'nin minör bir komponentidir. Apo C-I'in şilomikron ve VLDL'nin hücre yüzeyinde LDL reseptörüne bağlanmasında engelleyici rolü vardır. Apo C-II lipoprotein lipaz aktivitesi için gereklidir. Apo C-III VLDL'nin

majör proteindir. Hem lipoprotein lipazın aktivitesini baskılar hem de şilomikron ve VLDL artıklarının karaciğer tarafından alınmasını engeller.

Apo E: Karaciğerde sentezlenen bu protein LDL hariç tüm lipoproteinlerin yapısında bulunur. Şilomikron ve VLDL'nin protein yapıtaşıdır. Apo E bu lipoproteinlere HDL'den sağlanır. Plazmadaki apo E'nin yaklaşık yarısını taşıyan HDL aynı zamanda apo E'nin önemli fonksiyonlarından biri olan lipidlerin ihtiyaç fazlası olduğu yerlerden ihtiyaç duyulan hücrelere taşınmasını sağlar

Lipoproteinlerin Aterosklerozdaki Rolü

LDL kolesterolün aterogeneze olan katkısı bu molekül daha küçük ve daha yoğun hale geldiğinde çok artmaktadır. Küçük yoğun LDL hem damar duvarından daha kolay geçen, hem de modifikasyona daha müsait olan bir lipoprotein tipidir. Bu partiküller LDL reseptörleri ile aynı derecede etkileşime giremezler ve hücre yüzeyindeki proteoglikanlar ile birleşebilirler. Modifiye LDL (oksidasyon ve glikasyon sonucu başkalaşmış LDL) endotel hasarının major sebebidir. Modifiye LDL'nin aterogenezdeki etkileri şu şekilde sıralanabilir:

1. Çöpçü (scavenger) reseptörlerce tanınarak makrofajlar ve düz kas hücrelerince fagosite edilir.
2. Endotel hücreleri ve düz kas hücrelerine sitotoksik etki gösterir.
3. Dolaşımdaki monositler için kemotaktiktir.
4. Endotel adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) üretimini uyararak monosit ve T lenfositlerinin damar duvarına yapışmasını kolaylaştırır.
5. Plak içindeki makrofajların motilitesini inhibe ederek, lezyondaki makrofaj sayısının artmasına yardımcı olur.
6. Bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin salgılanmasını uyandır.
7. İmmünojeniktir, antikor oluşumunu tetikler.

Düşük yoğunluklu lipoprotein molekülleri, özellikle modifiye olmuş okside LDL damar duvarına birikince makrofajlar çöpçü reseptörleri ile bunları ortadan temizlemeye çalışır. Feedback inhibisyonu gibi kısıtlayıcı bir mekanizması olmayan bu reseptörlerin faaliyeti, sonunda makrofajı lipid yüklü bir köpük hücresi haline getirir. Damar endoteli altında toplanan makrofajların ve lenfositlerin ortama salıverdikleri sitokinlerin etkisi ile endotel fonksiyonları bozulur ve aterojenik süreç başlar.

Şilomikron ve VLDL trigliseridden zengin lipoproteinlerdir ve kalıntı lipoprotein içerirler. Bu lipoproteinlerin başlangıç formları katabolizma sonucu

küçülür ve kompozisyonları değişir. Trigliseridleri yitirip kolesterol esterleri kazanırlar, apoprotein kapsamları da değişikliğe uğrar. Bu moleküllerin aterojenitelerini yapı ve kapsamları belirler. Örneğin; familial hipertrigliseridemide olduğu gibi lipoprotein lipaz eksikliğinde yeni salgılanmış büyük boyutlu, trigliseridden zengin şilomikronlar arttığı halde bu durum aterojenik değildir. Oysa VLDL'nin küçük ve kolesterol esterinden zengin olduğu familial kombine hiperlipidemide ve kolesterol esterinden zengin VLDL kalıntılarının arttığı familial disbetalipoproteinemide koroner arter hastalığının sıklığı artmıştır. Trigliseridden zengin lipoproteinler CETP (kolesterol ester transfer protein) etkisi ile LDL ve HDL'ye trigliserid aktarır onlardan kolesterol alır. LDL ve HDL'deki yeni kazanılmış trigliserid bunların çapını küçültür. Trigliserid içeriği hidrolize olan LDL ve HDL küçük ve yoğun parçacıklar haline gelir, LDL ve HDL'nin kolesterol esteri kapsamı azalır (Şekil 2). Hipertrigliseridemi sıklıkla küçük, yoğun LDL partiküllerinin oluşmasına ve HDL düşüklüğüne neden olarak aterojenik sürece katkıda bulunur.

Aterojenik lipoproteinlerin fizikokimyasal yapıları tam olarak bilinmemekle birlikte aterojeniteyi tayin eden faktörler içinde en önemlileri lipoproteinlerin çapı ve içerdikleri lipid ve apolipoproteinlerin yapılarıdır. Lipoproteinlerin partikül büyüklüğü ile arter duvarına girebilme kapasiteleri arasında ters bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir¹⁴⁹. Bu nedenle bazı TZLP'ler aterojenik, bazıları ise değildir. Örneğin ailevi disbetalipoproteinemi ve kombine hiperlipidemide, kolesterolden zengin küçük VLDL (Svedbergflotation unit [Sf] 20-60) düzeyleri artmıştır ve KKH riski yüksektir. Genetik lipoprotein lipaz eksikliğine bağlı hipertrigliseridemide ise büyük çaplı trigliseridden zengin VLDL'lerin (Sf 60-400) düzeyi artmıştır ancak aterojenik değildirler¹⁵⁰. Şilomikron ve VLDL'lerin katabolizması sonucu oluşan TZLP artıkları olarak adlandırılan küçük çaplı, yoğun VLDL, IDL ve lipoprotein-B içeren partiküllerin (LP-B:C, LP-B:C:E ve LP-A-II:B:C:D) daha da aterojen oldukları bildirilmiştir¹⁵⁰. Bunlar trigliserid içeriğinin bir kısmını yitirmiş kolesterol esteri kazanmış partiküllerdir. Aterojenitedeki farklılık PROCAM¹⁵¹ çalışmasıyla klinik olarak da teyid edilmiştir. Bu çalışmada KKH riski trigliserid düzeyi yükseldikçe sürekli artış göstermiş fakat 800 mg/dl'den daha yüksek düzeylerde azalmıştır. Hangi seviyenin üzerindeki açlık trigliseridinin KKH riski yarattığı kesin olarak

birlikte bulunmasıdır. Ayrıca hipertrigliseridemi fibrinolitik mekanizmalarda ve koagülasyonda neden olduğu bir takım değişikliklerle trombüs oluşumunu artırmak yoluyla da KKH riski yaratabilir¹⁴⁸.

TEKHARF¹²² bulgularına göre toplumumuzda KKH riski 140 mg/dl'den sonra başlamaktadır, en yüksek risk 140-212 mg/dl arasındadır. Arter duvarı içine girebilen ufak çaptaki TZLP'ler ve TZLP artık partikülleri burada oksidasyona uğramadan makrofaj ve düz kas hücreleri tarafından alınarak köpük hücrelerini oluştururlar. Bu aterojenik partiküllerin direkt olarak hücre içine alınışını lipoprotein lipaz moleküllerinin kolaylaştırdığına dair bulgular mevcuttur. Transgenik farelerde makrofajlarda fazla miktarda lipoprotein lipaz yapımının ateroskleroza artırdığı gösterilmiştir¹⁵⁴. Ancak makrofajlarda yapılan lipoprotein lipazın TZLP'lerin arterduvarı içine girişlerini mi, yoksa makrofaj tarafından alınmalarını mı kolaylaştırdığı bilinmemektedir. Partikül büyüklüğü (Sf >400) fazla olan TZLP'lerin intima dışında kalması söz konusu ise de, özellikle endotel hücresi disfonksiyonu ve/veya permeabilite artışı durumlarında bu partiküller intima içine girebilmektedir. intima içine giren bu partiküllerin aterojenik özellikleri iki faktörden kaynaklanmaktadır. Birincisi bunların küçük lipoproteinlere göre intima içinde daha uzun süre kalmaları, diğeri de TZLP partiküllerinin LDL partiküllerine göre 5-20 misli daha fazla kolesterol taşımalarıdır¹⁴⁸. TZLP artıkları aynı zamanda koroner arterlerde endotel hücrelerinin vazomotor fonksiyonunu bozarak koroner vazodilatasyonu önlerler¹⁵⁴. Koroner arter endotel hücrelerinin vazomotor disfonksiyonu bilindiği gibi aterosklerozun erken bir bulgusudur. Ayrıca VLDL'ler endotel hücrelerine plazminojen bağlanmasını engellerler. Doku plazminojen aktivatörünün inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitör-1'i (PAI-1) değişikliğe uğratarak plazmin yapımına mani olurlar. Bu etkiler nedeniyle fibrinolitik aktivitede azalma ve dolayısıyla tromboz riski artar. Bu yolla da aterosklerotik lezyonun progresyonuna katkıda bulunurlar¹⁴⁸. TZLP metabolizmasının bir marker'i olan apolipoprotein C-III (apo C-III) ile KKH riski arasında önemli bir ilişki saptanmıştır¹⁵⁵. Karaciğer ve barsakta sentezlenen, şilomikron, VLDL ve HDL'nin yapısında bulunan apo C-III plazma düzeyi VLDL ve HDL ile paralellik gösterir. Apo C-III'ün normolipidemik kişilerde büyük bir kısmı HDL'ye bağlı iken hipertrigliseridemiklerde TZLP'lere bağlıdır. Apo C-III, lipoprotein lipazın etkisini inhibe ederek VLDL'lerin lipolizini geciktirir ve hepatositlerdeki yüksek afiniteli

reseptörler tarafından alınarak plazmadan temizlenmelerini engeller. Bunların sonucunda VLDL'lerin dolaşımında kalma süreleri uzar ve arter duvarı daha uzun süre bu aterojenik partiküllere maruz kalır¹⁵³. VLDL'deki apo C-III yoğun, daha küçük VLDL subgrupları ile birlikte ve aterojenik olduğuna inanılmaktadır¹⁵⁶. TZLP artıklarının ve apo C-III'ün ileri derecede darlık yapan aterosklerotik lezyonlardan ziyade hafif-orta derecede darlık yapan lezyonları progresyona uğrattıkları bildirilmiştir¹⁵⁵. Yüksek TZLP düzeyi (özellikle VLDL), düşük HDL-kolesterol ve küçük yoğun LDL partiküllerinden zengin LDL-kolesterolle birlikte KKH riskini artırır. Metabolik sendrom olarak bilinen bu dislipidemide esas aterojenik etkinin küçük yoğun LDL partiküllerinden zengin LDL-kolesterole ait olduğu ileri sürülmektedir¹⁷. Ancak ailevi hiperkolesterolemide büyük çaplı, kolesterol esterlerinden zengin LDL-kolesterol düzeyi artmıştır ve KKH riski yüksektir. Ayrıca CARE çalışmasında koroner olay riskini yine büyük LDL-kolesterol partiküllerinin belirlediği bildirilmiştir¹⁵⁷. HDL ve LDL'deki bu değişiklik azalmış lipoprotein lipaz aktivitesinden kaynaklanan bozuk TZLP katabolizmasından kaynaklanıyor olabilir¹⁵⁶. Bunun yanı sıra hipertrigliseridemide şilomikronlar ve VLDL ile HDL ve LDL arasında CEPT aracılığıyla kolesterol-trigliserid değişiminin olduğu da bilinmektedir. Bunun sonucunda LDL ve HDL'nin trigliserid içeriği artar, kolesterol içeriği azalır. Bu açıdan bakıldığında aterojenitede TZLP'lerin de rolü oldukça önemli görünmektedir. Şilomikron ve VLDL artık partiküllerinin aterojenik partiküller olduğuna ilk dikkat çeken Zilvermit olmuştur¹⁵⁹. Yapılan çalışmalarda da postprandiyal dislipidemisi olan kişilerde (yemek sonrası şilomikron ve VLDL partiküllerinin fazla artışı) KKH riski veya karotislerinde aterosklerotik lezyon bulunma olasılığı yüksek bulunmuştur¹⁵⁹. TZLP'lerin koroner arter hastalığı riskini artırdığına ait ilk klinik çalışma "Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS)"dir¹⁶⁰. Bu çalışmada colestipol ve niacin tedavisine randomize edilen hastalarda TZLP katabolizmasının bir göstergesi olan HDL'deki yüksek apo C-III konsantrasyonları ile koroner arterdeki aterosklerotik lezyonların stabilizasyonu arasında önemli bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. "Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS)" de Alaupovic ve arkadaşları apolipoprotein-B içeren lipoproteinleri kolesterolden zengin ve TZLP B olarak ikiye ayırmışlar, plasebo ve lovastatinle tedavi edilen hasta grupları kombinasyonunda, KAH progresyonunun TZLP B düzeyi yüksek olan kişilerde

görüldüğünü bildirmişlerdir¹⁶¹. Sacks ve arkadaşları "Cholesterol And Recurrent Events (CARE)" çalışmasından elde edilen verileri kullanarak yaptıkları bir çalışmada kardiyak olay riskini trigliseridden ziyade VLDL partikülleri ile VLDL ve LDL'deki apo C-III miktarının belirlediğini göstermişlerdir¹⁶². Fibrat tedavisinin etkinliğini anjiyografik olarak araştıran BECAIT çalışmasında LDL-kolesterol düzeyinde anlamlı bir azalma olmaksızın total ve VLDL düzeylerinde %26'lık düşme ve HDL-kolesterol düzeyinde %9 artma kardiyak olay riskini %72 oranında azaltmıştır¹⁶³. Kugiyama ve arkadaşları 21135 koronerarter hastasında immünokimyasal yöntemle açlıkta TZLP artıklarının düzeylerini ölçerek 36 ay takip etmişler ve klinik olarak koroner olay gelişme sıklığı üzerine olan etkilerini araştırmışlardır¹⁶⁴. Artık lipoprotein düzeyi yüksek olanlarda koroner olay sıklığı düşük olanlara karşı daha fazla bulunmuştur. Çoktan seçmeli analizde TZLP artıklarının koroner arter darlığının derecesi, yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, düşük HDL-kolesterol ve hipertrigliseridemiden bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak gittikçe artan literatür verileri TZLP ve TZLP artıklarının (küçük VLDL, IDL, apo C-III ve lipoprotein-B ihtiva eden partiküllerin) KKH riskini ve progresyonunu artırdığı, bağımsız bir risk faktörü olduğunu açık bir şekilde göstermektedir.

Obezlerde insülin direnci ve hiperinsülinemi nedeniyle karaciğerde yağ (trigliserid) toplanması endotel hücrelerinde hepatik lipaz sentezini artırır. Aksine lipoprotein lipaz (LPL) enziminin aktivitesi azalmış olduğundan, trigliseridden zengin lipoproteinlerin yüksek düzeyde oluşu HDL'deki kolesterol esterini tüketir. Trigliseridden zengin lipoproteinlerin (VLDL ve şilomikronlar) içindeki trigliseridin, CETP enzimi aracılığı ile LDL ve HDL içindeki kolesterol esterleri ile değişimi sonucu LDL ve HDL partikülü içindeki kolesterol esterleri dışarıya taşınır, yerine trigliserid girer. Düşük dansiteli lipoprotein ve HDL içindeki yeni kazanılmış trigliserid, hepatik lipaz ile yağ asidi ve gliserol şeklinde hidrolize olur. LDL ve HDL partikülleri küçülür. Küçülen HDL partikülü daha az kolesterol ihtiva eder (şekil 2). Bu arada HDL'nin ana yapısal kısmı olan apo-AI kaybı da olur. Hiperinsülinemi ile apo-AI arasında ilişki zayıf olmasına rağmen, hiperinsülinemi ve HDL/protein oranı arasında belirgin bir bağ vardır. Bu bağ insülin direnci ve hiperinsülineminin; HDL'nin kompozisyon ve metabolizmasının değişmesinde rol oynadığını göstermektedir¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

Prematüre koroner arter hastalığı olan kişilerde görülen “izole düşük HDL kolesterol” sıklıkla VLDL ve LDL metabolizması anormallikleri ile birlikte bulunur. izole düşük HDL kolesterol “variant lipid triad”nı gösterir¹⁶⁵.

Yukarıda belirtildiği gibi; yüksek trigliserid, diğer lipoproteinlerde modifikasyonlar meydana getirir: küçük LDL partikülleri meydana getirir ve HDL düzeyini düşürür. Bunun yanında prokoagülan bir durum meydana getirerek KAH riskini artırır^{165,166,168}. LDL partiküllerinin küçülmesi ile aterojenik dislipidemiye bağımsız bir risk faktörü eklenmiş olur. Genellikle ölçülen LDL kolesterol düzeyi çok yüksek bulunmamasına rağmen, partiküllerin küçük oluşu nedeniyle daha fazla LDL partikülünü kapsamaktadır.

Küçük, yoğun LDL partiküllerinin sayısı LDL kolesterol düzeyinden daha fazla KKH riski ile ilişkilidir. LDL partikül sayısının fazlalığı riskde bağımsız bir artmaya neden olur^{165,166,168,169}. Küçük LDL partikülleri 3 nedenle aterojeniktir; normal büyüklükte LDL’ye göre daha kolay arter duvarı içine girer, ekstraselüler matrikste retansiyona duyarlıdır, özellikle oksidasyona hassas olduğundan, aterojenitesi daha artar. Bu özellikler aterojenezi artırır. Yüksek trigliserid düzeyi aterojenik lipoprotein fenotipin LDL ve HDL parametreleri ile birlikte aterojenik etkisini gösterir¹⁶⁸.

Epidemiyolojik çalışmalarda HDL kolesterol düzeyi ile KKH riski arasında kuvvetli ters bir ilişki olduğu görülmüştür. Çalışmalar düşük HDL’nin aterosklerozun gerçek, bağımsız nedeni olduğunu göstermiştir. Düşük HDL düzeyi sıklıkla artmış küçük LDL partikülleri ve artmış VLDL düzeyi gibi diğer lipoprotein anormallikleri ile birlikte bulunur¹⁶⁸. Yüksek LDL ve IDL düzeyinin, KKH riskini arttırdığı bilinmektedir. Yüksek VLDL düzeyinin KKH’ya katkısı belirsizdir. Yalnız küçük VLDL partiküllerinin (VLDL remnantları) aterojenik potansiyelinin LDL ve IDL’ninkine eşit olduğu ileri sürülmektedir. Kolesterolde zengin VLDL remnantları trigliseridden zengin büyük VLDL partiküllerinden daha aterojeniktir. Yine de yüksek düzeyde VLDL trigliserid VLDL kolesterol düzeyinden bağımsız olarak ateroskleroza hızlandırır^{165,166,169}.

Şilomikronların anormal metabolizması ve transportu ateroskleroza yol açabilir. Yapılan birçok çalışmada postprandiyal lipemi ile ateroskleroz arasında ilişki bulunmuştur.¹⁷⁰ Şilomikron ve kalıntıları plazmadan damar duvarına geçen monosit kökenli makrofajlar aracılığı ile damar intimasına alınabilir. Bu makrofajlar tarafından depolanan kolesterol esterleri, aterosklerotik plağın ilk

hücrel lezyonları olan köpük oluşumuna yol açar. Şilomikron ve kalıntılarının tokluk seviyeleri artar veya temizlenme süreleri uzarsa arter duvarına kolesterol girişi artabilir. Şilomikronlar apo B'nin, apo B-48 formunu içerirler ve LDL reseptörüyle ilişkiye girebilir. Aterojenik hayvan modellerinde de apo B-48 kalıntıları bulunmuştur¹⁷¹. HDL antiaterojenik etkinliğe sahiptir. HDL seviyesinin yüksekliği koroner arter hastalığına karşı koruyucu bir göstergedir. HDL karaciğer dışındaki diğer dokulardan aldığı kolesterolü karaciğere taşımaktadır. Bu dokuların en önemlisi ateroskleroz gelişimine sebep olabilecek arteryel duvar ve lipidden zengin makrofajlardır. Damar duvarından kolesterolün uzaklaştırılmasını sağlayarak (ters yönde kolesterol taşınması) koruyucu etki gösterir. Lipoproteinlerin ateroskleroza yol açma kapasiteleri arter duvarından rahat geçebilmeleri için kısmen büyüklüklerine bağlıdır. En küçük lipoprotein olan HDL kolesterol, arter duvarına çok rahat girer ama ateroskleroza yol açmadan bir o kadar da rahat çıkar. HDL başlıca apo A-I ve apo A-II içerir. Özellikle apoprotein AI içeren HDL, AII içeren HDL'ye göre daha fazla koruyuculuk özelliği gösterir. HDL partiküllerinin antioksidan bir etkiye sahip oldukları sanılmaktadır. Yeni belirlenen önemli yararlarından birisi de aterom plağındaki makrofajların apoptozisini önlemeleridir. Lipid yüklü makrofajların apoptozis sonucu ölmeleri aterom plağının oluşmasında önemli rol oynar. HDL bu etkisi ile de aterosklerozun önlenmesine katkıda bulunmaktadır. Plazmada yüksek seviyede bulunan VLDL'deki trigliseridler ile HDL'de bulunan kolesterol esterleri enerji harcayarak değişirler. Hipertrigliseridemi varlığında CETP enzimi VLDL'deki trigliserid ile HDL'deki kolesterol esterlerinin karşılıklı değişimlerini hızlandırır. Değişime uğramış HDL plazma lipazı için substrat oluşturur. Hepatik lipazda değişikliğe uğramış HDL'yi plazmadan daha hızlı temizler. HDL seviyesinde düşüklüğe yol açan bu durum ateroskleroz için bir risk oluşturur.

Apolipoprotein A ve B'nin Aterosklerozdaki Rolü

Apolipoproteinler lipoprotein partiküllerinin önemli komponentleridir. Tüm lipoproteinlerin dış tabakasını polar özellikteki yağlar ile birlikte apolipoproteinler oluşturur. Her lipoprotein partikülünün yapısında belirli bir apolipoprotein komponenti bulunmaktadır. (Tablo 4) Bu protein yapısındaki moleküller kısmen suda kısmen yağda eriyebilir özelliğine sahiptir. Apolipoproteinlerin sadece yapısal değil metabolik fonksiyonları da vardır. Apolipoproteinler lipidlerin taşınmasında ve metabolizmanın regülasyonunda önemli rol oynarlar.

Tablo 4. Plazma Lipoproteinlerinin Major Apolipoprotein Komponentleri

VLDL: Very low density lipoprotein, IDL: İntermediate density lipoprotein,
LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein

Lipoproteinler	Major Apolipoprotein Komponenti
Şilomikron	B-48, C, E
VLDL	B-100, C, E
IDL	B-100, E
LDL	B-100
HDL subfraksiyon 2	A-I, AII, C
subfraksi on 3	AII, AI, C

Lipid içeriği zengin lipoprotein partikülleri karaciğer ve ince barsaklar tarafından sentez ve sekrete edilerek dolaşıma salınırlar. Bu salınım dolaşımdaki metabolik sinyaller ile regüle edilir. Lipoprotein üretimi vücutta lipid metabolizması ve nutrisyonel durum için önemlidir. Dolaşıma salınan bu lipoproteinler aterojenik apolipoprotein B ve antiaterojenik apolipoprotein A apoproteinlerini içerirler. Aterojenik lipoproteinlerin üretim miktarındaki artış plazmadaki kolesterol ve trigliserid konsantrasyon artışına yol açarak aterosklerotik olayların başlangıcı için zemin hazırlar¹⁷².

Apolipoprotein B'nin iki formu bulunmaktadır; apo B-48 ve apo B-100. Apo B-100 molekülü IDL, VLDL ve LDL kolesterolün yapısında bulunan esas apolipoproteindir. Dolaşımda apo B düzeyi aterojenik özellikleri olan bu lipoproteinlerin bir göstergesidir. Apo B-100 LDL kolesterolün hücreler tarafından alınmasında önemli rol oynar. LDL'nin hücrelerdeki reseptörlere bağlanması için apo B-100 gereklidir. Apo B-48 şilomikronlarda ve şilomikron artıklarında bulunur. Bu proteini taşıyan büyük lipoprotein partikülleri monosit, makrofaj ve endotel hücresi yüzeyinde tanımlanmış olan apo B-48 reseptörüne bağlanarak bu hücrelerin köpük hücre şeklinde değişmesi sebep olabilir. Hücrelerdeki LDL reseptörüyle ilişkiye girebilir.

Apolipoprotein B içeren partiküllerin dolaşımında artması aterojenik olayların gelişimi için temel noktadır. Özellikle küçük yoğun LDL partikülleri, büyük boyutlu LDL molekülüne göre damar yüzeyinden subintimal alana daha kolay geçebilmesi ve matriks proteoglikanlarına kolay bağlanabilmesi nedeniyle daha aterojenik etkinliğe sahiptir. LDL kolesterol düzeyi normal yada düşük olmasına rağmen kardiyovasküler riskin artması dolaşımında küçük, yoğun LDL kolesterol partiküllerinin artışı ile ilişkilidir. LDL kolesterol düzeyi özellikle diyabetik ve metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler risk göstergesi olarak her zaman iyi bir gösterge olmayabilir. Plazmadaki apolipoprotein B düzeyi ve apolipoprotein B/A oranı tüm aterojenik lipoproteinlerin göstergesi olması nedeniyle kardiyovasküler risk değerlendirmesinde önem kazanmaktadır¹⁷³⁻¹⁷⁵.

Apolipoprotein A'nın iki formu bulunmaktadır; apo A-I ve apo A-II. HDL'deki proteinin % 80'ni apo A-I, geri kalanını ise büyük çoğunlukla apo A-II oluşturur. Apo A-I düzeyi HDL kolesterol düzeyi ile güçlü korelasyon gösterir. Apo A-I aynı zamanda LCAT enzimi için kofaktör olarak etki gösterir ve dokulardaki kolesterolün karaciğere taşınmasında rol alarak reverse kolesterol transportunda önemli rol üstlenir. Hayvan deneylerinde apo A-II'nin hepatik ve lipoprotein lipaz enzimini inhibe ederek plazma trigliserid düzeyinde artışa ve HDL kolesterol düzeyinde düşüğe neden olduğu gösterilmiştir. Apo A-I'in kardiyovasküler riske karşı koruyucu etkisi bilinmesine rağmen apo A-II'nin etkinliği henüz tam aydınlanamamıştır¹⁷⁶.

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada apolipoprotein B düzeyinin ve apolipoprotein B/A oranının artışı ile apolipoprotein A düzeyinin azalmasının kardiyovasküler risk artışının iyi birer göstergesi olduğu bildirilmiştir^{177,178}.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada BPH'ya bağlı AÜSS nedeniyle dört farklı alfa bloker tedavisi alan olgularda plazma lipid profili değişimlerini inceledik. Çalışmaya, BPH'ya bağlı AÜSS nedeniyle 2002-2007 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Prostat Hastalıkları polikliniğine müracaat eden ortalama yaşları 62.1 ± 8.6 (40-85) yıl olan 668 olgu dahil edildi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alındı. Tüm hastalar kendilerine verilen onam formunu okuyup imzaladılar.

Olgulara; alfuzosin XL 10 mg (n=86), doksazosin 4 mg (n=108), tamsulosin MR 0,4 mg (n=199) ve terazosin 5 mg (n=214) olarak uygulandı. Hiç medikal tedavi almayan ve izlenen 61 olgu kontrol grubu olarak değerlendirildi. Tedavi başlangıcında ve tedaviden en az 3 ay sonraki dönemde plazma total kolesterol (TKOL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve trigliserid (TG) düzeyleri ölçüldü. Ortalama takip süresi 12.7 ± 10 (3-48) ay idi. Tüm hastalar ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve parmakla rektal muayene, serum prostat spesifik antijen seviyeleri (PSA) ölçümü, prostat volümü ölçümü, işeme sonrası rezidüel idrar miktarı ve maksimum idrar akım hızının ölçümünü içeren değerlendirmeye tabi tutuldu. AÜSS Türkçeleştirilmiş uluslar arası prostat semptom skorlaması (IPSS) ve yaşam kalitesi (LQ) formuyla değerlendirildi. Prostat kanseri şüphesi olan olgular TRUS eşliğinde 12 kor prostat biyopsisi ile değerlendirildi. Çalışmadan çıkarılma kriterleri tablo 5'de belirtilmiştir.

Serum TKOL düzeyi 200 mg/dl üzerinde olan olgular "hiperkolesterolemik" ve serum TG düzeyi 200 mg/dl üzerinde olan olgularsa "hipertrigliseridemik" olarak kabul edildi. LDL düzeyi 130 mg/dl üzerinde olanlar yüksek LDL, HDL düzeyi 40 mg/dl altında olanlar düşük HDL olarak kabul edildi^{22- 25}. Normal ve yüksek TKOL, LDL, ve TG düzeyleri tablo 6'da belirtilmiştir. Veriler ortalama \pm SD olarak alındı. Verilerin karşılaştırılmasında istatistiksel analiz olarak Paired-Samples T test ve Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı (p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi).

Tablo 5. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri:

<ol style="list-style-type: none">1. Geçirilmiş prostat cerrahisi,2. Prostat kanseri,3. Sistemik hastalıklar,4. Daha önce prostat biopsisi alınmış olması,5. Sonuçları etkileyebilecek herhangi bir ilaç tedavisi (hiperlipidemi tedavisi v.s.)6. Nörolojik hastalık tanısı,7. Üretra darlığı,8. BPH değerlendirilmesi için gerekli tetkiklerin tamamlanamaması,9. Üriner sistem enfeksiyonu varlığı.

Tablo 6. Hiperkolesterolemi ve Hipertrigliseridemi Değerleri

	Total kolesterol (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Trigiserid (mg/dl)
Optimal		<100	
Normal	<200	100-129	<150
Sınırdan yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	>240	160-199	200-500
Çok yüksek		>190	>500

BULGULAR

Hastaların tedavi öncesi bazal değerleri tablo 7'de belirtilmiştir.

Tablo 7. Tedavi Öncesi Bazal Değerler (Ortalama \pm SD).

	Kontrol (n:61)	Alfuzosin (n:86)	Doksazosin (n:108)	Tamsulosin (n:199)	Terazosin (n:214)
SURE	9,62 \pm 1,40	9,74 \pm 1,12	14,54 \pm 1,12	10,99 \pm 0,61	15,40 \pm 0,83
YAS	61,94 \pm 1,41	60,14 \pm 0,99	64,08 \pm 0,80	61,99 \pm 0,67	61,85 \pm 0,59
IPSS	8,61 \pm 0,95	13,50 \pm 0,76	14,24 \pm 0,48	13,59 \pm 0,41	13,60 \pm 0,35
LQ	2,18 \pm 0,24	3,11 \pm 0,17	3,18 \pm 0,10	2,99 \pm 0,09	3,10 \pm 0,08
MFR	20,74 \pm 2,06	13,63 \pm 0,62	15,86 \pm 0,87	13,64 \pm 0,40	15,25 \pm 0,51
PSA	2,50 \pm 0,23	3,71 \pm 1,31	3,02 \pm 0,35	3,20 \pm 0,34	2,41 \pm 0,38
FPSA	0,74 \pm 0,08	0,68 \pm 0,15	0,94 \pm 0,14	0,91 \pm 0,11	0,62 \pm 0,09
VOL	30,90 \pm 3,05	32,00 \pm 2,74	33,32 \pm 2,57	31,34 \pm 1,73	32,83 \pm 1,82
REZ	16,43 \pm 6,96	37,92 \pm 8,64	32,23 \pm 7,61	41,63 \pm 5,91	54,58 \pm 8,13
TKOL	195,34 \pm 5,41	195,27 \pm 4,25	205,03 \pm 3,83	202,70 \pm 2,93	199,57 \pm 2,46
HDL	44,59 \pm 2,06	43,75 \pm 1,60	43,10 \pm 1,11	45,40 \pm 1,57	42,25 \pm 0,64
LDL	117,43 \pm 3,65	124,62 \pm 3,87	135,12 \pm 2,96	136,33 \pm 2,24	137,01 \pm 2,34
TG	163,71 \pm 14,43	169,19 \pm 11,70	157,02 \pm 8,38	154,53 \pm 6,16	160,56 \pm 6,09

Tüm hastalarda medikal tedavi öncesi ve sonrası değerlerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında IPSS, LQ, MFR ve rezidüel idrarda anlamlı derecede düzelleme izlendi ($p < 0.05$, Tablo 8). Tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası TPSA ve FPSA'da değişiklik izlenmedi ($p > 0.05$).

Tablo 8. Olguların Medikal Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Bazal Değerlerinin Karşılaştırılması (Ortalama \pm SD).

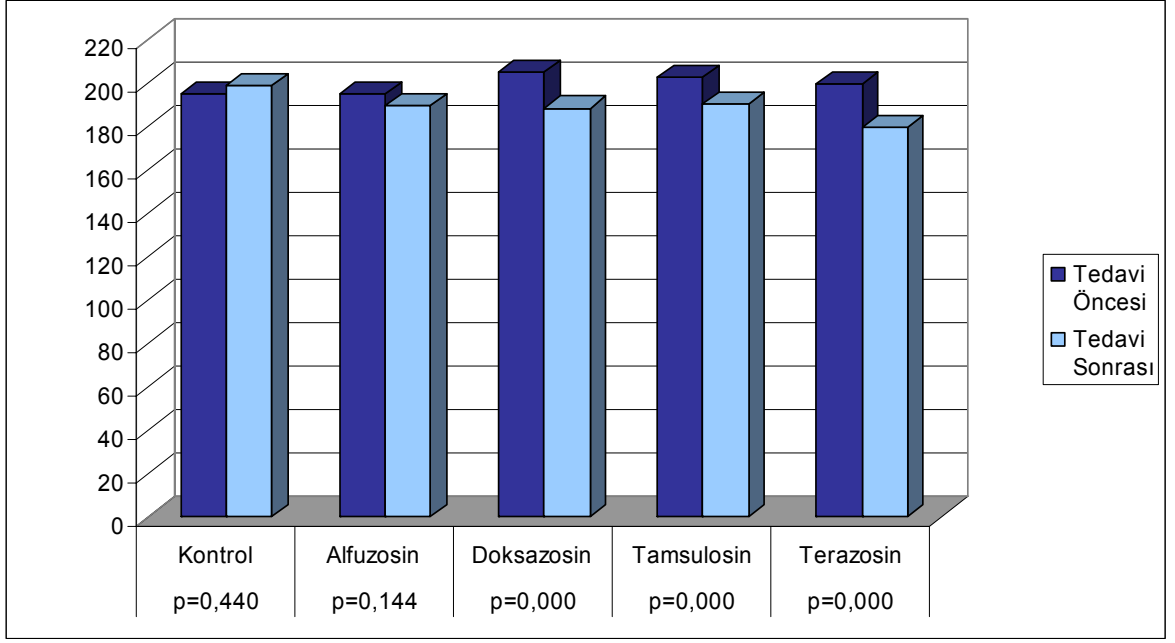
		Kontrol	Alfuzosin	Doksazosin	Ttamsulosin	Terazosin
IPSS	Tedavi Öncesi	8,61 \pm 0,95	13,50 \pm 0,76	14,24 \pm 0,48	13,59 \pm 0,41	13,60 \pm 0,35
	Tedavi Sonrası	7,79 \pm 0,82	10,53 \pm 0,72	11,18 \pm 0,49	10,27 \pm 0,38	10,96 \pm 0,39
LQ	Tedavi Öncesi	2,18 \pm 0,24	3,11 \pm 0,17	3,18 \pm 0,10	2,99 \pm 0,09	3,10 \pm 0,08
	Tedavi Sonrası	1,68 \pm 0,19	2,20 \pm 0,16	2,06 \pm 0,10	2,15 \pm 0,08	2,17 \pm 0,08
MFR	Tedavi Öncesi	20,74 \pm 2,06	13,63 \pm 0,62	15,86 \pm 0,87	13,64 \pm 0,40	15,25 \pm 0,51
	Tedavi Sonrası	22,63 \pm 1,86	14,20 \pm 0,62	16,04 \pm 0,82	15,17 \pm 0,46	16,59 \pm 0,59
PSA	Tedavi Öncesi	2,50 \pm 0,23	3,71 \pm 1,31	3,02 \pm 0,35	3,20 \pm 0,34	2,41 \pm 0,38
	Tedavi Sonrası	2,39 \pm 0,33	3,83 \pm 1,09	2,91 \pm 0,51	3,01 \pm 0,42	2,62 \pm 0,47
FPSA	Tedavi Öncesi	0,74 \pm 0,08	0,68 \pm 0,15	0,94 \pm 0,14	0,91 \pm 0,11	0,62 \pm 0,09
	Tedavi Sonrası	0,68 \pm 0,11	0,82 \pm 0,19	0,85 \pm 0,12	0,88 \pm 0,15	0,67 \pm 0,10
VOL	Tedavi Öncesi	30,90 \pm 3,05	32,00 \pm 2,74	33,32 \pm 2,57	31,34 \pm 1,73	32,83 \pm 1,82
	Tedavi Sonrası	32,20 \pm 3,18	30,84 \pm 2,16	33,68 \pm 2,45	34,09 \pm 1,88	31,37 \pm 1,84
REZ	Tedavi Öncesi	16,43 \pm 6,96	37,92 \pm 8,64	32,23 \pm 7,61	41,63 \pm 5,91	54,58 \pm 8,13
	Tedavi Sonrası	15,00 \pm 8,52	17,29 \pm 5,38	9,00 \pm 3,69	33,02 \pm 5,73	32,04 \pm 5,88

Tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum lipid düzeyleri karşılaştırıldığında; Alfuzosin kullanan olgularda serum TKOL, TG ve LDL düzeylerinde anlamlı değişiklikler olmazken serum HDL düzeyinde anlamlı artış saptandı (sırasıyla $p>0.05$ ve $p<0.05$). Doksazosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL, HDL ve TG düzeylerinde anlamlı oranda iyileşme olduğu saptandı ($p<0.05$). Tamsulosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı oranda iyileşme olduğu saptanırken serum HDL düzeyinde değişiklik izlenmedi (sırasıyla $p<0.05$ ve $p>0.05$). Terazosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL, HDL ve TG düzeylerinde anlamlı oranda iyileşme olduğu saptandı ($p<0.05$). Kontrol grubunda anlamlı değişim izlenmedi. Tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum lipid düzeylerindeki değişimler tablo 9'da ve şekil 3,4,5,6'da gösterilmiştir.

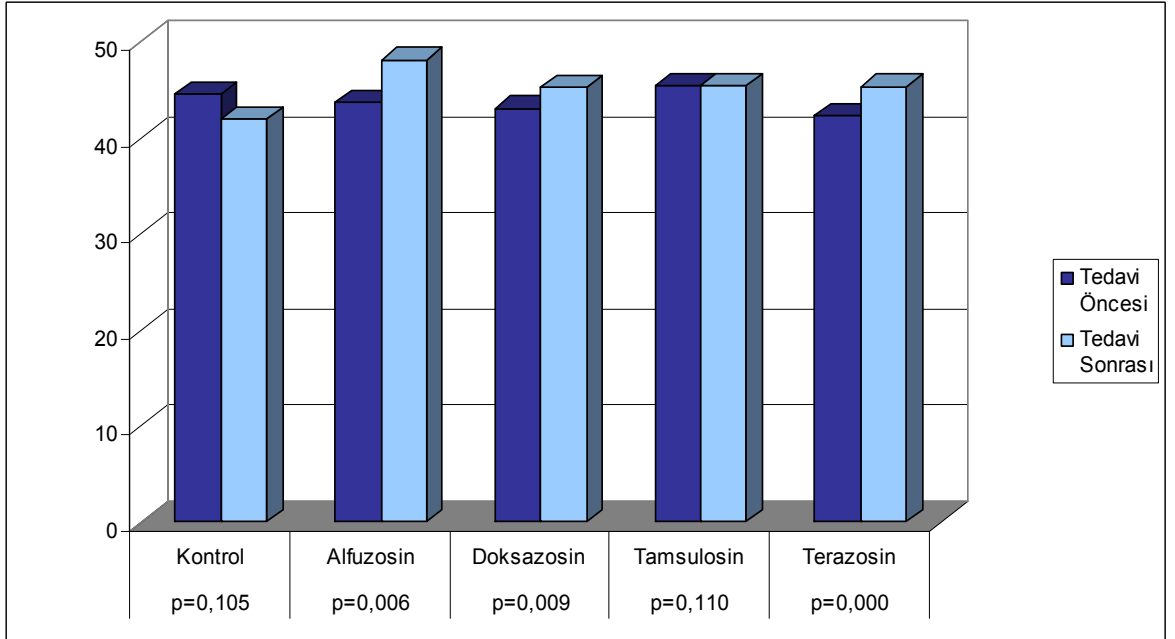
Tablo 9. Tüm Olguların Aldıkları Tedavilere Göre Lipid Değişimleri (Ortalama \pm SD).

		Kontrol	Alfuzosin	Doksazosin	Tamsulosin	Terazosin
TKOL	Tedavi Öncesi	195,34 \pm 5,41	195,27 \pm 4,25	205,03 \pm 3,83	202,70 \pm 2,93	199,57 \pm 2,46
	Tedavi Sonrası	198,82 \pm 4,62	189,73 \pm 4,66	188,63 \pm 3,73	190,24 \pm 2,54	180,09 \pm 2,30
HDL	Tedavi Öncesi	44,59 \pm 2,06	43,75 \pm 1,60	43,10 \pm 1,11	45,40 \pm 1,57	42,25 \pm 0,64
	Tedavi Sonrası	41,90 \pm 1,49	48,14 \pm 1,67	45,20 \pm 1,07	45,42 \pm 0,94	45,37 \pm 0,74
LDL	Tedavi Öncesi	117,43 \pm 3,65	124,62 \pm 3,87	135,12 \pm 2,96	136,33 \pm 2,24	137,01 \pm 2,34
	Tedavi Sonrası	122,14 \pm 4,08	120,07 \pm 4,39	110,21 \pm 3,24	130,42 \pm 2,24	110,14 \pm 1,90
TG	Tedavi Öncesi	163,71 \pm 14,43	169,19 \pm 11,70	157,02 \pm 8,38	154,53 \pm 6,16	160,56 \pm 6,09
	Tedavi Sonrası	156,35 \pm 13,33	158,60 \pm 10,10	135,48 \pm 5,29	141,97 \pm 5,61	139,11 \pm 5,90

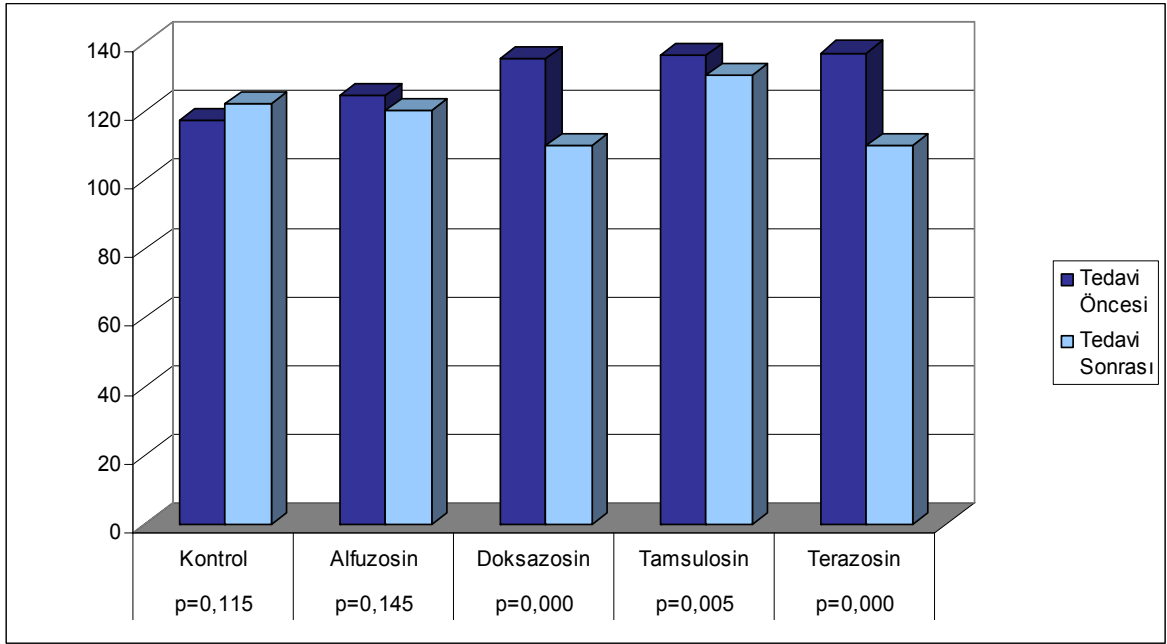
Çalışmayı daha alt gruplarda (serum kolesterol seviyesi normal ve yüksek olanlar, serum HDL düzeyi normal ve düşük olanlar, serum LDL düzeyi normal ve yüksek olanlar, serum TG düzeyi normal ve yüksek olanlar) incelediğimizde serum kolesterol seviyesi normal olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değerlerinin karşılaştırılması tablo 10'da, serum kolesterol seviyesi yüksek olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değerlerinin karşılaştırılması tablo 11'de, serum HDL seviyesi normal olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değerlerinin karşılaştırılması tablo 12'de, serum HDL seviyesi düşük olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değerlerinin karşılaştırılması tablo 13'de, serum LDL seviyesi normal olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değerlerinin karşılaştırılması tablo 14'de, serum LDL seviyesi yüksek olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değerlerinin karşılaştırılması tablo 15'de, serum TG seviyesi normal olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değerlerinin karşılaştırılması tablo 16'da ve serum LDL seviyesi yüksek olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değerlerinin karşılaştırılması tablo 17'de belirtilmiştir.



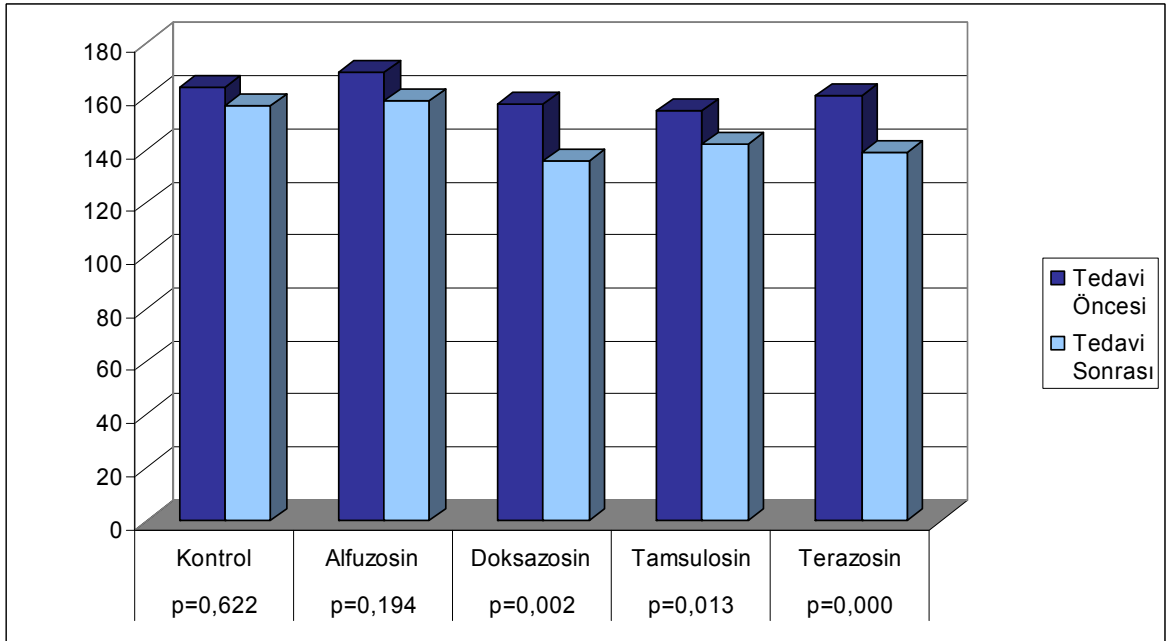
Şekil 3: Tüm Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TKOL Değişimi



Şekil 4. Tüm Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HDL Değişimi.



Şekil 5. Tüm Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası LDL Değişimi.

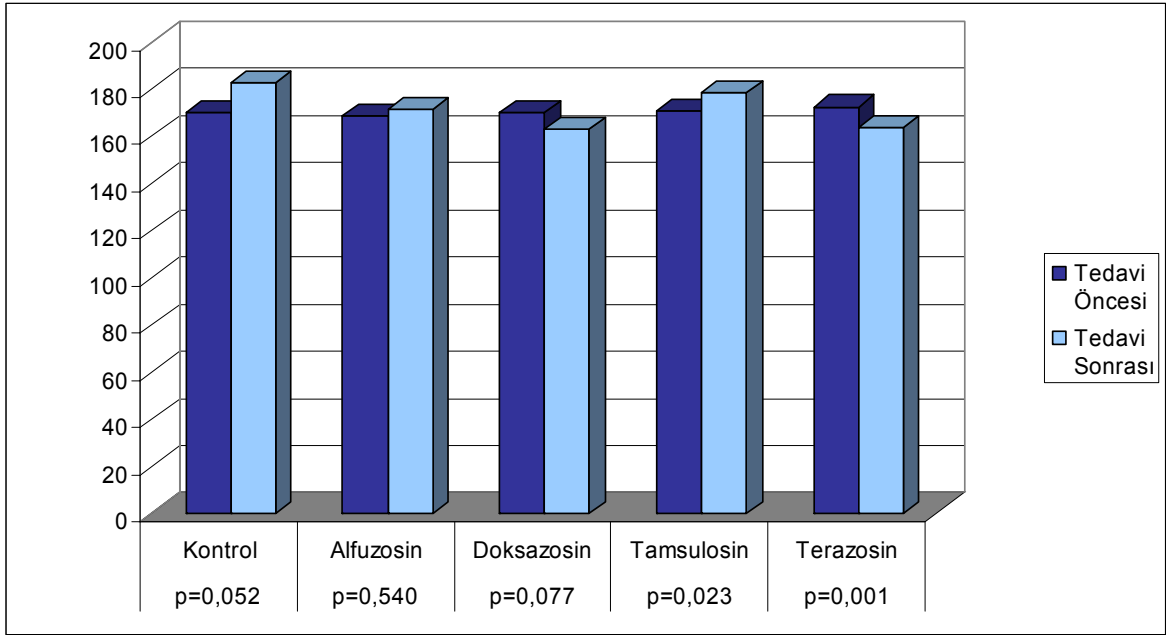


Şekil 6. Tüm Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TG Değişimi.

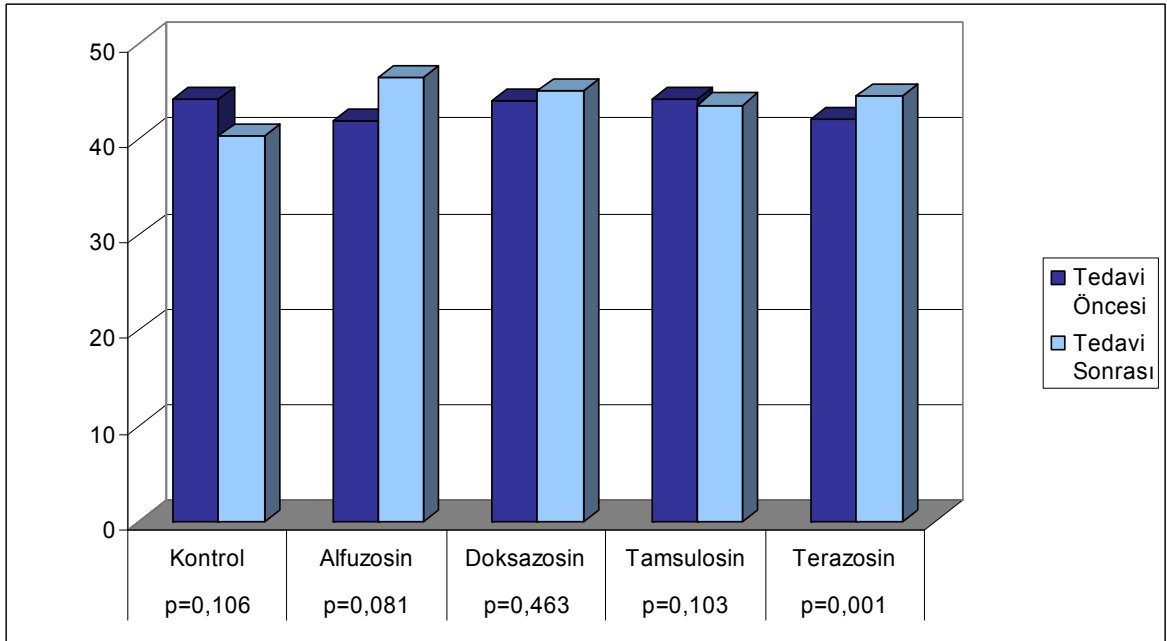
Tablo 10. Serum Total Kolesterol Düzeyi Normal Saptanan Olgularda Tedavi İle Lipid Profilinde Saptanan Değişiklikler (Ortalama \pm SD).

		Kontrol	Alfuzosin	Doksazosin	Tamsulosin	Terazosin
TKOL	Tedavi öncesi	170,18 \pm 4,29	168,50 \pm 3,50	169,79 \pm 3,03	170,69 \pm 2,45	172,41 \pm 1,74
	Tedavi sonrası	182,57 \pm 5,12	171,26 \pm 5,61	163,04 \pm 3,97	178,16 \pm 3,50	163,48 \pm 2,42
HDL	Tedavi öncesi	44,15 \pm 2,67	41,83 \pm 1,55	44,02 \pm 1,58	44,14 \pm 3,01	42,03 \pm 0,90
	Tedavi Sonrası	40,26 \pm 1,28	46,37 \pm 2,16	44,96 \pm 1,43	43,51 \pm 1,34	44,40 \pm 0,99
LDL	Tedavi öncesi	117,63 \pm 3,97	112,98 \pm 5,42	124,80 \pm 4,25	123,10 \pm 3,35	127,95 \pm 3,28
	Tedavi Sonrası	112,56 \pm 3,77	104,98 \pm 5,42	97,80 \pm 3,26	125,87 \pm 3,38	100,00 \pm 2,28
TG	Tedavi öncesi	121,41 \pm 10,13	149,40 \pm 10,39	132,92 \pm 9,40	139,66 \pm 8,96	138,15 \pm 6,57
	Tedavi Sonrası	125,96 \pm 14,31	155,76 \pm 15,22	128,33 \pm 7,08	128,06 \pm 7,57	136,13 \pm 9,85

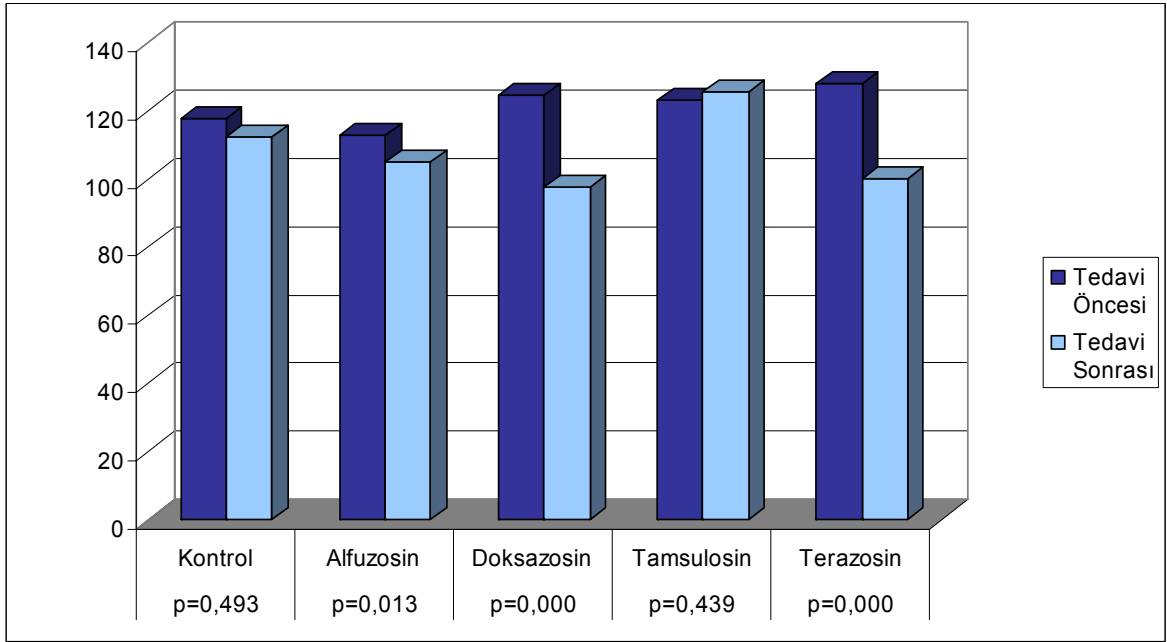
Total kolesterol seviyesi normal olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değerleri karşılaştırıldığında; Alfuzosin kullanan olgularda serum TKOL, HDL ve TG düzeylerinde anlamlı değişiklikler olmazken serum LDL düzeyinde anlamlı iyileşme saptandı (sırasıyla $p>0.05$ ve $p<0.05$). Doksazosin kullanan olgularda serum TKOL, HDL ve TG düzeylerinde anlamlı değişiklikler olmazken serum LDL düzeyinde anlamlı iyileşme saptandı (sırasıyla $p>0.05$ ve $p<0.05$). Tamsulosin kullanan olgularda serum HDL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı değişiklikler olmazken TKOL düzeyinde anlamlı artış saptandı (sırasıyla $p>0.05$ ve $p<0.05$). Terazosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL ve HDL düzeylerinde anlamlı oranda iyileşme olduğu saptanırken TG düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p<0.05$ ve $p>0.05$). Total kolesterol seviyesi normal olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değişimleri şekil 7,8,9,10'da gösterilmiştir.



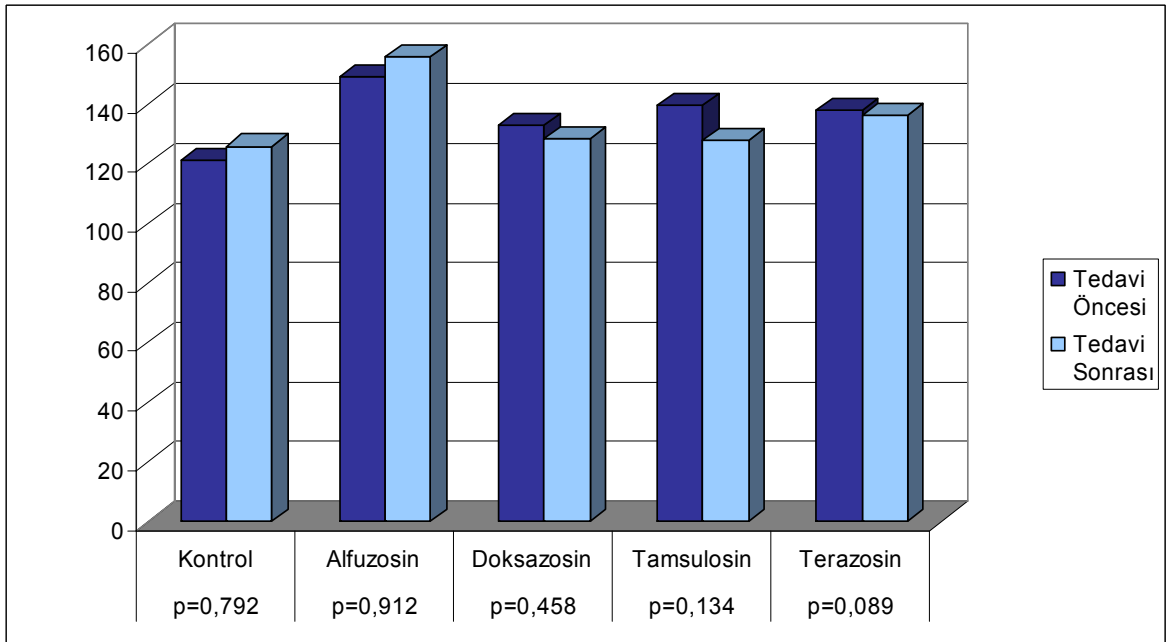
Şekil 7: Normal Kolesterol Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TKOL Değişimi.



Şekil 8: Normal Kolesterol Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HDL Değişimi.



Şekil 9: Normal Kolesterol Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası LDL Değişimi.

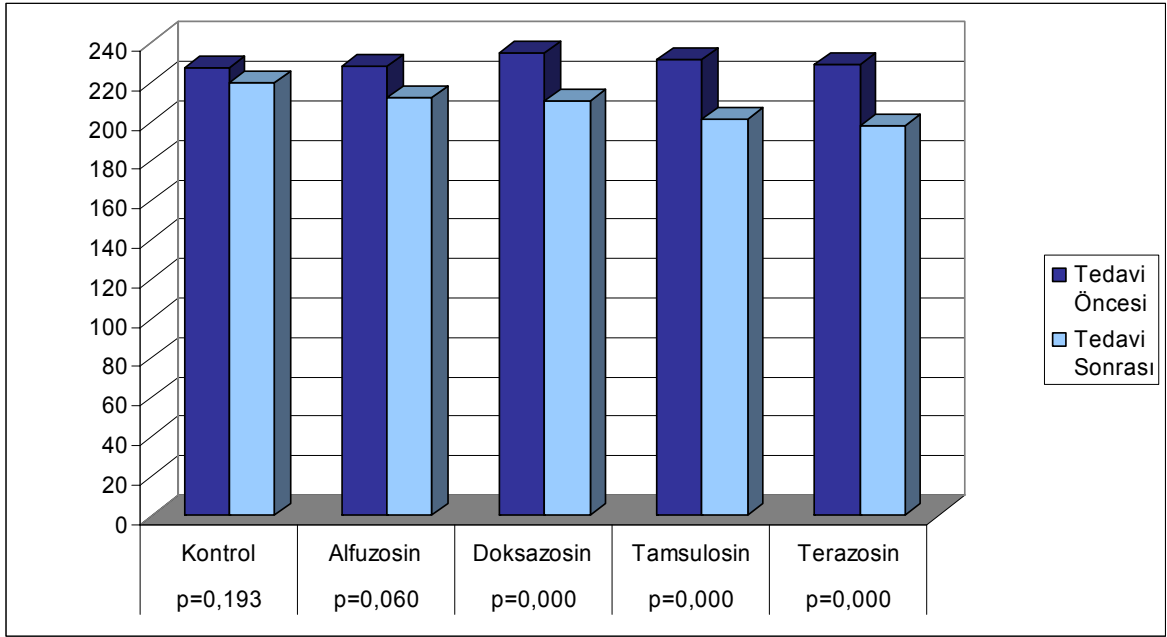


Şekil 10: Normal Kolesterol Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TG Değişimi.

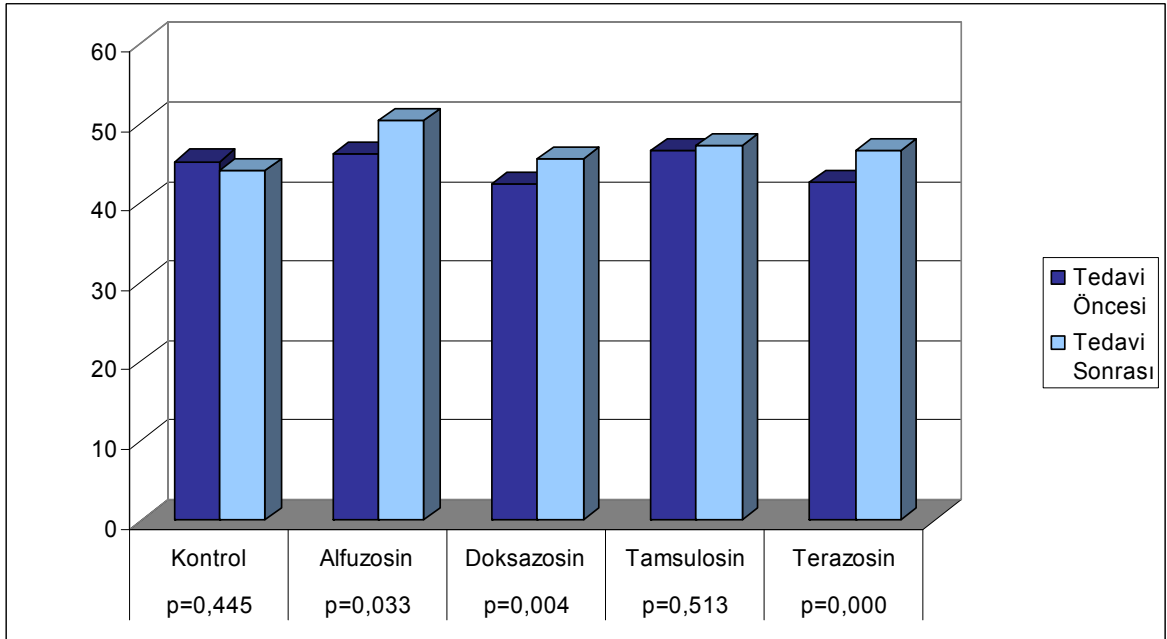
Tablo 11. Serum Total Kolesterol Düzeyi Yüksek Saptanan Olgularda Tedavi İle Lipid Profilinde Saptanan Değişiklikler (Ortalama \pm SD).

		Kontrol	Alfuzosin	Doksazosin	Tamsulosin	Terazosin
TKOL	Tedavi Öncesi	227,36 \pm 6,16	227,68 \pm 4,42	234,68 \pm 3,53	231,41 \pm 2,85	229,02 \pm 2,92
	Tedavi Sonrası	219,50 \pm 5,83	212,08 \pm 6,05	210,16 \pm 4,48	201,08 \pm 3,31	198,12 \pm 3,30
HDL	Tedavi Öncesi	45,14 \pm 3,28	46,08 \pm 2,99	42,33 \pm 1,56	46,53 \pm 1,27	42,49 \pm 0,92
	Tedavi Sonrası	43,91 \pm 2,90	50,29 \pm 2,59	45,40 \pm 1,58	47,13 \pm 1,29	46,41 \pm 1,11
LDL	Tedavi Öncesi	117,18 \pm 6,61	138,78 \pm 4,56	143,74 \pm 3,81	148,32 \pm 2,43	146,69 \pm 3,12
	Tedavi Sonrası	133,91 \pm 7,16	138,43 \pm 5,95	120,57 \pm 4,94	134,54 \pm 2,94	120,97 \pm 2,75
TG	Tedavi Öncesi	215,64 \pm 25,89	192,63 \pm 21,98	177,56 \pm 12,78	167,56 \pm 8,30	184,69 \pm 10,05
	Tedavi Sonrası	193,64 \pm 21,75	161,97 \pm 12,91	141,57 \pm 7,69	154,15 \pm 7,99	142,31 \pm 6,18

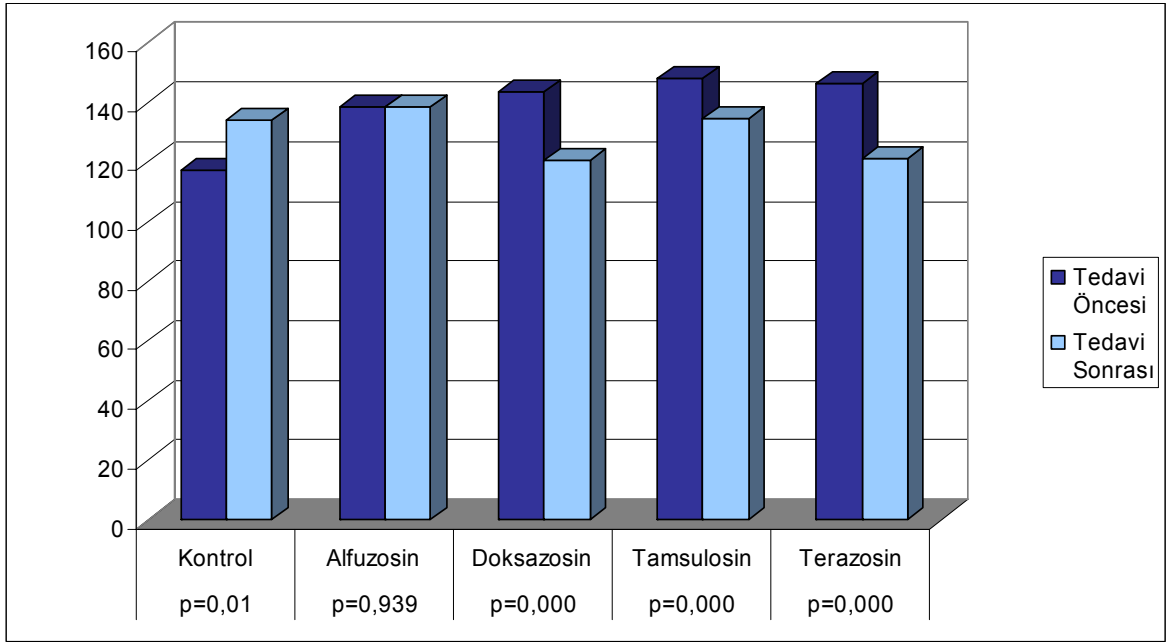
Yüksek TKOL seviyesi olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değerleri karşılaştırıldığında; Alfuzosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı değişiklikler olmazken serum HDL düzeyinde anlamlı artış saptandı (sırasıyla $p>0.05$ ve $p<0.05$). Doksazosin kullanan olgularda serum TKOL, HDL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı iyileşme saptandı ($p<0.05$). Tamsulosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı iyileşme saptanırken HDL düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmadı (sırasıyla $p<0.05$ ve $p>0.05$). Terazosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL, HDL ve TG düzeylerinde anlamlı oranda iyileşme olduğu saptandı ($p<0.05$). Yüksek TKOL seviyesi olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değişimleri şekil 11,12,13,14'de gösterilmiştir.



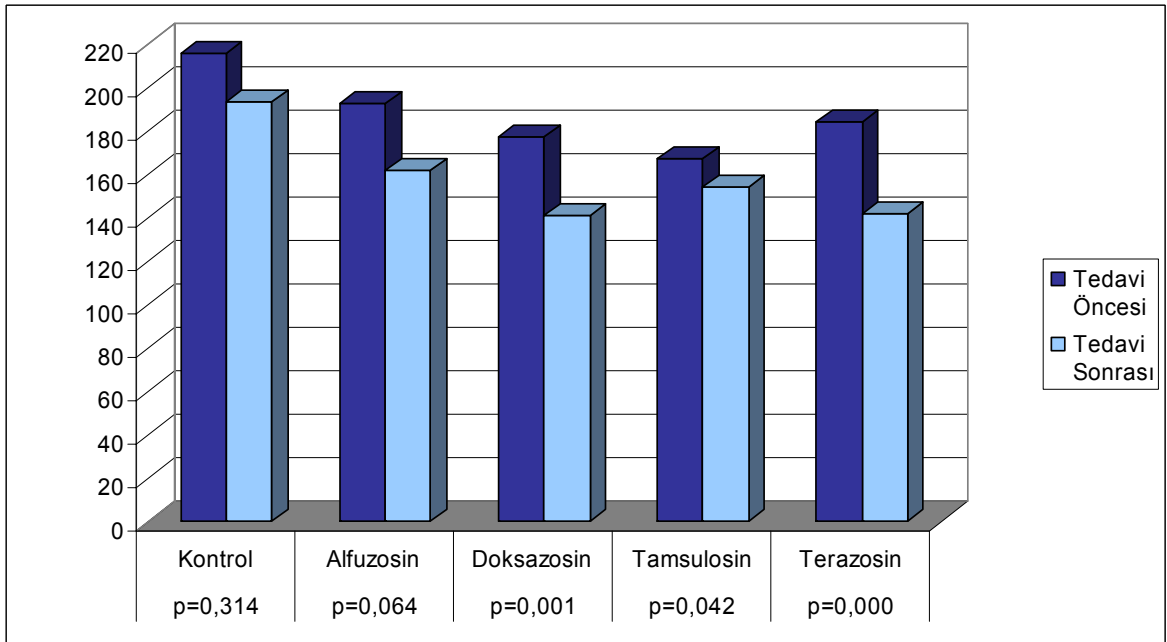
Şekil 11. Yüksek Kolesterol Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TKOL Değişimi.



Şekil 12. Yüksek Kolesterol Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HDL Değişimi.



Şekil 13. Yüksek Kolesterol Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası LDL Değişimi.

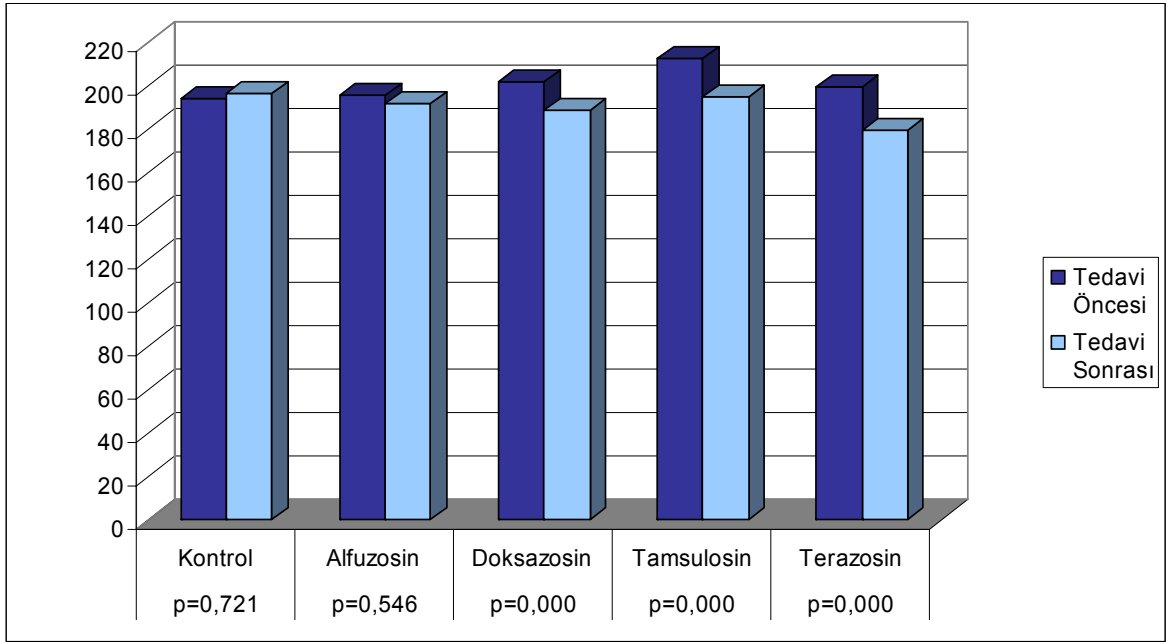


Şekil 14. Yüksek Kolesterol Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TG Değişimi.

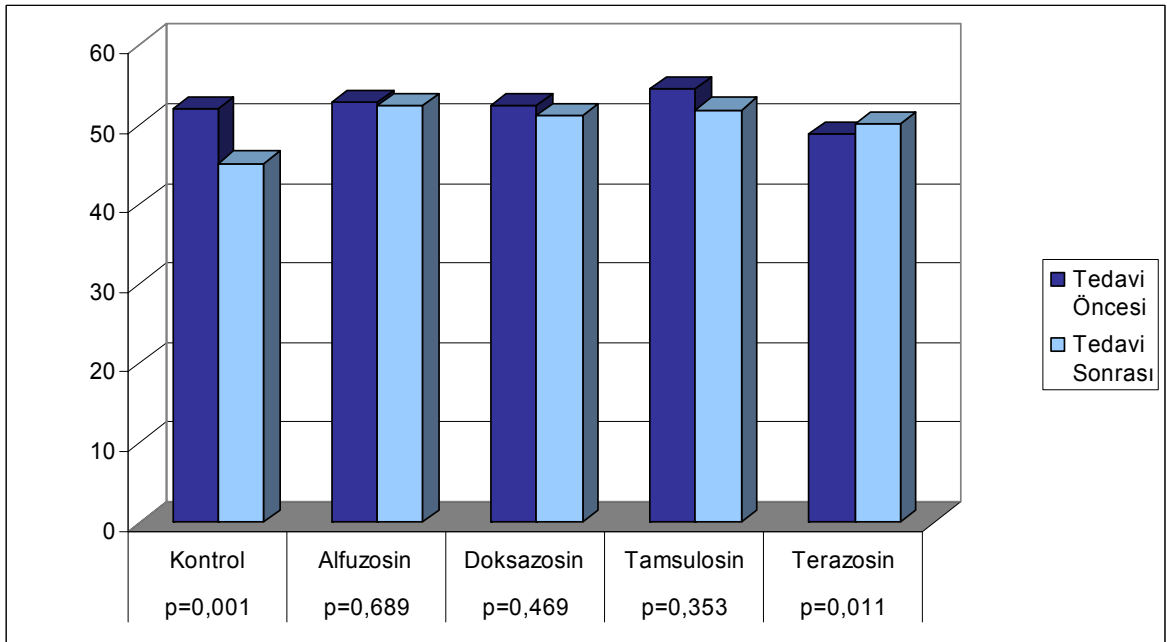
Tablo 12. Serum HDL Düzeyi Normal Saptanan Olgularda Tedavi İle Lipid Profilinde Saptanan Değişiklikler (Ortalama \pm SD).

		Kontrol	Alfuzosin	Doksazosin	Tamsulosin	Terazosin
TKOL	Tedavi öncesi	194,41 \pm 8,06	195,62 \pm 7,20	202,10 \pm 4,65	212,66 \pm 4,21	199,45 \pm 3,35
	Tedavi Sonrası	196,48 \pm 5,77	192,43 \pm 7,77	189,12 \pm 4,53	195,18 \pm 3,47	180,07 \pm 3,38
HDL	Tedavi öncesi	52,07 \pm 2,60	52,74 \pm 2,43	52,45 \pm 1,26	54,50 \pm 2,50	48,87 \pm 0,77
	Tedavi Sonrası	45,14 \pm 1,92	52,38 \pm 1,65	51,09 \pm 1,50	51,86 \pm 1,24	50,12 \pm 0,90
LDL	Tedavi öncesi	112,93 \pm 4,14	126,10 \pm 5,88	133,25 \pm 4,44	137,52 \pm 3,10	132,23 \pm 2,59
	Tedavi Sonrası	120,03 \pm 5,08	122,12 \pm 6,61	111,63 \pm 4,14	130,10 \pm 3,11	112,64 \pm 2,52
TG	Tedavi öncesi	138,18 \pm 17,06	145,73 \pm 10,49	130,36 \pm 10,57	140,85 \pm 7,43	135,89 \pm 6,89
	Tedavi Sonrası	147,14 \pm 18,82	140,95 \pm 14,65	123,40 \pm 6,14	123,07 \pm 6,61	118,64 \pm 4,91

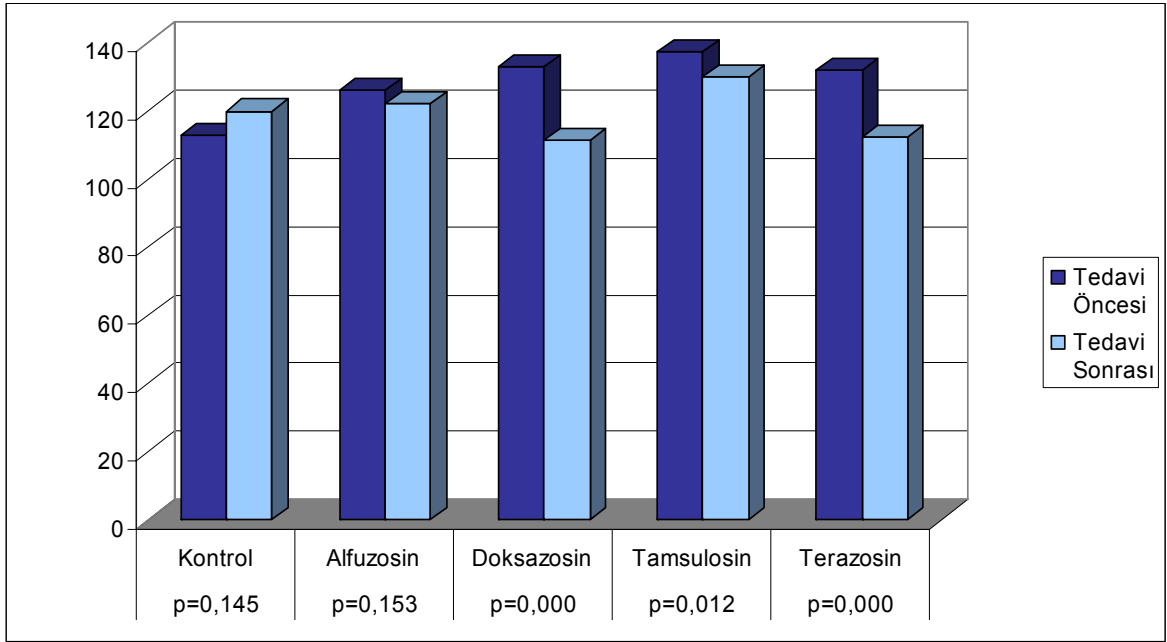
Normal HDL seviyesi olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değerleri karşılaştırıldığında; Alfuzosin kullanan olgularda serum TKOL, HDL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptanmadı ($p>0.05$). Doksazosin kullanan olgularda serum TKOL ve LDL düzeylerinde anlamlı iyileşme saptanırken HDL ve TG düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptanmadı (sırasıyla $p<0.05$ ve $p>0.05$). Tamsulosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı iyileşme saptanırken HDL düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmadı (sırasıyla $p<0.05$ ve $p>0.05$). Terazosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL, HDL ve TG düzeylerinde anlamlı oranda iyileşme olduğu saptandı ($p<0.05$). Normal HDL seviyesi olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değişimleri şekil 15,16,17,18'de belirtilmiştir.



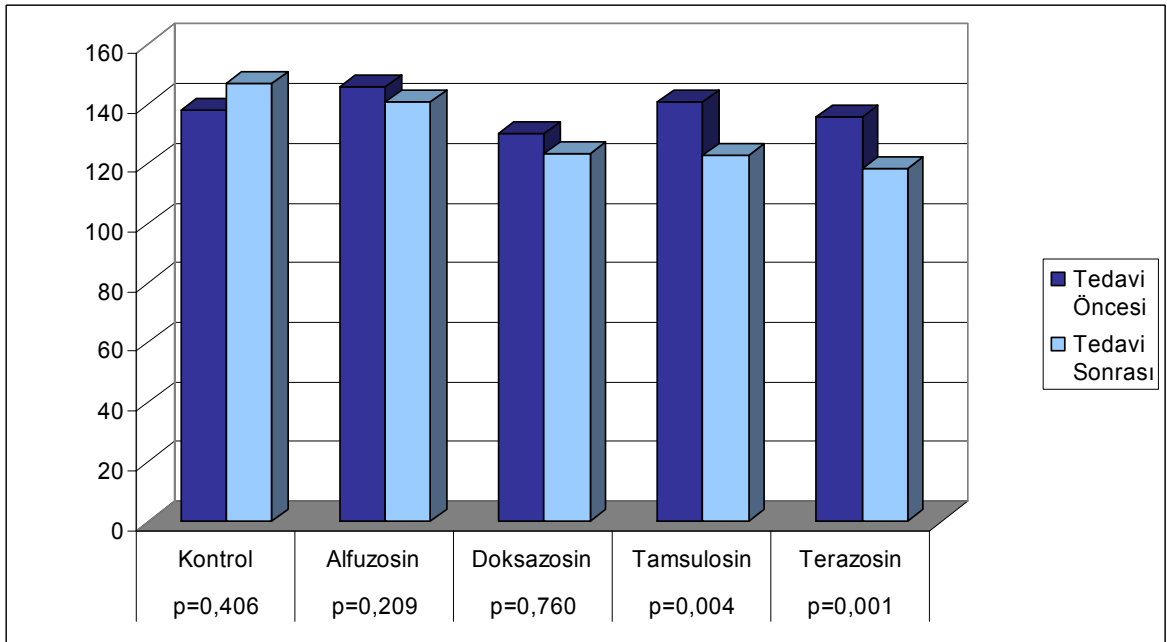
Şekil 15. Normal HDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TKOL Değişimi.



Şekil 16. Normal HDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HDL Değişimi.



Şekil 17. Normal HDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası LDL Değişimi.

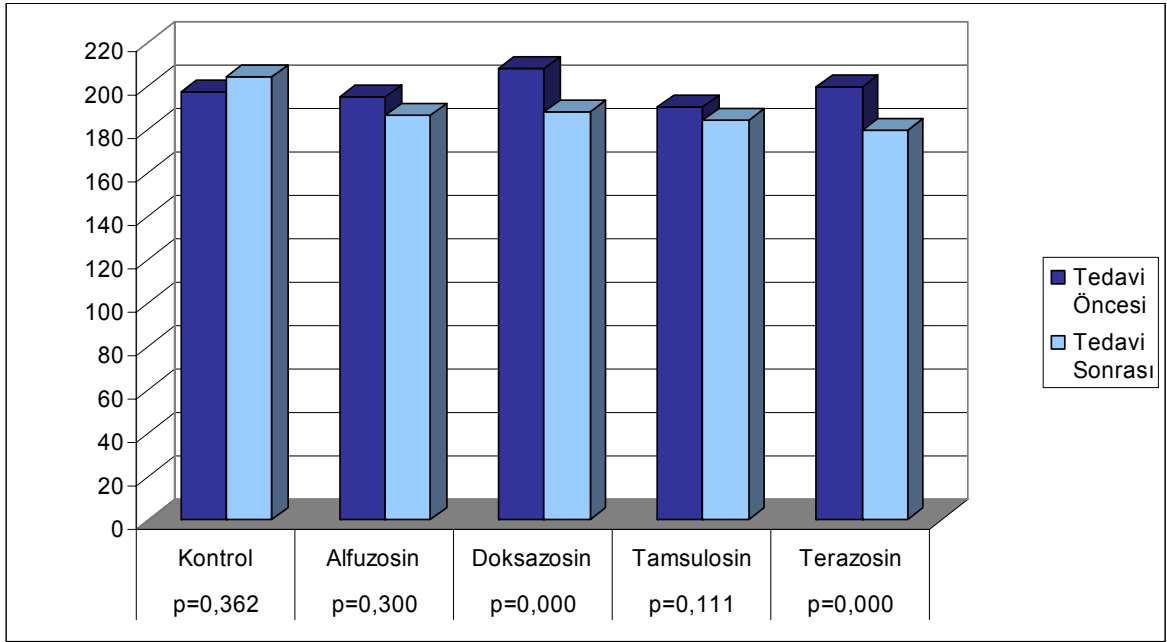


Şekil 18. Normal HDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TG Değişimi.

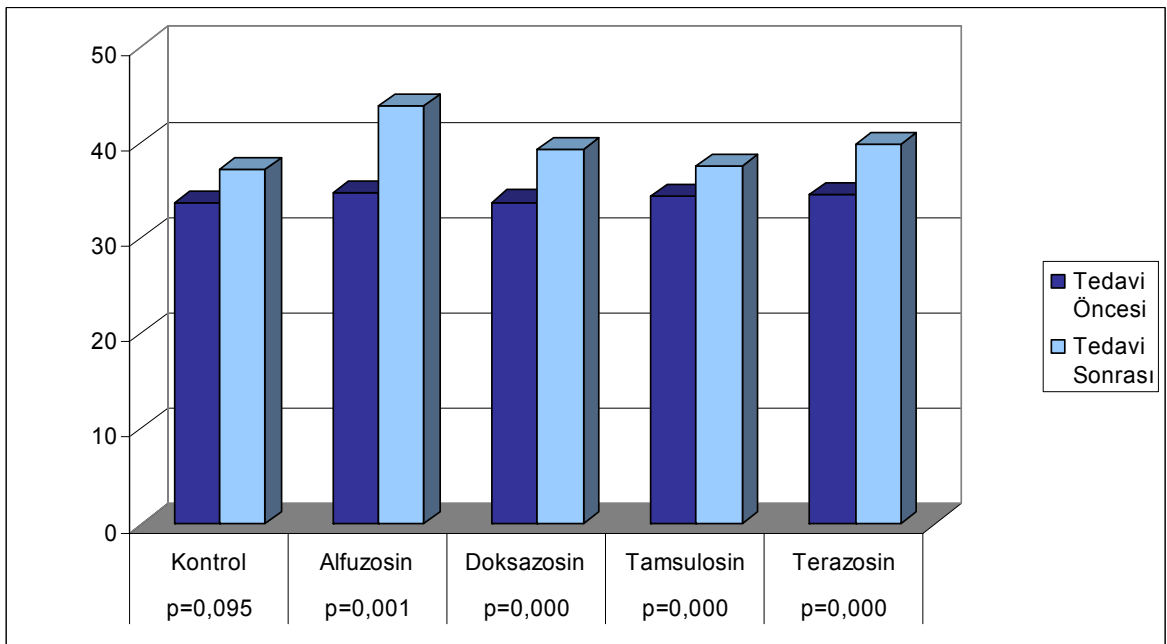
Tablo 13. Serum HDL Düzeyi Düşük Saptanan Olgularda Tedavi İle Lipid Profilinde Saptanan Değişiklikler (Ortalama \pm SD).

		Kontrol	Alfuzosin	Doksazosin	Tamsulosin	Terazosin
TKOL	Tedavi Öncesi	197,45 \pm 7,00	194,93 \pm 4,61	207,97 \pm 6,10	190,58 \pm 3,61	199,69 \pm 3,63
	Tedavi Sonrası	204,40 \pm 7,71	187,02 \pm 5,21	188,14 \pm 5,98	184,24 \pm 3,65	180,12 \pm 3,07
HDL	Tedavi Öncesi	33,75 \pm 1,19	34,76 \pm 0,72	33,76 \pm 0,55	34,33 \pm 0,47	34,52 \pm 0,39
	Tedavi Sonrası	37,20 \pm 1,95	43,90 \pm 2,77	39,31 \pm 1,09	37,58 \pm 0,83	39,81 \pm 1,00
LDL	Tedavi Öncesi	123,95 \pm 6,47	123,15 \pm 5,09	136,98 \pm 3,94	134,90 \pm 3,23	142,64 \pm 4,03
	Tedavi Sonrası	125,20 \pm 6,87	118,02 \pm 5,84	108,79 \pm 5,02	130,81 \pm 3,25	107,20 \pm 2,86
TG	Tedavi Öncesi	200,40 \pm 24,27	192,10 \pm 20,25	182,29 \pm 12,05	171,21 \pm 9,99	188,92 \pm 9,80
	Tedavi Sonrası	170,25 \pm 19,43	175,83 \pm 13,56	146,93 \pm 8,29	165,01 \pm 8,88	162,62 \pm 10,9

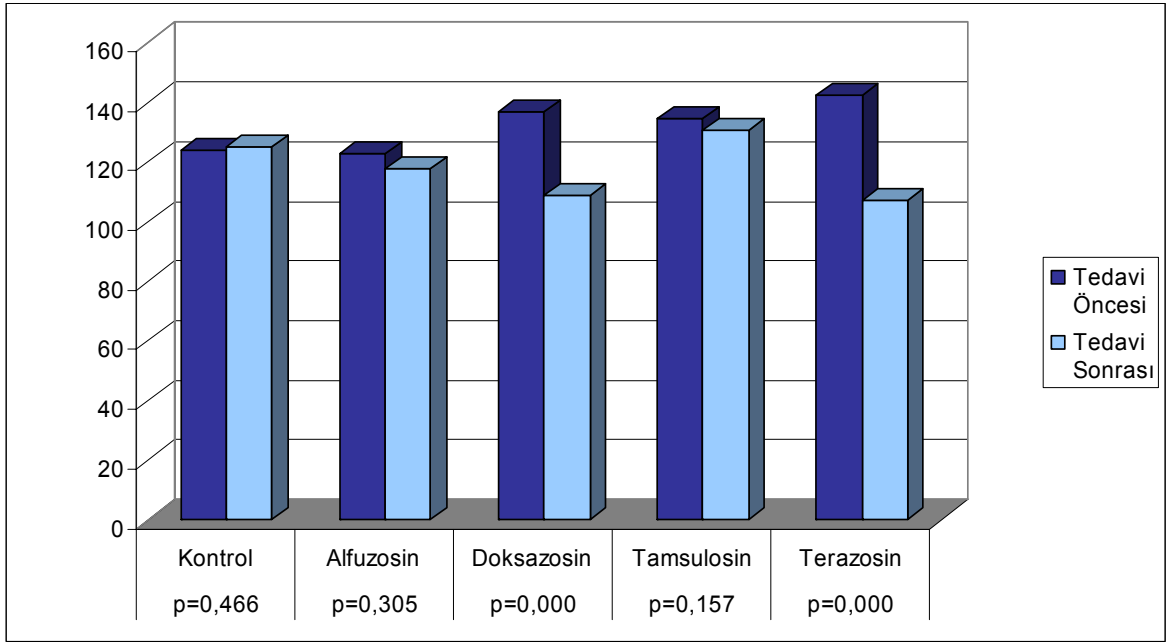
Düşük HDL seviyesi olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değerleri karşılaştırıldığında; Alfuzosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptanmazken HDL düzeyinde anlamlı iyileşme saptandı (sırasıyla $p>0.05$ ve $p<0.05$). Doksazosin kullanan olgularda serum TKOL, HDL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı iyileşme saptandı ($p<0.05$). Tamsulosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı iyileşme saptanmazken HDL düzeyinde anlamlı iyileşme saptandı (sırasıyla $p>0.05$ ve $p<0.05$). Terazosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL, HDL ve TG düzeylerinde anlamlı oranda iyileşme olduğu saptandı ($p<0.05$). Düşük HDL seviyesi olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değişimleri şekil 19,20,21,22’de belirtilmiştir.



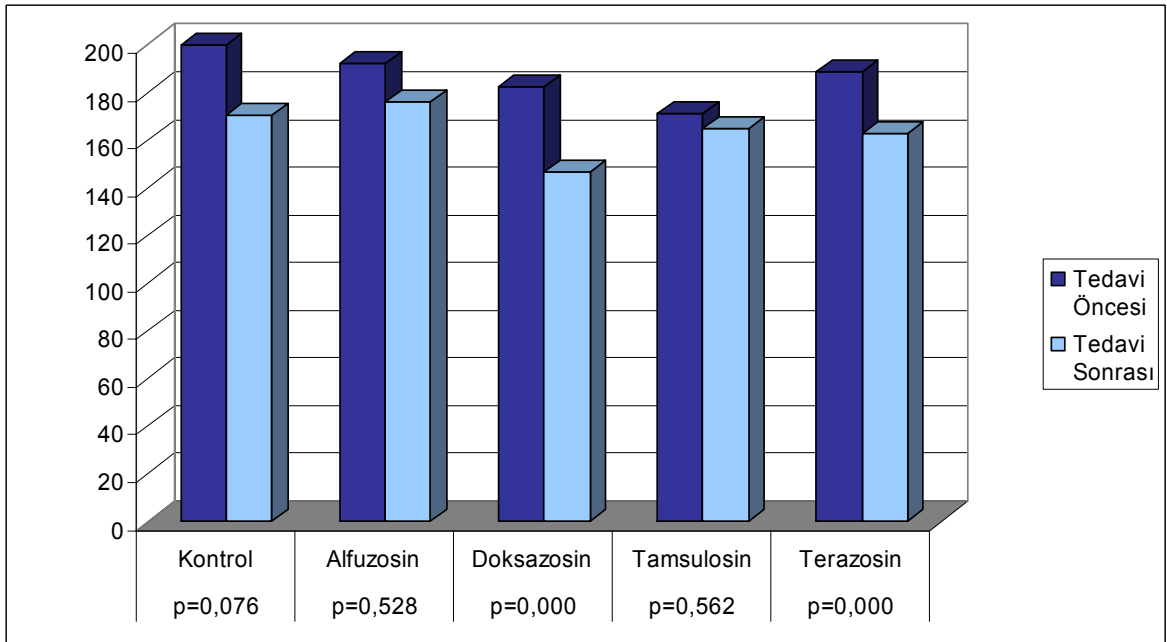
Şekil 19. Düşük HDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TKOL Değişimi.



Şekil 20. Düşük HDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HDL Değişimi.



Şekil 21: Düşük HDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sonrası LDL Değişimi.

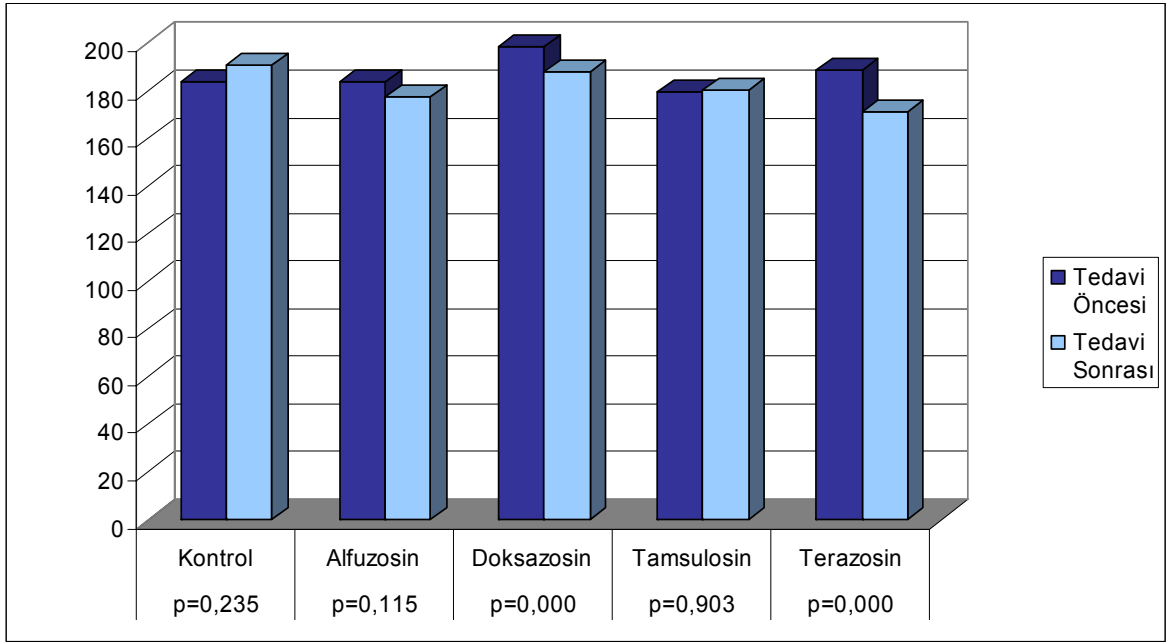


Şekil 22. Düşük HDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TG Değişimi.

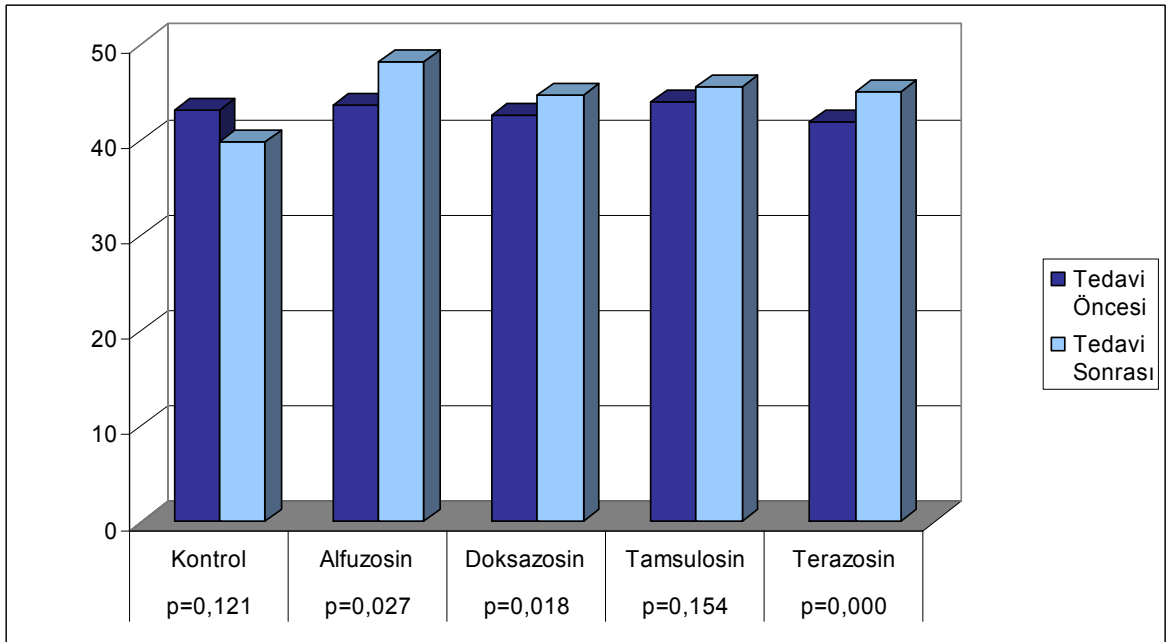
Tablo 14: Serum LDL Düzeyi Normal Saptanan Olgularda Tedavi İle Lipid Profilinde Saptanan Değişiklikler (Ortalama \pm SD).

		Kontrol	Alfuzosin	Doksazosin	Tamsulosin	Terazosin
TKOL	Tedavi Öncesi	183,63 \pm 5,84	183,67 \pm 4,17	198,14 \pm 4,01	179,76 \pm 2,97	188,60 \pm 2,70
	Tedavi Sonrası	190,77 \pm 5,20	177,29 \pm 4,73	187,90 \pm 4,02	180,17 \pm 3,29	171,29 \pm 2,50
HDL	Tedavi Öncesi	43,20 \pm 2,55	43,59 \pm 1,97	42,60 \pm 1,24	44,08 \pm 1,34	41,83 \pm 0,75
	Tedavi Sonrası	39,80 \pm 1,49	48,24 \pm 2,09	44,69 \pm 1,19	45,61 \pm 1,45	45,08 \pm 0,86
LDL	Tedavi Öncesi	116,97 \pm 4,54	116,26 \pm 4,43	129,03 \pm 3,48	122,23 \pm 3,11	128,26 \pm 2,82
	Tedavi Sonrası	112,74 \pm 4,45	110,18 \pm 4,78	104,24 \pm 3,69	124,71 \pm 3,18	100,74 \pm 1,99
TG	Tedavi Öncesi	170,79 \pm 19,44	172,44 \pm 14,76	147,17 \pm 7,70	156,47 \pm 9,17	163,07 \pm 7,74
	Tedavi Sonrası	160,65 \pm 18,36	161,42 \pm 11,78	133,16 \pm 5,60	138,83 \pm 7,57	139,01 \pm 7,91

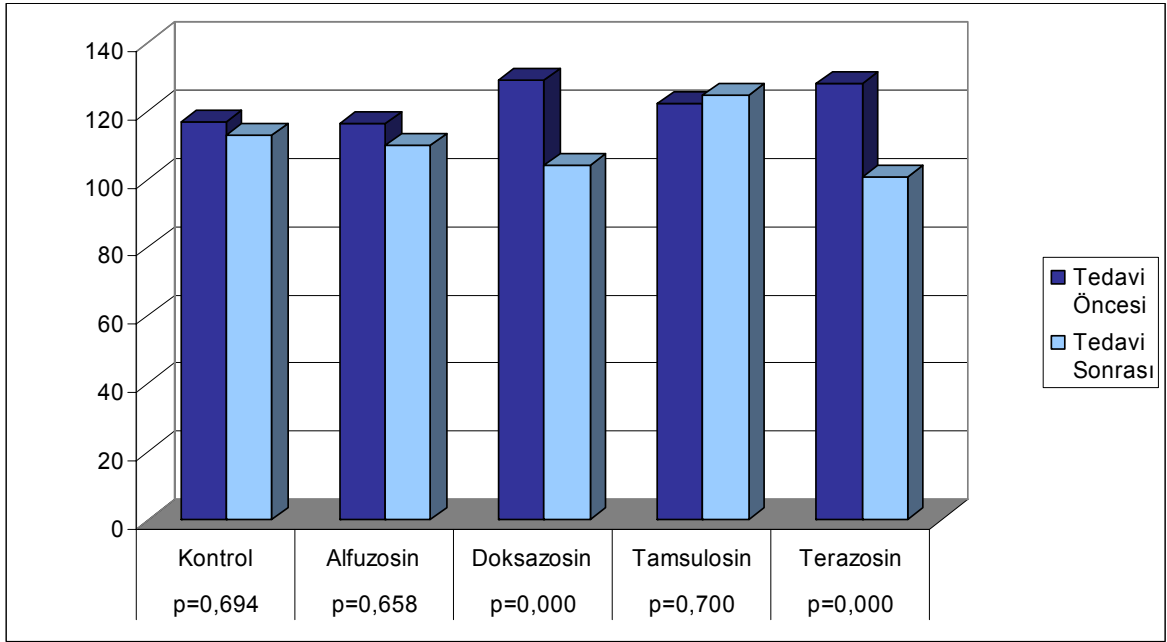
Normal LDL seviyesi olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değerleri karşılaştırıldığında; Alfuzosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptanmazken HDL düzeyinde anlamlı iyileşme saptandı (sırasıyla $p>0.05$ ve $p<0.05$). Doksazosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL, HDL ve TG düzeylerinde anlamlı oranda iyileşme olduğu saptandı ($p<0.05$). Tamsulosin kullanan olgularda serum TKOL, HDL ve LDL düzeylerinde anlamlı iyileşme saptanmazken TG düzeyinde anlamlı iyileşme saptandı (sırasıyla $p>0.05$ ve $p<0.05$). Terazosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL, HDL ve TG düzeylerinde anlamlı oranda iyileşme olduğu saptandı ($p<0.05$). Normal LDL seviyesi olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değişimleri şekil 23,24,25,26'da gösterilmiştir.



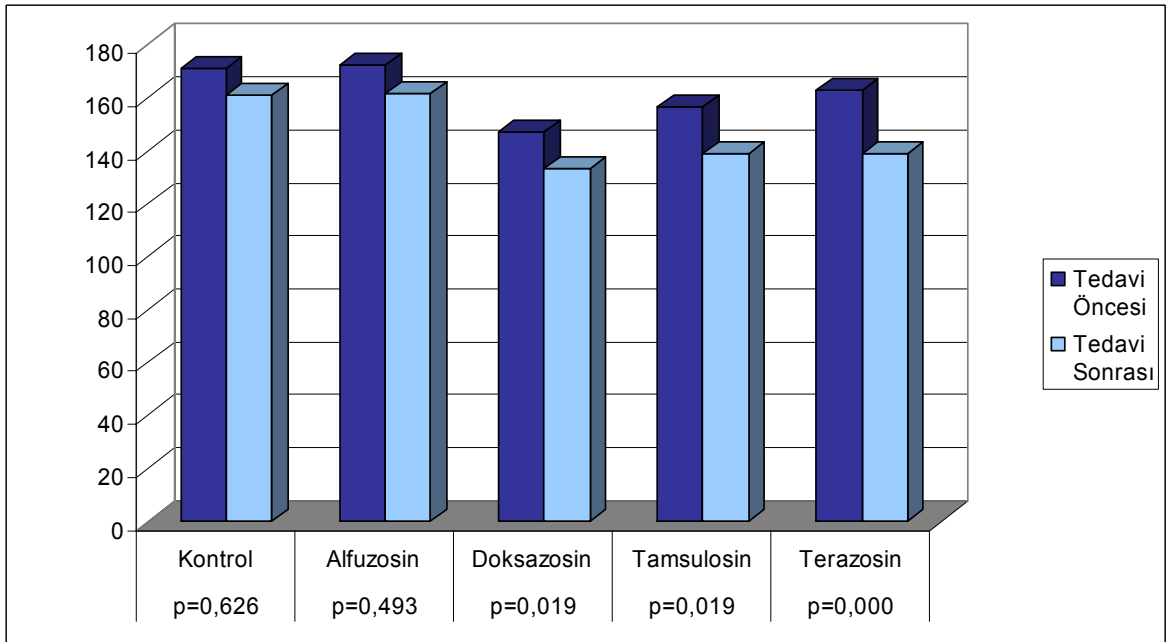
Şekil 23. Normal LDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TKOL Değişimi.



Şekil 24. Normal LDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HDL Değişimi.



Şekil 25. Normal LDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası LDL Değişimi.

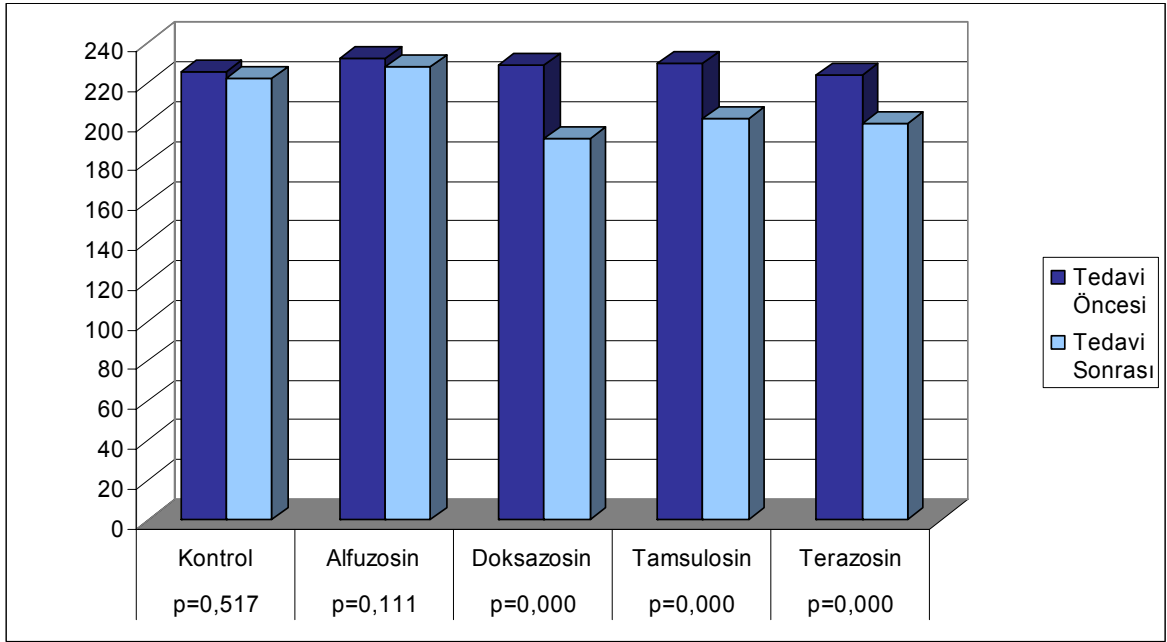


Şekil 26. Normal LDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TG Değişimi.

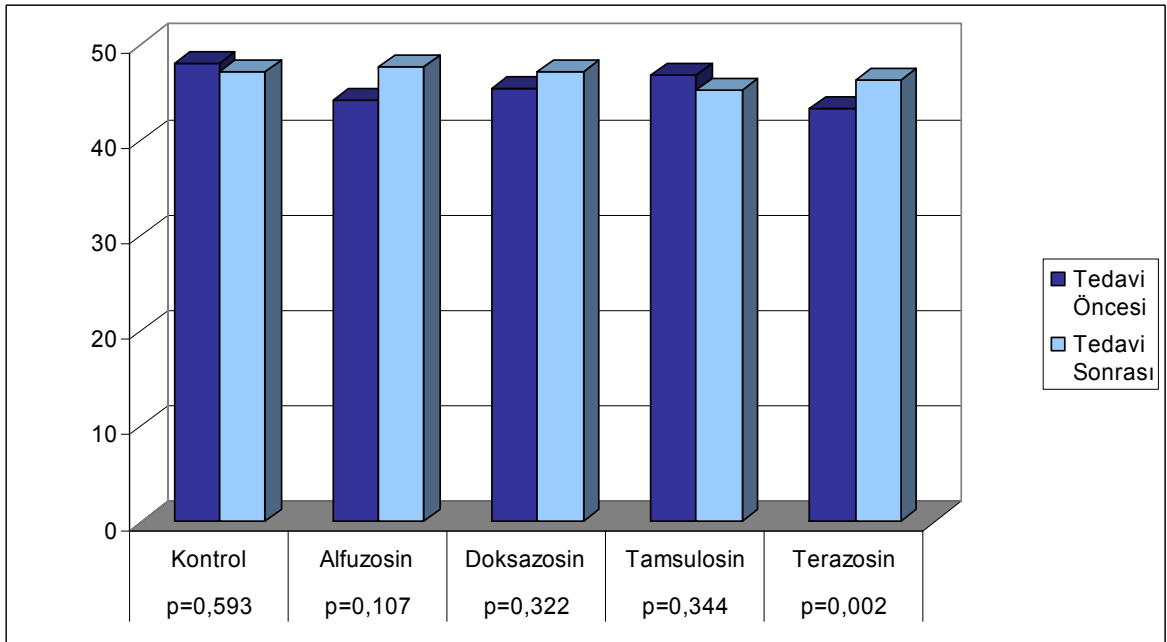
Tablo 15. Serum LDL Düzeyi Yüksek Saptanan Olgularda Tedavi İle Lipid Profilinde Saptanan Değişiklikler (Ortalama \pm SD).

		Kontrol	Alfuzosin	Doksazosin	Tamsulosin	Terazosin
TKOL	Tedavi Öncesi	225,71 \pm 8,54	232,25 \pm 7,58	228,64 \pm 8,88	230,13 \pm 3,58	224,12 \pm 3,93
	Tedavi Sonrası	222,07 \pm 6,81	227,90 \pm 8,04	191,68 \pm 9,66	202,29 \pm 3,61	199,38 \pm 4,18
HDL	Tedavi Öncesi	48,07 \pm 3,33	44,10 \pm 2,67	45,44 \pm 2,51	46,86 \pm 3,09	43,32 \pm 1,22
	Tedavi Sonrası	47,14 \pm 3,33	47,70 \pm 2,46	47,16 \pm 2,54	45,16 \pm 1,12	46,21 \pm 1,42
LDL	Tedavi Öncesi	118,57 \pm 6,09	150,55 \pm 4,38	156,28 \pm 2,63	153,33 \pm 2,00	155,99 \pm 3,31
	Tedavi Sonrası	145,64 \pm 5,13	150,75 \pm 6,66	130,96 \pm 4,99	137,30 \pm 2,99	130,52 \pm 3,11
TG	Tedavi Öncesi	147,86 \pm 18,12	163,20 \pm 16,15	188,20 \pm 26,00	152,70 \pm 8,12	155,82 \pm 9,71
	Tedavi Sonrası	147,36 \pm 14,31	155,20 \pm 20,31	142,84 \pm 14,03	145,47 \pm 8,46	139,42 \pm 7,72

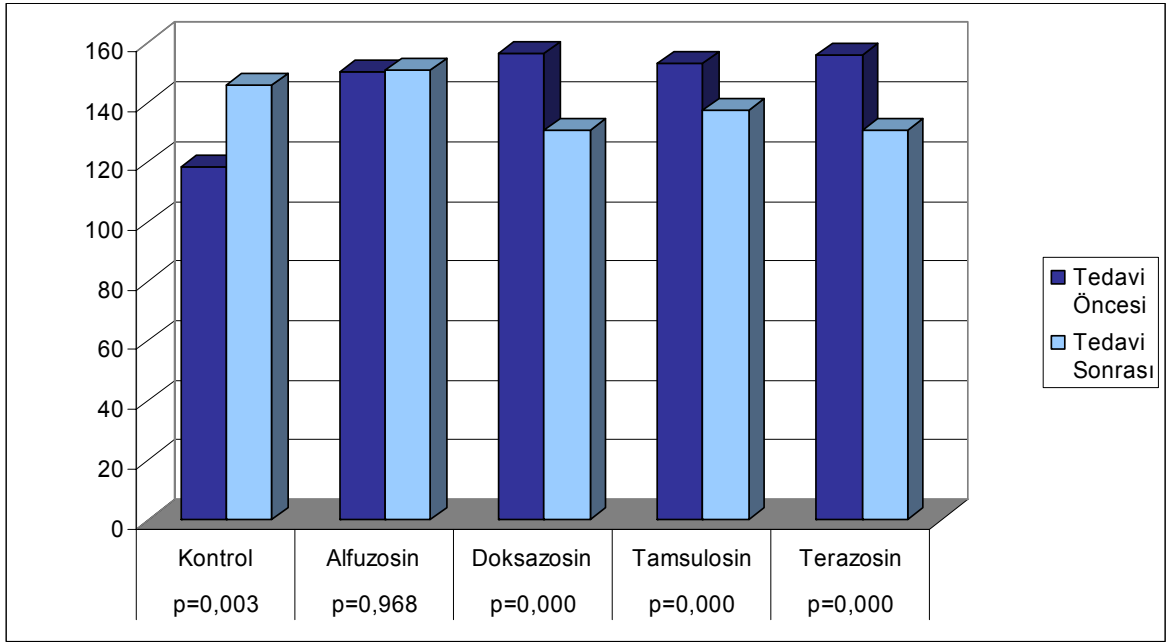
Yüksek LDL seviyesi olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değerleri karşılaştırıldığında; Alfuzosin kullanan olgularda serum TKOL, HDL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptanmadı ($p>0.05$). Doksazosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı oranda iyileşme olduğu saptanırken HDL düzeyinde değişiklik izlenmedi (sırayla $p<0.05$ ve $p>0.05$). Tamsulosin kullanan olgularda serum HDL ve TG düzeylerinde anlamlı iyileşme saptanmazken TKOL ve LDL düzeyinde anlamlı iyileşme saptandı (sırasıyla $p>0.05$ ve $p<0.05$). Terazosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL, HDL ve TG düzeylerinde anlamlı oranda iyileşme olduğu saptandı ($p<0.05$). Yüksek LDL seviyesi olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değişimleri şekil 27,28,29,30'da gösterilmiştir.



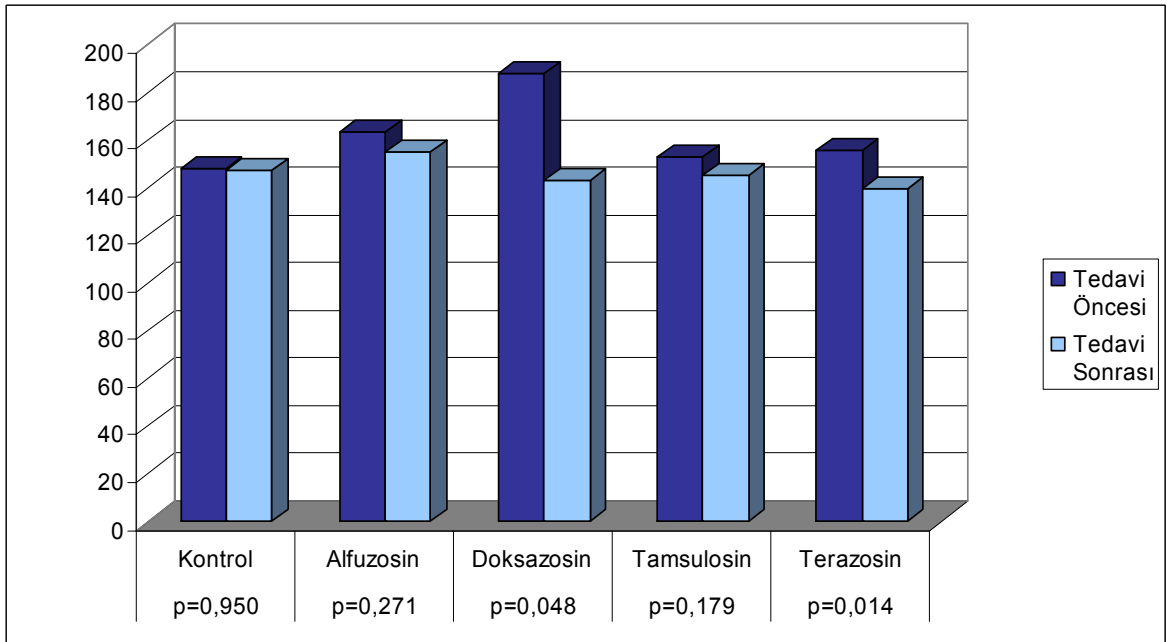
Şekil 27. Yüksek LDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TKOL Değişimi.



Şekil 28. Yüksek LDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HDL Değişimi.



Şekil 29. Yüksek LDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası LDL Değişimi.

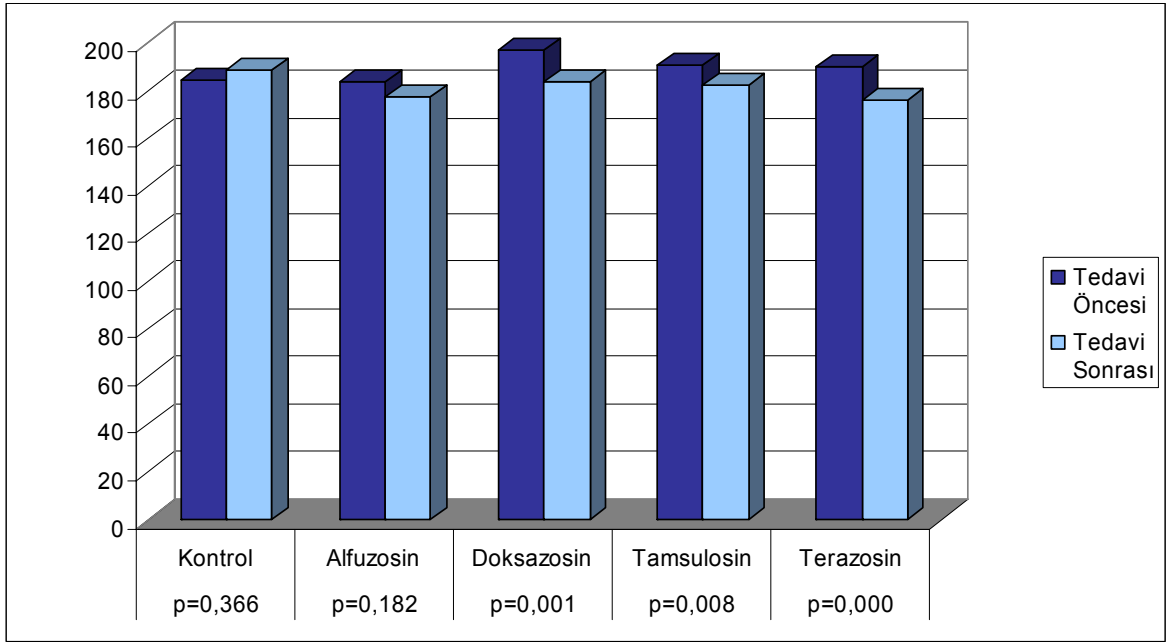


Şekil 30. Yüksek LDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TG Değişimi.

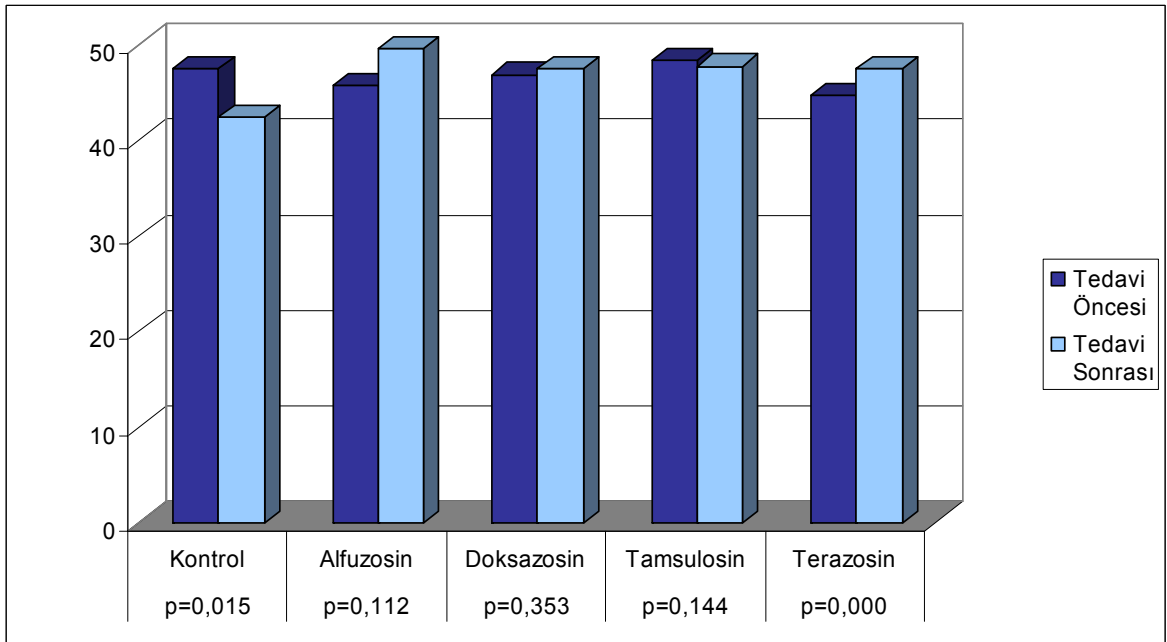
Tablo 16. Serum Trigliserid Düzeyi Normal Saptanan Olgularda Tedavi İle Lipid Profilinde Saptanan Değişiklikler (Ortalama \pm SD).

		Kontrol	Alfuzosin	Doksazosin	Tamsulosin	Terazosin
TKOL	Tedavi öncesi	184,19 \pm 5,97	183,71 \pm 6,19	196,80 \pm 4,88	190,83 \pm 3,53	189,79 \pm 2,74
	Tedavi Sonrası	188,97 \pm 5,19	177,15 \pm 7,13	184,06 \pm 4,24	182,06 \pm 3,11	176,05 \pm 2,82
HDL	Tedavi öncesi	47,43 \pm 2,94	45,63 \pm 1,63	46,83 \pm 1,66	48,39 \pm 2,50	44,57 \pm 0,92
	Tedavi Sonrası	42,30 \pm 1,65	49,59 \pm 1,79	47,45 \pm 1,55	47,70 \pm 1,21	47,39 \pm 1,03
LDL	Tedavi öncesi	115,83 \pm 3,90	117,98 \pm 5,52	134,09 \pm 4,38	133,07 \pm 2,98	138,21 \pm 3,35
	Tedavi Sonrası	119,20 \pm 3,92	114,73 \pm 6,39	103,73 \pm 3,23	128,00 \pm 3,00	111,27 \pm 2,36
TG	Tedavi öncesi	105,77 \pm 5,18	107,83 \pm 5,21	101,77 \pm 3,56	101,47 \pm 3,02	99,26 \pm 2,20
	Tedavi Sonrası	118,26 \pm 8,39	115,10 \pm 8,64	105,39 \pm 4,46	110,26 \pm 4,81	109,58 \pm 8,20

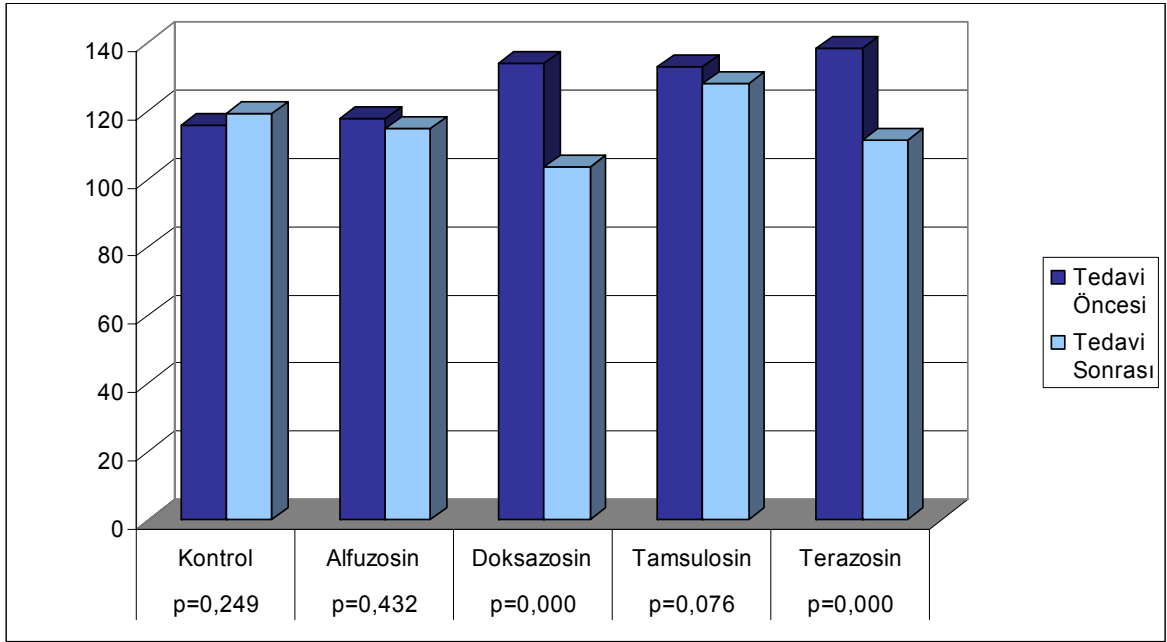
Normal trigliserid seviyesi olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değerleri karşılaştırıldığında; Alfuzosin kullanan olgularda serum TKOL, HDL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptanmadı ($p>0.05$). Doksazosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı oranda iyileşme olduğu saptanırken HDL düzeyinde değişiklik izlenmedi (sırayla $p<0.05$ ve $p>0.05$). Tamsulosin kullanan olgularda serum HDL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı iyileşme saptanmazken TKOL düzeyinde anlamlı iyileşme saptandı (sırasıyla $p>0.05$ ve $p<0.05$). Terazosin kullanan olgularda serum TKOL, HDL ve LDL düzeylerinde anlamlı oranda iyileşme olduğu saptanırken TG düzeyinde değişiklik izlenmedi (sırayla $p<0.05$ ve $p>0.05$). Normal trigliserid seviyesi olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değişimleri şekil 31,32,33,34'de belirtilmiştir.



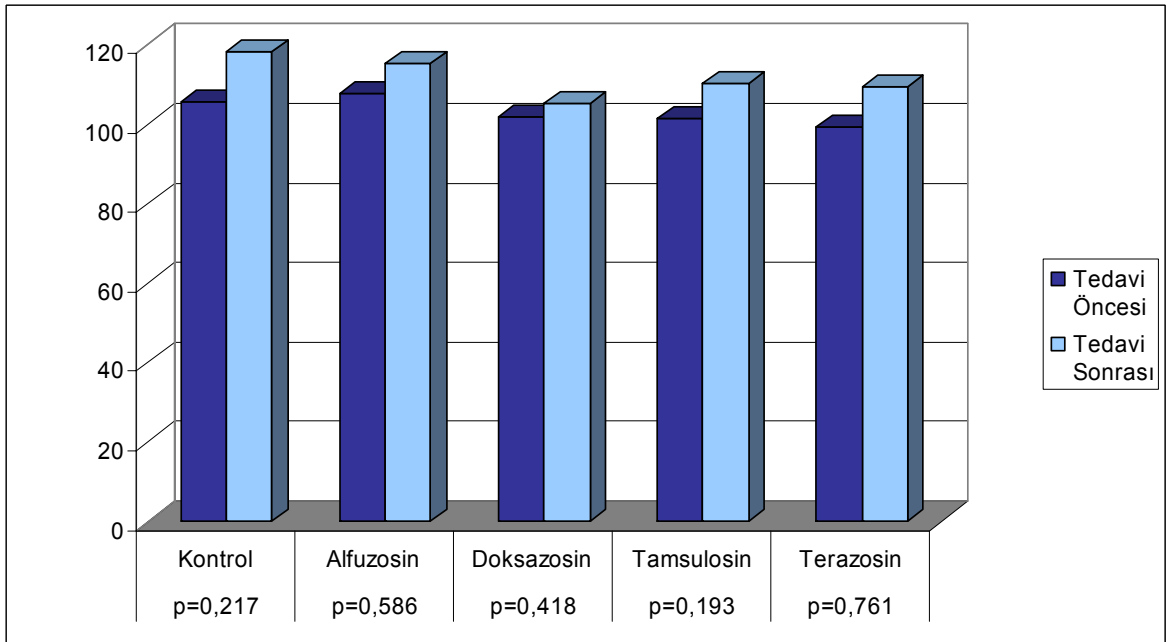
Şekil 31. Normal Trigliserid Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TKOL Değişimi.



Şekil 32. Normal Trigliserid Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HDL Değişimi.



Şekil 33. Normal Trigliserid Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası LDL Değişimi.

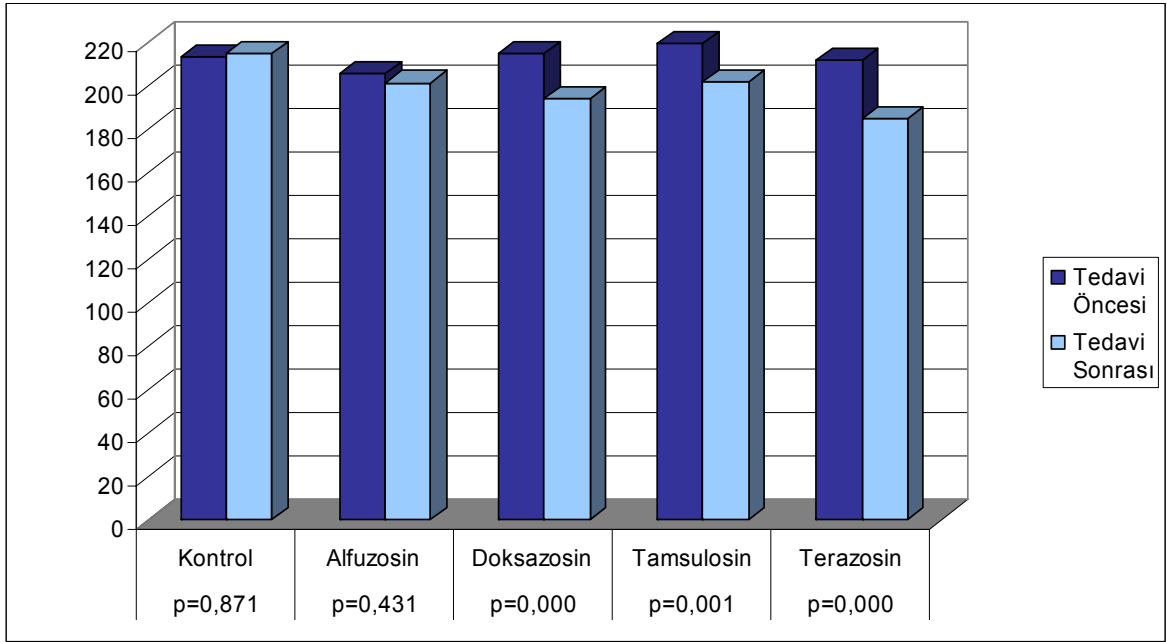


Şekil 34. Normal Trigliserid Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TG Değişimi.

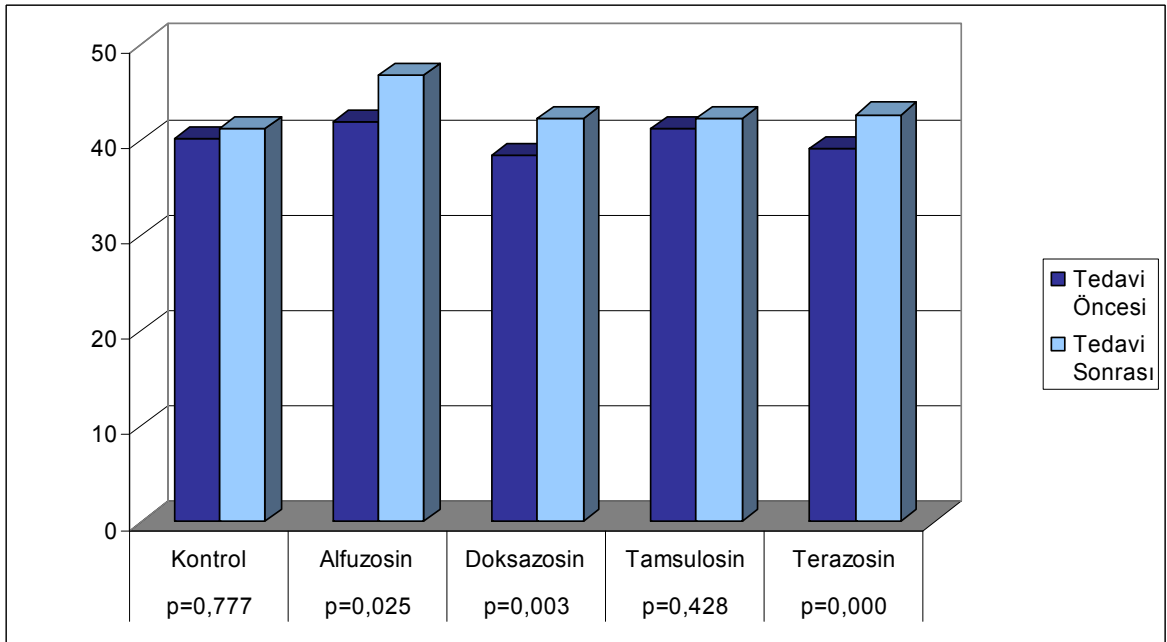
Tablo 17. Serum Trigliserid Düzeyi Yüksek Saptanan Olgularda Tedavi İle Lipid Profilinde Saptanan Değişiklikler (Ortalama \pm SD).

		Kontrol	Alfuzosin	Doksazosin	Tamsulosin	Terazosin
TKOL	Tedavi öncesi	213,53 \pm 9,14	206,30 \pm 5,37	215,53 \pm 5,81	219,57 \pm 4,38	212,07 \pm 4,09
	Tedavi Sonrası	214,89 \pm 7,53	201,72 \pm 5,54	194,45 \pm 6,51	201,87 \pm 3,94	185,17 \pm 3,79
HDL	Tedavi öncesi	40,11 \pm 2,35	41,95 \pm 2,70	38,35 \pm 1,06	41,14 \pm 1,21	39,16 \pm 0,77
	Tedavi Sonrası	41,26 \pm 2,86	46,77 \pm 2,78	42,33 \pm 1,35	42,17 \pm 1,40	42,69 \pm 1,02
LDL	Tedavi öncesi	119,95 \pm 7,22	130,95 \pm 5,30	136,48 \pm 3,74	140,92 \pm 3,32	135,69 \pm 3,23
	Tedavi Sonrası	126,79 \pm 8,57	125,17 \pm 6,00	118,83 \pm 6,04	133,83 \pm 3,36	108,65 \pm 3,11
TG	Tedavi öncesi	235,72 \pm 18,06	226,28 \pm 18,20	224,18 \pm 12,85	230,23 \pm 8,66	238,32 \pm 9,12
	Tedavi Sonrası	221,94 \pm 27,42	199,07 \pm 15,45	172,06 \pm 7,79	187,20 \pm 9,60	176,56 \pm 6,96

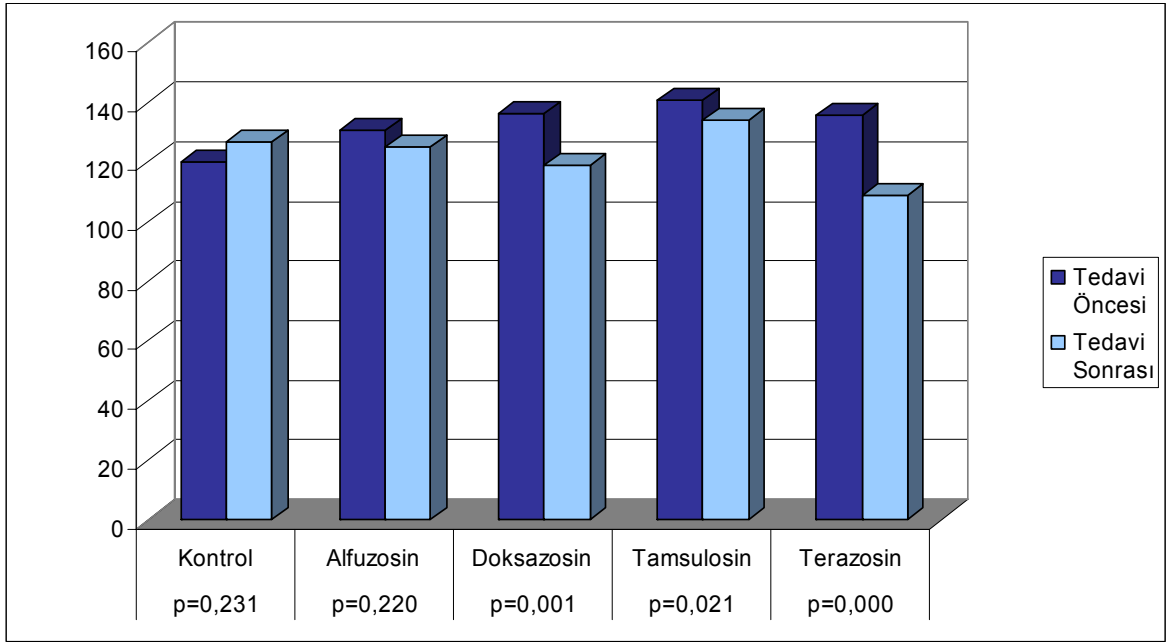
Yüksek trigliserid seviyesi olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değerleri karşılaştırıldığında; Alfuzosin kullanan olgularda serum TKOL, TG ve LDL düzeylerinde anlamlı değişiklikler olmazken serum HDL düzeyinde anlamlı artış saptandı (sırasıyla $p>0.05$ ve $p<0.05$). Doksazosin kullanan olgularda serum TKOL, HDL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı oranda iyileşme olduğu saptandı ($p<0.05$). Tamsulosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı iyileşme saptanırken HDL düzeyinde anlamlı iyileşme saptanmadı (sırasıyla $p<0.05$ ve $p>0.05$). Terazosin kullanan olgularda serum TKOL, HDL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı oranda iyileşme olduğu saptandı ($p<0.05$). Yüksek trigliserid seviyesi olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lipid değişimleri şekil 35,36,37,38'de belirtilmiştir.



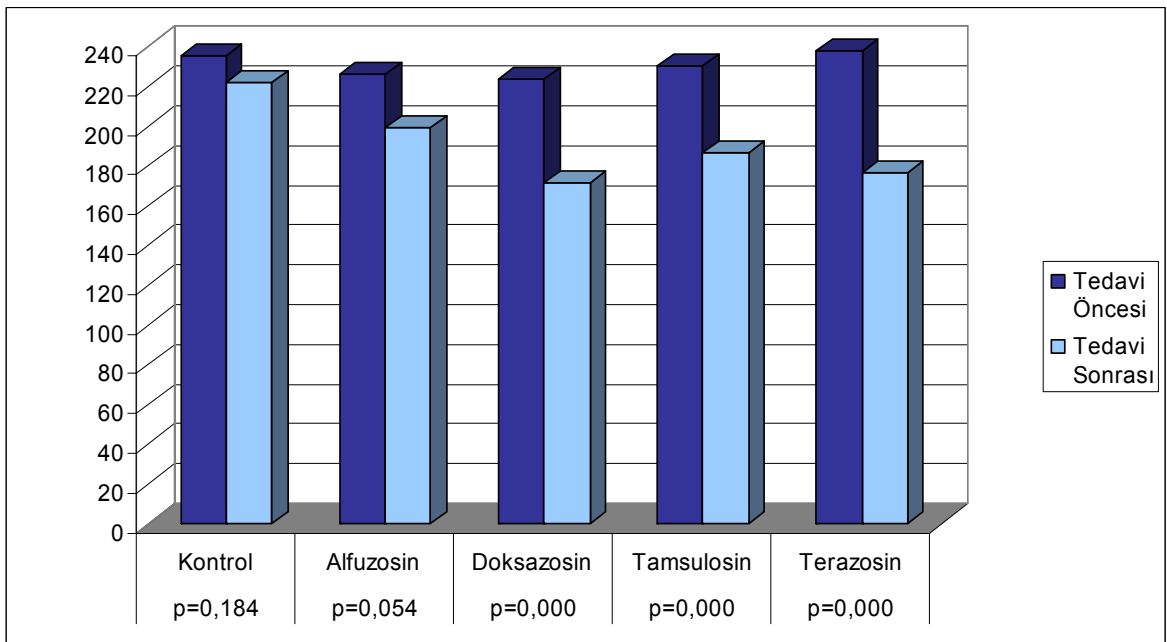
Şekil 35. Yüksek Trigliserid Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TKOL Değişimi.



Şekil 36. Yüksek Trigliserid Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HDL Değişimi.



Şekil 37. Yüksek Trigliserid Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası LDL Değişimi.



Şekil 38. Yüksek Trigliserid Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TG Değişimi.

TARTIŞMA

BPH, erkeklerde görülme sıklığı yaşla birlikte artış gösteren anormal hücre proliferasyonu ile karakterize olan yaygın bir rahatsızlıktır¹. Etiyolojisi multifaktöryeldir. BPH etiolojisinde, immünolojik⁶⁰, nutrisyonel⁶¹, genetik⁶² ve endokrin⁶³ faktörlerin rolü araştırılmıştır. Endokrin faktörler arasında, androjen⁶³, östrojen⁶⁴, growth hormon⁶⁵, prolaktin⁶⁶ gibi hormonlar ve insülin benzeri growth faktörler⁶⁷ FGF⁶⁸ ve TGF⁶⁹ gibi büyüme faktörlerin rolü araştırılmıştır. Sağlıklı bir bireyde prostat hacmi maksimum seviyeye geldiğinde, androjen ve doku homeostazının sağladığı prostatik hücre proliferasyonu ve apoptotik hücre ölümü denge halindedir⁷⁰. Bu dengedeki bozulma prostat hücre proliferasyonuna, prostat doku ve hacminde artışa neden olur.⁷¹ BPH lı hastaların prostat dokusundaki sekretuar hücre örneklerinde bcl-2 ve TGF- β salgısında normal prostat dokusundaki sekretuar hücrelerden salınanlara göre arttığı tesbit edilmiştir. Bcl-2 artışı hiperplastik prostat epitel hücrelerinden TGF- β salınımında artışa ve sonunda apoptozis azalmasına, kontrolsüz çoğalmaya ve hiperplaziye neden olur⁷².

BPH nedeniyle daha büyük prostata sahip erkekler, daha küçük prostatlı sağlıklı erkeklerden daha fazla AÜSS'na sahip olmaya yatkındırlar ve çeşitli popülasyon temelli çalışmalarda büyük prostat boyutu; AÜSS ile korelasyon gösterir¹⁷⁹. Yaşamı tehdit edici olmamasına karşın AÜSS şeklinde ortaya çıkan BPH'nın klinik görünümü hastanın yaşam kalitesini bozmaktadır³. BPH'ya bağlı AÜSS'nin şiddeti arttıkça hastalar hayat kalitelerinde orantılı bir azalma yaşarlar³, çünkü AÜSS olan hastalar cerrahi müdahale öncesinde uygun ve güvenli, tolere edilebilirliği olan oral bir ajan kullanıp yarar görmek isterler⁴.

Alfa 1-adrenerjik-reseptör antagonistleri prostatta sempatik tonusu ve BPH'ya bağlı AÜSS'larını azalttığı^{5,6} için BPH'nın birinci basamak tedavisinde kullanılmaktadır^{3,7}. Alfa 1-adrenerjik-reseptör antagonistleri, detrusör kontraktilesini bozmadan mesane boynundaki direnci selektif olarak azaltabildiklerinden mesane boynu obstrüksiyonunun dinamik bileşenin tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır.

α -1 adrenerjik reseptörlerin α -1a, α -1b ve α -1d olmak üzere 3 ayrı tipinin olduğu belirlenmiştir. Çeşitli adrenerjik reseptör subtiplerinin göreceli önemi tartışmalıdır¹⁸⁰. Prostat mesane ve spinal kord α -1 adrenerjik reseptör

antagonizması açısından çok önemli alanlardır; bununla beraber α_{-1a} ve/veya α_{-1d} subtipleri sadece α_{-1b} subtipine göre klinik üroselektivite açısından daha önemli gibi görünmektedir. Özellikle de yaşlılarda göreceli olarak α_{-1b} subtipine daha selektif olan ajanların prostatla değil de kan basıncı regülasyonu ile alakalı gibi görünmesinden dolayı terapötik avantajı daha azdır¹⁰².

BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde non selektif α_{-1} blokerlerin uygulanması sırasında belirgin ortostatik hipotansiyon ve senkop gelişebilme potansiyeli nedeniyle, bazen yavaş titrasyon artışı yapılması gerekebilir. Dahası, non selektif α_{-1} adrenerjik reseptör blokörleri BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde kullanıldığında belirgin kardiyovasküler yan etkilere neden olmaktadır^{181,182}.

Doksazosin veya terazosin gibi bazı ajanların ilk dozları ortostatik hipotansiyon ve sersemlik gibi vazodilatator olayları engellemek amacıyla yatmadan önce verilebilir. Yapılan çalışmalar yatmadan önce alınan doz için titrasyon gerektirmediğini ve vazodilatator yan etki olasılığını azalttığını göstermiştir. Vazodilatator yan etkilerin α_{-1b} reseptör sub tipine düşük seviyede affinitesi olan ajanlarda daha düşük olmaları beklenir.

Tamsulosin ve alfuzosin gibi vasküler dokuya ve kan basıncına etkisi eski ilaçlara göre daha az olan α_{-1} blokerler primer olarak ürolojik kullanım için geliştirilmiştir. Bu üroselektif ajanların birçok farmakodinamik etkisi olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak insan prostatının α_{-1} adrenerjik reseptör aracılı noradrenalin kaynaklı kontraksiyonları açıkça α_{-1a} , α_{-1b} veya α_{-1d} reseptör subtiplerinin hiçbirine mal edilemez^{183,184}. Buna rağmen prostatik α_{-1a} reseptörünün yüksek affinite ve selektivitesi prostatik basınç /tonus oranına karşın kan basıncı inhibisyonunda α_{-1b} ye göre optimal selektif gibi durmaktadır.

ALLHAT çalışmasında¹⁸⁵, 24335 hasta 4 yıldan uzun bir süre boyunca bir diüretik, bir ACE inhibitörü, bir kalsiyum kanal blokeri veya uzun etkili α_{-1} adrenerjik reseptör blokörü (doksazosin) almıştır. Klorotalidone (diüretik) kullanan hastalarla karşılaştırılan doksazosin kullanan hastalarda konjestif kalp yetmezliği insidansında ikiye katlama olunca ve diğer kardiyovasküler olaylar açıkça artınca çalışmanın doksazosin kolu devam edemedi. ALLHAT çalışması primer olarak BPH'ya bağlı AÜSS'li hastalarda α_{-1} adrenerjik reseptör blokajın etkisini araştırmıyordu. Bununla beraber çalışma göstermiştir ki suboptimal primer antihipertansif ajanlar olan α_{-1} adrenerjik reseptör blokörleri, hipertansiyonun kalp üzerindeki sekonder etkilerini yeterli düzeyde

önleyemiyordu. Benzer olarak yüksek kan basıncını önleme tarama değerlendirme ve tedavi etme ulusal komitesinin 7. yıllık raporunda hipertansiyon tedavisinde α_1 adrenerjik reseptör blokörleri birinci basamak tedavi seçenekleri arasına konulmamıştır. Dahası, non selektif α_1 adrenerjik reseptör blokörleri BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde kullanıldığında belirgin kardiyovasküler yan etkilere neden olmaktadır.

BPH'ya bağlı AÜSS'lerinde değişmiş lipid metabolizması rapor edilmiştir⁷⁵. Diabet, hipertansiyon ve obezite gibi metabolik bozuklukluğu olan hastalarda hiperinsülinemi, dislipidemi ve BPH arasındaki ilişki yayınlanmıştır^{75,186}.

Daha önceki çalışmalarda anormal lipid metabolizmasının prostatizme yol açabileceği gösterilmiştir⁷⁵ ve dislipideminin özellikle düşük HDL'nin BPH gelişiminde bir risk faktörü olduğu hipotezi savunulmuştur^{76,186}. Bir çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında BPH vakalarında TKOL ve LDL düzeyleri belirgin olarak yüksekken HDL düzeyi belirgin düzeyde düşük bulundu¹⁸⁷. Testesteronun ya hepatik trigliserid lipaz aktivitesini artırarak veya HDL partiküllerinin katobolizmasını artırarak; HDL'yi suprese edebileceği yayınlanmıştır¹⁸⁸. Yine İnsülin direnci yüksek trigliserid ve düşük HDL ile karakterize dislipidemiye yol açabileceği belirtildi.¹⁸⁹ İnsülin bir büyüme uyarıcı hormondur. İn vitro deneylerde prostat büyümesi için insülin ihtiyacı ispat edilmiştir^{191,192}. Prostat epitelyal hücrelerinde insülin reseptörleri tespit edilmiştir¹⁹¹. İnsülin direnci dislipidemi ile ilişkilidir¹⁹². H. Nandeesh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insülinin kolesterol, trigliserid, LDL ve VLDL ile belirgin regresyona sahip olduğu ve insülin direnci yüksek vakalarda insülinin HDL kolesterolü azalttığı bulunmuştur¹⁸⁷. Düşük HDL kolesterol konsantrasyonları LDL¹⁹³ ve okside LDL partikülünün¹⁹⁵ üretimini arttırabilir. Önceki çalışmalarda okside olmuş LDL' nin fibroblast, makrofaj ve monositleri stimüle edebileceği gösterilmiştir^{195,196}. Bu çalışmalarda; okside olmuş LDL'nin intrasellüler kalsiyumun artışıını indükleyebileceği ve böylelikle protein Kinaz C aktivasyonu ile hücre proliferasyonuna yolaçabileceği belirtilmiştir¹⁹⁷. Benzer bir mekanizmayla okside olmuş LDL prostatta anormal hücre proliferasyonunu stimüle ederek BPH ile sonuçlanabilir.

Hiperlipidemiler, lipoprotein metabolizma bozukluğu sonucu serum total kolesterol konsantrasyonlarında yükseklikle giden bozukluklardır. HDL

düşüklüğü de duruma eşlik edebilir. Hiperlipidemi; ateroskleroz ve buna bağlı komplikasyonların en önemli nedenidir. Hiperlipideminin de neden olduğu ateroskleroz gelişmiş toplumlarda en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur. WHO aterosklerozun yakın gelecekte tüm dünyada mortalitenin birinci nedeni olacağını bildirmiştir¹³. Ülkemizde de kardiyovasküler hastalıklar oldukça yüksek prevalansa sahiptir ve başta gelen mortalite sebebidir^{15,16}. Dislipidemide esas aterojenik etkinin küçük yoğun LDL partiküllerinden zengin LDL-kolesterole ait olduğu ileri sürülmektedir¹⁷.

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalar hipertrigliserideminin KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu¹⁸ ve hipertrigliserideminin aterojenik etkisinin trigliseridden zengin lipoproteinler (TZLP), özellikle VLDL'lerden kaynaklandığını göstermiştir¹⁹. Gittikçe artan literatür verileri TZLP ve TZLP artıklarının (küçük VLDL, IDL, apo C-III ve lipoprotein-B ihtiva eden partiküllerin) KKH riskini ve progresyonunu artırdığı, TZLP artıklarının (küçük VLDL, IDL, apo C-III ve lipoprotein-B ihtiva eden partiküllerin) koroner arter darlığının derecesi, yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, düşük HDL, hiperkolesterolemi ve yüksek LDL düzeyinden bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır²⁰. Yüksek TZLP düzeyi (özellikle VLDL), düşük HDL ve küçük yoğun LDL partiküllerinden zengin LDL-kolesterolle birlikte KKH riskini artırır. Birçok prospektif epidemiyolojik çalışma HDL ile KKH arasında ters bir ilişki tespit etmiştir²¹. Yüksek trigliserid, diğer lipoproteinlerde modifikasyonlar meydana getirir: küçük LDL partikülleri meydana getirir ve HDL düzeyini düşürür. Bunun yanında prokoagülan bir durum meydana getirerek KKH riskini artırır^{165,166,168}.

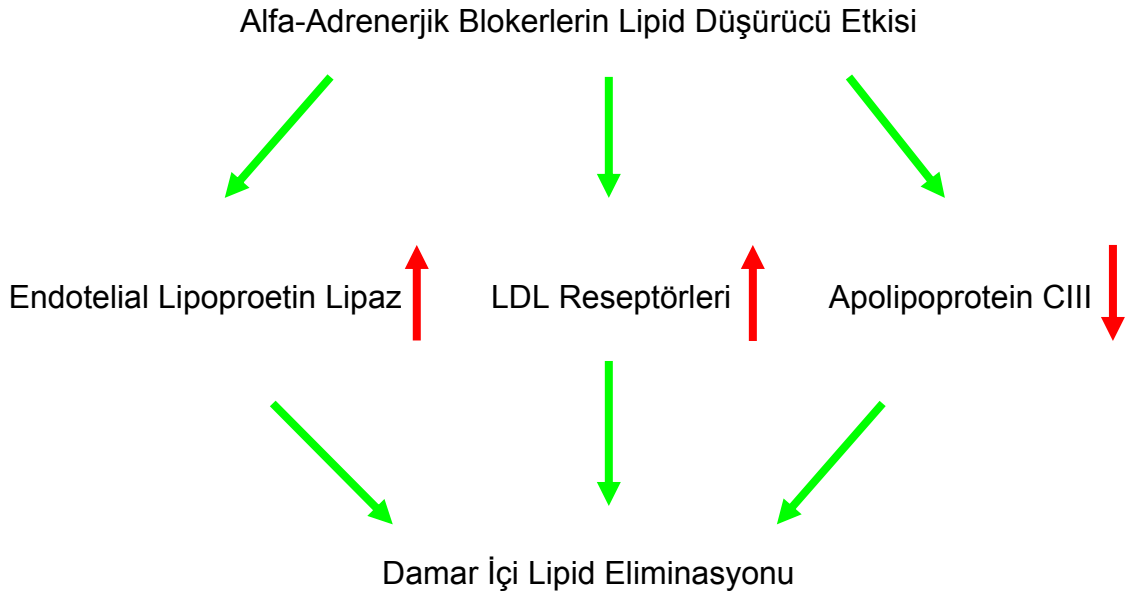
Yukardaki bilgiler ışığında; BPH tedavisinde α_1 adrenerjik reseptör blokörleri sık kullanılan ilaçlardır. Bu hastalarda dislipidemi ve hipertansiyon gibi hastalıklarda BPH'ya eşlik edebilir. Yapılan bazı çalışmalarda α_1 adrenerjik reseptör blokörlerin işemeye yardımcı özelliklerinin yanında lipid profilini, kan basıncını düzenleyici etkilerinin olduğu da gösterilmiştir. Tamaki ve arkadaşları¹⁹⁹ BPH'ya bağlı alt üriner sistem yakınmaları olan hastalara 12 haftalık takip sırasında 2 mg/gün terazosin vermiş ve kolesterol değerlerinde azalma saptamıştır, bu düşüş %6,6 a kadar ulaşmıştır ve kolesterol baz değeri >200 mg/dl olan hastalarda dikkate değerdir. Başka bir yapılan 636 hastalık çalışmada Lowe¹⁹⁹, çeşitli dozlarda terazosin vererek total kolesterolde, LDL ve

trigliserid seviyelerinde azalma, HDL ve HDL/total kolesterol oranında artış saptamıştır. Aynı zamanda Lepor²⁰⁰ α -₁ adrenerjik reseptör blokörleri kullanan hastalarda lipid profilinde değişim saptamıştır. Akbay ve arkadaşlarının¹²¹ yaptığı çalışmada kolesterol seviyesi >220 mg/dl olan ve günlük 5 mg terazosin tedavisi alan hastalarda total kolesterolde, LDL ve trigliserid seviyelerinde belirgin azalma, HDL ve HDL/total kolesterol oranında artış saptanmıştır. Bu iyileşme gruptaki hastaların birçoğunda gözlenmiştir (22/25), buna rağmen total kolesterol seviyesi <220mg/dl olan hastalarda ve kontrol grubunda trigliserid seviyelerindeki azalma dışında herhangi bir parametrede dikkate değer bir değişim izlenmemiştir.

α -₁ adrenerjik reseptör blokörlerinin bu etkileri bugün hala net olarak anlaşılamamıştır. Bir çalışmada Krone ve Nagele plasma kolesterol seviyelerinde asıl belirleyicilerinden olan periferik hücrelerdeki LDL reseptör aktivitelerinin α ve β adrenerjik reseptörler üzerinden katekolaminlerle regüle edilmekte olduğunu ve bu reseptörlerin α ve β adrenerjik reseptör blokörleriyle blokajı ile katekolaminlerjik etkinin tersine çevrilebileceğini belirtmiştir²⁰¹. Aynı yazar α -₁ adrenerjik reseptör blokörlerinin lipoprotein lipaza, lesitin kolesteril açıltransferaz ve kolesterol ester hidrolaza da etkili olabileceği fikrini savunmuştur. Nash çalışmasında α -₁ adrenerjik reseptör blokörlerinden doksazosinin LDL reseptör aktivitesini arttırdığını ve bunun α -₁ adrenerjik reseptör blokörlerinin plasma lipid ve lipoprotein seviyeleri üzerindeki yararlı etkilerinden sorumlu olabileceğini belirtmiştir²⁰². Alfa-blokerlerin lipid düşürücü muhtemel etkileri şekil 39'da gösterilmiştir. Birçok çalışmada BPH veya hipertansiyonu olan hastalarda kullanılan α -₁ adrenerjik reseptör blokörlerinin serum lipid seviyelerine olumlu etkileri saptanmıştır.

VLDL partikülleri dolaşırken HDL'den kolesterol esterlerini, apo C ve apo E'leri alırlar. Böylece olgun VLDL'ye dönüşürler. Endotel yüzeyinde bulunan lipoprotein lipaz, dolaşan olgun VLDL'den yağ asitlerini serbestleştirir. Böylece VLDL giderek küçülür ve VLDL artıklarına dönüşür. Trigliseridlerin kaybı yanında VLDL'nin yüzey kolesterolü, fosfolipidleri ve apoproteinleri de HDL'ye transfer olur. Lipoprotein lipaz ve kısmen hepatik lipazın etkisi ile LDL teşekkül eder. VLDL'nin yaklaşık yarısı VLDL artıkları veya IDL şeklinde karaciğer tarafından alınarak plazmadan temizlenir, yarısı da hepatik lipaz etkisi ile LDL'ye dönüşür. Alfa blokerler lipoprotein lipazı arttırarak VLDL artıkları

oluşmasına ve onlarında karaciğerden elimine edilmesine katkıda bulunurlar. Lipoprotein lipaz eksikliği veya apoprotein C-I, C-III ve E düzeylerindeki artış VLDL'den VLDL artıkları oluşumunu azaltır. Alfa blokerler apoprotein C-III'de azaltarak VLDL artıklarının oluşup karaciğer tarafından plazmadan temizlenmesine katkıda bulunurlar.



Şekil 39:Alfa-Adrenerjik Blokerlerin Lipid Düşürücü Etkisi

Apo C-I'in şilomikron ve VLDL'nin hücre yüzeyinde LDL reseptörüne bağlanmasında engelleyici rolü vardır. Apo C-II lipoprotein lipaz aktivitesi için gereklidir. Apo C-III VLDL'nin majör proteindir. Hem lipoprotein lipazın aktivitesini baskılar hem de şilomikron ve VLDL artıklarının karaciğer tarafından alınmasını engeller.

Apo C-III, lipoprotein lipazın etkisini inhibe ederek VLDL'lerin lipolizini geciktirir ve hepatositlerdeki yüksek afiniteli reseptörler tarafından alınarak plazmadan temizlenmelerini engeller. Bunların sonucunda VLDL'lerin dolaşımda kalma süreleri uzar ve arter duvarı daha uzun süre bu aterojenik partiküllere maruz kalır¹⁵³. VLDL'deki apo C-III yoğun, daha küçük VLDL subgrupları ile birlikte ve aterojenik olduğuna inanılmaktadır¹⁵⁶. TZLP artıklarının ve apo C-III'ün ileri derecede darlık yapan aterosklerotik lezyonlardan ziyade hafif-orta derecede darlık yapan lezyonları progresyona uğrattıkları bildirilmiştir¹⁵⁵.

Ülkemizde TKOL düzeyleri, batı toplumlarına göre genelde düşük olmakla birlikte, 30 yaş üstündeki erişkinlerin %25'inde TKOL 200 mg/dl'nin ve/veya TG 150 mg/dl'nin üstündedir. HDL düzeyleri ise, erkeklerin %70'inde, kadınların %50'sinde 40 mg/dl'nin altındadır.

Hiperlipideminin neden olduğu ateroskleroz sonucu oluşan KKH'dan korunma stratejilerinin temeli, hastalığa yol açan yaşam tarzını ve çevresel faktörleri değiştirmek ve yüksek riskli bireyleri belirleyip bu bireylerde özel önlemler almaktır. KKH olan (sekonder koruma) ve olmayan (primer koruma) bireylerde yapılan klinik çalışmalarda lipid düşürücü tedavi ile tek başına kolesteroldeki iyileşme ile kardiyovasküler morbidite ve mortalitede azalma tespit edilmiştir^{203,204}. Yükselmiş LDL'nin KKH'nın asıl nedeni olduğu gösterilmiş ve yapılan son klinik çalışmalarda LDL düşürücü tedavinin KKH riskini azalttığı gösterilmiştir²²⁻²⁴.

Son yıllarda yapılan büyük ölçekli çalışma sonuçları KKH'dan korunma stratejilerinin dünya çapında ve toplumumuz özelinde değişmesine yol açmıştır. Bu kılavuzlardan en önde geleni NCEP (National Cholesterol Education Program)'in oluşturduğu ATP III (Adult Treatment Panel) kılavuzudur. En son 2001 yılında yayınlanan ve 2004 temmuz'da güncellenen kılavuza göre kolesterol düşürücü tedavinin primer hedefi olarak LDL-K yüksekliğini kabul etmiş ve major risk faktörlerini belirlemiştir. NCEP (National Cholesterol Education Program)'in oluşturduğu ATP III (Adult Treatment Panel) LDL düzeyi belirlendikten sonra yapılması gereken hastanın KKH riskini değerlendirmektir. Risk faktörleri olarak; yaş (erkek > 45 yaş, kadın > 55 yaş), ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü (birinci derece erkekde < 55 yaş, birinci derece kadında < 65 yaş), düşük HDL düzeyi (<40 mg/dl), sigara kullanımı, hipertansiyon (kan basıncı > 140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi alması) değerlendirilir. ATP III'de diyabet KAH risk eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. HDL > 60 mg/dl negatif risk faktörü olarak kabul edilir²²⁻²⁴.

2. basamakta ise hastanın Framingham risk skorlaması yapılır. ATP III 10 yıllık koroner arter hastalığı riskini hesaplarken Framingham risk skorumu kullanmakta ve buna göre tedavi limitlerini belirlemektedir. En fazla 1 adet risk faktörü bulunan hastada uygun tedaviyi saptamak için risk skorlamasına gerek yoktur, çünkü bu hastada 10 yıllık KAH riski % 10'unun altındadır. >2 risk faktörü olan hastalarda ise NCEP-ATP III Framingham risk

skorlaması kullanılarak 10 yıllık KAH riski hesaplanması önerilmektedir. Framingham risk skorlaması kadın ve erkekler için ayrı ayrı yapılmakta ve yaş, total kolesterol, sistolik kan basıncı, HDL, sigara kullanımına göre hesaplanmakta ve kişilerdeki 10 yıllık koroner hastalığı oluşma riski hesaplanmaktadır. Bu skorlama sistemi ile 2 veya daha fazla risk faktörü bulunan hastalar 3 gruba ayrılır: 10 yıllık KAH riski $>20\%$, $10-20\%$, $<10\%$ olanlar. ATP III'de majör risk faktörlerinin yanı sıra yaşam tarzı risk faktörleri (obezite, inaktif yaşam, aterosklerotik diyet) ve acil risk faktörleri (lipoprotein(a), homosistein, proinflamatuvar ve protrombotik faktörler, bozulmuş açlık şekeri) LDL düzeyi hedeflenmesinde yer almazlar ancak tedavi stratejilerini saptamada kullanılmaktadır²²⁻²⁴. Periferik arter hastalığı, diyabet ve CVH KAH eşdeğeri olarak değerlendirilmektedir.

2001 yılında ATP III yayınlandıktan sonra 5 major statin klinik çalışması^{185,205-208} yayınlanmış ve ATP III 2004 yılında güncellenmiştir²⁴. Güncellenen ATP III'e göre çok yüksek riskli hasta grubunda LDL değeri <70 mg/dl olacak şekilde tedavinin planlanmasıdır. Heart Protection Study²⁰⁶, PROVE-İT²⁰⁸ çalışmaları yüksek riskli hastalarda LDL >100 mg/dl iken tedavinin başlamasını ve LDL'yi <70 mg/dl düşürmenin gerekli olduğunu göstermiştir. PROVE İT çalışmasında²⁰⁸ akut koroner sendrom sonrası ilk iki yılda yoğun LDL düşürücü tedavi ile ölüm ve major kardiyovasküler olaylarda azalma gözlenmiştir. Çok yüksek riskli hastalar şunlardır: Kanıtlanmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkla birlikte (çoklu risk faktörleri olması, ciddi ve kontrol edilemeyen risk faktörleri (sigara gb.), diyabet mellitus, metabolik sendrom), akut koroner sendromlu hastalar.

Yukarıdaki nedenler sonucu hekimlerimize düşen en önemli görev toplumun koroner kalp hastalığından korunması amacıyla kişilerin KKH risklerinin belirlenerek bütün risk faktörlerini bir arada düzenlemek olmalıdır.

NCEP-ATP III²³ klavuzu sonrası, TEKHARF¹²² çalışmasının bilgileri ışığında KKH korunma ve tedavi kılavuzu TKD (Türk Kardiyoloji Derneği) tarafından 2002'de yayınlanmıştır²⁵. Türk halkının batılı toplumlara kıyasla gösterdiği anlamlı farklılıkların tesbiti sonucu ATP III ve TKD kılavuzu arasında bazı farklılıklar ortaya çıkmıştır. Türk toplumu için hazırlanan kılavuz kendine has özellikleri açısından değerlendirilerek ve ATP III'den farklı olan tarafları vurgulanmıştır. Toplumumuzda çok yaygın sigara kullanımının yoğun halk

eğitimi ve caydırıcı politikalar ile azaltılması, hem önemli bir risk faktörünü ortadan kaldırmak, hem de HDL düzeyini yükseltmek açısından önem taşır. Çocukluktan başlayarak sağlıklı bir diyetin uygulanması ve daha az hayvansal yağ, daha az kırmızı et ve daha fazla sebze meyve içeren bir beslenme alışkanlığının kazanılması. Her yaşta fizik aktivitenin artırılması ve spor yapılmasının desteklenerek ideal kiloya ulaşma ve HDL seviyesini yükseltme açısından önemlidir. Halk eğitimi ve kişilerin kendi lipid ve kan basıncı değerlerini bilmeleri ve belli aralıklar ile kontrol ettirmeleri, ileri yaşlardaki hiperlipidemi ve hipertansiyonun kontrolüne olanak sağlayacaktır. Toplumda yüksek risk altında bulunan kişilerin saptanması ve bunların yoğun bir şekilde tedavisi koroner kalp hastalığı sıklığının azalmasını sağlayacaktır²⁵. Kanda total kolesterol ve trigliserid değerleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artar.

Her iki kılavuzda da kişinin kendi risk faktörlerini bilme eğiliminin yerleşmesinin koruyucu hekimlik yönünden önemi vurgulanmakta ve 20 yaş üzerindeki erişkinlerde total kolesterolün 5 yılda bir kontrol edilmesi, TKOL>200 mg/dl olanlarda açlık lipid profilinin bakılması gerekliliği vurgulanmaktadır. TG yüksekliği koroner arter hastalığı için bir risk faktörüdür. Önce TG yüksekliği yapan sekonder nedenler (obezite, DM, kronik böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom, kortikosteroid, ötrojen, retinoid, yüksek doz beta bloker ilaç kullanımı, ailevi kombine hiperlipidemi, ailevi disbetalipoproteinemi) ekarte edilmelidir. TG yüksekliğinde tedavi stratejisi yüksekliğin sebeplerine ve derecesine göre değişir. TKD kılavuzunda trigliserid düzeyi 500 mg/dl altında olduğu sürece hedef LDL'yi risk gruplarına göre düşürmektir. ATP III'de ise TG düzeyinin >200 mg/dl olduğu olgularda ikinci bir hedef daha tespit edilmiştir; o da Non-HDL düzeyidir. (LDL + VLDL = Non-HDL veya TKOL - HDL = Non-HDL)'dür. Burada kullanılan Non-HDL düzeyleri risk grubuna göre tespit edilen LDL+30 mg/dl düzeyidir^{25,198}. HDL düşüklüğü KKH riskinin güçlü bir göstergesidir. Ülkemiz içinde çok önemli bir risk faktörüdür. Ülkemizde 30 yaş üstü erkeklerde %28, kadınlarda %45 oranlarında metabolik sendrom görülmektedir.²⁰⁹ Buna göre TKD kılavuzunda yapılan risk gruplarına göre^{23,25} yüksek riskli olgularda [Aterosklerotik damar hastalığı (ASDH) veya Diabetes Mellitus (DM) veya Metabolik sendrom (MS) + >50 yaş (kadın ek olarak TK/HDL-K >5 olması)] 10 yılda KKH gelişme oranı >%20. Orta riskli olgularda [>3 risk faktörü varlığı (ASDH veya DM yok) veya MS <50 yaş] 10 yılda KKH gelişme oranı=%10-20.

Düşük riskli olgularda [En fazla 2 risk faktörü varlığı (ASDH, DM, MS yok)]10 yılda KKH gelişme oranı <%10.

Yüksek riskli olgularda KKH'dan korunma hedefleri olarak TK <200 mg/dl veya LDL-K <100 mg/dl ve TK/HDL-K <5 planlanırken, orta riskli grupta TK <200 mg/dl veya LDL-K <130 mg/dl ve TK/HDL-K <5 ve düşük riskli grupta TK <200 mg/dl veya LDL-K <160 mg/dl ve TK/HDL-K <6 olmalıdır²⁵.

ATP III ve TKD kılavuzlarında kullanılan diyet ve egzersiz önerileri benzer olmakla birlikte ülkelerin beslenme alışkanlıklarının farklılıklar göstereceği düşünülürse tüm dünyada kabul gören Akdeniz diyeti belki de ülkemizin bir avantajı olabilir. Hareketsizlik ise başlıbaşına yaşam tarzı değişikliği gerektiren bir durumdur. Çocukluktan başlayarak tüm fertlere spor yapması önerilmeli, hareketli bir toplum oluşturulmaya çalışılmalıdır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu bilgiler ışığında üroloji polikliniğine müracaat eden yaşlı, hipertansif ve KAH olan hastalarda semptomatik BPH değerlendirmesi yaparken ve tedavi planlarken risk faktörlerini dikkate almamız gerekmektedir.

Alt gruplara ayırmadan tüm hastalar incelendiğinde Alfuzosin kullanan olgularda serum TKOL, TG ve LDL düzeylerinde anlamlı değişiklikler olmazken serum HDL düzeyinde anlamlı artış saptandı (sırasıyla $p>0.05$ ve $p<0.05$). Tamsulosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı oranda iyileşme olduğu saptanırken serum HDL düzeyinde değişiklik izlenmedi (sırasıyla $p<0.05$ ve $p>0.05$). Doksazosin ve Terazosin kullanan olgularda serum TKOL, LDL, HDL ve TG düzeylerinde anlamlı oranda iyileşme olduğu saptandı ($p<0.05$). BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde dört farklı alfa-bloker tedavi alanlarda lipid profili üzerinde meydana gelen değişiklikler tablo 18'de gösterilmiştir.

Çalışmamız, BPH ve hiperlipideminin beraber görüldüğü olgularda lipid profili üzerine olumlu etkilerinden dolayı terazosin veya doksazosin ile yapılacak medikal tedavinin tercih sebebi olabileceğini göstermektedir.

Tablo 18. Alfa Bloker Tedavi Alanlarda Lipid Profili Üzerinde Meydana Gelen Değişiklikler.

	Tüm hastalar	TKOL normal hastalar	TKOL yüksek hastalar	HDL normal hastalar	HDL düşük hastalar	LDL normal hastalar	LDL yüksek hastalar	TG normal hastalar	TG yüksek hastalar
Alfuzosin	HDL ↑	LDL ↓	HDL ↑	Ø	HDL ↑	HDL ↑	Ø	Ø	Ø
Doksazosin	TKOL ↓ HDL ↑ LDL ↓ TG ↓	LDL ↓	TKOL ↓ HDL ↑ LDL ↓ TG ↓	TKOL ↓ LDL ↓	TKOL ↓ HDL ↑ LDL ↓ TG ↓	TKOL ↓ HDL ↑ LDL ↓ TG ↓	TKOL ↓ LDL ↓ TG ↓	TKOL ↓ LDL ↓	TKOL ↓ HDL ↑ LDL ↓ TG ↓
Tamsulosin	TKOL ↓ LDL ↓ TG ↓	TKOL ↓	TKOL ↓ LDL ↓ TG ↓	TKOL ↓ LDL ↓ TG ↓	HDL ↑	TG ↓	TKOL ↓ LDL ↓	TKOL ↓	TKOL ↓ LDL ↓ TG ↓
Terazosin	TKOL ↓ HDL ↑ LDL ↓ TG ↓	TKOL ↓ HDL ↑ LDL ↓	TKOL ↓ HDL ↑ LDL ↓ TG ↓	TKOL ↓ HDL ↑ LDL ↓ TG ↓	TKOL ↓ HDL ↑ LDL ↓ TG ↓	TKOL ↓ HDL ↑ LDL ↓ TG ↓	TKOL ↓ HDL ↑ LDL ↓ TG ↓	TKOL ↓ HDL ↑ LDL ↓	TKOL ↓ HDL ↑ LDL ↓ TG ↓

KAYNAKLAR

1. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132:474-479.
2. Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 1991; 338:469-471.
3. O'Leary MP. Quality of life and alpha-blocker therapy: An important consideration for both the patient and physician. *Urology* 2002; 59 (Suppl 1): 7-11.
4. Lowe FC. Goals for benign prostatic hyperplasia therapy. *Urology* 2002; 59(suppl 1):1-2.
5. Caine M. Alpha-adrenergic blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 641.
6. Akduman B, Crawford ED. Terazosin, doxazosin and prazosin: Current clinical experience. *Urology* 2001; 58 (Suppl 1): 49-54.
7. Rhodes PR, Krogh RH, Bruskewitz RC. Impact of drug therapy on benign prostatic hyperplasia-specific quality of life. *Urology* 1999; 53:1090-1098.
8. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: What have we learned in the last decade? *Urology* 2000; 56 (Suppl 1) 3-6.
9. Reid JL. Drug treatment-antihypertensive drugs-the present role of beta blockers and alpha blockers. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 815-821.
10. Engstrom JW, Aminoff MJ. Evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *Am Fam Physician* 1997; 56:1378-1384.
11. Coffey DS. Controversies in the management of lower urinary tract symptoms: An overview. *Br J Urol* 1998; 81 (Suppl 1): 1-5.
12. Boyle P, Napalkov P. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia and observations on concomitant hypertension. *Scand J Urol. Nephrol Suppl* 1995; 168: 7-12.
13. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1436-42.
14. World Health Organization. The world health report 1999: Making a difference. Geneva: WHO, 1999.

15. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. Ed. Onat A. TEKHARF, Yüzyıl dönümünde Türk erişkin koroner risk haritası ve koroner kalp hastalığı. 1. Basım, İstanbul: Mas matbaacılık A.ř. 2001;17-26.
16. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, ve ark. Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: aynı zamanda trigliserid düzeyi üst sınırı konusunda bir katkı. Tür Kardiyol Dern Arş 2001; 29: 274-85.
17. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Invest 2000; 106:453-8.
18. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk 1996; 3: 213-29.
19. Grundy SM, Vega GL. Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease. Arch Intern Med 1992; 152: 28-34.
20. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Triglyceride-and-cholesterol-rich lipoproteins have differential effect on mild/moderate and severe lesion progression as assessed by quantitative coronary angiography in a controlled trial of lovastatin. Circulation 1994; 90: 42-9.
21. Stein O, Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. Atherosclerosis. 1999; 144: 285-301.
22. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
23. Grundy SM. National Cholesterol Education Program (NCEP)-The National Cholesterol Guidelines in 2001, Adult Treatment Panel (ATP) III. Approach to lipoprotein management in 2001 National Cholesterol Guidelines. Am J Cardiol Oct 2002; 90 (8A):11-21.

24. Grundy SM, CleemanJI, Bairey Merz CN, et al. Amplications of Recent Clinical Trials For the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
25. Koroner kalp hastalığı korunma ve tedavi kılavuzu. Türk Kardiyoloji Derneği, 2002.
26. Tanagho EA. Anatomy of the lower urinary tract. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. (eds): *Campbell's Urology*, ed 6, Philadelphia, W.B. Saunders Co. vol 1 1992: 40-69.
27. Tanagho EA. Anatomy of the genitourinary tract; in Tanagho TA, McAninch JE (eds): *Smith's General Urology*, ed 14, Nonvalk, Appleton & Lange 1995:1-16.
28. Hinman F Jr. *Atlas of Urosurgical Anatomy*, Philadelphia, W.B Saunders Co, 1993.
29. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: A morphologic study. *J Urol* 1972; 107:1008-1016.
30. Coffey D.The Molecular Biology, endocrinology and physiology of the prostate and seminal vesicles; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA Vaughan ED Jr. (Eds): *Campbell's Urology Ed 6*, Philadelphia, W B Saunders Co, Vol 1, 1992; 221-226.
31. Özen H, Özkardeş H. BPH, Hekimler yayın birliği, Ankara. 1996:1-180.
32. Mc Neal JE. Normal anatomy of the prostate gland, axial and sagittal planes presented in TRUS of the prostate: A practical course of urologist. Stanford University School of Medicine Postgraduate Medical Education Course, Palo alto California, January,1985.
33. Baydınç C. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı; *Temel Üroloji*, Ankara: Güneş kitabevi Ltd Şti 1998:5-12.
34. Mc Neal JE. Pathology of benign prostatic hiperplasia. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 477-80.
35. Bartsch G, Muller HR, Oberholzer M, et al. Light microscopic stereologic analysis of the normal human prostate and benign prostatic hiperplasia. *J Urol* 1979; 122: 487-91.
36. Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. Quantifying the smooth muscle content of the prostate using double-immunoenzymatic staining and color asisting image analysis. *J Urol* 1992; 147: 1167-72.

37. Peters CA, Walsh PC. The effect of nafarelin acetate, a luteinizing hormone releasing hormone agonist, on benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1987; 317:599-602.
38. Lytton B, Emery Jm, Harvard BM. The incidence of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1968; 99: 639-45.
39. Sidney S, Quesenberry C, Sadler MC. Risk factors for surgically treated benign prostatic hyperplasia in a prepaid health plan. *Urology* 1991; 38:13-17.
40. Armenian HK, Clienfield AM, et al. Relations between benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Lancet* 1974; 2:115-19.
41. Greenward P, Kirmss V, Polan AK, et al. Cancer of the prostate among men with benign prostatic hyperplasia. *J North Cancer Inst* 1974; 53:335-39.
42. Stumph HH, Wilens SL: Inhibitory effects of portal cirrhosis of liver on prostatic enlargement, *Rch Intern Med* 1953; 91:304-306.
43. Birhoff JD, Wiederhorn AR, Hamilton ML. Natural history of benign prostatic hyperplasia and acute urinary retention. *Urology* 1976; 7:48-52.
44. Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH. The natural history of untreated 'prostatism'. *Br J Urol* 1981; 53:613-15.
45. Fowler FJ, Wennberg JE, Timothy RP. Symptom status and quality of life following prostatectomy. *JAMA* 1988; 259:3018-22.
46. Cunha GR, Chung LWK, Shannon JM, et al. Hormonal induced morphogenesis and growth: role of mesenchymal epithelial interactions. *Recent Prog. Horm Res* 1983; 39:559-62.
47. Lee C, Kozlowski JM, Grayhack JT. Etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1995; 22:237.
48. Isaacs JT. Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention, *Prostate* 1990; 3 (suppl): 1-12.
49. Deslypene JP, Vermulen A. Leydig cell function in normal men: effect of age, life style, residence, diet and activity. *J. Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:955-61.
50. Pirke KM, Doerr P. Age related changes in free plasma testosterone, dihydrotestosterone and oestrodial. *Acto Endocrinol* 1975; 80:171-73.

51. Oesterling JE, Lewis RW. Benign prostatic hyperplasia: Estrogens and the stromal component. *AUA Update Series* 1992; 23:178-81.
52. Isaacs JT, Coffey DS. Changes in dihydrotestosterone metabolism associated with the development of canine benign prostatic hyperplasia. *Endocrinology* 1981; 108:445-48.
53. Barnack ER, Berry SJ. DNA synthesis in the canine prostate: Effect of androgen and estrogen treatment: *Prostate* 1987;10:45-49.
54. Coffey DS, Walsh PC. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1990; 17:461-63.
55. Cunha GR, Dunjacour AA, Cooke P, et al. The endocrinology and development biology of the prostate. *Endocrin Rev* 1987; 8:338-41.
56. Chaproniere DM, Mc Keehan WL. Serial Culture of Single adult human prostatic epithelial cells in serum free medium containing low calcium and a new growth factor from bovine brain. *Cancer Res* 1986; 46:819-23.
57. Tenniswood M. Role of epithelial-stromal interactions in the control of gene expression in the prostate: An hypothesis. *Prostate* 1986; 9: 375-79.
58. Weisz A, Bresciani F. Estrogen induces expression of c-fos and -myc protooncogenes in rat uterus. *Mol Endocrinol* 1998; 2:816-21.
59. Weisz A, Cicatiello L, Persico E, et al. Estrogen stimulates transcription of c-jun protooncogene. *Mol Endocrinol* 1990; 4:1041-44.
60. Golda R, Wolski Z, Wyszomirska-Golda M, et al. The presence and structure of circulating immune complexes in patients with prostate tumors. *Med Sci Monit*; 2004 10:123–7.
61. Suzuki S, Platz EA, Kawachi I, et al. Intake of energy and macronutrients and the risk of benign prostatic hyperplasia. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:689–97.
62. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, et al. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1994; 152:115–9.
63. Sinowatz F, Amselgruber W, Plendl J, et al. Effects of hormones on the prostate in adult and aging men and animals. *Microsc Res Tech* 1995;30: 282–92.
64. Griffiths K, Denis L, Turkes A, Morton MS. Phytoestrogens and diseases of the prostate gland. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:625–47.

65. Kolle S, Sinowatz F, Boie G, et al. Expression of growth hormone receptor in human prostatic carcinoma and hyperplasia. *Int J Oncol* 1999; 14:911–6.
66. Leav I, Merk FB, Lee KF, et al. Prolactin receptor expression in the developing human prostate and in hyperplastic, dysplastic, and neoplastic lesions. *Am J Pathol* 1999; 154:863–70.
67. Stattin P, Kaaks R, Riboli E, et al. Circulating insulin-like growth factor-I and benign prostatic hyperplasia – a prospective study. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35:122–6.
68. Wang FL, Wang H, Qin WJ, et al. Expression and its significance of b-FGF in human benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma tissues. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi* 2004; 20:203–5.
69. Wolff JM, Fandel T, Borchers H, Brehmer Jr B, Jakse G. Transforming growth factor-beta1 serum concentration in patients with prostatic cancer and benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1998; 81:403–5.
70. Kyprianou N. Tu H and Jacobs S.C. Apoptotic versus proliferative activities in human benign prostatic hyperplasia. *Hum Pathol* 1996; 27:668-73.
71. Kyprianou N. Tissue proliferation: Differential effect of adrenergic agents. In: *Textbook of benign prostatic hyperplasia*. 2nd ed. Edited by J. Fitzpatrick. Oxford, United Kingdom: ISIS Medical Media 2000:14-18.
72. Guo Y. Jacobs S.c. and Kyprianou N. Down-regulation of protein and mRNA expression for TGF- β type I and type II receptors in human prostate cancer. *Int J Cancer*, 1997; 71:573-76.
73. Tahmatzopoulos A, Kyprianou N. Apoptotic impact of on prostate cancer growth: A myth or an inviting reality? *The Prostate* 2004; 59:91-100.
74. Kyprianou N. Doxazosin and terazosin suppress prostate growth by inducing apoptosis: Clinical significance. *J Urol* 2003; 169:1520-1525.
75. Lee E, Park MS, Shin C, et al. A high risk group for prostatism: a population-based epidemiological study in Korea. *Br J Urol* 1997; 79:736-41.
76. Hammarsten Jan, Hogstedt B. Hyperinsulinemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001; 39:151–8.

77. Aso Y, Baccon-Gibad L, Brendler CB, et al: Clinical Research Criteria. Proceedings of the 2nd International Consultations on Benign Prostatic Hyperplasia. Jersey; Scientific Communication International 1993:345-49.
78. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Temel Üroloji: Benign Prostat Hiperplazisi, Ankara: Güneş Kitabevi, 2007:855-870.
79. Madsen FA, Bruskewitz RC. Clinical manifestations of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1995; 22:291.
80. Chancellor MB, Blavias JG, Kaplan SA, et al. Bladder outlet obstructions versus impaired detrusor contractility. The role of uroflow. J Urol 1991; 145:810-17.
81. Di Mare JR, Fish S, Harper JM, et al. Residual urine in normal male subjects. J Urol 1996; 96:180-85.
82. Mc Conell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC, et al. Benign prostatic hyperplasia: Diagnosis and treatment. Clinical Practice Guideline, No: 8 AHCPR publication No. 94-0582. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US. Department of Health and Human Services, 1994.
83. Roehrborn CG, Kerth KH, Leiche A, et al. Diagnostic recommendations for clinical practice. Proceedings of the 2nd International Consultation of Benign Prostatic Hyperplasia. Jersey, Scientific Communication International 1993:271.
84. Graverson PH, Gasser TC, Wasson JH, et al. Controversies about indications for transurethral resection of the prostate. J Urol 1989; 141:475-79.
85. Madsen FA, Bruskewitz RC. Cystoscopy in the evaluation of benign prostatic hyperplasia. World J Urol 1995; 13:14-17.
86. Jonler M, Riehman M, Brinkman R, et al. Benign Prostatic Hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 1994; 23:795-99.
87. Şahin A, Özen HA, Tekgül S, ve ark. Prostatektomi Öncesi İntravenöz Pyelografi: Mutlak Gerekli mi? Üroloji Bülteni 1991; 2:179-85.
88. Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. Anti-desmin vs. Anti-actin for quantifying the area density of prostate smooth muscle. Prostate 1992; 20:259-64.

89. Langer SZ. History and nomenclature of alpha-1 adrenoceptors. *Eur Urol* 1999; 36(suppl 1):2-6.
90. Schwinn DA. Novel role for alpha-1 adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2000; 86(suppl 2):11-20.
91. Chapple CR, Aubry ML, James S, et al. Characterisation of human prostatic adrenoceptors using pharmacology receptor binding and localization. *Br J Urol* 1989; 63:487-91.
92. Schwinn DA. The role for alpha-1 adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2001; 88(suppl 2):27-34.
93. Kawabe K. Current status of research on prostate-selective alpha₁ antagonists. *Br J Urol* 1998; 81(Suppl 1):48-50.
94. Lepor H, Tang R, Shapiro E, et al. Location of the Alpha 1 adrenoceptor subtypes in human prostate. *J Urol* 1994; 151:381-84.
95. Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW, et al. Identification, quantification and localization of mRNA for three distinct alpha₁ adrenergic receptor subtypes in human prostate. *J Urol* 1993; 150:546-551.
96. Lepor H, Tang R, Kabayashi S, et al. Localization of the α-1A adrenoceptor in human prostate. *J Urol* 1995; 154:2096-99.
97. Walden PD, Gerardi C, Lepor H. Localization and expression of the alpha_{1a} alpha_{1b} and alpha_{1d} adrenoceptors in hyperplastic and non-hyperplastic human prostate. *J Urol* 1999; 161:635-640.
98. Breslin D, Fields DW, Chou TC, et al. Medical management of benign prostatic hyperplasia: A canine model comparing the in vivo efficacy of alpha 1 adrenergic antagonists in the prostate. *J Urol* 1993; 149:395-98.
99. Ruffalo RR Jr, Nichols AJ, Stadel JM, et al. Structure and function of alpha-adrenoceptors. *Pharmacol Rev* 1991; 43:475-81.
100. Kenny BA, Naylor AM, Carter AJ, et al. effect of alpha 1 adrenoceptor antagonists on prostatic pressure and blood pressure in the anesthetized dog. *Urology* 1994; 44:52.
101. Rudner XL, Berkowitz DE, Booth JV, et al. Subtype specific regulation of human vascular Alpha 1 adrenergic receptors by vessel bed and age. *Circulation* 1999;100: 2336-2343.
102. Schwinn DA, Michelotti GA. Alpha 1-adrenergic receptors in the lower urinary tract and vascular bed: Potential role for the alpha-_{1d} subtype in

- filling symptoms and effects of ageing on vascular expression. *BJU Int.* 2000; 85 (suppl 2):6-11.
103. Lepor H, Shapiro E. Alpha 1 adrenergic receptors in the lower genitourinary tissues: Insight into development and function. *J Urol* 1987;138: 979.
 104. Tsujii T, Azuma H, Yamaguchi T, et al. A possible role of decreased relaxation mediated by β -adrenoceptors in bladder outlet obstruction by benign prostatic hyperplasia. *Br J Pharmacol*, 1992; 107:803.
 105. Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol.* 1976; 48:255.
 106. Caine M. The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1986;136:1-9.
 107. Olsson CA, Siroky MB, Krane RJ. The phentolamine test in neurologic bladder dysfunction. *J Urol* 1977; 117:481-85.
 108. Caine M. Alpha-adrenergic blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1990; 17:641-45.
 109. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, et al. Long term treatment of benign prostatic hypertrophy with alfuzosin: A 12-18 months assessment. *Br J Urol* 1993; 72:615-21.
 110. Lukacs B, Blondin P, MacCarthy C, et al. Safety profile of 3 months therapy with alfuzosin in 13.389 patients suffering from benign prostatic hypertrophy. *Eur Urol* 1996; 29:29-32.
 111. Buzelin JM, Geffriaud-Ricouard C, Delauche-Cavallier MC, et al. A double-blind placebo-controlled trial of sustained-release alfuzosin in symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995;153 (suppl):274-78.
 112. Lukacs B, MacCarthy C, Grange JC, et al. Long term quality of life in patient with benign prostatic hypertrophy: preliminary result of a cohort survey of 7093 patients treated with an alpha-1- adrenergic blocker, alfuzosin. *Eur Urol* 1993; 24(suppl 1):34-39.
 113. Chow W, Hahn D, Sandhu D, et al. Multicenter controlled trial of indoramin in the symptomatic relief of benign prostatic hypertrophy. *Br J Urol* 1990; 65:36-40.

114. Lepor H, Auerbach S, Puras-Boez A, et al. A randomized, placebo controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992; 148:1467-71.
115. Lepor H and Multicenter Study Group. Long term efficacy and safety of doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995; 153(suppl):273-77.
116. Janknegt RA, Chapple CR. Efficacy and safety of the alpha-1-blocker doksazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1993; 24:319-23.
117. Fitzpatrick JM, Desgrandchamps F. The clinical efficacy and tolerability of doxazosin standard and gastrointestinal therapeutic system for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* Mar 2005; 95(4):575-9.
118. Lepor H and Tamsulosin Investigator Group. Clinical evaluation of tamsulosin, a prostate selective alpha-1_C antagonist. *J Urol* 1995; 153(suppl):274-78.
119. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, et al. Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. *Lancet* 1991; 337:1457-60.
120. Stott MA, Abrams P. İndoramin in the treatment of prostatic bladder out-flow obstruction. *Br J Urol* 1991; 67:499-503.
121. Akbay E, Bozlu M, Doruk E, ve ark. Effect of terazosin on the lipid profile in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urol İnt* 2001; 67:156-159.
122. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. Ed. Onat A. TEKHARF, Yüzyıl dönümünde Türk erişkin koroner risk haritası ve koroner kalp hastalığı. 1. Basım, Mas matbaacılık A.Ş. İstanbul, 2001:17-26.
123. Libby P. The Pathogenesis of Atherosclerosis. In Braunwald E et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th Edition, New York, McGraw Hill. 2005:1425-27.
124. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective fort he 1990s. *Nature* 1993; 362:801-7.
125. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbit. II. Selective retention of LDL vs. selective

- increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* 1989; 9:908-18.
126. Holvoet P, Kritchevsky SB, Tracy RP, et al. The Metabolic Syndrome, Circulating Oxidized LDL, and Risk of Myocardial Infarction in Well-Functioning Elderly People in the Health, Aging, and Body Composition Cohort. *Diabetes* 2004; 53:1068-73.
 127. Peter H. Jones. Low Density Lipoprotein Cholesterol Reduction and Cardiovascular Disease Prevention: The Search for Superior Treatment. *Am J Med* 2004; 116 (6A):17 – 25.
 128. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet*. 2002; 360:7-22.
 129. Grundy SM. Small LDL, Atherogenic Dyslipidemia, and the Metabolic Syndrome. *Circulation* 1997; 95:1-4.
 130. Stein O, Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis*. 1999; 144:285-301.
 131. Assmann G, von Eckardstein A, Nofer JR, Walter M. Role of HDL in reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1999; 146:1-11.
 132. Tailleux A, Fruchart JC. Heterogeneity and atherosclerosis. *Clin Rev Clin Lab Sci* 1996; 33:163-201.
 133. Duriez P, Fruchart JC. High density lipoprotein subclasses and lipoprotein AI: *Clin Chim Acta* 1999; 286: 97-114.
 134. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science* 2001; 294:169-73.
 135. Oram JF, Yokoyama S. Apolipoprotein mediated removal of cellular cholesterol and phospholipid. *J Lipid Res* 1997; 37:2473-9.
 136. Rust S, Rosier M, Funke H, et al. Tangier Disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet* 1999; 22:352-355.
 137. Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of high density lipoproteins by plasma factors *Atherosclerosis* 1999; 145:227-228.
 138. Collet X, Tall AR, Serajuddin H et al. Remodelling of HDL by CETP in vivo and by CETP hepatic lipase in vitro results in enhanced uptake of

- HDL CE by cells expressing scavenger receptor B-I. *J Lipid Res* 1999; 40:1185-1193.
139. Navab M, Hama YS, Hough GP et al. High density associated enzymes: their role in vascular biology. *Curr Opin Lipid* 1998; 9 :449-456.
 140. Settasatian N, Duong M, Curtiss LK, et al. The mechanism of the remodeling of high density lipoproteins by phospholipid transfer protein. *J Biol Chem* 2001; 276:26898-26905.
 141. Stangl H, Hyatt M, Hobbs HH. Transport of lipids from high and low density lipoproteins via scavenger receptor-BI. *J Biol Chem* 1999; 274:32692-32698.
 142. Fidge NH. High density lipoprotein receptors, binding proteins, and ligands. *J Lipid Res* 1999; 40:187-201.
 143. Marsh JB, Welty FK, Schaefer E. Stable isotope turnover of apolipoproteins of high-density lipoproteins in humans. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11:261-6.
 144. Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin: synergistic endocytic receptors in renal proximal tubule. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280:562-573.
 145. Hime, NJ, Barter PJ, Rye KA. Evidence that apolipoprotein A-I facilitates hepatic lipase-mediated phospholipid hydrolysis in reconstituted HDL containing apolipoprotein A-II. *Biochemistry* 2001; 40:5496-50.
 146. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3:213-229.
 147. Grundy SM, Vega GL. Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1992; 152: 28-34.
 148. Gianturco SH, Bradley WA. Pathophysiology of triglyceride-rich lipoproteins in atherothrombosis: Cellular aspects. *Clin Cardiol* 1999 ; (Suppl II):7-14.
 149. Nordestgaard BG, Nielsen LB. Atherosclerosis and arterial influx of lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5:252-7.

150. Hodis HN, Mack WJ. Triglyceride-rich lipoproteins and the progression of coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6:209-14.
151. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM) results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J*. 1998; 19: 2-11.
152. Miller M, Seidler A, Moalemi A, Pearson TA. Normal triglyceride levels and coronary artery disease events: The Baltimore Coronary Observational Long-term Study (COLTS). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1252-7.
153. Ginsberg HN. New perspectives on atherogenesis. Role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Circulation* 2002; 106:2137-42.
154. Kugiyama K, Doi H, Motoyama T, et al. Association of remnant lipoprotein levels with impairment of endothelium-dependent vasomotor function in human coronary arteries. *Circulation* 1998; 97:2519-26.
155. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Triglyceride-and-cholesterol-rich lipoproteins have differential effect on mild/moderate and severe lesion progression as assessed by quantitative coronary angiography in a controlled trial of lovastatin. *Circulation* 1994; 90:42-9.
156. Hodis HN. Triglyceride-rich lipoprotein remnant particles and risk of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99:2852-4.
157. Campos H, Moye LA, Glasser SP. Low-density lipoprotein size, pravastatin treatment and coronary event. *JAMA* 2001; 286:1468-1474.
158. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60:473-85.
159. Cullen P: Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol* 2000; 86:943-49.
160. Azen SP, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, LaBree L, Shircore AM, Selzer RH, Blankenhorn DH, Hodis HN. Progression of coronary artery disease predicts clinical coronary events. Long-term follow-up from the cholesterol lowering atherosclerosis study. *Circulation* 1996; 93:34-41.
161. Alaupovic P, Mack WJ, Gibson CK, Hodis HN. The role of triglyceride-rich lipoprotein families in the progression of atherosclerotic lesions as determined by sequential coronary angiography from a controlled clinical trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:715-22.

162. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, et al. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and recurrent Events (CARE) Trial 2000; 102:1886-92.
163. Ericson CG, Hamsten A, Nilsson J, et al. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347:849-53.
164. Kugiyama K, Doi H, Motoyama T, et al. Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation*; 1999; 99:2858-60.
165. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81(4A):18-25.
166. Fagan TC. The cardiovascular dysmetabolic syndrome. *Am J Med* 1998; 105(1A):77-82.
167. Grundy SM. Pathogenesis of atherogenic dyslipidemia. *Drug Benefit Trends* 2000; 12(5):22-27.
168. Criqui MH, Colomb BA. Epidemiologic aspects of lipid abnormalities. *Am J Med* 1998; 105(suppl 1A):48-57.
169. Wilson PWF, Kannel WB, Silbershatz D'Agostina BR. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159:1104-1109.
170. Karpe F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Intern Med* 1999; 246:341-55.
171. Veniant M, Pierotti V, Newland D, et al. Susceptibility to atherosclerosis in mice expressing exclusively apolipoprotein B48 or apolipoprotein B100. *J Clin Invest* 1997; 100:180-88.
172. Avramoglu RK, Adeli K. Hepatic regulation of apolipoprotein B. *Rev Endocr Metab Disord* 2004; 5 (4):293-301.
173. Kinoshita M, Kojima M, Matsushima T, Teramoto T. Determination of apolipoprotein B-48 in serum by a sandwich ELISA. *Clin Chim Acta* Jan 2005; 351(1-2):115-20.
174. Millar JS, Maugeais C, Ikewaki K, et al. Complete Deficiency of the Low-Density Lipoprotein Receptor Is Associated With Increased Apolipoprotein B -100 Production. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Jan 2005;25: 560-65.

175. Yasuhiko H. Predictors of Atherosclerosis. *J Atheroscler Thrombo* 2004; 11:265-70.
176. Duriez P, Fruchart JC. High density lipoprotein subclasses and apolipoprotein A-I. *Clin Chim Acta* 1999; 286:97-114.
177. Walldius G, Jungne I. Rationale for using apolipoprotein B and apolipoprotein A-I as indicators of cardiac risk and as targets for lipid-lowering therapy. *Eur Heart J* 2004; 26(3):271-78.
178. Grundy SM. Low-Density Lipoprotein, Non-High-Density Lipoprotein, and Apolipoprotein B as Targets of Lipid-Lowering Therapy. *Circulation* 2002; 106:2526-31.
179. Jacobsen SJ, Girman CJ, Lieber MM. Natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 58:5–16.
180. Andersson KE. Alpha 1 adrenoceptor and benign prostatic hyperplasia: Basic principles for treatment with Alpha 1 adrenoceptor antagonist. *J Urol* 2002; 19:390-6.
181. Kaplan SA, Kaplan NM. Alpha-blockade: Monotherapy for hypertension and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996; 48: 541-550.
182. Cooper KL, McKiernan JM, Kaplan SA. Alpha-adrenoceptor antagonists in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Drugs* 1999; 57:9-7.
183. Forray C, Bard JA, Wetzel JM, 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; 45:703-708.
184. Kenny BA, Miller AM, Williamson IJ, et al. Evaluation of the pharmacological selectivity profile of alpha-1 adrenoceptor antagonists at prostatic alpha-1 adrenoceptors: Binding, functional and in vivo studies. *Br J Pharmacol* 1996; 118:871-878.
185. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. *JAMA* 2002; 288:2998-3007.

186. Hammarsten J, Hogstedt B. Clinical, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with fast annual growth rates of benign prostatic hyperplasia. *Blood Pres* 1999; 8:29–36.
187. Nandeesh H, Koner B.C, Dorairajan L.N, Sen S.K. Hyperinsulinemia and Dyslipidemia in non-diabetic benign prostatic hyperplasia. *Clinica Chimica Acta* 2006; 370:89-93.
188. Bagatell CJ, Knopp RH, Vale WW, Rivier JE, Bremner WJ. Physiologic testosterone concentrations in normal men suppress HDL-cholesterol concentrations. *Ann Intern Med* 1992; 116:967–73.
189. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Relation of high TG–low HDL-cholesterol and LDL-cholesterol to the incidence of ischemic heart disease. An 8 year follow-up in the Copenhagen Male study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(6):1114–20.
190. Mckeehan WL, Adams PS, Rosser MP. Direct mitogenic effects of insulin, epidermal growth factor, glucocorticoid, cholera toxin, unknown pituitary factors and possibly prolactin but not androgen on normal rat prostate epithelial cells in, serum-free primary cell culture. *Cancer Res* 1984; 44:1998–2010.
191. Carmena MJ, Fernandez-Moreno MD, Prieto JC. Characterization of insulin receptors in isolated epithelial cells of rat ventral prostate. Effect of fasting. *Cell Biochem Fun* 1986; 4:19–24.
192. Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme D, et al. The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein concentrations, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996; 19:629–37.
193. Ginsberg HN, Ngai C, Wang XJ, Ramakrishnan R. Increased production rates of LDL are common in individuals with low plasma concentrations of HDL cholesterol independent of plasma triglyceride concentrations. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:842–51.
194. Kondo A, Li J, Manabe M, Saito K, Kanno T, Maekawa M. Relationship between high-density lipoprotein-cholesterol and malondialdehydemodified low-density lipoprotein concentrations. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10:72–8.
195. Biwa T, Sakai M, Shichiri M, Horiuchi S. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plays an essential role in oxidized low density

- lipoprotein-induced macrophage proliferation. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7:14–20.
196. Mollers C, Drobnik W, Resnik T, Schmitz G. High-density lipoprotein and low-density lipoprotein mediated signal transduction in cultured human skin fibroblasts. *Cell Signal* 1995; 7:695–707.
 197. Sakai M, Kobori S, Miyazaki A, Horiuchi S. Macrophage proliferation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11:503–9.
 198. Tamaki M, Ueda T, Kageyama S. Evaluation of serum lipid levels in clinical benign prostatic hyperplasia patients with terazosin monotherapy. *Hinyokika Kyo* 1999; 45:827-830.
 199. Lowe FC. Safety assessment of terazosin in the treatment of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: A combined analysis. *Urology* 1994; 44:46-51.
 200. Lepor H. role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Suppl* 1990; 3:75-84.
 201. Krone W, Nagele H. Metabolic changes during antihypertensive therapies. *J Hum Hypertens* 1989; 3(suppl 2):69-74.
 202. Nash DT. Alpha-adrenergic blockers: Mechanism of action, blood pressure control, and effects of lipoprotein metabolism. *Clin Cardiol* 1990; 13:764-772
 203. Long-Term intervention with Pravastatin in ischaemic Disease Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patient with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-57.
 204. Downs J, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS / TexCAPS. *JAMA* 1998; 279:1615-22.
 205. Heart Protection Study Collaborative Group. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: A randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
 206. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) study group. Pravastatin in

- elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-30.
207. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-58.
208. Cannon CP, Brunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT) investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504.
209. Onat A, Sansoy V. Halkımızda Koroner Hastalığın Başsüçlusu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile ilişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arfl* 2002; 30:8-15.

SİMGELER ve KISALTMALAR

- A: Apolipoprotein (AI, AII, AIV, AV, CI-III, D, E, H, J, M, L)
- ABC1: ATP Bağlayıcı Kaset Transport Geni
- ASDH: Aterosklerotik Damar Hastalığı
- AUA: Amerika Üroloji Birliği
- AÜSS: Alt Üriner Sistem Semptomları
- BPH: Benign Prostat Hiperplazisi
- CETP: Kolesterol Ester Transferproteini
- CVH: Serebrovasküler Hastalık
- DHT: Dihidro Testosteron
- DNA: Deoksiribonükleik Asit
- EAU: Avrupa Üroloji Birliği
- EGF: Epidermal Büyüme Faktörü- Epydermal Growth Factor
- FGF: Fibroblast Büyüme Faktör - Fibroblast Growth Factor
- HDL-K: High Density Lipoprotein- Kolesterol: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
- HL: Hepatik Lipaz
- HMG Co-A redüktaz: 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA redüktaz: Kolesterol Sentezindeki Hız Kısıtlayıcı Enzim
- IDL-K: İntermediate Density Lipoprotein- Kolesterol: Ara Dansiteli Lipoprotein
- IPSS: International Prostate Symptom Score-Uluslararası Prostat Semptom Skoru
- KAH: Koroner Arter Hastalığı
- KE: Kolesterol Esterleri
- KEDP: Kolesterol Çıkışını Düzenleyici Protein
- KKH: Koroner Kalp Hastalığı
- LCAT: Lesitin Kolesterol Asil Transferaz
- LDL-K: Low Density Lipoprotein – Kolesterol: Düşük Dansiteli Lipoprotein
- LPL: Lipoprotein Lipaz
- MI: Myokart Infarktüsü
- MS: Metabolik Sendrom
- PAF: Prostatik Asit Fosfataz
- PAI-1: Plazminojen Aktivatör Inhibitör-1
- PL: Fosfolipid

PLTP: Fosfolipid Transfer Proteini

PSA: Prostat Spesifik Antijen

SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

TG: Trigliserid

TGF- β : Transforme Edici Büyüme Faktör- β - Transforming Growth Factor-Beta

TKT: Ters Kolesterol Transportu

TKOL: Total Kolesterol

TURP: Transüretbral Resection Of Prostate-Prostatın Transüretbral Rezeksiyonu

TZLP: Trigliseridden Zengin Lipoprotein

US: Ultrasonografi

VLDL: Very Low Density Lipoprotein- Kolesterol: Çok Düşük Dansiteli

Lipoprotein

WHO: World Health Organization; Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (BPH ve Apoptozis).....	19
Şekil 2 (Plazma Lipid Değişimi)	46
Şekil 3 (Tüm Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TKOL Değişimi) 59	
Şekil 4 (Tüm Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HDL Değişimi) 59	
Şekil 5 (Tüm Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası LDL Değişimi) . 60	
Şekil 6 (Tüm Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TG Değişimi)... 60	
Şekil 7 (Normal Kolesterol Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TKOL Değişimi).....	62
Şekil 8 (Normal Kolesterol Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HDL Değişimi)	62
Şekil 9 (Normal Kolesterol Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası LDL Değişimi).....	63
Şekil 10 (Normal Kolesterol Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TG Değişimi)	63
Şekil 11 (Yüksek Kolesterol Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TKOL Değişimi).....	65
Şekil 12 (Yüksek Kolesterol Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HDL Değişimi)	65
Şekil 13 (Yüksek Kolesterol Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası LDL Değişimi).....	66
Şekil 14 (Yüksek Kolesterol Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TG Değişimi)	66
Şekil 15 (Normal HDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TKOL Değişimi).....	68
Şekil 16 (Normal HDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HDL Değişimi).....	68
Şekil 17 (Normal HDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası LDL Değişimi)	69
Şekil 18 (Normal HDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi	

Sonrası TG Değişimi).....	69
Şekil 19 (Düşük HDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TKOL Değişimi).....	71
Şekil 20 (Düşük HDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HDL Değişimi).....	71
Şekil 21 (Düşük HDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası LDL Değişimi)	72
Şekil 22 (Düşük HDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TG Değişimi).....	72
Şekil 23 (Normal LDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TKOL Değişimi).....	74
Şekil 24 (Normal LDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HDL Değişimi).....	74
Şekil 25 (Normal LDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası LDL Değişimi)	75
Şekil 26 (Normal LDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TG Değişimi).....	75
Şekil 27 (Yüksek LDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TKOL Değişimi).....	77
Şekil 28 (Yüksek LDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HDL Değişimi).....	77
Şekil 29 (Yüksek LDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası LDL Değişimi)	78
Şekil 30 (Yüksek LDL Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TG Değişimi).....	78
Şekil 31 (Normal Triglicerid Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TKOL Değişimi).....	80
Şekil 32 (Normal Triglicerid Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HDL Değişimi)	80
Şekil 33 (Normal Triglicerid Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası LDL Değişimi).....	81
Şekil 34 (Normal Triglicerid Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TG Değişimi)	81
Şekil 35 (Yüksek Triglicerid Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve	

Tedavi Sonrası TKOL Değişimi).....	83
Şekil 36 (Yüksek Trigliserid Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HDL Değişimi)	83
Şekil 37 (Yüksek Trigliserid Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası LDL Değişimi).....	84
Şekil 38 (Yüksek Trigliserid Seviyesi Olan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası TG Değişimi)	84
Şekil 39 (Alfa-Adrenerjik Blokerlerin Lipid Düşürücü Etkisi).....	90

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (Uluslararası Uzlaşma Komitesinin Tanıda Önerdiği İncelemeler) .	21
Tablo 2 (Alt Üriner Sistem Semptomları)	22
Tablo 3 (BPH Tedavisinde Kullanılan Alfa-Adrenerjik Reseptör Blokerleri) .	31
Tablo 4 (Plazma Lipoproteinlerinin Major Apolipoprotein Komponentleri) ...	52
Tablo 5 (Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri)	55
Tablo 6 (Hiperkolesterolemi ve Hipertrigliseridemi Değerleri).....	55
Tablo 7 (Tedavi Öncesi Bazal Değerler).....	56
Tablo 8 (Olguların Medikal Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Bazal Değerlerinin Karşılaştırılması)	57
Tablo 9 (Tüm Olguların Aldıkları Tedavilere Göre Lipid Değişimleri).....	58
Tablo 10 (Serum Total Kolesterol Düzeyi Normal Saptanan Olgularda Tedavi İle Lipid Profilinde Saptanan Değişiklikler).....	61
Tablo 11 (Serum Total Kolesterol Düzeyi Yüksek Saptanan Olgularda Tedavi İle Lipid Profilinde Saptanan Değişiklikler).....	64
Tablo 12 (Serum HDL Düzeyi Normal Saptanan Olgularda Tedavi İle Lipid Profilinde Saptanan Değişiklikler).....	67
Tablo 13 (Serum HDL Düzeyi Düşük Saptanan Olgularda Tedavi İle Lipid Profilinde Saptanan Değişiklikler).....	70
Tablo 14 (Serum LDL Düzeyi Normal Saptanan Olgularda Tedavi İle Lipid Profilinde Saptanan Değişiklikler).....	73
Tablo 15 (Serum LDL Düzeyi Yüksek Saptanan Olgularda Tedavi İle Lipid Profilinde Saptanan Değişiklikler).....	76
Tablo 16 (Serum Trigliserid Düzeyi Normal Saptanan Olgularda Tedavi İle Lipid Profilinde Saptanan Değişiklikler)	79
Tablo 17 (Serum Trigliserid Düzeyi Yüksek Saptanan Olgularda Tedavi İle Lipid Profilinde Saptanan Değişiklikler)	82
Tablo 18 (Alfa Bloker Tedavi Alanlarda Lipid Profili Üzerinde Meydana Gelen Değişiklikler)	95

Ek-1: IPSS'den Uyarlanan Türk Semptom Skoru

Hasta adı:	Doğum tarihi:	Protokol no:
Değerlendirme tarihi:	İlk değerlendirme()	
.....tedavisi sırasında izlemtedavisinden sonra izlem	
.....cerrahi sonrası izlem		

ULUSLAR ARASI PROSTAT SEMPTOM SKORU

Son bir ay içinde	Hiçbir zaman (seyrek)	Beş defada bir	Yarıdan az (ara sıra)	Yarı yarıya	Yarisından fazlasında (sıklıkla)	Hemen hemen her zaman
1. İşedikten sonra idrar torbanızın boşalmadığını hissediyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
2. İşedikten sonraki 2 saat içinde yeniden işeme ihtiyacı duyuyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
3. Kesik kesik işiyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
4. İdrarınız geldiğinde tutamadığınızı oluyor mu?	0	1	2	3	4	5
5. İdrarınızın akışında zayıflama oldu mu?	0	1	2	3	4	5
6. İdrara başlarken ıkınarak zorlanma oluyor mu?	0	1	2	3	4	5
	Hiç	1 kere	2 kere	3 kere	4 kere	5 veya fazla
7. gece kaç defa idrara kalkıyorsunuz?	0	1	2	3	4	5

Toplam Skor: ()

ÜRİNER SEMPTOMLARA GÖRE YAŞAM KALİTESİ

	Mutlu olurum	Memnun olurum	İyi	Bazen iyi bazen kötü	Çoğunlukla kötü	Mutsuz olurum	Berbat
1. Hayatınızın bundan sonraki bölümünde idrar durumunuz aynen devam ederse kendinizi nasıl hissedersiniz?	0	1	2	3	4	5	6