

Selim Prostatik Hiperplazili Hastalarda Doksazosinin Trombosit Fonksiyonları ve Koagülasyon Parametreleri Üzerine Olan Etkileri

The Effect of Doxazosin on Platelet Function and Coagulation Parameters in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia

Dr. Cabir ALAN,^a
Dr. Hasan KOÇOĞLU,^b
Dr. Ahmet Reşit ERSAY,^a
Dr. Yunus ERTUNG,^a
Handan ALAN,^a
Dr. Hasan Anıl KURT^a

^aÜroloji AD,
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
^bÜroloji Kliniği,
Çanakkale Asker Hastanesi,
Çanakkale

Geliş Tarihi/Received: 04.01.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 24.02.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Cabir ALAN
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Üroloji AD, Çanakkale,
TÜRKİYE/TURKEY
cabir1@yahoo.com

ÖZET Amaç: BPH tedavisinde kullanılan aynı zamanda etkili bir antihipertansif ilaç olan doksazosinin, trombosit fonksiyonları ve koagülasyon faktörleri üzerine olan etkilerinin araştırılması. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya alt üriner sistem yakınmaları ile müracat eden ve hafif hipertansiyonu olan 73 hasta alınmıştır. Tüm hastalara tedavi öncesi üroflowmetri, trombosit sayısı, ADP, kollajen, epinefrin, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, PT ve aPTT değerlerine bakıldı. Hastalara doksazosin 1. hafta akşamları 1mg, 2.hafta 2mg ve 3. haftadan itibaren yine akşamları 4 mg 4 hafta verildi. Tedavi süresi bitiminde tedavi öncesi uygulanan testler tekrarlandı. **Bulgular:** Trombosit agregasyon testleri açısından incelendiğinde tedavi öncesi ADP 74.8 ± 5.6 $\mu\text{mol/ml}$, epinefrin 73.69 ± 5.8 $\mu\text{mol/ml}$, kollajen 78.2 ± 4.4 $\mu\text{gram/ml}$ olarak bulundu. İlaç tedavisi sonrası değerler sırayla ADP 62.3 ± 8.9 $\mu\text{mol/ml}$, epinefrin 58.1 ± 7.6 $\mu\text{mol/ml}$, kollajen 56.2 ± 7.3 $\mu\text{g/ml}$ bulundu. Koagülasyon testleri incelendiğinde; kanama zamanı ve pıhtılaşma zamanı ölçümünde de tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$). Tedavi öncesi kanama zamanı 2.63 ± 0.61 dk. ve pıhtılaşma zamanı 5.15 ± 1.13 dk iken tedavi sonrası kanama zamanı 3.38 ± 0.71 dk ve pıhtılaşma zamanı 5.33 ± 1.18 dk olarak bulunmuştur. **Sonuç:** Doksazosin hipertansiyon ile birlikte prostat hiperplazisi mevcut olan hastalarda, trombüs oluşumunu engellemek suretiyle kardiyovasküler komplikasyon riskini azalttığından dolayı da uygun bir seçim olabilir. Bu durum ile ilgili ileriye dönük randomize edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Doksazosin; platelet fonksiyon testleri

ABSTRACT Objective: Our aim was searching the effects of doxazosin on the platelet functions and coagulations factors which is used for the treatment of benign prostate hyperplasia and also used as an effective antihypertensive drug. **Material and Methods:** Seventy three patients, who had lower urinary tract symptoms and mild hypertension, were included into the study. Before treatment, platelet count, level of ADP, collagen, epinefrin, the bleeding time, the clotting time, prothrombin time and activated partial thromboplastin time were investigated. Doxazosin 4mg at the 4th week was given to the patients. At the end of the treatment all previous screening tests were performed again. **Results:** If it is investigated by means of thrombocyte aggregation tests, ADP was 74.8 ± 5.6 $\mu\text{mol/ml}$, epinefrin was 73.69 ± 5.8 $\mu\text{mol/ml}$, collagen was 78.2 ± 4.4 $\mu\text{mol/ml}$ before the treatment. After the treatment, the results for ADP, epinephrine and collagen were 62.3 ± 8.9 $\mu\text{mol/ml}$, 58.1 ± 7.6 , 56.2 $\mu\text{mol/ml}$. ($p < 0.05$) respectively. When the coagulation tests were examined; The bleeding time and clotting time were 2.63 ± 0.61 minutes, 5.15 ± 1.13 minutes before treatment respectively, after treatment bleeding time was 3.38 ± 0.71 minutes and clotting time was 5.33 ± 1.18 minutes ($p < 0.05$). **Conclusion:** In hypertensive patients with prostate hyperplasia doxazosin is a good choice because of its reduction capability in cardiac complication rate by preventing thrombus formation. Still there is a need for randomized prospective studies about this condition.

Key Words: Doxazosin; platelet function tests

Selim Prostatik Hiperplazi (BPH) prevalansı 4. dekattan itibaren artmaya başlamakta ve 9. dekatta %90 düzeyine erişmektedir. İlk kez Caine 1976'da BPH'lı hastaların tedavisinde alfa-adrenerjik reseptör blokörlerini kullanmıştır.¹ Önceleri non selektif alfa adrenerjik reseptör blokörleri, daha sonra selektif alfa-1 adrenerjik reseptör blokörleri ile yapılan araştırmalar obstrüktif ve iritativ semptomlarda kısmi bir düzelme olduğunu göstermiştir. Prostat dokusunda hem alfa-1 reseptörlerin hem de alfa-2 reseptörlerin bulunmasına karşın düz kasların kasılmasından alfa-1 reseptörlerin sorumlu olduğu, alfa-2 reseptörlerin ise özellikle adrenal salgılanmasını kontrol eden geri besleme mekanizmasında rol oynadığı bilinmektedir.² Alfa-2 reseptör antagonistlerinin, adrenal ve diğer agregasyon faktörlerini etkileyerek trombosit agregasyonunu engelleyebileceği ifade edilmektedir.³ Alfa-1 reseptör antagonistlerinin de trombosit agregasyonunu inhibe ettiği daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.³⁻⁶ Doksazosin esansiyel hipertansiyon ve BPH tedavisinde kullanılan uzun etkili al-1-adrenoreseptör antagonistidir. Aynı zamanda serum lipidleri, hemostatik faktörler ve insülin duyarlılığı üzerine de olumlu etkileri vardır.⁷⁻⁹ Hipertansif kişilerde trombotik hadiselerin gelişme riski daha fazladır.¹⁰ Artmış trombosit aktivitesi hipertansiyonun kardiyovasküler riskini artırabilir.^{11,12} Bu sebeple antitrombotik etkinliği olan antihipertansif kullanmak avantajlı olabilir.¹⁰

Hernandez ve ark.nın yaptığı bir çalışmada doksazosinin trombositlerin özellikle Adenosine 5-diphosphate (ADP), kollajen ve epinefrin bağımlı agregasyonu güçlü bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir.¹³ Yapılan bazı çalışmalarda da doksazosinin trombosit aktivasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir.¹⁴

Bu çalışmada BPH ve hipertansiyon üzerinde etkinliği kanıtlanmış uzun etkili bir selektif alfa-1 reseptör blokleri olan doksazosinin trombosit fonksiyonları ve koagülasyon faktörlerinde değişim oluşturup oluşturmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurul Onayı (İAK;32/2009) alınma-

sından sonra kliniğimize alt üriner sistem yakınmaları ile müracat eden, parmakla rektal muayene, üriner ultrasonografisi, üroflovetri ve uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) ile BPH tanısı konulan, ilave üriner sistem (daimi sonda, ürolitiazis, mesane tümörü, prostat kanseri, şüpheli infeksiyon, vb) ve nörolojik patolojisi olmayan, kendilerine uygulanacak tedaviyi onaylayan hafif hipertansif olgular araştırma gruplarına alındı. Hafif hipertansif olgular belirlenirken dünya sağlık örgütünün belirlediği kriterler dikkate alınmıştır (sistolik 140-180 mmHg veya diastolik 90-105 mmHg). Diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, hematolojik hastalıklar, renal hastalıklar, endokrinolojik hastalıklar gibi trombosit fonksiyonlarını olumsuz etkileyecek hastalığı olanlar, aspirin ve buna benzer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanan ve antikoagülan tedavi alması gereken hastalar çalışma dışında tutuldu. Tüm hastalara tedavi öncesi arteriyel kan basıncı ölçümü, tam idrar analizi, üroflovetri, trombosit sayımı, ADP, kollajen, epinefrin, kanama zamanı (KZ), pıhtılaşma zamanı (PZ), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve prostat spesifik antijen (PSA) değerlerine bakıldı. Transabdominal ultrason ile prostat ağırlığı ölçüldü. Hastalara doksazosin 1. hafta akşamları 1mg/gün, 2.hafta 2mg/gün ve 3. haftadan itibaren 4 mg/gün 4 hafta verildi. Hastalar her doz artırılışında kontrole çağrılarak ilacın etkinliği ve yan etkileri sorgulandı, arteriyel kan basınçları ölçülüp kaydedildi. Tüm bu süre içinde hastalar trombosit agregasyonu mekanizması üzerine etkisi olduğu bilinen (aspirin, kumadin vs) ilaçların alınmaması konusunda uyarıldı. Tedavi süresi bitiminde tedavi öncesi uygulanan testler tekrarlandı. Kontrol grubu olarak hafif hipertansiyonu olan ve herhangi bir antihipertansif ilaç kullanmayan 18 hasta alındı. Bu hastalara dört hafta süreyle plasebo olarak günde bir defa 675 mg vitamin-C tablet verildi. Plasebo verilen gruba tedavi öncesi ve tedavi süresi sonunda aynı testler tekrarlandı.

Biyokimyasal değerlendirme için 18 cc kan %3.8'lik sodyum sitrat ile 1/9 oranında sulandırılarak 20 cc'lik plastik tüplere alındı. Sitratlı kan önce 2000 devirde 10 dk santrifüje edilerek trombosit zengin plazma (mikrolitrede 300.000

elde edildi. Tüpün alt kısmında kalan kısım ayrıca soğutmalı fazda 3000 devirde 30 dk santrifüj edilerek trombositten fakir plazma ayrıldı. Bu plazmalar özel tüpler ile iki kanallı Chrono-Log cihazına (Chrono Log Corp. Havertown, Pa) yerleştirildi. Trombositten fakir plazmanın konduğu tüpe önceden hazırlanmış 5 µmol/ml ADP, 10 µmol/ml epinefrin ve 1 µgram/ml kollajen ayrı ayrı eklenerek, bu çözeltilerin flovsitometrik analizi yapıldı.

Araştırmanın verileri elektronik ortamda SPSS 15.0 istatistik paket programına aktarılmış olup kontroller ve analizler bu programda yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması için İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi (Paired-Samples T Test) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Yetmiş üç hastalık grup içerisinde 5 hasta yan etki, 4 hasta şikayetlerinin gerilememesi ve 11 hastada kontrollerini aksatmaları nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamız 53 hasta ile tamamlanmış olup yaş ortalamaları 56.2 ± 7.8 (45-75) bulunmuştur. Üroflovetrik ölçümde maksimum akım hızı ve ortalama akım hızı tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) oranda yüksek bulundu. Yine aynı şekilde maksimum akım hızına

erişme süresi, miksiyon süresi ve rezidüel idrar volümü oranlarında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme izlendi ($p < 0.05$) (Tablo 1). Plasebo verilen grupta tedavi öncesi ve sonrası dönemde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p > 0.05$).

Çalışmaya katılan hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmede; mesane kapasitesi, hemoglobin ve trombosit sayısı, prostat volümü ve PSA değerleri anlamlı değişiklik göstermedi ($p > 0.05$).

Trombosit agregasyon testleri açısından ADP, epinefrin ve kollajen değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$). Tedavi öncesi ADP 74.8 ± 5.6 µmol/ml, epinefrin 73.69 ± 5.8 µmol/ml, kollajen 78.2 ± 4.4 µgram/ml olarak bulundu. İlaç tedavisi sonrası değerler sırayla ADP 62.3 ± 8.9 µmol/ml, epinefrin 58.1 ± 7.6 µmol/ml, kollajen 56.2 ± 7.3 µgram/ml bulundu (Tablo 2). Koagülasyon testlerini incelediğimizde; KZ ve PZ ölçümünde de tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$). Tedavi öncesi KZ 2.63 ± 0.61 dk ve PZ 5.15 ± 1.13 dk iken tedavi sonrası KZ 3.38 ± 0.71 dk ve PZ 5.33 ± 1.18 dk olarak bulunmuştur (Tablo-3). Plasebo verilen grupta ise tedavi öncesi ve sonrası dönemde anlamlı değişiklik görülmedi ($p > 0.05$).

TABLO 1: Üroflovetrik ölçümler.

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p*
	Ortalama	± SD	Ortalama	± SD	
Mesane kapasitesi	367.2	15.7	357.4	13.2	$p > 0.05$
Maksimum akım hızı (ml/sn)	9.5	2.4	13.5	2.3	$p < 0.05$
Maksimum akıma erişme süresi	17.1	5.2	9.04	4.8	$p < 0.05$
İşeme süresi (sn)	61.5	4.8	50.7	3.6	$p < 0.05$
Artakalan idrar miktarı (ml)	45.6	12.6	19.8	9.4	$p < 0.05$

* İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi (Paired-Samples T Test)

TABLO 2: Trombosit agregasyon testleri.

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p*
	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD	
ADP (µM)	74.8	5.6	62.3	8.9	$p < 0.05$
Epinefrin (µM)	73.69	5.8	58.1	7.6	$p < 0.05$
Kollajen (µg ml-1)	78.2	4.4	56.2	7.3	$p < 0.05$

Hastaların sistolik kan basınçları tedaviden önce 159.7 ± 14.86 mmHg iken tedavi sonrası 132.4 ± 11.28 mmHg bulunmuştur. Diastolik kan basınçları ise tedaviden önce 102 ± 5.9 iken tedavi sonrası 81 ± 6.2 olarak saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 4). Plasebo verilen grupta tedavi öncesi ve sonrası dönemde anlamlı değişiklik görülmedi ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Prostat bezi, üretra ve mesane boynu sempatik sinir sistemi tarafından innerve edilmektedir. Sempatik sinir sistemi ile işeme fizyolojisi arasındaki ilişki uzun yıllar gizemini korumuş olup çok yakın zamanda aydınlatılmaya başlanmıştır. Learmonth deneysel olarak hipogastrik sinirin uyarılmasının mesane tabanında kontraksiyona yol açtığını göstermiştir.¹⁵ Buna paralel olarak yapılan çalışmalar sonunda istirahat halindeki üretra basıncının non selektif alfa-reseptör blokörleri ile düşürüldüğü gözlenmiştir.^{16,17} Prostat dokusunda hem alfa-1 reseptörlerin hem de alfa-2 reseptörlerin bulunmasına karşın düz kasların kasılmasından alfa-1 reseptörlerin sorumlu olduğu, alfa-2 reseptörlerin ise özellikle nor-adrenalin salgılanmasını kontrol eden geri besleme mekanizmasında rol oynadığı bilinmektedir.¹⁸⁻²⁰ Non-selektif alfa-reseptör blokörlerinin kullanımı ile bu mekanizma ortadan kalkmakta, katekolamin deşarjına bağlı olarak orto-

statik hipotansiyon ve taşikardi gibi istenmeyen yan etkiler oluşabilmektedir.

Danimarka, İngiltere, Hollanda, Kanada ve ABD'de selektif alfa reseptör blokerleri ile yapılan beş ayrı çalışmanın derlendiği ve ortak sonuçların bildirildiği bir çalışmada maksimum akım hızındaki düzelme %4.4 ile %28.6 arasında, baş ağrısı, baş dönmesi ve bulantı gibi yan etkilerin oranı ise %7.7 ile %15.3 arasında bildirilmiştir.²¹ Çalışmamızda olgularımızdan 5'inde baş dönmesi gelişmesi nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Fawzy ve ark.nın doksazosin ile yaptığı çalışmada maksimum akım hızında %40, semptom skorunda %39 düzelme görmüş ve bu oranların plaseboya göre anlamlı olduğunu belirtmiştir.²² Özbey ve ark. doksazosin ile yaptıkları 57 hastalık çalışmada tüm ürokinamik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğunu bulmuşlardır.²³ Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tedavi sonrası dönemde maksimum akım hızı, miksiyon süresi ve rezidüel idrar volümü oranlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelme izlendi. Kirby ve ark.nın yaptığı 232 vakalık çalışmada; doksazosinin kan basıncını normotansiflerde 6/4 mmHg, hipertansiflerde 19/11 mmHg düşürdüğünü bildirmiştir.²⁴ Bizim bulgularımızda bu çalışma ile uyum göstermektedir. Hipertansif olan olgularımızda tedavi sonrası dönemde kan basıncında 27/12 mmHg oranında anlamlı düşüş izlendi.

TABLO 3: Koagülasyon parametreleri

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p*
	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD	
PZ (dk)	5.15	1.13	5.33	1.18	0.0001
PT	13.04	1.03	13.05	1.07	0.350
aPTT	28.82	2.47	29.12	2.82	0.270
KZ (dk)	2.63	0.61	3.38	0.71	0.0001
Trombosit Sayısı (ml)	267.12	70.87	266.86	68.78	0.921

* İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi (Paired-Samples T Test)

TABLO 4: Hipertansiyon durumu.

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p*
	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD	
Sistolik	159.7	14.86	132.4	11.28	$p < 0.05$
Diastolik	102	5.9	81	6.2	$p < 0.05$

* İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi (Paired-Samples T Test)

Bilindiği gibi köpük hücresi aterosklerozun ilk basamağını oluşturmaktadır. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) birikiminin belirli bir aşamasında endotel üzerindeki bağlantılar hipertansiyonun da etkisi ile kopar. Bu bağlantılardaki kopukluk endotelin büzüşmesine ve açılan endotel bölgesine Von Willebrand Faktör (vWF) yardımı ile trombositlerin adezyonuna neden olur. Trombosit adezyonunu ADP, kollagen, epinefrin ve ristotein yardımı ile trombosit agregasyonu izler.^{13,25} Trombosit agregasyonu, trombus oluşumunda önemli bir basamak olarak karşımıza çıkmaktadır.²⁶ Çalışmamızda 4 haftalık doksazosin tedavisinin trombosit agregasyonunun temelinde yeralan ADP, epinefrin, kollajen düzeylerinde anlamlı bir azalmaya neden olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamız Dileklen ve ark.'larının yaptığı benzer çalışmanın sonuçları ile uyum göstermektedir. Bu çalışmada doksazosin dozu arttırıldıkça, ADP, epinefrin ve kollajen düzeylerinde doza bağımlı olarak azalma gerçekleştiği tespit edilmiş ve bununla trombosit agregasyonunu engellediği bildirilmiştir.¹³ Ancak bu bulgular yapılmış bazı başka çalışmalarla doğrulanamamıştır.^{14,26} Bu çelişkili sonuçlar önceki çalışmaların metodolojisinin farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda plazma adrenalin seviyesi artar.¹¹ Pool ve ark.'ları doksazosinin trombosit agregasyonu üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında özellikle epinefrin üzerinde durulmuştur.²⁷ Bu çalışmada doksazosin dozu arttırıldıkça epinefrin düzeylerinde azalma meydana geldiği bildirilmiştir. Ikeda ve ark.'ları bir başka alfa-1 reseptör blokleri ile benzer sonuçlar elde ederek prazosinin hipertansiyonlu hastalarda trombosit fonksiyonlarını β -tromboglobulin değerlerini düşürerek normalleştirdiğini saptamışlardır.²⁸ Adrenalinin ADP, serotonin ve kollajenin trombosit agrego edici etkilerini artırdığı bildirilmiştir.²⁹ Adrenalinin trombosit agregasyonu üzerinde primer etkili olmayıp daha çok agregasyonu uyarıcı diğer faktörleri potansiyalize edici bir etkisinin olduğu düşünülmektedir. Yapılan başka bir çalışmada ise eşik seviyesinin altındaki adrenalin konsantrasyonunun ADP, kollajen veya serotonin ile kombine edilmesinin trombosit agregasyonunu indüklediği ve doksazosinin inhibitör etkisinin doz

bağımlı olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁴ Doksazosinin trombosit agregasyonu üzerine olan olumsuz etkisi iki mekanizma üzerinden gerçekleşiyor olabilir. Bunlardan birincisinde doksazosin kompetitif alfa-2 adrenoseptor antagonizma yolu ile adrenalinin etkisini bloke ediyor olabilir. İkinci olarak ise doksazosin adrenalinin yukarıda bahsettiğimiz potansiyalize edici etkisini baskılıyor olabilir.¹⁴

ADP aktive olmuş trombositte ya da hasarlanmış endotelden salınır ve subendotelial kollajene maruz kalmış mural trombüsün büyümesinde etkilidir.^{31,32} Damarsal hasarlanma esnasında kollajen fibrilleri açığa çıkar ve primer platelet aktivatörü olarak rol alırlar.^{33,34} Çalışmamızda platelet fonksiyonlarında etkili olan ADP ve kollajen seviyelerinin doksazosin ile ilişkisini de araştırdık ve doksazosinin ADP ve kollajen seviyelerini anlamlı olarak azalttığını saptadık. Hipertansif hastalarda adrenalin seviyesinde artma, yüksek kan basıncına sekonder gelişen damarsal hasarlanma sonrası trombosit aktive edici kollajen ve ADP'deki artış bu hastalardaki koroner trombus gelişme riskindeki artışı açıklayıcı mekanizmalardır.

Klinik uygulamalarda cerrahi girişim öncesi koagülasyon testleri yapılmaktadır. Pratik uygulamada en sık istenen testler KZ, PZ, PT ve aPTT'dir. Bu testlerden trombosit fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan en önemli laboratuvar testlerinden biri KZ ve PZ testleridir. Bu testler klinik uygulamada sıklıkla trombosit fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kullanılır. Çalışmamızda doksazosin tedavisi sonrası KZ ve PZ'de klinik olarak anlamlı olmasa da istatistiksel olarak anlamlı uzama meydana geldiği saptandı. KZ ve PZ deki bu istatistiksel artışın böbrek ve prostat gibi vaskülaritesi fazla olan organ cerrahilerinden önce göz önünde tutulmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

SONUÇ

Doksazosin alfa-1 adrenerjik reseptör blokörü olmasının yanında trombosit fonksiyonlarında bozulmaya neden olan bir ilaçtır. Doksazosin, hipertansiyon ile birlikte alt üriner sistem yakınması olan hastalarda tek bir ilaç olarak kullanıla-

bilmesinin yanında trombüs oluşumunu da engelleyerek kardiyovasküler komplikasyon risklerini azaltabilir. Bununla birlikte doksazosin kullanan ancak prostat cerrahisi planlanan hastalarda doksa-

zosinin ameliyat esnasında ve sonrasında kanama riskini artırıp arttırmadığının tespit edilebilmesi amacıyla ileriye dönük plasebo kontrollü randomize edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1976;48(4):255-63.
- Furuya S, Kumamoto Y, Yokoyama E, Tsukamoto T, Izumi T, Abiko Y. Alpha-adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1982;128(4):836-9.
- Gomi T, Ikeda T, Shibuya Y, Nagao R. Effects of antihypertensive treatment on platelet function in essential hypertension. *Hypertens Res* 2000;23(6):567-72.
- Labiós M, Martínez M, Gabriel F, Gómez-Biedma S, Guiral V, Vivó M, et al. Flow cytometric analysis of platelet activation in hypertensive patients. Effect of doxazosin. *Thromb Res* 2003;110(4):203-8.
- Hernández Hernández R, Angeli-Greaves M, Carvajal AR, Guerrero Pajuelo J, Armas Padilla MC, Armas-Hernández MJ. Terazosin: ex vivo and in vitro platelet aggregation effects in patients with arterial hypertension. *Am J Hypertens* 1996;9(5):437-44.
- Emanuelli G, Anfossi G, Lanzio M, Mularoni E, Calcamuggi G, Brunello F, et al. Influence of urapidil on in vitro platelet response to adrenaline and other aggregating agents. *Pharmacol Res Commun* 1988;20(10):883-99.
- Bainbridge AD, Elliott HL. The pharmacology of doxazosin. *Rev Contemp Pharmacother* 1992;3(1):1-7.
- Fulton B, Wagstaff AJ, Sorkin EM. Doxazosin. An update of its clinical pharmacology and therapeutic applications in hypertension and benign prostatic hyperplasia. *Drugs* 1995;49(2):295-320.
- Sever PS. Alpha 1-blockers in hypertension. *Curr Med Res Opin* 1999;15(2):95-103.
- Papadakis JA, Ganotakis ES, Jagroop IA, Mikhailidis DP, Winder AF. Effect of hypertension and its treatment on lipid, lipoprotein(a), fibrinogen, and bilirubin levels in patients referred for dyslipidemia. *Am J Hypertens* 1999;12(7):673-81.
- Kjeldsen SE, Neubig RR, Weder AB, Zweifler AJ. The hypertension-coronary heart disease dilemma: the catecholamine-blood platelet connection. *J Hypertens* 1989;7(11):851-60.
- Nyrop M, Zweifler AJ. Platelet aggregation in hypertension and the effects of antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1988;6(4):263-9.
- Dilek S, Üre ÜB, Serez KM, Ger S, Uzunoğlu S, Tamay Ş, et al. [The effects of doxazosin on platelet aggregation]. *Haseki Tıp Bülteni* 2001;39(4):281-4.
- Alarayed NA, Graham BR, Prichard BN, Smith CC. The potentiation of adrenaline-induced in vitro platelet aggregation by ADP, collagen and serotonin and its inhibition by naftopidil and doxazosin in normal human subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39(4):369-74.
- Learmonth JR. A contribution to the neurophysiology of the urinary bladder in man. *Brain* 1931;54(2):147-76.
- Boreham PF, Braithwaite P, Milewski P, Pearson H. Alpha-adrenergic blockers in prostaticism. *Br J Surg* 1977;64(10):756-7.
- Gerstenberg T, Blaabjerg J, Nielsen ML, Clausen S. Phenoxybenzamine reduces bladder outlet obstruction in benign prostatic hyperplasia. A urodynamic investigation. *Invest Urol* 1980;18(1):29-31.
- Furuya S, Kumamoto Y, Yokoyama E, Tsukamoto T, Izumi T, Abiko Y. Alpha-adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1982;128(4):836-9.
- Gosling JA. The distribution of noradrenergic nerves in the human lower urinary tract. *Clin Sci (Lond)* 1986;70(Suppl 14):3s-6s.
- Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1976;48(4):255-63.
- Janknegt RA, Chapple CR. Efficacy and safety of the alpha-1 blocker doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Analysis of 5 studies. *Doxazosin Study Groups. Eur Urol* 1993;24(3):319-26.
- Fawzy A, Braun K, Lewis GP, Gaffney M, Ice K, Dias N. Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: a multicenter study. *J Urol* 1995;154(1):105-9.
- Fawzy A, Braun K, Lewis GP, Gaffney M, Ice K, Dias N. Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: a multicenter study. *J Urol* 1995;154(1):105-9.
- Steers WD, Kirby RS. Clinical ease of using doxazosin in BPH patients with and without hypertension. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8(2):152-7.
- Andersen P, Seljeflot I, Herzog A, Arnesen H, Hjermann I, Holme I. Effects of doxazosin and atenolol on atherothrombotic risk profile in hypertensive middle-aged men. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31(5):677-83.
- Jagroop IA, Mikhailidis DP. Doxazosin, an alpha1-adrenoceptor antagonist, inhibits serotonin-induced shape change in human platelets. *J Hum Hypertens* 2001;15(3):203-7.
- Pool JL. Effects of doxazosin on coronary heart disease risk factors in the hypertensive patient. *Br J Clin Pract Suppl* 1994;74:8-12.
- Ikeda T, Nonaka Y, Goto A, Ishii M. Effects of prazosin on platelet aggregation and plasma beta-thromboglobulin in essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37(6):601-5.
- De Clerck F, Xhonneux B, de Chaffoy de Courcelles D. Functional expression of the amplification reaction between serotonin and epinephrine on platelets. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;11(Suppl 1):S1-5.
- Vanags DM, Rodgers SE, Duncan EM, Lloyd JV, Bochner F. Potentiation of ADP-induced aggregation in human platelet-rich plasma by 5-hydroxytryptamine and adrenaline. *Br J Pharmacol* 1992;106(4):917-23.
- Born GV, Kratzer MA. Source and concentration of extracellular adenosine triphosphate during haemostasis in rats, rabbits and man. *J Physiol* 1984;354:419-29.
- Wagner WR, Hubbell JA. ADP receptor antagonists and converting enzyme systems reduce platelet deposition onto collagen. *Thromb Haemost* 1992;67(4):461-7.
- Chesebro JH, Webster MW, Zoldhelyi P, Roche PC, Badimon L, Badimon JJ. Antithrombotic therapy and progression of coronary artery disease. Antiplatelet versus antithrombins. *Circulation* 1992;86(6 Suppl): III100-10.