



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ALFA 1 ANTAGONİSTLERİN RAT KALP DOKUSUNDAKİ
OKSİDATİF SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ**

Hazırlayan
Kürşat SAĞIROĞLU

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Danışman
Prof.Dr. Hüseyin ÖZYURT

TOKAT – 2015



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ALFA 1 ANTAGONİSTLERİN RAT KALP DOKUSUNDAKİ OKSİDATİF SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Hazırlayan
Kürşat SAĞIROĞLU

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Danışman
Prof.Dr. Hüseyin ÖZYURT

Jüri Üyeleri
Prof. Dr. Şemsettin ŞAHİN
Doç. Dr. Köksal DEVECİ
Yrd. Doç. Dr. Osman ŞALIŞ
Yrd. Doç. Dr. Ali OKUYUCU

TOKAT – 2015

ALFA 1 ANTAGONİSTLERİN RAT KALP DOKUSUNDAKİ OKSİDATİF SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Tezin Kabul Ediliş Tarihi: / /

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)	İmzası
Başkan: Prof.Dr. Şemsettin ŞAHİN
Üye : Prof.Dr. Hüseyin ÖZYURT
Üye : Prof.Dr. Hüseyin ÖZYURT
Üye : Prof.Dr. Hüseyin ÖZYURT
Üye : Prof.Dr. Hüseyin ÖZYURT

Bu tez, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Yönetim Kurulunun/...../..... tarih ve sayılı oturumunda belirlenen jüri tarafından kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü: Doç.Dr. Hacı Ömer ATEŞ

Mühür
İmza

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Bu belge ile, bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğunu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

15.09.2015

Kürşat Sağıroğlu

TEŞEKKÜR

Bu tezin fikri alt yapısının oluşturulmasında, planlanmasında sonuçların yorumlanması ve değerlendirmesinde bana yardımını esirgemeyen başta tez danışmanım Prof.Dr. Hüseyin ÖZYURT olmak üzere Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Şemsettin ŞAHİN ve Yrd. Doç.Dr. Ali AKBAŞ ve Yrd. Doç. Dr. İlknur BÜTÜN'e, istatistik konusunda yardımına başvurduğum Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Yalçın Önder'e, deneyler aşamasında beraber çalıştığım Uzm. Dr. Mehmet ŞAHİN, Arş. Gör. Dr. Yasemin HANOĞLU ve Arş. Gör. Emine SAV'a özellikle tezimin yazımında ve düzenlenmesinde emeğini ve desteğini benden hiç esirgemeyen bana vaktini ayıran Öğr. Gör. Dr. İsmail BENLİ'ye çok teşekkür ederim. Ayrıca tezimin oluşum aşamasında bana her türlü destek olan çok kıymetli eşime teşekkürü bir borç bilirim.

Kürşat SAĞIROĞLU

Eylül 2015

ÖZET

ALFA 1 ANTAGONİSTLERİN RAT KALP DOKUSUNDAKİ OKSİDATİF SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatın stromal ve epiteliyal komponentlerinde meydana gelen ilerleyici sürecin adıdır. BPH tedavisinde hastaların tercihi ilaç tedavisidir. Bunun sebebi daha etkili seçeneklerin varlığının bilinmesi ve ameliyatın idrar kaçırma, ereksiyon ve ejakülasyon bozukluğu gibi ardıl sorunlarıdır. Prostatik stromadaki düz adalelerin gevşetilmesine yönelik olarak alfa reseptör blokerler kullanılmaktadır. Alfa 1 adrenerjik reseptörler alt üriner sistem, kalp, karaciğer, vasküler ve oküler düz kaslarda mevcuttur. Yapılmış çalışmalarda BPH tedavisinde kullanılan alfa blokerlerin koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliğinde mümkün olduğunca tek başına kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir.

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada alfa 1 antagonistlerin rat kalp dokusundaki oksidatif sistem üzerine etkileri incelenmiş olup bu amaçla kalp dokusunda SOD, MDA, GSH-Px ve NO seviyeleri araştırılmış olup literatürde alfa 1 antagonistlerin kalp dokusu üzerine oksidatif etkisini inceleyen çok sınırlı sayıda çalışmaya rastladık.

Çalışmamızda SOD, MDA ve GSH-Px seviyelerinde kontrol grubu ile Terazosin, Doxazosin, Alfuzosin, Tamsulosin grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. NO seviyesinde Tamsulosin grubu ile kontrol grubu ile arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,004$). Ayrıca Tamsulosin grubu ile Terazosin grubu arasında da anlamlı bir fark bulundu ($p=0,032$). Buradan hareketle şunu söyleyebiliriz; Tamsulosin grubu, kontrol grubu ve Terazosin grubuna göre NO seviyesini anlamlı

derecede artırmıştır. Tamsulosin'in, diğer alfa antagonistlere oranla nitrik oksit seviyesini anlamlı derecede artırması neticesinde artan nitrik oksidin kalp kası hücrelerinde gevşetici rol oynaması ve dolayısı ile damarları genişletici etkisi nedeniyle kalp dokusu üzerinde daha az yan etki meydana getireceği değerlendirilmektedir.

Anahtar kelimeler: Alfa 1 Antagonist, BPH, SOD, MDA, GSH-Px.

ABSTRACT

EFFECTS OF ALPHA 1 ANTAGONISTS ON OXIDATIVE SYSTEM OF RAT HEART TISSUE

Benign prostatic hyperplasia (BPH), is a progressive process occurring in the stromal and epithelial components of the prostate. Primary expectation of the patients with BPH is medical treatment. This is because of the well-known effective treatment alternatives and the complications of the operation such as, urine incontinence, erection, ejaculation. Alpha receptor blocking agents are used for relaxation of the smooth muscles in the prostatic stroma. Alpha 1 adrenergic receptors are present in lower urinary system, heart, liver, vascular and ocular smooth muscles. It is suggested that alpha blocking agents should not be used alone in the treatment of coronary heart disease and heart failure as soon as possible.

Our aim was to investigate the effects of alpha 1 antagonists on oxidative system of rat heart tissue. SOD, MDA, GSH-Px and NO levels were evaluated. Studies about the effects of the alpha blocking agents on heart tissue's oxidative system are limited.

There was not a significant difference between Terazosin, Doxazosin, Alfuzosin, Tamsulosin groups in means of SOD, MDA and GSH-Px levels. NO levels were significantly different between Tamsulosin group and the control group ($p=0,004$). In addition, Tamsulosin group and Terazosin group were also significantly different ($p=0,032$). According to these results we can say that Tamsulosin group had higher NO levels than control and Terazosin group. Tamsulosin's enhancer effect on

NO levels leads to relaxation of the heart muscle and vascular relaxation, and so fewer side effects than other alpha antagonists.

Key Words: Alpha 1 Antagonist, BPH, SOD, MDA, GSH-Px.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ETİK SÖZLEŞME	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1.ALFA BLOKERLER	4
2.1.1 Fenoksibenzamin	6
2.1.2 Prazosin	7
2.1.3 Terazosin	7
2.1.3.1 Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi	8
2.1.4 Doksazosin	9
2.1.5 Tamsulosin	10
2.1.6. Alfuzosin	10
2.1.7.Alfa Blokerler Arasındaki Farklar	11

	<u>Sayfa</u>
2.2. KALP	12
2.2.1. Kalp Anatomisi	12
2.2.2. Kalp Histolojisi ve Embriyolojisi	14
2.2.3. Kalp Fizyolojisi	16
2.3.OKSİDATİF STRES VE SERBEST RADİKALLER	18
2.3.1.Antioksidan savunma sistemi	31
3. YÖNTEM	40
3.1. Biyokimyasal Analiz	40
3.1.1. Doku Protein Düzeyi Ölçümü	41
3.1.2. Doku Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesinin Ölçülmesi	42
3.1.3. Doku Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Aktivitesinin Ölçümü	44
3.1.4. Doku Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Ölçümü	45
3.1.5. Doku Protein Karbonil (PC) Düzeylerinin Ölçümü	46
3.1.6. Doku Nitrik Oksit (NO) Düzeylerinin Ölçümü	47
4.BULGULAR VE YORUMLAR	50
5.SONUÇ VE ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR	64
ÖZGEÇMİŞ	78

TABLULAR LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Sık Karşılaşılan Radikaller	22
Tablo 2.2. Organizmada bulunan antioksidan elemanları	32
Tablo 4.1. Grupların Frekans Dağılımları	51
Tablo 4.2. Grupların nicel değişkenler yönünden karşılaştırılması	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Serbest radikallerin zararlı etkileri	25

KISALTMALAR LİSTESİ

BPH:	Benign prostat hiperplazisi
EAU:	European Association of Urology
AUA:	American Urological Association
IR:	Orta salınlı
SR:	Yavaş salınlı
ALLHAT:	Antihypertensive Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
GITS:	Gastrointestinal terapotik sistem
AÜSS:	Alt üriner sistem semptomları
SA:	Sino-atriyal
AV:	Atriyo-ventriküler
NAD:	Nikotinamid Adenin Dinükleotit
MPO:	Myeloperoksidaz
HOCl:	Hipoklorik Asit
NO:	Nitrik Oksit
TBA:	Tiobarbiturik asit
MDA:	Malondialdehit
PC:	Protein karbonil
GSH:	Glutasyon
SOD:	Süperoksit dismutaz
GSSG-R:	Glutasyon redüktaz
CAT:	Katalaz
GSH-Px:	Glutasyon peroksidaz

GST:	Glutasyon-S-Trasferaz
nNOS:	Nöronal nitrik oksit sentaz
ROT:	Reaktif oksijen türleri
LPS:	Lipopolisakkarit

1. GİRİŞ

Stromal ve glandüler nodüler hiperplazi olarak adlandırılan Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), 40 yaş ve üzeri erkeklerin üriner sisteminde taş hastalıkları ve enfeksiyonlar ile birlikte en fazla görülen üç rahatsızlıktan biridir (Özkeçeli, Satar, & Anafarta, 1998).

Benign prostat hiperplazisi'ne bağlı alt üriner sistem belirtileri ileri yaşlardaki erkeklerde görülen yaygın bir ürolojik sorundur. Benign prostat hiperplazisi, hareketli ve duruk unsurlar, mesane çıkım tıkanıklığına ve alt üriner sistem belirtilerine sebep olurlar. Günümüzde, benign prostat hiperplazisi için ilaç ve ameliyat olmak üzere iki temel tedavi metodu vardır. Alfa blokerler ve 5-redüktaz inhibitörü ilaçlar, ilaç tedavide en fazla tercih edilen ilaçlardır. Alfa adrenoseptör blokerleri alt üriner sistem belirtileri'nin giderilmesinde önemli bir alternatiftir. Bu ilaçlar sempatik alfa 1 adrenoseptör uyarısını baskılayarak prostat ve üriner sistemdeki düz kas gerginliğini azaltır ve neticede mesane çıkışı gevşer ve idrar akım hızı iyileşmeye başlar. İleri yaş hastalığı olarak kabul edilen BPH'nın 40 yaş öncesi oldukça az olduğu bildirilirken 50-55 yaş arası görülme oranının %30-40 ve 80 yaş üzeri görülme sıklığının ise %80-90 arasında değiştiği ifade edilmektedir (C. Roehrborn & McConnell, 2002).

50-80 yaş erkek grubunda Diyabet, Kroner Arter Hastalığı, Yüksek tansiyon gibi sistemsel hastalıklarda BPH ye genelde eşlik etmektedir. BPH tedavisinde kesin iyileştirme ancak ameliyat ile sağlanmakla birlikte, hastalara eşlik edebilen diğer sistemsel hastalıkları, ameliyatın yapılmasının getirebileceği mali yükler gibi birçok etmenden dolayı modern tıp BPH tedavisinde seçenek olarak ilaç tedavi yöntemlerine de yönelmiştir. İlaç tedavi yöntemleri içerisinde prostat hacminin azaltılmasına yönelik

verilen 5-alfa redüktaz inhibitörleri ile periüretal bölge ve prostat kılıfında bulunan düz kas yapısının azaltılması ve buna bağlı olarak belirtilerin giderilmesinin hedeflendiği alfa blokör kullanımı yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda, 1990' lardan itibaren BPH' da ameliyatlar giderek azalmakta ve özellikle alfa blokerler olmak üzere ilaç tedavisinin yeri giderek artmaktadır (Lukacs, 1999). Günümüzde alfa bloker tedavisi, benign prostat hiperplazisi (BPH)'nin temel ilaç tedavisi olmuştur. Yalnız olarak veya birleşik tedavide kullanımı ile yaygınlığı gün geçtikçe artmaktadır (C. Roehrborn, McConnell, & Barry, 2003). Ayrıca alfa bloker tedavileri bu hamleyi kısa sayılabilecek bir zamanda yapmıştır. Spesifik alfa blokör ajanlar olan alfuzosin, tamsulosin, doksazosin ve terazosin içerisinde hangilerinin tedavi etkinliği ve yan etki yelpazesi açısından diğerlerine göre daha yararlı olduğu hala tartışma nedenidir.

Prostat kılıfında, mesane boynunda ve periüretal bölgedeki düz kaslarda alfa reseptörlerin olduğu bilinmektedir. Alfa reseptörler temelde noradrenalinin gözetimindeki düz kas kasılmasından mesuldürler. Alfa blokörler, noradrenalin ile yarışarak bu yapının alfa 1 reseptörlerle birleşmesini ve dolayısı ile düz kas kasılmasını önlemektedirler. Prostat büyümesine bağlı olarak söz konusu bu alfa reseptörlerin uyarılması sonucu prostat kılıfı, mesane boynu ve periüretal bölgede bulunan düz kaslarda kasılma meydana geldiği ve devimsel engellemeye neden olduğu araştırmacılar tarafından bilimsel yapıtlarda farklı çalışmalarda gösterilmiştir (Caine, 1990). Bununla ilgili ilk denemeler 1975 yılında Caine tarafından başlatılmış olup bu araştırmacı yaptığı denemelerde prostat kılıfında alfa reseptörlerin alfa agonistlerle uyarıldığını ve alfa antagonist verilmesiyle de bu kasılmaların (kontraksiyonların) önlendiğini belirtmiştir (Caine, 1990). Alfa blokörlerin BPH tedavisindeki kullanım alanı tedavi yöntemi yıllar

içerisinde daha iyi ortaya konulmuş ve hangi hastaların daha çok fayda göreceği belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ALFA BLOKERLER

Alfa blokerler arasında küçük farklar olsa da genelde aynı yan etki çeşitliliğine sahiptirler ve ortostatik hipotansiyon, yorgunluk hissi, baş ağrısı, güç kaybı, burun tıkanıklığı ve retrograd ejakülasyona neden olabilirler (Djavan & Marberger, 1999). Hem European Association of Urology (EAU), hem de American Urological Association (AUA) rehberinde alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin, eşit etki ve benzer yan etki yelpazesi ile BPH tedavisinde önerilmişlerdir. Ek olarak, AUA rehberinde hipertansif ve kalp riski olan hastalarda, doksazosin tedavisi ile konjestif kalp hastalığı sıklığında artış olduğu belirtilmiş olup bu hasta grubunda dikkatli olunması önerilmiştir.

EAU rehberinde genel olarak alfa blokerler ile bulgu sayılarında %30-40, idrar akış hızında %16-25 iyileşme sağladığı bildirilmiştir (Djavan & Marberger, 1999).

Benign prostat hiperplazisi (BPH), erkeklerde görülme sıklığı yaşla birlikte artan yaygın bir rahatsızlıktır. BPH' nin ilaç tedavisinde alfa 1-adrenerjik-reseptör antagonistleri (α -blokerler) prostatta sempatik tonusu ve alt üriner sistem bulgularını (AÜSS) azalttığı için birinci basamak tedavide kullanılmaktadır.

İlk kez Caine (Caine, Raz, & Zeigler, 1975), BPH'li hastaların belirtili tedavisinde α -blokerleri denemiş ve bu ilaçların mesane adalesi kasılmalarını bozmaksızın, mesane boynu ve prostatik üretra basınçlarını etkin şekilde düşürdüğünü ortaya koymuştur.

Alfa blokerler, genel olarak α -adrenerjik reseptör seçiciliklerine ve eleme sürelerine göre sınıflandırılırlar. Uzun zamanlı ilaç kullanımı ve hasta uyumu gerektiren

BPH tedavisinde 1990'lı yıllara kadar seçici olmayan ve kısa etkili ajanlar kullanılmıştır. 1990'lı yıllarda terazosin ve doksazosin gibi uzun etkili ve seçici ajanların klinik kullanıma girişi BPH tedavisinde yeni bir başlangıç olmuştur.

1. Seçici olmayan alfa adrenerjik blokörleri

*Fenoksibenzamin

*Fentolamin

*Nisergolin

*Timoksamin

2. Seçici alfa 1 adrenerjik reseptör blokörleri

*Prazosin

*Alfuzosin

*İndoramin

3. Seçici uzun etkili alfa 1 adrenerjik reseptör blokörleri

*Doksazosin

*Terazosin

*Tamsulosin (Yüksek selektif, alfa 1 A reseptör blokörü)

Adrenerjik reseptörler 7-transmembran G proteine bağlı reseptörler ailesinin bir parçasıdır (Langer, 1999). Moleküler biyolojik metodların yardımıyla adrenerjik reseptörler α -1, α -2 ve β adreno reseptörler olmak üzere 3 ayrı alt cinse ayrılır. α -1 adrenerjik reseptörlerin α -1a, α -1b ve α -1d olmak üzere 3 ayrı cinsinin olduğu belirtilmiştir (C R Chapple vd., 1989).

α -2 adrenerjik reseptörlerinde α -2a, α -2b ve α -2c olmak üzere 3 ayrı cinsi vardır. Epinefrin ve norepinefrin adrenerjik reseptörlere bağlanarak fosfolipaz C yi aktive ederler ve inositol trifosfat ve diaçilgliserol oluşumunu arttırlar. Böylece endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınması ve gen aktivasyonu sonucu düz kas kasılması ve kalp kasılma gücünü artıran etki elde edilir (D. Schwinn, 2001). Henüz damarsal ve kalp yapılarında α -1a adrenerjik reseptör alt türü tanımlanmış değildir. α -1b ve α -1d reseptörleri daha çok damarsal düz kaslarda ve kalp yapılarında bulunmaktadır (Ruffolo, Nichols, Stadel, & Hieble, 1991). Bu alıcılarda düz kas gerilimini arttırlar (Kenny vd., 1994). Dolayısı ile her iki almanın damar direnci kontrolünde rol aldıkları düşünülmektedir. α -2 adrenerjik reseptörler ise prostatik düz kaslarda α -1 reseptörlerin neden olduğu kasılmanın yaklaşık onda biri oranında zayıf bir kasılmaya neden olmaktadır.

2.1.1. Fenoksibenzamin

Fenoksibenzamin ilk kullanılan α -blokerdir. Fenoksibenzamin, aslında feokromositoma tedavisi için kullanılan, seçici olmayan bir α -blokerdir. Alfa-1 ve α 2 reseptörlerine karşı çekim gücü aynıdır. Seçici α 1 bloker olmamasına rağmen, bu ilacın kullanımına bağlı çok sık ve ciddi yan etkiler görülmüştür. Caine (Caine M, Perlberg S, 1978)'in fenoksibenzamin kullandığı 49 hastanın 11'inde halsizlik, başdönmesi, ejakülasyon bozukluğu, burun tıkanıklığı ve gözde uyum bozukluğu gözlemlenmiştir. Alfa bloker ajanların yan etkilerinin nedeni; kalpdamar ve beyne ait alandaki α almaçların engeline bağlıdır.

Ayrıca hücre kültürlerinde ve deneysel çalışmalarda, fenoksibenzaminin gen değişimine neden olan ve kanser yapıcı etkilerinin gösterilmesi, bu ilacın BPH'deki kullanımını durdurmuştur (Caine, 1986).

2.1.2. Prazosin

1970'lerde bulunan ilk α_1 reseptör blokleri Prazosin olup, BPH tedavisinde uzun zaman kullanılmıştır. Prazosin'in, α_2 reseptörlerini engelleyici etkisinin olmaması, yan etkinin azalmasını sağlamakla birlikte, tahriş edici belirtileri azaltmada fenoksibenzaminden daha az etkili olmasına neden olmuştur (Caine, 1990). Prazosini yine onun gibi kısa etki süreli günde en az iki kez alınması gereken İndoramin ve orta salınımlı(IR) Alfuzosin takip etmiştir. Daha sonraları yarı ömürlerinin daha uzun olması sebebiyle günde tek sefer kullanılabilen Terazosin, Doksazosin, Alfuzosin SR (yavaş salınımlı), BPH tedavisinde daha güvenli ve etkin kullanılmaya başlanmıştır (C. Roehrborn & McConnell, 2002).

2.1.3. Terazosin

Terazosin hidroklorür, bir kinazolin çıkarıcısıdır. Ortalama yarı ömrü 8-12 saattir. α_1 reseptör çekim gücü α_2 'ye göre 400 kat daha fazladır. T Alfa adrenerjik engelleme yapan diğer ajanlar gibi tedavinin ilk dozlarını takiben kan basıncında düşmeye, özellikle de postural hipotansiyon ve bayılmaya neden olabilir.

Terazosin başta antihipertansif olarak kullanılmakta iken; günümüzde BPH'nin belirtili tedavisi için uzun etkili bir α_1 -adrenoseptor blokleri olarak da kullanılmaktadır. Bağırsaklardan tamamen emilir ve proteinlere yüksek oranda bağlanır. Yararlanım

besinlerle değişmez. Yaklaşık %10' u idrarla, %20' u dışkı yoluyla değişmeden atılır. Kalan kısmı emilir ve %40'ı idrarla, %60'ı dışkı yoluyla atılır. Bbbrek fonksiyon bozukluğu olması ilacın atılımında önemli değildir (Di Silverio, 1992).

Terazosin klinik kullanıma girdiğinden beri en önemli kısıtlayıcı yan etkisi düşük tansiyon olarak bilinir. Normal hastalardaki etkisi de hep tartışılmıştır. Tedavi öncesi normol tansiyon veya yüksek tansiyon olmasına göre terazosinin kan basınçları üzerindeki etkisi incelenmiştir (Kirby, 1998). Genel olarak, normal tansiyonu olan hastalarda kan basıncında önemsiz sayılabilecek ölçüde bir düşüş gözlenmiştir. Fakat kontrolsüz yüksek tansiyonu bulunan hastalarda kan basıncını anlamlı bir şekilde düşürdüğu tespit edilmiştir. Bu da terazosine, genelde beraber de bulunabilen ve sürekli tedaviye ihtiyacı duyulan iki hastalık olan BPH ve yüksek tansiyonu aynı anda tedavi etmek gibi bir özellik de katmaktadır.

2.1.3.1. Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi

Terazosinin damar genişletici tansiyon düşürücü etkisi esas olarak alfa-1 adreseptörlerinin engeli ile oluşur. Terazosin ağız yoluyla alımını takiben kan basıncını 15 dakika içinde azar azar düşürür. Terazosin küçük ve büyük kan basıncını hem yatay hem de dik durumda düşürür. Bu etkisini en çok küçük kan basıncı üzerinde gösterir. Bu değişiklikler genelde refleks taşikardiye neden olmaz.

2.1.4. Doksazosin

Doksazosin mezilat, yapısal ve ilaçsal özellikleri açısından terazosine benzer. Yarılanma ömrü 22 saat olup, en uzun etkili seçici α_1 blokerdir. Alfa-1 reseptör çekim gücü α_2 'ye göre 100 kat daha fazladır. Doksazosinde bir kinolin sağlayıcısıdır. Uzun süreli çalışmalarda doksazosin' in etkin ve güvenilir olduğu, BPH hastalarının sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağladığı tespit edilmiştir (Lepor vd., 1997). Tansiyon düşürücü etkisinin terazosinden fazla olmasına karşın diğer yan etkilerinin alışılmış düzeyde kaldığı gösterilmiştir (R.A. & C.R., 1993).

Doksazosin, BPH hastalarında prostat epitelyal ve stromal hücre gelişimini transforming growth faktör- β (TGF- β)'yı etkileyerek ve almaçların azalmasına yol açarak etkiler ve hücre ölümüne neden olur. Fakat bu etkinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (Calò vd., 2006).

Antihypertensive Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial(ALLHAT) çalışmasında, doksazosin tarafında kombine kalpdamar olay (kardiyovasküler ölüm, non-fatal MI, kalp yetersizliği) riskinin klortalidona göre %25 fazla olduğu belirtilmiştir (The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2000).

Bu sebeple alfa blokerler koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliğinde mümkün olduğunca tek başına tercih edilmemelidir. Birleşik tedavilerde kullanılmaması yönünde çalışma yoktur. Alfa blokerler, diyabet hastalarında metabolik faktörler üzerine etkisiz veya olumlu etkileri dolayısı ile kalpdamar olumsuz deneyimlere rağmen kan basıncı

düzenleme sorunu olan diyabetli hastalarda ilk seçenekler arasında olmadan kullanılabilirler (Johnstone & Nesto, 2005).

2.1.5. Tamsulosin

Sülfonamid temelli uzun etkili yüksek seçici α -1 blokördür. Bu yapısı, subtiplere seçici olmayan, kinazolin türeticisi olan α -blokerlerden farklıdır. Subtip seçici α 1-adrenerjik reseptör antagonistidir. α 1A ve α 1D subtiplerine seçicidir. Bu özelliği sayesinde terazosin ve doksazosine göre daha düşük oranda damar genişletici yan etkilere sebep olur. Kan basıncı üzerine etkisi olmadığından düşük tansiyon, bayılma ve baş dönmesi gibi yan etkileri çok düşük oranda görülür. Serum yarı ömrü 13-22 saattir. Bu yüzden günde bir olarak alınabilirler. Serum proteinlerine %99 oranında bağlanır. En sık görülen yan etkisi retrograd ejakulasyondur ve yalancı ilaca göre %4,5-11 oranında görülür (Giuliano, 2006). Diğer yan etkileri başdönmesi, başağrısı ve mide bağırsak bozukluklardır (Taguchi, Saitoh, Sato, Asano, & Michel, 1997).

2.1.6. Alfuzosin

Kinazolin türevi olan Alfuzosin in α 1-adrenerjik reseptör subtiplerine seçiciliği yoktur (Andersson, Lepor, & Wyllie, 1997). α -1 çekim gücü α -2'ye göre 40 kat daha fazladır. Alfuzosin genellikle iyi tolere edilmekte ve düşük tansiyon başta olmak üzere diğer yan etkileri tedavinin bitirilmesini gerektirecek seviyeye gelmemektedir(Lukacs vd., 1996). Orta salınımlı (IR) ve yavaş salınımlı (SR) türleri mevcuttur. Ülkemizde IR türü kullanıma girmemiş, günde 3 kere 2,5 mg olarak kullanımı olmuştur. Fakat günde 3 kere ilaç kullanımı, kronik kullanımda hastalar için çok rahat olmadığından, SR şekli

üretildikten sonra bu şeklin kullanımından vazgeçilmiştir. Ağız yolu ile emilimi hızlıdır. Alfuzosin SR alındıktan yaklaşık üç saat sonra maksimum plazma derişimine ulaşır. Bu da alfuzosinin akut idrar retansiyonu gibi hızlı etkinlik istenen durumlarda kullanılabilirliğini arttıran bir özelliktir. Alfuzosin %90 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Serum yarı ömrü yaklaşık 8 saattir. Büyük oranda karaciğerden metabolize olur ve dışkı yoluyla atılır. Metabolitleri aktif değildir. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde güvenle kullanılabilir (Höfner & Jonas, 2002). Yapılmış geniş merkezli çalışmalarda, yaşam kalitesi değerlendirildiğinde alfuzosinin etkili ve güvenli olduğu görüşü vardır(Lukacs, Grange, Comet, & McCarthy, 2000).

2.1.7. Alfa Blokerler Arasındaki Farklar

Aradaki farklılık kalpdamar sistemi, santral sinir sistemi ve ejakulasyon üzerindeki etkilerinden kaynaklanmaktadır. Baş dönmesi görülme oranı terazosin ve standart doksazosin kullanımında %5-20, alfuzosin ve tamsulosin kullanımında %5, yalancı ilaç kullanımında %3-10 arasındadır. Ortostatik hipotansiyon görülme oranı alfuzosin, tamsulosin ve plasebo kullanımında %1 civarında iken terazosin ve standart doksazosin kullanımında %2-8 arasındadır. İlaç bırakılması açısından terazosin ve standart doksazosinin bırakılması yalancı ilaca göre anlamlı yüksektir, tamsulosin ve alfuzosinin bırakılması yalancı ilaç ile aynıdır (Christopher R Chapple, 2005). Tüm alfa blokerlerin retrograd ejakulasyon yapma oranı %6.2 civarındadır (C G Roehrborn, 1995). Tamsulosine bağlı ejakulasyon bozukluğu %30'a kadar bildirilmiştir (Lepor, 1998). Bu verilere göre standart doksazosin ve terazosinin kalp damar ve santral sinir sistemi yan etkileri diğerlerinden daha belirgindir ve doz eş değerlemesi gerektirirler. Alfuzosin ve tamsulosin için doz eş değerlemesi gerekli değildir. Ancak tamsulosinin

ejakulasyon bozukluğu yapıcı yan etkisi daha belirgindir. 1994 yılından beri raflarda olan doksazosin 2007 yılında yeni bir formu olan gastrointestinal terapotik sistem (GITS) ile kullanıma sunulmuştur. Bu türün özellikleri standart formül ile aynı etkinliği oluşturması, daha hızlı etkinliğin başlaması, dalgalanmasız ilaç salınımı sağlaması, yan etki oranının yalancı ilaç ile aynı olması ve eş değerleme ihtiyacı yokluğudur (Kirby, Andersen, Gratzke, Dahlstrand, & Høye, 2001).

Doksazosin GITS ve tamsulosinin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki ilacın etkinliğinin aynı bulunmasına karşın ejakulasyon bozukluğu oranı doksazosin GITS için %2.4 ve tamsulosin için %4.8 olarak bulunmuştur (Pompeo vd., 2006).

Sonuç olarak günümüz kaynakları tüm alfa blokerlerin benzeşen etkinliğe sahip olduğunu bildirmektedir. Hepsi genelde iyi kabul edilebilmelerine karşın tamsulosin, alfuzosin ve doksazosin GITS için doz ayarlamasına gerek yoktur. Doksazosin GITS ve alfuzosin, tamsulosine göre daha az ejakulasyon bozukluğu yapma avantajına sahiptir. Bir alfa bloker başarısız ise diğerleri de başarısız olacaktır. Seçici alfa bloker ilaçlar başlangıçta ciddi bir ilgi noktası olmasına karşın günümüzde bu konu ile ilgili çalışmalar azalmıştır. Çünkü bu ilaçlar maksimum idrar akımını artırmalarının yanında alt üriner sistem belirtilerin (AÜSS)'de kayda değer bir düzelmeye sebep olmamışlardır.

2.2. KALP

2.2.1. Kalp Anatomisi

Kalp, içinde oluşan elektrik iletimi sayesinde kasılarak, oksijen ve besin taşıyan kanı vücudun bütün doku ve organlarına pompalayan bir organdır.

Kalbin en büyük fonksiyonu; oksijenlenmiş kanı, arteriyal sisteme ve hücrelere pompalamak ve kirli kanı toplardamar sistem aracılığı ile toplayıp yeniden temizlemek ve oksijenlemek üzere akciğerlere göndermektir.

Dolaşım sisteminin merkez organı olan kalp, perikardium diye adlandırılan özel bir zarla sarılı olarak, mediastinum mediusda, iki akciğer arasında yer almaktadır. Ortalama bir insan kalbi tabanından tepesine kadar takriben 12 cm olup, transvers çapı 8-9 cm kadardır. Ortalama ağırlığı erkeklerde 300 gr kadınlarda ise 250 gr kadardır. Kalp ağırlığı vücut ağırlığı ile orantılı olup, vücut ağırlığının yaklaşık %0.40 ila %0.45'i kadardır (Arıncı & Elhan, 2006). Kalbin "apex cordis" denilen bir tepesi, "basis cordis" denilen bir tabanı vardır. Kalbin tepesi öne ve sola doğru, tabanı ise arkaya, sağa ve biraz da yukarı doğru uzanır (Aliev & Panfilov, 1996). İki tepe tarafında yer alan sağ ve sol karıncıklar (ventrikül), ikiside taban kısmında bulunan sağ ve sol kulakçıklar (atriyum) olmak üzere kalp dört ayrı boşluktan oluşmaktadır. Apex cordis ise ön, sol tarafa doğrudur ve ventriculus sinister'e aittir. Kalbin ön tarafa bakan yüzüne facies sternocostalis adı verilir ve bu yüzü, atrium dextrum ve her iki ventrikül oluşturur. Aşağı ve arka tarafa bakan yüzüne facies diaphragmatica (facies inferior) denir ve bu yüzün büyük kısmı ventriculus sinister olmak üzere ventriküller tarafından oluşturulur. Kalbin akciğerlere temas eden yüzlerine ise facies pulmonalis dexter ve facies pulmonalis sinister adı verilir. Facies pulmonalis dexter sağ atrium, facies pulmonalis sinister ise daha çok ventriculus sinister olmak üzere atrium sinistrum ve auricula sinistra tarafından meydana getirilir. Kalbin üst kenarını atriumlar (büyük ölçüde atrium sinistrum), alt kenarını ise her iki ventrikül meydana getirir. Sol kenar, facies sternocostalis ile facies pulmonalis sinistra arasındadır ve ventriculus sinister ile auricula sinister tarafından meydana getirilir (Arıncı & Elhan, 2006). Kulakçıklar kalbe

toplardamarlarla gelen kanı toplayıp, karıncıklara yollarlar. Kulakcıklar kanı sadece karıncıklara ulaştıracağından fazlaca bir dirençle karşılaşmazlar bundan dolayı duvar kalınlıkları incedir. Kulakcık ve karıncıklar bağ dokudan oluşmuş olan birer baz ile birbirlerinden tamamen ayrılmışlardır. Ancak sağ kulakcık sağ karıncığa, sol kulakcıkta sol karıncık ile üzerinde kapakları bulunan birer delik aracılığıyla birleşmişlerdir (Ulutaş, 1977). Sağdaki kulakcık ve karıncık triküspit kapak, soldaki kulakcık ve karıncığı ise mitral kapak ayırır. Kalbin sol karıncığının bitimi ile kalpten çıkan ve insanın en büyük atardamarı olan aort damarının başlangıcı arasında aort kapağı vardır. Benzer olarak pulmoner kapak, sağ karıncık ile pulmoner damar arasındadır. Sol karıncık kalın bir duvara sahip olup, yüksek basınçla kanı vücudun uzak bölgelerine pompalar. Sağ karıncık ise kanı düşük basınçla akciğerlere pompalar (Cumhur, 2001).

2.2.2. Kalp Histolojisi ve Embriyolojisi

Basit kalp ve damar sistemi embriyo'da üçüncü haftanın ortasında belirir ve kalp-damar sistem çalışmaya başlayan ilk sistemdir (Sadler, 2006). Endokard tüpleri olarak adlandırılan bir çift vasküler yapı, splanknoplörük mezodermin kardiyojenik yörüngesinde embriyonik hayatın 19. gününde gelişmeye başlar. İki adet olan vasküler yapılar, ince duvarlı endotel ya da endokard kalp tüplerini oluşturur. Bu iki endotel kalp tüpü 3. haftanın sonunda, toraks bölgesinde, orta çizgi boyunca bir araya gelir ve birleşerek tek bir primer endokard kalp tüpü oluşur. Uzayan kalp tüpünde 21. günde boğumlanmalar ve genişlemeler oluşur. Bunlar karıncık, kulakcık, turuncus arteriosus, bulbus kordis, ve sinus venozus'tur (Moore & Persaud, 2009; Şeftalioğlu, 1998).

Primer kalp tüpü başlangıçta endotelle döşelidir ve 22. günde kalın bir splanknoplörük mezoderm kitlesi ile sarılarak bundan iki yeni tabaka oluşur. Bu

tabakalar, kalp kası ve bir matriks tabakasıdır (kardiak jel). Splanchnoplemik mezodermin bu örtü tabakası miyoepikard ya da epimiyokard örtüsü olarak adlandırılır. Çünkü bu örtü, miyokard ve kardiak jelle beraber aynı zamanda, kalp duvarının dış tabakası olan, seröz epikardı (visceral perikardium) da yapar. Epikardium, splanchnoplemik mezodermden bağımsız olarak meydana gelen ve sinus venosus ya da septum transversum'dan kalbin yüzeyine göç eden mezotel hücreleri tarafından oluşturulur. Kalp tüpünün iç yüzünü döşeyen endotel örtüsü, endokardium'u yapar (Moore & Persaud, 2009; Şeftalioğlu, 1998).

Embriyo'nun oksijen ve besleyici madde gereksinimi diffüzyon ile yeteri kadar karşılanması mümkün olmadığı için, kalp 22-23. günlerde çalışmaya başlar. İlkel ventrikülün, iki ayrı ventriküle ayrılması, ventrikül tabanında kalbin apeksine yakın bir yerde, median musküler bir kabartı (septum interventriculare pars muscularis) oluşması ile meydana gelir (Sadler, 2006). 5. haftada, kalp bulbusu duvarındaki mezenşim hücrelerinin hızlı bir şekilde çoğalması bulbus kabartılarının oluşmasını sağlar. Buna benzer şekilde kabartılar truncus arteriosus'ta da meydana gelir ve bunlar bulbus kabartıları ile devam eder. Bulbus ve truncus kabartıları, krista nöralis mezenşiminden köken alır. Krista nöralis hücreleri, ilkel yutak ve yutak yoluyla kabartılara doğru göç ederler. Aynı süreçte bulbus ve truncus kabartılarında 180° dönme meydana gelir. Bulbus ve truncus katlantılarının bu şekilde dönmesi, ventrikülden akan kan nedeniyle olur. Kabartılar birleştiğinde burulmuş aorta ve koplmoner septum oluşur. Bu septum, kalp bulbus'u ve truncus arteriosus'u aorta ve truncus pulmonalis olmak üzere iki ana arter kanalına ayırır (Sadler, 2006).

Kalp içten dışa doğru endokardium, miyokardium ve epikardium olarak adlandırılan üç tabakadan oluşur. Ayrıca perikardium denilen torba şeklindeki kalbe yapışık olmayan bir zarla da dıştan sarılmıştır (Arıncı & Elhan, 2006).

Endokardium: Kalp boşluklarının iç yüzleri, kalp kapakçıkları, m. papillaris, chorda tendinea, m.pectinati ve trabecula carnea'ları örten ince bir zardır. Kan damarlarındaki intima tabakasının benzeridir.

Miyokardium: Kalp kası, birbiri içine girmiş oldukça karışık kas lifi bantlarından oluşur. Yapı olarak hem çizgili, hem de çizgisiz kas özelliğindedir. Kulakçık ve karıncıkları saran kaslar birbirinin devamı olmayıp aralarında kalp iskeleti bulunur ve böylece kulakçık ve karıncıklar ayrı ayrı çalışabilirler.

Epikardium: Kalbin en dış tabakası olup, kalbi saran seröz torbanın(perikardium serosum) visseral yaprağından (lamina visceralis) olmak üzere iki kısımdır. Lamina visceralis, lamina parietalis ile devam eder. Yassı epitelyum hücrelerinden oluşan seröz perikard yaprakları, seröz bir sıvı salgırlar ve bu sıvı, kalbin çalışırken visseral ve parietal yaprakların birbirleri ile olan sürtünmelerini azaltır (Arıncı & Elhan, 2006).

2.2.3. Kalp Fizyolojisi

Kalp, beyinden sonra en fazla oksijen ihtiyacı olan organdır. Kalbi besleyen damarlara koroner arter denir ve aortadan direkt çıkarlar. Kalp kası, kalbin içinde bulunan kandan direkt olarak yararlanamaz. Koroner arterlerle gelen kan, vena kordis vasıtasıyla sağ atriuma dökülür. Kalbin pompaladığı tüm kanın %5-10' u kalp duvarının beslenmesi amacıyla kullanılır. Sağ koroner ve sol koroner olmak üzere iki adet olan koroner arterler aortanın başlangıcından çıkarlar (Yıldırım, 1994).

Kalp kasını oluşturan kas tellerinin kollaterallerle ve özel bir biçimde ardı ardına birbirlerine bağlanmaları, diğer kas tellerinde bulunmayan üç boyutlu bir ağ sistemi oluşturur. Bunların birbirlerine bağlandıkları yerler, ışık mikroskopunda, Z bandlarından daha kalın diskler halinde görünürler ve interkalat diskler olarak adlandırılırlar. Bağlantı yerlerinden her biri, çoğunlukla, merdiven basamakları görünümünde olan birden çok disk içerirler. Bu bağlantı yerleri aynı zamanda uyarımlarında hücreden hücreye geçmelerini sağlarlar. Bağlantı yerlerine en belirgin olarak papiller kaslarda rastlanır (Sağlam M, 1993).

Kalp kası iskelet kası gibi çizgilidir. Kalp kasının tipik miyofibrilleri, iskelet kasındaki gibi aktin ve miyozin filamentleri içerir. Bunlar yan yana dizilmiştir ve kasılma sırasında birbirleri üzerinden kayarlar. Kalpte bulunan her miyofibril sarkoplazmik retikulum ile çevrilmiştir. Hücrede bir aksiyon potansiyeli oluştuğunda, T tübüleri vasıtasıyla sarkoplazmik retikulum'dan miyoplazma içine Ca^{+2} salgılanır. Böylece hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu artar ve bu da aktin-miyozin ilişkisini ve kontraksiyonunu başlatır.

Üst vena kava ile sağ kulakcık arasında sino-atriyal (SA) düğüm bulunur. Atriyo-ventriküler (AV) düğüm ise, interatriyal septumun sağ arka bölümünde yer alır. AV düğümü, normal şartlarda kulakcıklarla karıncıklar arasındaki tek iletim yoludur. SA düğümünde başlayan depolarizasyon kulakcıkların içinde ışınal olarak dağılarak, AV düğümünde tekrar bir araya gelirler. Kulakcık depolarizasyonu yaklaşık 0.1 saniye(sn) içinde tamamlanır. AV düğümünde iletim yavaş olduğu için uyarı ventriküllere yayılmadan önce 0.1 sn bir süre geçer (AV düğüm gecikmesi). Septumun tepesinden, depolarizasyon dalgası, hızlı iletim özelliği olan purkinje liflerinde

dağılarak karıncıkların her yerine 0.08-0.1 sn'de ulaşır (Barrett, Barman, Boitano, & Brooks, 2011).

2.3. OKSİDATİF STRES VE SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde paylaşılmamış bir elektron bulunduran ömürleri çok kısa ve kararsız bir yapı gösteren küçük tanelerdir. Organizmada yapım-yıkım sırasında sürekli oluşurlar, bundan başka radyasyon, ilaçlar ve zararlı kimyasallar gibi çeşitli dış etkenlerin etkisi sonucunda da ortaya çıkabilirler (Barry Halliwell & Gutteridge, 1999). Ayrıca radikal özelliği bulunmayan bir molekülden elektron kaybı sonrası dış yörüngesinde paylaşılmamış elektron kalması veya radikal özelliği taşımayan bir moleküle tek elektron aktarımı ile dış yörüngesinde ortaklanmamış elektron bulunduruyorsa, bu tür bir indirgenme tepkimesi de radikal oluşumuna sebep olabilir (McCord, 1993; Tekedereli, 2007).

Mitokondrial ve mikrozomal elektron transport zinciri, oksidan enzimler, otooksidasyon, prostoglandin yolağı endojen olarak serbest radikallerin oluşumuna yol açan metabolizmaya ait yollara örnektir (Chung, Kim, Shim, & Kim, 1999; B Halliwell, Gutteridge, & Cross, 1992).

Sebest Radikal Oluşumuna Neden Olan Dış Kaynaklar

- a) Radyasyon etkisi
- b) Alkol ve uyuşturucu kullanımı
- c) Çevresel etmenler (ksenobiyotikler, hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler, pestisitler, sigara dumanı, solventler, anestezi maddeler, aromatik hidrokarbonlar gibi).

d) Stres Oluşumu: Streste katekolamin düzeyi artar, katekolaminlerin oksitlenmesi ise serbest radikal nedenidir (Akkuş, 1995b).

Serbest Radikal Oluşumuna Neden Olan İç Kaynaklar

a) Mitokondriyal elektron taşıma zinciri: Mitokondride elektron taşınımı sırasında serbest oksijen radikalleri oluşabilmektedir. Ubikinon-sitokrom b bölgesi radikal oluşumunda en etkin bölgedir (Moslen, 1994; Seven & Candan, 1995).

b) Oksidatif hasar yapan türler (reaktif oksijen türleri, nitrojen ve klorin türleri); metabolizma ürünleri, fizyolojik aracı ve sinyal molekülleri olarak ortaya çıkabilirler (McCormick vd., 2000).

c) Geçiş metal iyonları: Cu^{+2} , Fe^{+3} , Mn^{+2} , Mo^{+3} gibi bazı geçiş metallerinin de serbest radikal oluşumunda önemli etkisi vardır (Barry Halliwell & Gutteridge, 1990).

d) Enzimler ve Proteinler: Bazı enzim ve proteinlerde kataliz vasfında döngüleri sırasında serbest oksijen radikalleri oluşturabilirler. Bu enzimlerden biri ksantin oksidaz olup, normalde Nikotinamid Adenin Dinükleotit (NAD) bağımlı dehidrogenaz olarak etki eder ve herhangi bir radikal oluşumuna neden değildir. Fakat, organizma içinde oluşturulan iskemi, enzimin dehidrogenaz formundan oksidaz formuna dönüşümüne ve süperoksit radikalinin oluşumuna sebeptir. Benzer şekilde dihidroorotat dehidrogenaz, flavoprotein dehidrogenaz, aminoasid oksidaz ve triptofan dioksigenaz gibi enzimler de radikal kaynağıdır (Ames, Shigenaga, & Hagen, 1993).

e) Küçük moleküllerin otooksidasyonu: Çözünabilir özelliği olan ve nötral sıvı ortamında oksido-redüksiyon reaksiyonlarına girebilen küçük moleküller serbest radikal kaynağıdır. Örneğin; tiyoller, hidrokinonlar, katekolaminler, flavinler, flavoproteinler, tetrahidropridinler ve antibiyotikler (Ames vd., 1993).

f) Plazma membranı: Plazma membranındaki siklooksigenaz ve lipooksigenaz enzim sistemlerinin katalize ettiği araşıdonik asit yükseltgenmesi sonucunda serbest radikaller meydana gelir. Fagositik hücrelerin uyarılması, zar siklooksigenaz, fosfolipaz ve protein kinaz enzimlerinin aktivasyonu plazma membranından araşıdonik asit salınımına yol açar. Araşıdonik asit metabolizması reaktif oksijen radikallerinin üretildiği önemli bir kesişme noktasıdır. Serbest radikallerle prostaglandin metabolizması yakından alakalıdır. Reaktif oksijen metabolitleri fosfolipaz aktivasyonu yolu ile prostaglandin E₂, F₂, 6-keto PGI₂ ve TxB sentezini yapar. Ayrıca PGE ve PGI₂' nin adenilat siklazı aktive ederek cAMP sentezini artırdığı ve benzer etkinin süperoksit radikali tarafından da gerçekleştirildiği bilinmektedir (Kadiiska vd., 2005).

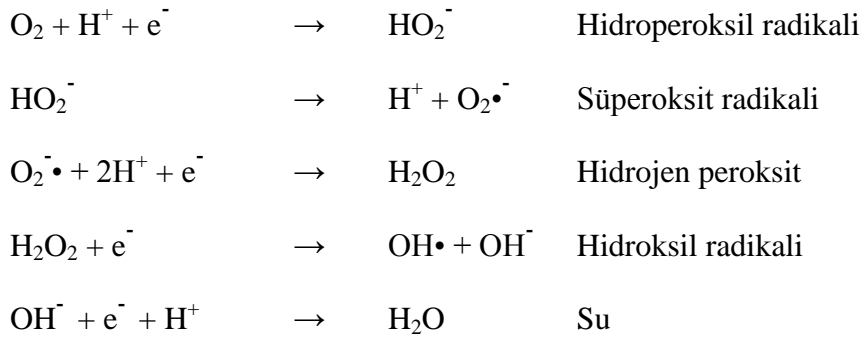
g) Aktive olmuş fagositler: Fagositoz sırasında hücrede büyük ölçüde serbest radikal meydana gelir. Aktifleşmiş fagositler bakterileri öldürmek için hidrojen peroksit veya hipoklorik asit meydana gelir. Bu işlem süperoksit myeloperoksidaz sisteminin bağımlı çalışması ile oluşur. Nötrofillerde süperoksit üretimi NADPH oksidaz yolu ile olur ve burada da oksijen radikalleri meydana gelir (Akkuş, 1995b; Gutteridge, 1995).

h) Oksijen molekülü: Aerobik organizmalar için O₂ temel bir moleküldür. Aynı zamanda O₂ oksidan bir ajandır. Normal koşullar altında moleküler oksijenin çoğu sitokrom sistemi gibi hücre içi sistemler içinde dörtdeğerli redüksiyona uğramaktadır. Bununla birlikte %1-2 oranında bu yoldan taşan oksijenin biyolojik yapılarda tek değerli redüksiyonu sonucu serbest oksijen radikalleri olarak adlandırılan birçok reaktif ürün ortaya çıkar. Aerobik organizmalarda radikaller daha çok oksijen radikalleri şeklinde bulunmaktadır (Sullivan, Luong, Carper, Barnes, & Mandell, 1995).

Serbest radikaller etrafındaki moleküllerle etkileşime girerek elektron almaya çalışırlar ve kararlı hale ulaşmak isterler. Oluşan radikallerin çok önemli bir bölümü

oksijen kaynaklıdır. Oksijen dışında karbon, kükürt ve azot merkezli radikallerden oluşmaktadır. Sık karşılaşılan radikal türleri Tablo 2.1’de gösterilmiştir (Öğüt & Atay, 2012).

Bir elektron alarak oksijenin indirgenmesi ile süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), iki elektron alarak indirgenmesi sonucunda hidrojen peroksit (H_2O_2), üçüncü elektron eklenmesi sonucunda yüksek derecede reaktif olan hidroksil radikali (OH^{\cdot}), dördüncü elektron ilavesi sonucunda ise su (H_2O) oluşmaktadır (Barry Halliwell & Gutteridge, 1999).



Süperoksit radikali mitokondriyal elektron taşınım zinciri sırasında O_2 ’nin otooksidasyonu neticesi oluşur. Süperoksit radikali O_2 varlığında ksantin oksidaz’ın ksantini veya hipoksantini indirgemesiyle, NADPH’nin NADPH oksidaz ile oksidasyonu, mitokondriyal elektron taşınım sistemi ile $NADH_2$ ve $FADH_2$ ’nin NAD ve FAD’ye dönüşümü esnasında, O_2 ’nin iyonize radyasyonla, sit p450 ile ve arginin veya tetrahydrobiopterin eksikliğinde nitrik oksit sentazla indirgenmesiyle oluşur (Fridovich, 1999; Gilbert, 2000).

Süperoksit radikali oluştuğu yerden fazla uzağa gidemez. Süperoksit, bir serbest radikal olmakla birlikte kendisi direkt olarak fazla hasar vermez asıl önemli olan, H_2O_2 kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır (Memişoğulları, 2005).

Tablo 2.1. Sık Karşılaşılan Radikaller

Serbest Radikal	Formül	Neden Olduğu Hasar
Süperoksit	$\cdot\text{O-O}\cdot$	Fe^{2+} ve Cu^+ iyonlarını geri kazanma yoluyla Haber-Weiss reaksiyonunu katalizleme, hidrojen peroksit veya peroksinitrit oluşumu
Hidrojen peroksit	HO-OH	Hidroksil radikali oluşumu, enzim inaktivasyonu, biyomoleküllerin oksidasyonu
Hidroksil radikali	$\text{OH}\cdot$	Hidrojen çıkarılması, serbest radikallerin ve lipid peroksitlerin üretimi, tiyol oksidasyonu
Oksijen	$\text{O}=\text{O}$	Çifte bağlarla reaksiyon, peroksitlerin oluşumu, aminoasitlerin ve nükleotitlerin oluşumu
Nitrik oksit	$\cdot\text{N}=\text{O}$	Peroksinitrit oluşumu, diğer radikallerle reaksiyon
Peroksinitrit	$\text{O}=\text{N}-\text{O}-\text{O}\cdot$	Hidroksil radikali oluşumu, tiyollerin ve aromatik grupların oksidasyonu, ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaza dönüşümü, biyomoleküllerin oksidasyonu
Hipoklorit	$\text{ClO}\cdot$	Amino ve kükürt içeren grupların oksidasyonu, klorin oluşması
Radikal	$\text{R}\cdot$	Hidrojen çıkarılması, radikallerin oluşumu; lipidlerin ve diğer biyomoleküllerin bozunması
Hidroperoksit	$\text{R}-\text{O}-\text{OH}$	Biyomoleküllerin oksidasyonu, biyolojik membranların bozulması
Bakır ve demir iyonları	$\text{Cu}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$	Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonlarıyla hidroksil radikali oluşumu

Genellikle süperoksit hücre mitokondrisinde elektron taşıma zincirinde üretilir. Mitokondriyal süperoksit, kompleks 1 ve 3 kaynaklı olup hızla organel membranını geçerek stozole geçer ve çeşitli hastalıkların fizyopatolojisinde rol alır (Kovacic, Pozos, Somanathan, Shangari, & O'Brien, 2005; Muller, Liu, & Van Remmen, 2004).

Süperoksit dioksijen indirgenme, canlı ve cansız sistemde en sık karşılaşılan ara üründür. Süperoksidin fazla üretimi ya da enzimatik korumanın azalması, büyümenin yavaşlaması, mutagenез ve hücre ölümü ile neticelenir.

Hidroksil radikali yarı ömrü kısa, kimyasal ve biyolojik sistemlerde oluşturulan oldukça güçlü bir serbest radikaldir. Metabolizmada kuvvetli hasar oluşturur. Canlılarda iki mekanizma ile oluşabilir (Gutteridge, 1995; B Halliwell & Gutteridge, 1990; La Casa, Villegas, Alarcón De La Lastra, Motilva, & Martín Calero, 2000).

→ Dokular γ radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından soğurulmakta ve radyasyon, oksijen ile hidrojen arasında kovalent bağa neden olmaktadır. UV ışığına maruz kalması ile de hidroksil radikali oluşabilmektedir (Akkuş, 1995b; Scandalios, 2002).

→ Hidrojen peroksitin eksik indirgenmesiyle hidroksil yapımı, vücutta bu radikalin en önemli kaynağıdır. Hidrojen peroksitin iki elektron ile indirgenmesinden su oluşurken, tek elektron ile indirgenmesi hidroksil oluşumuna neden olur. Bu tür indirgenme Fe, Cu gibi metal iyonları tarafından tezleştirilir. Askorbik asit, süperoksit gibi bileşiklerin de bulunduğu ortamda oksitlenen metal iyonu tekrar indirgendiğinden hidrojenperoksitten hidroksil yapımı süreklileşir. Ayrıca demirin katalizlediği Haber-Weiss reaksiyonuyla da OH oluşur (Chen & Schopfer, 1999).

Biyolojik sistemlerin tanıdığı en reaktif tür olan OH^{*} su dahil ortamda rastladığı her biyomolekülle reaksiyona girer. Hidroksil radikalının tepkimeleri başlıca;

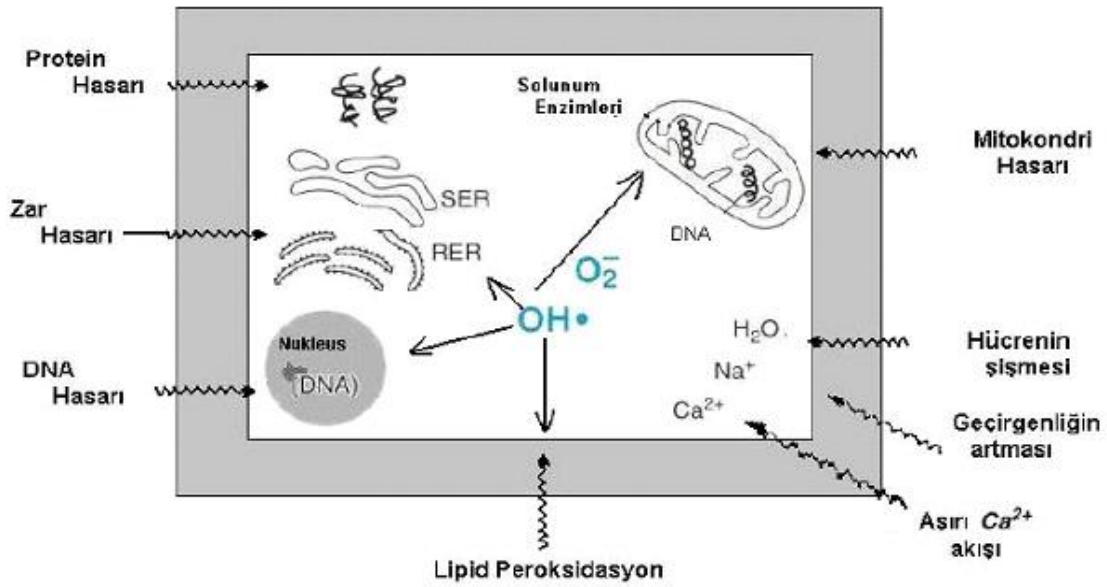
→ Elektron transfer reaksiyonları,

→ Proton çıkarma reaksiyonları,

→ Katılma reaksiyonları (protein ve lipitler arası çapraz bağlar oluşturarak) şeklindedir.

Bütün bu reaksiyonlar, hidroksilin paylaşılmamış elektron içeren dış yörüngesine elektron alma ilgisinden kaynaklanır. Katılma tepkimeleri, özellikle elektronca zengin moleküllerle (pürin ve pirimidin bazları, aromatik amino asitler gibi) meydana gelir. Hidroksil radikalının organik moleküllerden hidrojen atomu alarak suya indirgendiği reaksiyon, hidrojen çıkarma reaksiyon olarak bilinir. Hidroksil radikali ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, lipit peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur. Her türlü biyolojik molekül hidroksil radikalının bir amacı ise de özellikle elektronca zengin bileşikler asıl amaçtır. Nükleik asitler, proteinler ve lipitlerde başlatılan radikal tepkimelerde binlerce farklı ara ürünler meydana gelir.

Hidroksil radikali DNA'da bulunan deoksiriboz molekülüne etki ederek çeşitli değişime neden olan ürünler meydana getirmektedir. Ayrıca DNA ve RNA'da bulunan pürin ve pirimidin bazların'a katılarak radikal oluşumuna sebep olmaktadır. Hidroksil radikali DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak DNA iplik kırılmalarına neden olabilmektedir. Hücresel savunma sistemleri tarafından onarılamayacak kadar ciddi zedelenme sonucunda değişimler ve hücre ölümleri meydana gelmektedir (Şekil 2.1.) (Dizdaroglu, 1991; Gutteridge, 1995).



Şekil 2.1. Serbest radikallerin zararlı etkileri

Hidrojen Peroksit oksijen molekülünün enzimatik olarak iki elektron alarak indirgenmesi veya yapıya iki hidrojen atomunun ilavesiyle meydana gelir (Cheeseman & Slater, 1993).

H₂O₂ bir serbest radikal olmamasına karşılık yüksüz bir molekül olduğundan hücre içerisine kolaylıkla nüfuz eder. H₂O₂ in oksitleyici bir tür olarak bilinmesinin nedeni; Fe, Cu gibi metal iyonlarının varlığında kolaylıkla yıkılıp, bu yıkım neticesi en reaktif radikal olan hidroksil olmasıdır (Fang, Yang, & Wu, 2002).

H₂O₂ (Hidrojen Peroksit) özellikle proteinlerdeki hem grubunda yer alan demir ile reaksiyona girerek, yüksek oksidasyon seviyesindeki reaktif demir çeşitlerini oluşturmaktadır. Bu türdeki demir çok güçlü yükseltgeyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipit peroksidasyonu gibi radikal reaksiyonları başlatabilmektedir (Akkuş, 1995b; Jensen, 2003; Kılınç & Kılınç, 2002).

Güçlü oksidatif bir yapı olan Hipoklorik Asit (HOCl) nötrofillerin, stoplazmada bulunan myeloperoksidaz (MPO) enziminin tezleştiği reaksiyonla oluşur (Hawkins, Pattison, & Davies, 2003).

Singlet oksijen (O_2) serbest radikal tepkimelerinin başlamasına neden olması açısından önem arz etmektedir. Yapısında ortaklanmamış elektron bulundurmaması nedeniyle serbest oksijen radikali olmayıp reaktif oksijen türleri grubunda yer alan bir moleküldür. Oksijen elektronlarının dışarıdan enerji alması sonucu kendi dönüş yönünün ters yönündeki farklı bir yörüngeye geçmesi ile oluşabileceği gibi, O_2 radikalinin dismutasyonu ve MPO'nun katalizlediği H_2O_2 'nin HOCl ile reaksiyonu neticesinde de oluşabilir (Gutteridge, 1995).

Singlet oksijen diğer moleküllerle etkileştiğinde ya içerdiği enerjiyi aktarır ya da kovalent tepkimelere girer. Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin reaksiyona girdiği bağlardır. Doymamış yağ asitleri ile de doğrudan doğruya reaksiyona girer ve hidroksil radikali kadar etkili bir biçimde lipid peroksidasyonunu başlatabilir.

Kuvvetli bir oksidan olan OOH^{\cdot} radikali (Perhidroksil radikali) O_2 radikalinin asidik ortamda daha tepkili olup protonlanmasıyla oluşur (Gutteridge, 1995).

ROO^{\cdot} , (Peroksil radikali) lipid peroksidasyonunu başlatan radikal olup yaşamları çok uzun sürelidir.

Karbon merkezli radikaller (R^{\cdot}); lipid, nükleik asit, karbonhidrat, protein gibi biyolojik moleküllerin hidroksil grubu ile reaksiyona girmesi neticesi oluşur. R^{\cdot} radikalleri ivedi bir şekilde oksijen ile reaksiyona girerek ROO^{\cdot} yi teşekkül ederler (Cheeseman & Slater, 1993).

Nitrik Oksit (NO^{\cdot}), çok önemli yaşamsal işlevleri yerine getirmek üzere üretilen nitrojen merkezli bir radikaldir. Paylaşılmamış elektron aslında nitrojen atomuna ait ise

de, bu elektronun hem nitrojen hem de oksijen üzerinde yayılmış olması sebebiyle tam radikal özelliği taşımaz. Bunun sonucunda, bilinen diğer radikallere göre reaktivitesi baskılandığından oldukça ömürleri uzundur (Ekinci, Linsley, & Shea, 2000; Gutteridge, 1995; B Halliwell & Gutteridge, 1990; La Casa vd., 2000).

Oksijen radikalleri çok sayıdaki enzimatik ve enzimatik olmayan yollar ile fiziksel/kimyasal mekanizmalarla oluşturulurlar. Halbuki vücudumuzda nitrik oksit sentezini sağlayan mekanizmalar son derece azdır. Vücuda giren nitro bileşiklerinin metabolize edilmesi sırasında oluşan nitrik oksit bir tarafa bırakılırsa, endojen nitrik oksit oluşturan tek kaynak NOS'un (NO-Sentaz) aktivitesi neticesi sentezlenir. NOS, oksijeni kullanarak L-arjinin amino asitinden sitrülin ve NO'yu oluşturur. Bu olay, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH), flavin mononükleotit (FMN), flavin adenin dinükleotit (FAD), tetrahidrobiopterin (BH₄) ve kofaktör olarak bir tiyol donörüne ihtiyaç duyar (Uchida, 2000).

Eşleşmemiş elektronu nedeniyle bir serbest radikal türü olarak bazı memeli hücre tiplerince üretilen NO, damarların kontrolünde, platelet agregasyonunda, lökosit adezyonunda, hücre aracılı immün sitotoksitesinin de, sinaptik geçirgenlikte sinyal molekülü olarak önemlidir (Mayer & Hemmens, 1997).

Nitrik oksidin radikal olarak tepkililiği düşüktür. Metal içeren merkezler ve radikaller ile büyük hızla reaksiyona girer. Özellikle lipid radikaller ile reaksiyona girmesi nitrik oksite antioksidan bir özellik de kazandırır. Fizyolojik değişimde üretilen nitrik oksit esas olarak oksihemoglobin tarafından nitrata oksitlenerek aktivitesi nihayetlendirilir.

Serbest radikal reaksiyonları, bağışıklık sistemindeki nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gereklidir ancak iç kaynaklı serbest radikallerin fazla üretimi oksidatif strese sebep olarak doku hasarına ve hücre ölümüne neden olur.

Kararsız yapıları sebebiyle aktif oksijen radikalleri öncelikle lipitler, proteinler ve nükleik asitler olmak üzere bütün hücre bileşenleri ile etkileşebilme ve onlara zarar verme niteliğindedir. Bu zarar bazı onarım sistemleri tarafından engellenmeye çalışılır. Eğer bu sistemler kifayetsiz kalırsa, oksidatif stresin tahripkar etkileri meydana gelir (Barry Halliwell & Gutteridge, 1999; Valko vd., 2007).

Olağan bir süreç olan oksidatif stres, oksijene ihtiyaç duyan tüm canlı sistemlerde, farklı basamaklarda oluşmaktadır. Biyolojik sistemler, özel mekanizmalar ile bu stresi kontrol altında tutarlar. Kontrol mekanizmalarının yetersiz kaldığı durumlarda ise oksidatif zarar meydana gelir (Floyd & Carney, 1992).

Enflamasyon, radyasyon, yaşlanma, normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı (pO_2), ozon (O_3), nitrik oksit (NO_2), kimyasal maddeler ve ilaçlar gibi bazı etkenler reaktif oksijen türlerinin oluşumunu çoğaltırlar (Montgomery, Dryer, Conway, & Specter, 2000). Bu etkenlerin yanı sıra oksijen azlığı dokularda serbest radikal oluşumunu artırıcı fonksiyonu olduğu ve oksidatif stresin oluşmasına neden olduğu bilinmektedir (Clanton, 2007).

Serbest radikaller hücrelerin protein, karbonhidrat, lipid, DNA ve enzim gibi önemli yapılarına tesir ederler (Montgomery vd., 2000). Serbest radikal reaksiyonları, bağışıklık sistemindeki nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için lüzumludur. Ancak iç kaynaklı serbest radikallerin fazlaca üretimi oksidatif stres nedeni olup dokularda hasar oluşturup ve hücre ölümüne sebebiyet verir (Dündar & Aslan, 1999).

Oksidatif stresin birçok hastalığın patolojisinin başlamasında ve ilerlemesinde önemli bir görev aldığı bilinmektedir. Kalp krizi gibi kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım, diyabet, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser ve yaşlanma dahil birçok hastalığın oksidatif stresle ilişkisi bildirilmiştir (Engin, Bozkurt, Altan, Memiş, & Bukan, 2003; Yılmaz & Bahçecioğlu, 2000).

Serbest radikallerin lipitlere etkisi şöyledir: Lipit peroksidasyonu serbest radikallerin lipitlerdeki en önemli tesiridir. Serbest radikaller tarafından başlatılan lipit peroksidasyonu, hücre zarlarında bulunan doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan kimyasal bir olaydır. Lipit peroksidasyonunu başlatan bu radikaller; Süperoksit, hidroksil, alkoksil ve peroksil radikallerdir (Barry Halliwell & Gutteridge, 1999; Valko vd., 2007).

Doymamış yağ asidi zincirindeki α -metilen gruplarından hidrojen atomunun uzaklaşması ile lipit peroksidasyonu başlar ve bunun sonunda yağ asidi zinciri bir radikal özelliği kazanır. Dayanıksız bir bileşik olan lipit radikali bazı değişikliklere uğrar. Öncelikle, molekül içi çift bağ aktarılması (rezonans) ile dien konjugatı meydana gelir. Oksijen eklenmesiyle de bu yağ asidi radikali hızlı bir şekilde peroksil radikaline dönüşür. Membran yapısındaki diğer doymamış yağ asitlerinden, lipit peroksil radikalleri hidrojen atomlarını çıkartarak yeni reaksiyonları başlatırlar. Açığa çıkan hidrojen atomlarını da kendileri alarak lipit hidroperoksitlerine (LOOH•) dönüşür. Lipit hidroperoksitlerin aldehit ve diğer karbonil bileşiklerine dönüşümü ile reaksiyonlar nihayetlendirilir.

Lipit peroksidasyonu sonucu hücre membranlarının taşıma sistemi etkilenir, hücre içi ve dışı iyon dengeleri bozular. Sonuçta hücre içi kalsiyum oranı artar ve buna bağlı proteazlar aktif olur. Bunlar hücre zedelenmesinde etkili bir rol alırlar. Ayrıca lipit

peroksidasyonu'nun son ürünü olan aldehitlerde sitotoksik etkilere sahiptirler (Barry Halliwell & Gutteridge, 1999; Nakazawa, Genka, & Fujishima, 1996; Spiteller, 2003).

Aldehidler bilinen en zehirli ürünlerdir. Lipid peroksidasyonu ile oluşan ürünlerin tiobarbiturik asit (TBA) ile tepkimeye girmeleri neticesi MDA meydana gelir. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşiktir. MDA'nın proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidlere veya nükleik asitlere bağlanması sonucu toksik etkileri oluşmaktadır. MDA düzeyi doku, kan ve vücut sıvılarında ölçülerek lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (Van Bebber vd., 1989).

Serbest radikallerin proteinlere etkisi şöyledir: Serbest radikaller proteinler üzerine direkt veya dolaylı olarak etki ederler. Peptid bağları, prolin ve lizin gibi aminoasitler serbest radikallerden kolay etkilenirler. Özellikle histidin, fenilalanin, tirozin gibi aminoasitlerde karbonil gruplarının oluşması ile protein oksidasyonu gerçekleşir. Sisteinin sülfidril grupları ile ya da lizin ve histidinler ile kovalent bağlar oluşturan lipid peroksidasyonunun aldehit yapıdaki ürünleri proteinlerde fragmentasyon ve çapraz bağlanmalara sebep olur. Bu olayların sonucunda da proteinlerin yapı ve fonksiyonları değişir (Barry Halliwell & Gutteridge, 1999; Nakazawa vd., 1996; Spiteller, 2003).

Serbest radikallerin nükleik asitler ve DNA üzerine etkisi şöyledir: DNA yapısında serbest radikallerin etkisi ile yapısal değişimler olur. Bu yapısal değişimleri zincir kırılmaları, pürin ve pirimidin bazlarında parçalanma, DNA yapısının bozulması gibi çeşitli olaylar oluşturmaktadır (Barry Halliwell & Gutteridge, 1999; Nakazawa vd., 1996; Spiteller, 2003).

Karbohidratlara etkileri şöyledir : Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksit ve okzoaldehitler meydana gelir. Açığa çıkan okzoaldehitler proteinlere bağlanabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki göstererek, kanser ve yaşlanmaya sebep olabilirler (Meram & Aktaran, 2002).

Oksidatif stresin varlığı organizmada türlü metodlarla gösterilebilir. Protein zararını göstermek için protein karbonil (PC) grupları ölçümü, lipitler üzerindeki zararın göstergesi için lipit peroksidasyonu ürünü malondialdehit (MDA), DNA zararını göstermek için 8-hidroksi-deoksiguanosin seviyeleri ölçümü kullanılmaktadır (Barry Halliwell & Gutteridge, 1999; Nakazawa vd., 1996; Spiteller, 2003).

2.3.1. Antioksidan Savunma Sistemi

Serbest radikalleri metabolize eden, serbest radikal oluşumunu önleyen veya serbest radikallerin temizlenmesini artıran türlere antioksidan maddeler denilmektedir (Akkuş, 1995b; Scandalios, 2002).

Serbest radikaller organizmada devamlı biçimde oluşmaktadır. Fakat bu radikallerin organizmaya hasar vermesi güçlü bir savunma sisteminin varlığı sayesinde engellenmektedir. Bu nedenle serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirme hızının dengede tutulması fevkalede önemlidir. Denge bozulduğunda serbest radikallerin zararlı etkileri görülüp vücudumuzdaki çeşitli organ ve sistemler olumsuz etkilenmektedir (Benzie, 2003; Barry Halliwell & Gutteridge, 1999; Yalçın, 1998).

Antioksidanlar, radikal oluşumunu kısıtlama, oluşan radikalleri ortadan kaybetme, başlatılan biyokimyasal tepkimelerin durdurulmasını sağlama ve zarar görmüş molekülleri tamir etme ve temizleme gibi çeşitli mekanizmalarla etkilerini

göstermektedirler. Antioksidan sistem; enzimleri, metal iyonlarını bağlayan proteinleri, su ve/veya yağda çözünen radikal tutucularını içermektedir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Organizmada bulunan antioksidan elemanları (Benzie, 2003; Barry Halliwell & Gutteridge, 1999; Yalçın, 1998).

Enzimler	Metal iyon bağlayan proteinler	Suda çözünen radikal tutucuları	Yağda çözünen radikal tutucuları
Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)	Albumin	C vitamini	Bilirubin
Glutasyon redüktaz (GSH-Red)	Ferritin	Glutasyon	E vitamini
Glutasyon transferaz (GST)	Haptogloblin	Ürik asit	Flavonoidler
Katalaz	Seruloplazmin		β -Karoten
Süperoksit dismutaz (SOD)	Transferrin		Ubikinol

Antioksidan moleküller iç veya dış menşeli yapılar olup, oksidan moleküllerin neden olduğu zararı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile ortadan kaldırırlar. Enzimatik olmayan hücre içi antioksidanlar arasında; albümin, α - tokoferol, β -karoten, askorbat, transferrin, glutasyon (GSH), bilirubin, seruloplazmin, ubikinoller, flavonoidler ve ürik asit gibi çeşitli moleküller sayılabilir. Ancak asıl antioksidan savunmayı enzimatik yapıda olan antioksidanlar arasında yer alan süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon-S-transferaz, glutasyon peroksidaz (GSH-Px), glutasyon redüktaz (GSSG-R), katalaz (CAT) ve sitokrom oksidaz yapar. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin işlevleri için gereklidir. Antioksidan yapılar, serbest radikallerle reaksiyona girerek yeni bir radikal oluşturup, dokulara zarar vermeyen, reaktif olmayan özellik kazandırır (Burton, Joyce, & Ingold, 1983; B. Halliwell, 1995).

Antioksidanlar ayrıca primer, sekonder ve tersiyer olarak da sınıflandırılmaktadır. Yeni serbest radikal biçimlenmeyi engelleyen antioksidanlar primer antioksidanlar olarak isimlendirilir. Örnek olarak SOD, GPx, metal bağlayan proteinler, ferritin, seruloplazmin, demir, hemopeksin ve haptoglobulin verilebilir. Bir kısmı ise metal iyonları ile reaksiyona girebilecek olan peroksitleri ortadan kaldırarak serbest radikallerin oluşumunu engellemektedirler (B Halliwell & Gutteridge, 1990).

Sekonder antioksidanlar, zincir kırıcı reaksiyon ile serbest radikalleri uzaklaştırmaktadırlar. Bilirubin, E vitamini, β -karoten, ürik asit ve albumin gibi maddeler bu kategoride yer alırlar. Lipid peroksidasyon zincirini koparan bir antioksidan olan α -tokoferol hücre zarında mevcuttur. Askorbik asit suda erimekte olup radikal toplayıcı olarak görev almakta ve E vitamininin tesirini arttırmaktadır. Ürik asit ksantin oksidazı engelleyerek serbest radikal oluşumunu azaltmaktadır (B. Halliwell, 1995; Barry Halliwell & Gutteridge, 1990).

Tersiyer antioksidanlar, Glikozilaz, endonükleaz ve ekzonükleaz gibi enzimler bu grupta bulunur ve etkilerini radikallerin oluşturduğu moleküler hasarı tamir ederek gösterirler (Wang & Quinn, 1999).

Antioksidan etkenler, oksidan moleküllere karşı etkilerini 4 yolla göstermektedirler (Boyunağa & Çelik, 1996).

1) Süpürücü etki göstererek gösterirler: Oluşturdukları etki ile yeni radikal oluşumunu önleyip; oluşmuş olan radikalleri daha az tahripkar hale getirirler. Bu gruba örnek olarak süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz gibi enzimler; ferritin, seruloplazmin ve metallothionein gibi metal bağlayıcı proteinler verilebilir.

2) Giderici etki göstererek yaparlar: Oksidanlarla etkileşip onlara bir hidrojen aktararak etkinliklerini engelleyen bileşiklerdir. β -karoten, vitamin C ve vitamin E bu tür etkiye örnektir.

3) Zincir kırıcı etki göstererek yaparlar: Ardarda devam eden tepkimeleri belli yerlerinden kırarak, oksidan etkiyi keserler. Bunlara örnek olarak, E vitamini, bazı mineraller, hemoglobin, ürik asit, bilirubin ve albümin verilebilir.

4) Onarıcı etki göstererek yaparlar: Bu grupta DNA tamir enzimleri ve metiyonin sülfoksit redüktaz örnek verilebilir.

Süperoksit dismutaz (SOD): Süperoksit dismutaz (SOD), O_2^- radikalinin H_2O_2 'ye dismutasyonunu tezleştiren bir metaloproteindir. Hücredeki süperoksit düzeyi kontrol etmede önemli bir görev alır. Hücre içi serbest radikal üretimine karşı ilk enzimatik savunma sistemidir. O_2 başlı başına toksik olmamasına karşın biyolojik membran ve diğer hücre öğelerinden elektron kopararak serbest radikal zinciri tepkimelerinin nedeni olabilir, bu nedenle O_2^- 'nin kontrol altında tutulması hücre için şarttır. 2 molekül O_2^- 'ni 2 molekül proton ile reaksiyona sokarak H_2O_2 'e dönüştürür (Barry Halliwell & Gutteridge, 1985).

Aktif bölgesinde Cu^{+2} ve Zn^{+2} içeren süperoksit dismutazlar, tüm canlı hücrelerinin sitozolünde bulunur. Memeli hücrelerindeki Cu, Zn içeren SOD'ların (Cu-Zn SOD) molekül ağırlığı 32000 daltondur. İki protein alt birimi içerir. Herbir altbirim aktif kısmında bir bakır ve bir çinko vardır. Bu enzimlerin aktivitesinden bakır, dengesinden ise çinko sorumludur (Lai vd., 1994).

Aktif bölgesinde manganez içeren SOD'lar prokaryot ve ökaryotların mitokondrisinde bulunur. Mn SOD, 6 nolu kromozomda yer alır. Mitokondriyal Mn SOD oluşumu sitozolik Cu-Zn SOD gibi siyanidle önlenmez (Freeman & Crapo, 1982).

Mn SOD'lar bakterilerden yüksek yapılı organizmalara kadar pek çok kaynaktan izole edilmiştir. Yüksek yapılı organizmalardan elde edilen tüm Mn SOD'lar dört parçalıdır ve alt birimde Mn^{+2} iyonu vardır (Barry Halliwell & Gutteridge, 1985; Lai vd., 1994).

Aktif bölgesinde demir içeren SOD'lar prokaryotlarda mevcuttur. Fe SOD'lar daha çok prostatik grup olarak demire ihtiyaçlanan bakterilerde vardır. Fe SOD'lar da Mn SOD'lar gibi CN^- ile önlenmektedir. Ayrıca hücre dışı sıvılarda çok az miktarda glikoprotein yapısında EC-SOD bulunduğu belirtilmiştir. Bu nedenden dolayı hücre dışı sıvısında bulunan O_2^- radikalinin eritrosit hücre zarına nüfuz ettiğinde enzimatik olarak dismutasyona uğradığı gösterilmiştir (Lai vd., 1994).

Katalaz: Peroksizomlarda mevcuttur. Yüksek dansitede oluşan hidrojen peroksidi oksijen ve suya parçalayan tepkimeye hız verir (Fujita, 2002).

Çok yüksek H_2O_2 yıkma gücüne sahip olmasına rağmen H_2O_2 'e ilgisi düşük olan katalazın hızlı çalışabilmesi için yüksek H_2O_2 miktarına ihtiyaç duyulmaktadır. Başka bir sözle katalaz düşük derişimli H_2O_2 ile yavaş çalışmaktadır (B Halliwell vd., 1992).

Bununla birlikte fenol ve alkollerin de zararlarını gideren katalaz; hidrojen peroksitin fenton reaksiyonları ile demir ve bakır iyonları tarafından reaktif hidroksil radikaline değişimini engeller (Nordberg & Arnér, 2001).

GSH-Px: Glutasyon peroksidaz, hücrede H_2O_2 'nin arındırılmasından sorumlu iki enzimden birisi olup diğer enzim ise katalazdır. Glutasyon-GPx sistemi H_2O_2 'nin H_2O 'ya indirgenmesini tezleştirirken organik hidroperoksitleri de bölmektedir (Basaga, 1990).

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) hidrojen peroksit ve lipid hidroperoksitleri metabolize etmektedir. GSH-Px'in selenyuma bağımlı ve selenyumdan bağımsız iki farklı çeşidi vardır. Selenyuma bağımlı olan formu sitozol ve mitokondride mevcuttur

ve hem hidrojen peroksidin hem de LOOH'ların metabolizmasında rol alırken, selenyuma bağımlı olmayan türü ise sadece LOOH'ları metabolize etmektedir. GSH (Glutasyon), bu tepkimelerde hidrojen verici olarak görev yapmakta, hidrojen peroksit ve LOOH'lar indirgenirken, GSH oksitlenmiş şekline (GSSG) dönüşmektedir. NADPH'a bağımlı glutasyon redüktaz (GSH-R) ise oksitlenmiş glutasyonu tekrar GSH'a indirgemektedir (Barry Halliwell & Gutteridge, 1999; Nakazawa vd., 1996; Yalçın, 1998).

Genel olarak GSH-Px in H_2O_2 'e karşı en belirgin antioksidan savunma sistemi olduğu düşünülmektedir. Dört parçalı yapıda olan enzim en fazla karaciğer ve eritrositte aktif olarak bulunmaktadır. Kalp, akciğer ve beyinde orta, kasta ise düşük etkinliktede bulunur. %60-75'i stoplazmada, %25-40'ı mitokondride mevcuttur.

GSH-Px, H_2O_2 'yi mitokondride suya (H_2O) çevirir (Fujita, 2002).

GST: Glutasyon-S-Trasferaz (GST) enzimi dimerik yapıda olup sitozolde bulunur ve çok sayıda izoenzimi vardır. Çeşitli iç ve dış bileşiklerin GSH ile birleştirilmesini tezleştiren GST'lerin yabancı maddelerin değişikliğe uğramasında etkin görev alır. Karaciğer başta olmak üzere böbrek, adrenal, akciğer, eritrosit, plasenta, testis, iskelet ve kalp kasında bulunur (Sacks, 1994).

GST'lerin bazı izoenzimleri GSH-Px aktivitesi belirtirler ve böylece LOOH'ların metabolizmasında sağlarlar (Barry Halliwell & Gutteridge, 1999; Nakazawa vd., 1996; Yalçın, 1998).

GST enzimleri katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda özelliğe sahiptirler. Hem biyoetkisizleştirme yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı görevleri vardır. Katalitik olarak; yabancı maddeleri glutatyondaki sisteine ait -SH grubu ile bağlayarak onların elektrofilik bölgelerini etkisizleştirirler ve ürünün daha fazla suda çözünür hale

gelmesine neden olurlar. Oluşan bu glutatyon (GSH) konjugatları böylece organizmadan çıkarabilir. GSH'dan glutamat ve glisinin koparılmasından sonra sisteinin serbest amino grubu asetillenerek merkaptürik asitlere dönüştürülür. Ksenobiyotiklerin klasik atılım ürünleri olan bu merkaptürik asitler, yani N-asetil sisteinin S-alkile olmuş türevleri, daha sonra safra ile uzaklaştırılır. Bu yol, GST'ların kanserojen, mutajen ve diğer zararlı kimyasalların hücre içi biyoetkisizleştirmede görevi olduğunu gösterir. Metabolize edilmeyen yağda ve suda çözülebilen pek çok bileşiği bağlamaları ise bu enzimlerin hücre içinde sınırlı çözünürlüğe sahip moleküller için depo ve taşıma vazifesi üstlendiğini sergiler (Canuto, Muzio, Maggiora, Biocca, & Dianzani, 1993; Thomas, Schladt, Knehr, & Oesch, 1989).

Glutatyon (GSH): Glutamat, sistein ve glisinden türetilen bir tripeptiddir. GSH hücre için en mühim antioksidan molekülüdür ve serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidan zarara karşı korur. GSH-Px, GSH-R ve GST gibi enzimlerin işlevi için gereklidir. Ayrıca hücrenin protein yapısındaki sülfhidril (- SH) gruplarını indirgenmiş halde tutarak pek çok proteinin ve enzimin eylemsizleştirilmesini engeller. GSH aminoasitlerin zardan taşınmasında da görev alır (Barry Halliwell & Gutteridge, 1999; Nakazawa vd., 1996; Yalçın, 1998).

GSH hidrojen peroksidin peroksizomlar dışında eylemsizleştirme için özellikle karaciğer ve böbrekteki en önemli enzimdir. Karaciğer GSH'ın en büyük kaynağıdır, ksenobiyotiklerin metabolizması karaciğerde olduğu için büyük ölçüde karaciğerde harcanır ve diğer dokularda da yer alır (Deneke & Fanburg, 1989).

Canlıda terkiplenebilen ve ince bağırsaktan kısmen emilebilen GSH iç ve dış bir antioksidandır. Glutatyon, GSH-transferaz ve peroksidazlar için bir substrat olup ksenobiyotik ve reaktif oksijen türlerinin biyoetkisizleştirilmesine katılır. Ayrıca,

antioksidan etkili C ve E vitaminleri üzerinde orta düzeyde koruyucu etkiye sahiptir (Fang vd., 2002; Parcell, 2002).

Tam kanda GSH ölçerek oksidatif stresin bir belirtecini elde etmiş oluruz (Clahsen, Moison, Holtzer, & Berger, 1992). GSH toksik peroksit ve aldehitleri direkt ortadan kaldırır ve serum antioksidanlarını dolaylı olarak müdafaa eder. Redükte GSH ölçümü oksidatif stres listesinde yer alanları en iyi bilmemize katkıda bulunur (Samiec vd., 1998).

GSH eksikliği hücre ölümüne sebeptir. Karaciğer iki GSH havuzuna sahiptir. Birincisinin yarılanma ömrü 2 ila 4 saat ve sitozoliktir, ikincisinin yarılanma ömrü 30 saattir ve mitokondriyaldir. Ökaryotik hücrelerde GSH'nin %90'ı sitozolde, %10'u mitokondride, birazı da endoplazmik retikulumda bulunur (Lu, 1999). GSH oksidasyonu, apoptotik sürecin erken belirtisidir ve metabolik sinyal gibi davranabilir (Esteve vd., 1999).

GSH, DNA sentezinde ve hasarlı DNA parçalarının onarılmasında, metabolik işlevlerin yerine getirilmesinde, zehirli maddelerin etkisiz hale getirilmesinde ve serbest radikallerin olası zararlarının önlenmesinde vazife yapmaktadır (Chavan vd., 2005).

E vitamini (α -tokoferol): E Vitamini bir peroksil radikal artırıcısıdır ve lipid peroksidasyonunun serbest radikal zincir reaksiyonu inhibitörlerinden en önemlilerinden birisidir, bu ona biyolojik zararın korunmasında önemli bir vazife vermektedir (Burton, 1994). Yağda çözünen bir vitamin olan α -tokoferol ya da E vitamini membran lipid tabakaları arasında oldukça etkin bir antioksidandır (B. Halliwell, 1995). Vitamin E, lipid peroksidasyonunun erken döneminde serbest radikal türlerini imha ederek ya da oluşumlarına engel olarak oksidatif strese karşı ilk savunma hattını oluşturur (Jialal & Fuller, 1993; Valko vd., 2007). E Vitamini ve GSH-Px,

endojen peroksitlerin neden olduğu zarardan hücreyi korurken benzer ve tamamlayıcı fizyolojik davranışa sahiptirler (Hamed & Nabeshima, 2005).

Vitamin E, radikallerin yok edilmesi, zincirin kırılması, baskılama, bozulan yapıların tamiri ve iç kaynaklı savunma sistemlerinin kuvvetlendirilmesi gibi mekanizmaların tamamını kullanan çok geniş bir çeşitlilikte antioksidan kapasiteye sahip bir moleküldür (Evelson, Ordóñez, Llesuy, & Boveris, 1997; Gutteridge, 1995; Valko vd., 2007; Van Der Meulen, McArdle, Jackson, & Faulkner, 1997; Yu, 1994).

C vitamini (Askorbik Asit) : C Vitamini peroksil radikallerini yakalama yetisinden dolayı insan kan plazmasında sulu ortamların en etkin antioksidanıdır, böylece lipid peroksidasyonunu önler (Frei, England, & Ames, 1989). Su bazlı ortamlarda geniş antioksidan kapasitesine sahip olan C vitamini, lipid ortamların güçlü antioksidanı olan vitamin E' nin antioksidan etkisini artırarak vücut sıvılarının primer antioksidan savunmasında vazife alır (Niki, Saito, Kawakami, & Kamiya, 1984). Vitamin C' nin singlet oksijen, süperoksit, hidroksil, hidroperoksit, lipid peroksit ve lipid alkoksil radikallerini ortamdan arındırarak antioksidan etkisini gösterdiği bildirilmiştir (Clemens, Ruess, Bursa, & Waller, 1987; Niki vd., 1984; Tanaka, Hashimoto, Tokumaru, Iguchi, & Kojo, 1997). C vitamini, antioksidan rolünün yanı sıra Fe^{+3} 'ü, lipid peroksidasyonunu arttıran Fe^{+2} 'ye dönüşmesinde vazife alarak oksidan bir özellik de sergilemektedir.

3. YÖNTEM

Çalışmamızda ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen 33 adet erkek rat kullanıldı. Tüm işlemler, 1986 Uluslararası Strazburg Hayvan Hakları Evrensel Beyannamesi şartlarına uygun olarak, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde, Etik Kurul onayı (2011 Hadyek 027) alınarak veteriner hekim kontrolünde gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilecek ratlar 5 gruba ayrıldı. Grup-1'e Tamsulosin (günde tek doz 1mg/kg/gün olarak), grup-2'ye terazosin (günde tek doz 5 mg/gün olarak), grup-3'e doksazosin (günde tek doz 25 mg/kg/gün olarak), grup-4'e alfuzosin (günde tek doz 10 mg/gün) bir ay boyunca oral yoldan verildi. Grup-5'e herhangi bir ilaç verilmedi ve kontrol grubu olarak kabul edildi. Bir ay sonunda bütün ratlar ketamin/ksilazin (50/10 mg/kg) anestezisi altında kanları akıtılarak esanguinasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Ratların kalp doku örnekleri alınarak çalışma zamanına kadar -80 derecede muhafaza edildi. Kalp dokusu homojenizasyonu sonucu elde edilen homojenattan antioksidan parametreler malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), protein karbonil (PC) ve nitrik oksit (NO) düzeyleri çalışıldı.

3.1. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Kalp Doku Örneklerinin Homojenize Edilmesi

Yaklaşık 0,5 gr ağırlığında tartılan kalp doku örnekleri 1/10 oranında 50 mM Tris-HCl (pH=7.4) tampon kullanılarak, buz içinde, soğuk ortamda homojenize edildi (Akkuş, 1995a). Hazırlanan homojenatların bir kısmından protein karbonil (PC);

malondialdehit (MDA) ve nitrik oksit (NO) düzeyleri ölçümü yapıldı. Homojenatların bir kısmı ise, soğutmalı santrifüjde + 4 °C'de 3.500 rpm'de 30 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar elde edildi. Elde edilen süpernatantlardan glutatyon peroksidaz (GSH-PX) ve doku protein düzeyi ölçümü yapıldı.

Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini belirlemek için bir kısım süpernatant, kloroform/etanol karışımı ile 1/1 (v/v) oranında karıştırılıp, 3500 rpm'de +4°C'de 40 dakika santrifüj edildi. Üstte oluşan etanol fazı kullanılarak protein ve SOD enzim aktivite ölçümü yapıldı (Sun, Oberley, & Li, 1988).

3.1.1. Doku Protein Düzeyi Ölçümü

Protein düzeylerinin tayini Lowry yöntemi ile yapıldı (Lowry, Rosebroug, Farr, & Randall, 1951). Bakır-protein kompleksi alkali çözeltide oluşarak fosfomolibdat-fosfotungstat reaktifini (Folin-Ciocalteu-Phenol reaktifi) redükler ve koyu mavi bir renk meydana getirir. Oluşan rengin yoğunluğu ortamdaki protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Folin reaktifi kullanılırken dikkat edilmesi gerekenler; bu reaktif sadece asit ortamda dayanıklıdır, fakat bahsedilen bu redükleme ise pH 10'da oluşmaktadır, bu nedenle folin reaktifi hızlı bir şekilde alkali bakır-protein çözeltisine ilave edilmeli ve karıştırılmalıdır. Bu şekilde kullanım ile Folin reaktifi parçalanmadan önce redüklenme olayı gerçekleşir.

Kimyasallar:

Folin ciocalteu's fenol reaktifi, Bovine serum albumin, NaOH, CuSO₄, Na₂CO₃

Ölçüm yöntemi:

Konsantrasyonunu bildiğimiz bovine serum albuminden hazırlanmış çözeltiler kullanılarak standart grafiği elde edildi. “Optik dansite (OD) mg/ml protein konsantrasyonu” grafiği çizilerek protein değerleri bu grafikten elde edildi. Örnek tüplerine 0,01 mL numune konuldu ve üzerlerine 0,49 mL distile su eklendi. 0,5 mL distile su da kör tüpüne konuldu. Hazırladığımız ölçüm reaktifi 2,5 mL olarak deney tüplerine dağıtıldı. Alt üst edilerek karıştırılan tüpler 10 dakika inkübasyona alındıktan sonra deney tüplerine 0,25 mL hazırlanan Folin ciocalteu’s fenol reaktifi ekleyip tekrar 30 dakika oda ısısında inkübasyona bırakıldı. Süresi dolan standart ve numuneler köre karşı 700 nm’de okundu.

Hesaplama:

$$\text{Protein (mg/ml)} = \text{grafikten okunan değer} \times \text{faktör}$$

$$F (\text{faktör}) = \text{standart hacmi (0,5 ml)} / \text{numune hacmi (0,010 ml)} = 50$$

Not: Kullanılan numune miktarına göre faktör değişir. Numunenin miktarı değişirse, distile su hacmi ile ters orantılı olarak tüpe ilave edilir.

3.1.2. Doku Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesinin Ölçülmesi

Sun ve arkadaşlarının yöntemi ile Durak ve arkadaşlarının yapmış olduğu modifikasyona göre süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi düzeyi ölçüldü (Durak, Yurtarlan, Canbolat, & Akyol, 1993; Sun vd., 1988). Bu yöntemde, ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksitin, nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgemesi esasına dayanarak SOD aktivitesi tespit edilir. Ortaya çıkan süperoksit radikalleri NBT’yi indirgeyerek renkli formazon oluşturur. Meydana gelen kompleks 560 nm’de maksimum absorban verir. Eğer ortamda enzim yoksa bu indirgenme meydana gelip

mavi-mor renk oluşturur. Ortamda SOD varsa NBT indirgenmesi gerçekleşmeyip mavi-mor renk açığa çıkmamakta ve enzim miktar ve aktivitesine bağlı olarak açık renk oluşmaktadır.

$$\text{Enzimin \% inhibisyonu} = (\text{Abskör} - \text{Absnum}) / \text{Abskör} \times 100$$

Bir SOD ünitesi; NBT redüksiyonunu % 50 oranında inhibe eden enzim aktivitesidir.

Sonuçlar U/mg protein olarak verildi.

Kimyasallar:

400 mmol/L Na₂CO₃, 1 g/L bovine serum albumin, 2 M (NH₄)₂SO₄, 0,8 mmol/L CuCl₂, 150 µmol/L NBT, 0,3 mmol/L xanthine, 0,6 mmol/L EDTA (2 Na tuzu), xanthine oxidase (XO)

Ölçüm yöntemi:

Deney tüplerine kimyasallar kullanılarak hazırlanan ölçüm reaktifinden 2,85 mL konuldu. Üzerlerine 0,1 mL numunelerin ekstraktlarından eklendi. Kör tüpüne ekstrakt yerine 0,1 mL distile su konuldu. Sonra tüm karışımların üzerine 0,05 mL ksantin oksidaz ilave edilip, hızlı bir şekilde alt üst edilerek karıştırıldı ve oda ısısında 20 dakika inkübasyona alındı. İnkübasyon süresi dolan tüplere bekletilmeden stop solüsyonu olarak 0,1 mL bakır klorür eklendi ve numuneler köre karşı 560 nm'de okundu.

Hesaplama:

$$\% \text{ İnhibisyon} = [(\text{Absorbans kör } \{K\} - \text{Absorbans Örnek } \{Ö\})] / K \times 100$$

% 50'lik inhibisyona 1 U denildiği için

$$\text{Aktivite (U/ml)} = [(\% \text{ inhibisyon}/50) \times (1 / 0,1)] \quad \text{ml.}$$

$$\text{U/ml} = [(K - Ö) / K] \times 20 \times 5 \text{ (sulandırma faktörü)}$$

$$\text{Spesifik aktivite (U/ mg protein)} = [\text{U/mL} / \text{mg/ml protein}]$$

3.1.3. Doku Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Aktivitesinin Ölçümü

Paglia ve arkadaşlarının yöntemine göre glutasyon peroksidaz aktivitesi ölçüldü (Paglia & Valentine, 1967). Hidrojen peroksit bulunan ortamda GSH-Px redükte glutasyonun (GSH) okside glutatyona (GSSG) yükseltgenmesini katalizler. GSH-Px'in oluşturduğu GSSG, glutasyon redüktaz ve NADPH yardımı ile GSH'a indirgenir. NADPH'ın NADP'ye yükseltgenmesi sırasında absorbans seviyesindeki azalmanın, 340 nm'de okunmasıyla GSH-Px aktivitesi belirlenir.

Enzim Ünitesi:

NADPH'ın birim zamanda okside olan mikromol miktarıdır.

Kimyasallar:

50 mM H₂O₂, fosfat tamponu (pH = 7,50 mM), GSH-Redüktaz, 3,2 M (NH₄)₂SO₄, 150 mM redükte GSH, 8 mM NADPH, 1 M NaN₃ (Sodyum azid)

Ölçüm yöntemi:

Hazırlanan deney tüplerine; 2,650 mL EDTA'lı fosfat tamponu,

0,1 mL redükte GSH,

0,1 mL NADPH,

0,01 mL GSH-Redüktaz,

0,01 mL NaN₃,

0,02 mL numune

Karışımları hazırlanarak 30 dakika inkübasyona bırakıldıktan sonra deney tüplerine 0,1 mL hidrojen peroksit ilave edilip, 5 dakika boyunca dalga boyu 340 nm'ye ayarlanmış spektrofotometrede, numunelerin absorbans değerleri kaydedildi. Aktivite azalışının lineer olduğu absorbans aralığı'nın 1 dakikalık süresi esas alınarak hesaplamada kullanıldı.

Hesaplama:

$$\text{IU/L} = [(\Delta A/t)/6,22 \times 10^{-6}] \times (1 / 0,02)$$

$$\text{Spesifik aktivite IU/mg protein} = (\text{IU/L}) / (1000 \times W)$$

3.1.4. Doku Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Ölçümü

Malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve 90 °C'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girerek pembe renkli kromojen oluşturur. Oluşan pembe renkli bileşiğin 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçümüne göre MDA düzeyinin tayini yapıldı (Esterbauer & Cheeseman, 1990).

Kimyasallar:

% 0,675'lik Tiyobarbitürik asit (TBA), %10'luk Trisiklik asetik asit (TCA), Stok standart solüsyonu (1,1,3,3 tetra metoksiopropan)

Ölçüm Yöntemi:

Kapaklı cam deney tüplerine 2,5 ml %10'luk TCA konulduktan sonra üzerlerine 0,5 ml numune ilave edilerek vorteksle karıştırıldı. Elde edilen karışımların ağızları kapatılarak 90 °C'de 15 dakika inkübasyonda bırakıldıktan sonra soğuk su altında soğutularak 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Sonra elde edilen süpernatantlardan 2 ml ayrı tüplere alınarak üzerlerine % 0,675'lik TBA eklendi ve tekrar 90 °C'de 15 dakika inkübasyona bırakıldılar. İnkübasyon süresi dolduktan sonra tekrar soğuk su altında soğutulan numuneler, 532 nm'de köre karşı okutuldu. Kör tüpüne numune yerine 0,5 ml distile su konularak aynı işlemler yapıldı.

Hesaplama:

$$\text{MDA (nmol/ g.yaş doku)} = (\text{Örnek OD/Standart OD}) \times \text{Standart Konsantrasyonu}$$

3.1.5. Doku Protein Karbonil (PC) Düzeylerinin Ölçümü

Protein karbonil gruplarının 2,4-dinitrofenilhidrazin ile reaksiyonu sonucu 2,4-dinitrofenilhidrazon oluşması prensibine dayanarak, protein karbonil grubu düzeyleri spektrofotometrik olarak (370 nm) ölçüldü (Levine vd., 1990).

Kimyasallar:

%20 TCA, 10mM 2,4 DNPH (2M HCl'de hazırlandı), 2M HCl Etanol/Etil asetat (1/1), 100 mM NaOH

Ölçüm Yöntemi:

0,5 mL numune, 1,5 mL'lik eppendorf tüplerine konularak üzerine 0,5 mL %20'lik TCA eklendi ve vorteksle karıştırıldı. Mevcut karışım 11000 rpm'de 10 dk. santrifüj edildi. Santrifüj edildikten sonra oluşan süpernatantlar dikkatlice dökülerek pelletleri bırakıldı. Bırakılan pelletlerin her birinin üzerine 10mM 2,4 dinitrofenilhidrazin (2M HCl'de hazırlandı) ilave edildi ve oda ısısında 1 saat bekletildi. Bu süre içerisinde reaksiyon gerçekleşmesi için, her 10-15 dk'da bir numuneler vorteksle karıştırıldı. 1 saat dolduktan sonra numunelerin üzerine 0,5 mL %20'lik TCA eklendi ve vorteksle karıştırıldı. Sonra 11000 rpm'de 3 dk santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantlar pelletlerinden dikkatli bir şekilde ayrıldı. Kalan pelletlerin üzerine 1 mL etanol-etil asetat eklenip vorteks ile karıştırıldı ve 10 dk. Beklendikten sonra 11000 rpm 3 dk santrifüj edildi. Etanol-etil asetat basamağı numunelere 3 kere tekrar edildi. Bu basamak sonrası elde edilen süpernatant pelletinden ayrıldı ve üzerine 0,9 mL 100 mM NaOH ilave edilip 15 dk 37 °C'de çalkalayıcıda çözdürüldü. Sonra, çözünmeyenleri çöktürmek için 11000 rpm'de 5 dk santrifüj edip, 370 nm'de numuneler köre karşı okundu.

Hesaplama:

Protein karbonil düzeyleri nmol/ml olarak hesaplandı. Hesaplamalar sırasında 2,4-dinitrofenilhidrazin için 370 nm'de molar absorpsiyon katsayısı $s = 22000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ alındı. Doku örnekleri için bu sonuçlar Lowry metoduyla ölçülen protein miktarları kullanılarak nmol/mg protein olarak ifade edildi.

$$\text{Karbonil (M)} = \frac{(\text{AbsN} - \text{AbsC})}{22000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}} \times (16 \times 10^6)$$

Protein karbonil (nmol/mg protein) = Karbonil (nmol/ml) / Protein (mg/ml) (Doku örneklerinin hesabı için)

3.1.6. Doku Nitrik Oksit (NO) Düzeylerinin Ölçümü

Nitrik oksit, üretildiği ortamda çok kısa bir sürede okside olarak önce nitrite (NO_2^-) daha sonrada nitrata (NO_3^-) dönüştüğü için endojen olarak, vücutta üretilen nitrik oksitin doku ve vücut sıvılarındaki miktarı, pek çok çalışmada nitrit ve nitrat olarak belirtilmiştir (Mueller vd., 1994). Proteinden zengin homojenat, serum ve plazma gibi sıvılarda Griess reaksiyonu ile ölçümlerde muhtemel nonspesifik reaksiyonları engelleyebilmek için numuneleri önce deproteinize edip daha sonra nitrit ve nitrat düzeyleri çalışıldı (Malinski, Bailey, Zhang, & Chopp, 1993).

Deproteinizasyondan sonra nitrit ve nitrat miktarları Griess reaksiyonu ile belirlendi (Cortas & Wakid, 1990). Total nitrit (nitrit+nitrat) düzeyi modifiye kadmiyum redüksiyon metodu ile belirlendi. Bakır (Cu) kaplı kadmiyum granülleri pH 9,7 glisin tamponunda deproteinize numune süpernatantı ile 90 dakikalık inkübasyona bırakılarak nitratin redüksiyonu sağlandı. Üretilen nitrit düzeyi; sülfanilamid ve buna bağlı N-naftiletillen diamin (NNDA) diazotizasyonu ile reaksiyon sonu oluşan pembe bir rengin spektrofotometrede 545 nm dalga boyunda okunması ile tayin edildi.

Nitrit Standartlarının Hazırlanması:

0,1 mol/L NaNO₂ (sodyum nitrit) stok solüsyon olup oda ısısında 9 ay süreyle stabildir. Standart solüsyonundan değişik oranlarda dilüsyon yapılarak, standart eğri çizildi.

Kimyasallar:

Çalışma reaktifi: Sülfanilamid, 5 mmol/L CuSO₄, pH 9,7 Glisin-NaOH tamponu, Kadmiyum granülleri (Cd), N-naftiletilen diamine (NNDA), 0,1 mol/L H₂SO₄ standart solüsyonu (0,1 mol/L NaNO₂, 10 mmol/L Na₂B₄O₇ içinde çözülür).

Kadmiyumların Aktifleştirilmesi:

Kadmiyumlar, 20 mililitrelik plastik tüplere (ağız kapatılan) 2,5-3 gr olarak dağıtıldı. Kadmiyum granülleri 3 kez deiyonize su ile yıkandı. CuSO₄ solüsyonu içinde 1-2 dakika bekletildikten sonra solüsyon tekrar süzülerek döküldü. 3 kez glisin tamponu ile yıkandı. Aktifleştirilen granüller 10 dk içinde kullanıldı. Granüller kullanıldıktan sonra hemen distile su ile yıkandı ve sülfirik asit (H₂SO₄) solüsyonu içinde saklandı.

Ölçüm Yöntemi:

Deproteinizasyon işleminin yapılması: 250 µL numune + 1 mL ZnSO₄ (75 mmol/L) karışımı vortekslendi. Üzerine 1,250 mL NaOH (55 mmol/L) ilave edilip tekrar vortekslenir ve 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant numune olarak kullanıldı.

Glisin tamponu ile yıkanmış aktif granül tüplerinin üzerine 1 mL glisin tamponu eklendi. Üzerine 1 mL deproteinize numune kondu ve 2 mL distile su eklendi. Oda ısısında 90 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda ayrı bir tüpe, 2 mL alınıp üzerine 2,5 ml distile su ve 1 mL sülfanilamid, 1 mL NNDA ilave edilerek tekrar 1 saat inkübasyona bırakıldı. İkinci inkübasyon süresi dolduktan sonra 545 nm'de köre karşı

okundu. Elde edilen veriler NO metabolitlerinin toplam konsantrasyonunu göstermektedir ve $\mu\text{mol/L}$ ile $\mu\text{mol/g}$ yaş doku olarak sonuçlar kaydedildi.

4. BULGULAR VE YORUMLAR

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Çalışmada kullanılan sürekli değişkenlerin gruplara ilişkin dağılım sayıları yeterli olmadığından 5 grup (kontrol, terazosin, doxazosin, alfuzosin, tamsulosin) karşılaştırması için parametrik olmayan test olan Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Kruskal Wallis testinde, istatistiksel anlamlılık olduğu durumlarda farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney-U testi ile incelendi. Bulgular ortalama \pm standart sapma ($Ort \pm SS$) olarak verildi. İstatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$, Bonferroni düzeltmesi yapılan değerlendirmelerde (NO) ise $p < 0.005$ ($0.05/10$) değeri anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

Çalışmamızda ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen 33 adet erkek rat kullanıldı. Çalışmaya dahil edilecek ratlar 5 gruba ayrıldı. Grup-1'e Tamsulosin (günde tek doz 1mg/kg/gün olarak), grup-2'ye terazosin (günde tek doz 5 mg/gün olarak), grup-3'e doksazosin (günde tek doz 25 mg/kg/gün olarak), grup-4'e alfuzosin (günde tek doz 10 mg/gün) bir ay boyunca oral yoldan verildi. Grup-5'e herhangi bir ilaç verilmedi ve kontrol grubu olarak kabul edildi. Kontrol ve diğer grupların frekans dağılımı Tablo 4.1.'de, grupların nicel değişkenler yönünden karşılaştırılması Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Grupların Frekans Dağılımları

Gruplar	Frekans	Yüzde
Kontrol	6	18,2
Terazosin	7	21,2
Doxazosin	7	21,2
Alfuzosin	6	18,2
Tamsulosin	7	21,2
Total	33	100,0

Kontrol grubunda NO (Nitrik Oksit) seviyesi Terazosin, Doxazosin, Alfuzosin ve Tamsulosin grubuna göre düşük ($0,810 \pm 0,13$) bulundu (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Grupların nicel değişkenler yönünden karşılaştırılması

Grup	SOD	MDA	GSH-Px	PC	NO
Kontrol (n=6)	$0,097 \pm 0,02$	$68,09 \pm 25,85$	$5,06 \pm 1,94$	$1,270 \pm 0,70$	$0,810 \pm 0,13^a$
Terazosin (n=7)	$0,096 \pm 0,02$	$72,85 \pm 32,35$	$4,05 \pm 1,38$	$2,010 \pm 1,49$	$0,880 \pm 0,15^b$
Doxazosin (n=7)	$0,080 \pm 0,01$	$47,04 \pm 32,02$	$4,48 \pm 1,19$	$2,380 \pm 2,07$	$0,910 \pm 0,18$
Alfuzosin (n=6)	$0,098 \pm 0,01$	$88,84 \pm 39,95$	$4,90 \pm 1,61$	$1,250 \pm 0,29$	$1,230 \pm 0,27$
Tamsulosin (n=7)	$0,098 \pm 0,01$	$89,73 \pm 23,10$	$4,59 \pm 1,05$	$1,430 \pm 0,93$	$1,350 \pm 0,26$
p	0,057	0,136	0,667	0,748	0,001

^a: Tamsulosin ile arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.004$).

^b: Tamsulosin ile arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.032$).

Malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), protein karbonil (PC) değerleri açısından kontrol grubu ile Terazosin,

Doxazosin, Alfuzosin, Tamsulosin grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (Bkz Tablo 4.2.). Ayrıca grupların kendi aralarındaki karşılaştırmalarda da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu (Bkz Tablo 4.2.).

Tamsulosin grubu ile kontrol grubu arasında NO (Nitrik Oksit) seviyesi bakımından anlamlı fark bulundu ($p=0.004$).

Ayrıca Tamsulosin grubu ile Terazosin grubu arasında NO (Nitrik Oksit) seviyesi bakımından anlamlı fark bulundu ($p=0.032$).

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatın stromal ve epiteliyal unsurlarında olan ve ilerleyen dizinin adıdır. BPH'ya bağlı Alt Üriner Sistem Semptomları (AÜSS) nedeniyle tedavi almak isteyen erkek sayısı'nın 2020 yılında 10.3 milyon civarında olacağı tahmin edilmiştir (Kadiiska vd., 2005).

Alfa 1 adrenerjik reseptörler alt üriner sistem, kalp, karaciğer, damarla ilgili ve gözle ilgili düz kaslarda yerleşiktir (Bendel & Phillips, 2006). Alfa 1 adrenerjik reseptör blokerleri sempatik otonom sinir sistemini yarışmalı olarak önlerler. Sonuçta periferel kan damarlarındaki düz kaslarda, mesane boynu ve prostat üretrasında gevşemeye neden olurlar. Damarsal etkileri kan basıncını düşürmek yönünde iken, alt üriner sistem etkisi idrar çıkışını iyileştirmek ve benign prostat hiperplazisi (BPH) belirtilerini azaltmak şeklindedir (Lin, Yang, Chen, & Chang, 2005). ABD' de, BPH tedavisi için ilk onaylanan alfa adrenerjik blokerler terazosin ve doksazosindir. Bağlanma ve moleküler kopyalama yöntemleriyle tanımlanan en az üç insan alfa 1 adrenerjik reseptör alt grubu vardır. Bunlar alfa 1A, alfa 1B ve alfa 1D' dir. Bu reseptörlerin dağılımı insan organlarına göre değişim gösterir (Lin vd., 2005; D. A. Schwinn & Afshari, 2006).

BPH tedavisinde hastaların öncelikli olarak beklentisi ilaç tedavisidir. Bunun nedeni etkili alternatiflerin varlığının bilinmesi ve ameliyatın kaçırma (inkontinans), ereksiyon ve ejakülasyon bozukluğu gibi ardıl sorunlardır. Prostatik stromadaki düz adalelerin gevşetilmesine yönelik olarak alfa reseptör blokerler tercihtir.

Uluslararası yayınlarda sadece birkaç çalışmada 4 alfa reseptör blokerinin etkinliğinin incelendiği görülmüştür. Diyabeti olan ve olmayan BPH hastalarında dört alfa blokerin (doksazosin, alfuzosin, tamsulosin, terazosin) etkinliği incelenmiştir. Tüm

hastalarda alfa blokerlerin hepsi bulgular, maksimum idrar akım hızı, idrar yapma sonrası artık idrar miktarı ve rahatsızlık skoru üzerinde başlangıç değerlerine göre aynı düzeyde toparlanma sağladığı tespit edilmiştir (Bozlu vd., 2004).

Tamsulosin, tek endikasyonu BPH olarak onaylanan ilk alfa 1A alt grup seçici adrenerjik blokerdir. Günümüzde bu belirti ile, çok sık olarak kullanılmaktadır (Chang & Campbell, 2005; Pärssinen vd., 2006; Claus G Roehrborn & Schwinn, 2004). Tamsulosin gibi üroselektif olarak adlandırılan ilaçlar idrar çıkışını arttırırken, postural hipotansiyon gibi damarsal yan etkileri daha az olan ilaçlardır. İnsan prostatındaki alfa 1 reseptörlerin yaklaşık olarak %70'i alfa 1A alt grubudur (Lawrentschuk & Bylsma, 2006). Hayvan çalışmaları ve hücre dışı verilere göre tamsulosinin alfa 1A ilgisi, alfa 1B ye göre 24 kat daha fazladır (Chang & Campbell, 2005). Bundan dolayı tamsulosin daha üroselektif ve alfa 1A alt grup seçici olmayan doksazosin ve terazosine göre daha az kalpdamar yan etkilere sahiptir.

Alfa blokerin bir tanesinin başarısız olması diğerlerinin denenmesine engel değildir. Bu konuda iki adet deney yapılmıştır. İlk deneyde 25 hastaya doksazosin ve 25 hastaya ise alfuzosin verilmiş, her iki ilacın da benzer etkinliğe sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu ilaçların başarısız olduğu kişilere diğer ilaç verilmiş olup sonuçta ilk ilacın da başarısız olduğu kitlelerde ilaç değişimi sonrasında da bulgular ve maksimum idrar akımı üzerinde anlamlı bir düzelme sağlamamıştır (Samli & Dincel, 2004). Diğer bir deneyde ise AÜSS olan 40 erkek hastaya terazosin ve alfuzosinin ardışık olarak verilerek iki ayrı alfa blokerin aynı hasta grubundaki etkinliği araştırılmıştır. Genel değerlendirme sonrası ilk olarak terazosin 5 mg (doz titrasyonu ile beraber) verilen hastalar 3. ayda ilk kontrolleri yapıldıktan sonra 1 ay ilaçsız bırakılmışlar ve takiben 3 ay süreyle Alfuzosin 10 mg verilmiştir. Bu çalışmada da her

iki ilaç benzer etkinliğe sahip bulunmuştur ve bir alfa bloker ile istenen etki elde edilemediğinde diğer bir alfa bloker daha fazla fayda sağlamamaktadır sonucuna varılmıştır (Senkul vd., 2008).

Alfuzosin SR (sustained release) 10 mg/gün ile 196 hastada 12 haftalık bir çalışmada hastaların yarısında yüksek tansiyon ve koroner kalp hastalığı gibi kalp damar hastalıklarının birlikte bulunduğu çalışma grubunda; kulak çınlaması, postural hipotansiyon, baş ağrısı gibi damar genişlemesi ile ilgili olayların görülme sıklığı yalancı ilaçtan farklı bulunmamış, supin pozisyonundaki kan basıncı değişikliği 5 mmHg'dan az olduğu için normal ve düşük tansiyonlu hastalarda doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilceği belirtilmiştir (Buzelin, Hebert, & Blondin, 1993).

O halde alfa blokerleri arasında ki farklılıklar kalp damar sistem, santral sinir sistemi ve ejakulasyon üzerindeki etkilerinden kaynaklanmaktadır. Ortostatik hipotansiyon görülme oranı alfuzosin, tamsulosin ve plasebo kullanımında %1 civarında iken terazosin ve standart doksazosin kullanımında %2-8 civarındadır (Christopher R Chapple, 2005). Bu verilere göre standart doksazosin ve terazosinin kalp damar ve santral sinir sistemine olan yan etkileri diğerlerinden daha barizdir.

Antihypertensive Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial(ALLHAT) çalışmasında, doksazosin kolunda kombine kardiyovasküler olay (kardiyovasküler ölüm, non-fatal MI, kalp yetersizliği) riskinin klortalidona göre %25 fazla olduğu belirtilmiştir (The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2000). Bu sebeple alfablokerler koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliğinde mümkün olduğunca tek başına kullanılmaması önerilir. Kombine tedavilerinde kullanılmaması yönünde çalışmaya rastlanmamıştır. Alfa blokerler, diyabetik hastalarda metabolik faktörler üzerine etkisiz veya olumlu etkileri dolayısı ile

kalpdamar olumsuz deneyimlere rağmen kan basıncı düzenlenmesi sorunu olan diyabetik hastalarda ilk tercihler arasında yer almamaları kaydıyla kullanılabilirler (Johnstone & Nesto, 2005).

Serbest radikaller son yörüngesinde çiftlenmemiş elektron içeren yapılardır. Vücutta normalde aerobik metabolizma sırasında süperoksit anyonu ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türleri oluşur. Bu serbest oksijen radikallerinin doymamış yağ asitlerinde lipid peroksidasyonuna yol açarak hücrel zarar meydana getirmeleri zıt antioksidan sistemler ile engellenir. En iyi bilinen antioksidanlar C ve E vitaminleri, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz gibi enzimlerdir.

Oksidatif dengenin bozulmasına yol açan serbest radikallerin ortamda artmasının canlı moleküller üzerinde olumsuz etkileri vardır. Serbest radikaller, aminoasitleri oksidasyona uğratarak veya aminoasitler arasındaki bağları etkileyerek protein yapıların parçalanmasına, aminoasitlerin çapraz bağlar kurmasına neden olabilmektedir. Aynı zamanda hücre zarı yapısında bulunan ve serbest radikallere karşı hassas olan doymamış yağ asitlerini peroksidasyona uğratarak membranda bulunan fosfolipitlerin yapısını bozmaktadırlar. Dolayısıyla hücre zarının geçirgenliğini bozarak hücre içi dengenin değişmesine neden olmakta ve hücre ölümüne kadar varan zararlı etkiler göstermektedirler. Serbest radikallerin oluşturduğu zararlı etkiler hücre ve doku zararına neden olmaktadır. Oluşan bu zararlı etkiler vücudun normal metabolizmasını bozmakta ve çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Oksidatif stres ile ilişkisi bildirilen pek çok hastalık bildirilmiştir. Alzheimer, parkinson, amiotrofik lateral skleroz, multiple skleroz, oküler hemoraji, iskemi/reperfüzyon sendromları, inme, kistik fibrozis, anfiyem, diabetes mellitus, kanser gibi birçok hastalık bunlardan bir kısmıdır (Akbaş, 2009).

Serbest radikaller; aktive olmuş fagositler, antineoplastik ajanlar, radyasyon, alışkanlık yapan maddeler, çevresel unsurlar ve stres, küçük moleküllerin otooksidasyonu, enzimler ve proteinler, mitokondrial elektron transport sistemleri, peroksizomlar, plazma membranı ve oksidatif stres yapıcı durumlardan kaynaklanabilir (Akkuş, 1995b).

Yangılı(Enflamatuar) hastalıklarda, lokal inflamasyonda, normal yara iyileşmesinde, iskemi ve reperfüzyonda, iyonizan radyasyon ve herbisit etkileriyle zehirlilik derecesinde serbest radikaller oluşmaktadır (Defraigne vd., 1993).

Biyolojik sistemlerde önemli serbest radikallerin çoğu oksijene dayanır. Hücreler hasta veya yaşlı olduğu zaman daha çok miktarda serbest radikal üretir (McCord, 1993).

Serbest radikaller hücrelerin protein, DNA, karbonhidrat, lipidler, enzimler ve diğer molekül grupları ile reaksiyona girerler ve onların metabolizmalarını etkilerler (Ferrari vd., 1985). Reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve bunların oluşturduğu yıkımı önlemek için vücut antioksidanlar olarak bilinen birçok savunma sistemi geliştirmiştir. Bunlar antioksidanlar olarak bilinirler. Antioksidanlar peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlar doğal (içsel kaynaklı) ve dış kaynaklı olmak üzere iki gruba ayrılabilirdiği gibi serbest radikalın oluşumunu önleyenler ve mevcut olanı etkisiz hale getirenler şeklinde de ikiye ayrılabilirler (Burton vd., 1985). Ayrıca enzim ve enzim olmayanlar şeklinde de sınıflandırabiliriz. Enzimatik antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz gibi enzimlerdir. Enzimatik olmayanlar ise tokoferol, karoten, askorbik asit, urat, sistein, seruloplasmin, transferrin ve albumindir (Liebler, 1993).

Antioksidanlar etki mekanizmalarını serbest radikalleri tutarak veya daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürerek, serbest radikalle etkileşip aktivitelerini azaltarak, serbest radikalleri kendilerine bağlayıp reaksiyon zincirini kırarak ya da onarıcı etkiyle gösterirler (Burton vd., 1985).

Hastalıkların gelişimi ile oksidanlar arasındaki ilişki, oksidan ve antioksidan arasındaki dengeye bağlıdır. Bu dengede oksidanlar tarafına bir artış oksidatif strese yol açar ve patofizyolojik olaylarla sonuçlanan oksidatif yıkımın ortaya çıkmasına neden olur. Yaşa bağlı olarak artan oksidatif yıkım ve buna bağlı dejeneratif değişiklikler oluşması kanser oluşumu ile sonuçlanabilmektedir (Ripple, Henry, Rago, & Wilding, 1997).

Hidroksil radikalleri, peroksitler ve süperoksitler, reaktif oksijen türleri (ROT) olup, iç kaynaklı olarak (mitokondri, metabolik üretim vs) üretilerek veya dış kaynaklardan desteklenerek bazı biyolojik olayların düzenlenmesinde rol almaktadır. ROT'un normalin dışında artışında, doku hasarı, enfeksiyon, yaşlanma, mitokondriyal DNA hasarı ve hücresel proliferasyona bağlı patolojik durumların oluşumuna sebebiyet vermektedir. Bu olay neoplastik değişimin oluşumuna ve anormal hücresel büyümeye zemin oluşturmaktadır (Calle, Rodriguez, Walker-Thurmond, & Thun, 2003).

Ne kadar da olsa serbest radikal reaksiyonları, bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku zararına ve hücre ölümlerine zemin oluşturur (Mercan, 2004; Pleban, Munyani, & Beachum, 1982).

Serbest radikaller, hücrelerde içsel (endojen) ve dışsal (ekzojen) kaynaklı etmenlere bağlı olarak oluşurlar. Mitokondriyal elektron transport zinciri, mikrozomal elektron transport zinciri, oksidan enzimler, fagositik hücreler, otooksidasyon tepkileri

(Fe⁺⁺, epinefrin) içsel serbest radikal kaynakları olup; İyonlaştırıcı radyasyon ve ultraviyole ışık, sigara dumanı, parasetamol gibi ilaç zehirlenmeleri, bleomisin, oksorubisin gibi antineoplastik ajanlar, parakuat, alloksan gibi redoks potansiyeli olan kimyasal maddeler dışsal serbest radikal kaynaklarına örnek olarak verilebilir.

Oksidanların sebep olduğu hasarların mekanizması oldukça karmaşıktır. Hedef moleküllerden elektron alma yetenekleri nedeniyle oksidanlar, molekülün yapısını ve/veya işlevini değiştirebilir. Bu şekilde oksidanlar hücre membranını, genetik materyali (DNA, RNA gibi) ve değişik enzimatik olayları etkileyerek hücre hasarına neden olabilirler. Oksidanlar aynı zamanda bağ dokusu öğeleri, proteazlara karşı koruyucu doku öğeleri olan antiproteazlar ve hücreler arası haberleşme ajanları gibi ekstrasellüler bölgeyi de etkileyebilirler (Aydın, Sayal, & Işımer, 2001).

Vücutta oksidanların artması veya antioksidanların azalması sonucu, oksidanlar normal biyolojik büyük moleküllerle kolaylıkla etkileşebilecektir. Bu etkileşim kritik moleküllerde ve yeterli seviyede meydana geldiğinde doku bozulması oluşturabilecektir (Aydın vd., 2001).

Canlı organizmada normal metabolizma sırasında ya da patolojik yolla ortaya çıkan serbest radikaller ve bunlara karşı koruyucu sistem olan antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin serbest radikaller tarafına kayması oksidatif stres olarak adlandırılmıştır (Eken vd., 2005).

Normal fizyolojik koşullarda serbest radikal ürünleri ve peroksitler etkili antioksidan sistemler tarafından dengelenir. Bu antioksidan moleküller serbest oksijen radikallerinin temizlenmesinde ve dolayısıyla oksidatif zedelenmenin önlenmesinde oldukça önem teşkil eder (Buga, Gold, Wood, Chaudhuri, & Ignarro, 1989; Farber, Kanganis, Liebes, & Silber, 1989).

Oksidatif kapasitenin belirtilmesinde MDA, hidrojen peroksit, süperoksit radikali, nitrik oksit radikali gibi ürünler kullanılırken, antioksidan kapasite için antioksidan enzimler (SOD, GPX, katalaz), vitamin E, vitamin C, transferrin, seruloplazmin gibi maddeler kullanılır.

Kalp-damar sistemi, hayatın devamlılığı için gerekli gıda maddelerinin ve oksijen'in dokulara taşınması ve metabolizma sonucu oluşan artık maddelerin dokulardan uzaklaştırılması yoluyla homeostazisin sağlanmasında büyük bir öneme sahiptir. Bu sistemin çalışmasında birçok hormon ve aracı molekül rol oynamaktadır. Takriben yirmi yıldan beri bu aracı moleküllerin en önemlilerinden birinin nitrik oksit (NO) olduğu bilinmektedir (SoRelle, 1998).

Nitrik oksitin kalp üzerine etkileri, kalbin kasılma gücünü azaltıcı ve sol ventriküler diastolik hacmi artırıcı yöndedir. Yapılan çalışmalar nitrik oksit miktarının kalbin kasılma gücü üzerine etkili bir etken olduğunu göstermiştir. Kalpte, kalp kası kasılmasını baskılamak üzere her üç nitrik oksit sentaz tarafından da nitrik oksit üretilmektedir. Kulakçıkta, koroner arterlerde ve iletim dokusunda nitreerjik ve adrenerjik sinir sonlanmalarından salınan nNOS (Nöronal nitrik oksit sentaz) tarafından üretilen nitrik oksit, sempatik sinir uyarımı sırasında salınan noradrenalin yoğunluğunu azaltma yeteneğine sahiptir. Lipopolisakkarit (LPS) veya farklı sitokinlerin uyarımı sonucunda iNOS tarafından fazla miktarda üretilen nitrik oksit, kalbin kasılma gücünü ve sıklığını, aynı zamanda β -reseptörü agonistlerine karşı cevabı azaltmaktadır. Birçok deneysel modelde ve aynı zamanda insanda da ortaya konmuş olan bu etki, miyofibrillerin kalsiyuma karşı duyarlılığının azaltılmasıyla meydana getirilmektedir (Benjamin, Dutton, & Ritter, 1991).

Nitrik oksit kobay izole kalp kası hücrelerinde kasılma gücünü azaltmakta ve bu etki nitrik oksit inhibitörlerince ortadan kaldırılmaktadır. Ayrıca, NOS inhibitörleri, ventriküler kalp kası hücrelerinde β -adrenerjik reseptör agonistlerinin inotropik etkilerini artırmaktadır. Nitrik oksit ve katekolaminler kalp kasılımı üzerine zıt etkilidirler. Köpeklere NOS inhibitörleri verildiğinde, kalbin sol karıncığında sempatik sinir sistemi tarafından oluşturulan pozitif inotropik etkinin arttığı gözlenmiştir (Takita vd., 1998).

Koroner endotelden salınan nitrik oksit, sol karıncığın diastolik gevşemesinde etkilidir. Sol karıncıktan pompalanan kan miktarındaki artışla birlikte koroner damarlarda oluşan sürtünme stresine bağlı olarak damar endotel hücrelerinden nitrik oksit salınımı uyarılmaktadır. Koroner damar endotelinden salınan nitrik oksit damar düz kas hücrelerinde genişlemeye neden olmasının yanı sıra sol karıncık diastolik hacmini ve gevşeme hızını artırarak aorta pompalanan kan miktarını dolaylı olarak artırmaktadır. Tam tersi bir etkiyle, sol karıncıktan pompalanan kan miktarı azaldığında, koroner damarlardan salınan nitrik oksit miktarı ve sol karıncığın gevşeme yeteneği azalmaktadır (Paulus, 2000).

Srivastava ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BPH hastalarda oksidatif stres göstergesi olarak malon dialdehit seviyeleri ölçülüp yüksek bulunmuştur. Antioksidan seviyeyi göstermek için ise glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz seviyeleri ölçülmüş ve düşük olduğu tespit edilmiştir. Bundan yola çıkılarak BPH hastalarında oksidatif stres dengesizliğinin oksidanlar yönüne kaydığını iddia etmektedirler (Srivastava & Mittal, 2005).

Aydın ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BPH hastalarında Antioksidan seviyeyi göstermek için Süperoksit Dismutaz, Katalaz ve Glutatyon Peroksidaz,

oksidatif seviyeyi göstermek için ise MDA çalışılmış. Çalışmada oksidatif stres göstergesinin yüksek antioksidan göstergesinin ise düşük olduğunu bulmuşlar ve oksidatif stres dengesizliğinin oksidanlar lehine kaydığını iddia etmişlerdir (Aydin vd., 2006).

Lin ve arkadaşları tavşanlarda yaptıkları çalışmada parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonun'da mesane adalesinde bozulma, mitokondriyel MDA düzeyi ve SOD aktivitesinde artış, fosfokreatin ve ATP düzeyinde azalma saptamışlardır. Sonuç olarak; parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonunun detrusor mitokondrisinde lipid peroksidasyonunu ve reaktif oksijen radikallerinin üretimini artırdığını; mitokondriyal hasara bağlı olarak da enerji (ATP) üretimini baskılayıp kasılabilirlik fonksiyonunda bozulma olduğunu bildirmişlerdir (Lin vd., 2005).

Onur ve arkadaşları deneysel parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulan tavşanlar üzerine yaptıkları çalışmada 2 gruba melatonin diğer bir gruba ise terazosinle kombine edilmiş melatonin vermişler. Melatoninin tek başına uygulandığı ve terazosinle birlikte verildiği her iki grupta da doku antioksidan düzeylerini kontrol grubuna ve çalışma grubuna oranla anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (Onur vd., 2008). Normal fizyolojik koşullarda organizma, iç kaynaklı veya dış kaynaklı nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden oldukça karışık bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan dolaşımı çok önemlidir. Çünkü kan, antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınmasını ve dağıtımını gerçekleştirir.

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada alfa 1 antagonistlerin rat kalp dokusundaki oksidatif sistem üzerine etkileri incelenmiş olup bu amaçla kalp dokusunda SOD, MDA,

PC, GSH-Px ve NO seviyeleri araştırılmış olup; literatürde alfa 1 antagonistlerin kalp dokusu üzerine oksidatif etkisini inceleyen çok sınırlı sayıda çalışmaya rastladık.

Çalışmamızda SOD, MDA PC, ve GSH-Px seviyelerinde kontrol grubu ile Terazosin, Doxazosin, Alfuzosin, Tamsulosin grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Bkz Tablo 4.2.). NO seviyesinde Tamsulosin grubu ile kontrol grubu ile arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,004$). Ayrıca Tamsulosin grubu ile Terazosin grubu arasında da anlamlı bir fark bulundu ($p=0,032$). Buradan hareketle şunu söyleyebiliriz; Tamsulosin grubu, kontrol grubu ve Terazosin grubuna göre NO seviyesini anlamlı derecede artırmıştır.

Bu nedenle BPH tedavisinde kullanılan alfa 1 antagonistlerden olan Tamsulosin'in, çalışmamızda değerlendirilen diğer alfa 1 antagonistlere oranla NO seviyesini anlamlı derecede artırması neticesinde vazodilatör etkisini daha etkin olarak gösterdiği düşünülmektedir. Bununla birlikte SOD ve GSH-Px aktivitesini değiştirmemesi ve oksidatif stres belirteçlerinden olan MDA ve PC seviyesini etkilememesi tamsulosinin tedavi edici özelliğini oksidatif strese neden olmadan gösterdiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Akbaş, A. (2009). *FMF hastalarında GSH-Px (Glutasyon Peroksidaz) ve SOD (Süperoksid Dismutaz) enzim polimorfizmi*. Gaziosmanpaşa Üniversitesi. Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı.
- Akkuş, İ. (1995a). *Klinik biyokimya laboratuvarı el kitabı*.
- Akkuş, İ. (1995b). *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*.
- Aliev, R. R., & Panfilov, A. V. (1996). A Simple Two-variable Model of Cardiac Excitation. *Chaos, Solitons and Fractals*, 7(3), 293–301.
- Ames, B. N., Shigenaga, M. K., & Hagen, T. M. (1993). Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(17), 7915–7922.
- Andersson, K. E., Lepor, H., & Wyllie, M. G. (1997). Prostatic alpha 1-adrenoceptors and uroselectivity. *The Prostate*, 30(3), 202–215.
- Arıncı, K., & Elhan, A. (2006). *Anatomi 2. Cilt*. Ankara: Güneş Kitabevi.
- Aydin, A., Arsova-Sarafinovska, Z., Sayal, A., Eken, A., Erdem, O., Erten, K., Dimovski, A. (2006). Oxidative stress and antioxidant status in non-metastatic prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Clinical Biochemistry*, 39(2), 176–179.
- Aydın, A., Sayal, A., & İşimer, A. (2001). *Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi*. Ankara: GATA Basımevi.
- Barrett, K. E., Barman, S. M., Boitano, S., & Brooks, H. L. (2011). *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*. (H. Gökbel, Ed.) (23. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Basaga, H. (1990). Biochemical aspects of free radicals. *Biochem Cell Biol*, 68(7-8), 989–998
- Bendel, R. E., & Phillips, M. B. (2006). Preoperative use of atropine to prevent intraoperative floppy-iris syndrome in patients taking tamsulosin. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 32(10), 1603–1605.
- Benjamin, N., Dutton, J. A., & Ritter, J. M. (1991). Human vascular smooth muscle cells inhibit platelet aggregation when incubated with glyceryl trinitrate: evidence for generation of nitric oxide. *British journal of pharmacology*, 102(4), 847–850.

- Benzie, I. F. F. (2003). Evolution of dietary antioxidants. *Comparative biochemistry and physiology. Part A, Molecular & integrative physiology*, 136(1), 113–126.
- Boyunağa, H., & Çelik, C. (1996). Serbest radikaller ve hücre sel denge. *Bilim Teknik Dergisi*, 347, 98–100.
- Bozlu, M., Ulusoy, E., Cayan, S., Akbay, E., Görür, S., & Akbay, E. (2004). A comparison of four different alpha1-blockers in benign prostatic hyperplasia patients with and without diabetes. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 38(5), 391–395.
- Buga, G. M., Gold, M. E., Wood, K. S., Chaudhuri, G., & Ignarro, L. J. (1989). Endothelium-derived nitric oxide relaxes nonvascular smooth muscle. *European journal of pharmacology*, 161(1), 61–72.
- Burton, G. W. (1994). Vitamin E: molecular and biological function. *Proc Nutr Soc*, 53(2), 251–262.
- Burton, G. W., Foster, D. O., Perly, B., Slater, T. F., Smith, I. C., & Ingold, K. U. (1985). Biological antioxidants. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 311(1152), 565–578.
- Burton, G. W., Joyce, A., & Ingold, K. U. (1983). Is vitamin E the only lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes? *Archives of biochemistry and biophysics*, 221(1), 281–290.
- Buzelin, J. M., Hebert, M., & Blondin, P. (1993). *Alpha-blocking treatment with alfuzosin in symptomatic benign prostatic hyperplasia: comparative study with prazosin. The PRAZALF Group. British journal of urology.*
- Caine M, Perlberg S, M. S. (1978). A placebo-controlled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. *Br J Urol.*, 50(7), 551–554.
- Caine, M. (1986). The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol*, 136, 1–4.
- Caine, M. (1990). Alpha-adrenergic blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*, 17(3), 641–649.
- Caine, M., Raz, S., & Zeigler, M. (1975). Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *British journal of urology*, 47(2), 193–202.

- Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., & Thun, M. J. (2003). Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *The New England journal of medicine*, 348(17), 1625–1638.
- Calò, L. A., Pagnin, E., Davis, P. A., Lodde, M., Mian, C., Semplicini, A., & Pycha, A. (2006). Effect of doxazosin on oxidative stress-related proteins in benign prostatic hyperplasia. *Urologia Internationalis*, 76(1), 36–41.
- Canuto, R. A., Muzio, G., Maggiora, M., Biocca, M. E., & Dianzani, M. U. (1993). Glutathione-S-transferase, alcohol dehydrogenase and aldehyde reductase activities during diethylnitrosamine-carcinogenesis in rat liver. *Cancer letters*, 68(2-3), 177–183.
- Chang, D. F., & Campbell, J. R. (2005). Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*.
- Chapple, C. R. (2005). A Comparison of Varying alpha-Blockers and Other Pharmacotherapy Options for Lower Urinary Tract Symptoms. *Reviews in urology*, 7 Suppl 4, S22–S30.
- Chapple, C. R., Aubry, M. L., James, S., Greengrass, P. M., Burnstock, G., Turner-Warwick, R. T., Davey, M. J. (1989). Characterisation of human prostatic adrenoceptors using pharmacology receptor binding and localisation. *British journal of urology*, 63(5), 487–496.
- Chavan, S., Sava, L., Saxena, V., Pillai, S., Sontakke, A., & Ingole, D. (2005). Reduced glutathione: Importance of specimen collection. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*.
- Cheeseman, K. H., & Slater, T. F. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *British medical bulletin*, 49(3), 481–493.
- Chen, S. X., & Schopfer, P. (1999). Hydroxyl-radical production in physiological reactions. A novel function of peroxidase. *European Journal of Biochemistry*, 260(3), 726–735.
- Chung, H. Y., Kim, H. J., Shim, K. H., & Kim, K. W. (1999). Dietary modulation of prostanoid synthesis in the aging process: Role of cyclooxygenase-2. *Içinde Mechanisms of Ageing and Development* 111, 97–106.

- Clahsen, P. C., Moison, R. M., Holtzer, C. A., & Berger, H. M. (1992). Recycling of glutathione during oxidative stress in erythrocytes of the newborn. *Pediatric research*, 32(4), 399–402.
- Clanton, T. L. (2007). Hypoxia-induced reactive oxygen species formation in skeletal muscle. *Journal of applied physiology*, 102(6), 2379–2388.
- Clemens, M. R., Ruess, M., Bursa, Z., & Waller, H. D. (1987). The relationship between lipid composition of red blood cells and their susceptibility to lipid peroxidation. *Free Radic Res Commun*, 3(1-5), 265–271.
- Cortas, N. K., & Wakid, N. W. (1990). Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clinical Chemistry*, 36(8 I), 1440–1443.
- Cumhur, M. (2001). *Temel Anatomi*. Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim.
- Defraigne, J. O., Pincemail, J., Franssen, C., Meurisse, M., Defechereux, T., Philippart, C., Limet, R. (1993). In vivo free radical production after cross-clamping and reperfusion of the renal artery in the rabbit. *Cardiovascular surgery (London, England)*, 1(4), 343–349.
- Deneke, S. M., & Fanburg, B. L. (1989). Regulation of cellular glutathione. *The American journal of physiology*, 257(4), 163–173.
- Di Silverio, F. (1992). Use of terazosin in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia: experience in Italy. *British journal of urology (C. 70 Suppl 1)*.
- Dizdaroglu, M. (1991). Chemical determination of free radical-induced damage to DNA. *Free radical biology & medicine*, 10(3-4), 225–242.
- Djavan, B., & Marberger, M. (1999). A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *European urology*, 36(1), 1–13. <http://doi.org/19919>
- Durak, I., Yurtarlan, Z., Canbolat, O., & Akyol, O. (1993). A methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction. *Clin Chim Acta.*, 214(1), 103–104.

- Dündar, Y., & Aslan, R. (1999). Hücre moleküler statüsünün anlaşılması ve fizyolojik önem açısından radikaller-antioksidanlar. *Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi*, 2(2), 134–142.
- Eken, A., Aydın, A., Sayal, A., Üstündağ, A., Duydu, Y., & Dündar, K. (2005). The effects of hyperbaric oxygen treatment on oxidative stress and SCE frequencies in humans. *Clinical Biochemistry*, 38(12), 1133–1137.
- Ekinci, F. J., Linsley, M. D., & Shea, T. B. (2000). Beta-amyloid-induced calcium influx induces apoptosis in culture by oxidative stress rather than tau phosphorylation. *Brain research. Molecular brain research*, 76(2), 389–395.
- Engin, A., Bozkurt, B. Ş., Altan, N., Memiş, L., & Bukan, N. (2003). Nitric oxide-mediated liver injury in the presence of experimental bile duct obstruction. *World Journal of Surgery*, 27(3), 253–255.
- Esterbauer, H., & Cheeseman, K. H. (1990). Determination of aldehydic lipid peroxidation products: Malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods in Enzymology*, 186, 407–421.
- Esteve, J. M., Mompo, J., Garcia de la Asuncion, J., Sastre, J., Asensi, M., Boix, J., ... Pallardo, F. V. (1999). Oxidative damage to mitochondrial DNA and glutathione oxidation in apoptosis: studies in vivo and in vitro. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 13(9), 1055–1064.
- Evelson, P., Ordóñez, C. P., Llesuy, S., & Boveris, A. (1997). Oxidative stress and in vivo chemiluminescence in mouse skin exposed to UVA radiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 38(2-3), 215–219.
- Fang, Y. Z., Yang, S., & Wu, G. (2002). Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*. [http://doi.org/10.1016/S0899-9007\(02\)00916-4](http://doi.org/10.1016/S0899-9007(02)00916-4)
- Farber, C. M., Kanganis, D. N., Liebes, L. F., & Silber, R. (1989). Antioxidant enzymes in lymphocytes from normal subjects and patients with chronic lymphocytic leukaemia: increased glutathione peroxidase activity in CLL B lymphocytes. *Br J Haematol*, 72(1), 32–35.
- Ferrari, R., Ceconi, C., Curello, S., Cargnoni, A., Condorelli, E., & Raddino, R. (1985). Role of oxygen in myocardial ischaemic and reperfusion damage: effect of alpha-tocopherol. *Acta vitaminologica et enzymologica*, 7 Suppl, 61–70.

- Floyd, R. A., & Carney, J. M. (1992). Free radical damage to protein and DNA: mechanisms involved and relevant observations on brain undergoing oxidative stress. *Annals of neurology*, 32 Suppl, 22–27.
- Freeman, B. A., & Crapo, J. D. (1982). Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 47(5), 412–426.
- Frei, B., England, L., & Ames, B. N. (1989). Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(16), 6377–6381.
- Fridovich, I. (1999). Fundamental aspects of reactive oxygen species, or what's the matter with oxygen? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 893, 13–18.
- Fujita, T. (2002). Formation and removal of reactive oxygen species, lipid peroxides and free radicals, and their biological effects. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 122(3), 203–218.
- Gilbert, D. L. (2000). Fifty years of radical ideas. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 899, 1–14.
- Giuliano, F. (2006). Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU International*. <http://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06104.x>
- Gutteridge, J. M. C. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry* (C. 41, ss. 1819–1828).
- Halliwell, B. (1995). Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology*. [http://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)00088-H](http://doi.org/10.1016/0006-2952(95)00088-H)
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (1990). The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives of biochemistry and biophysics*, 280(1), 1–8.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (1985). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press. [http://doi.org/10.1016/0891-5849\(91\)90055-8](http://doi.org/10.1016/0891-5849(91)90055-8)
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (1990). Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview. *Methods in Enzymology*, 186, 1–85.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (1999). *Free Radicals in Biology and Medicine*. *Free Radical Biology and Medicine* (C. 10). [http://doi.org/10.1016/0891-5849\(91\)90055-8](http://doi.org/10.1016/0891-5849(91)90055-8)

- Halliwell, B., Gutteridge, J. M., & Cross, C. E. (1992). Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *The Journal of laboratory and clinical medicine*, *119*(6), 598–620.
- Hamed, S. A., & Nabeshima, T. (2005). The high atherosclerotic risk among epileptics: the atheroprotective role of multivitamins. *Journal of pharmacological sciences*, *98*(4), 340–353.
- Hawkins, C. L., Pattison, D. I., & Davies, M. J. (2003). Hypochlorite-induced oxidation of amino acids, peptides and proteins. *Amino Acids*. <http://doi.org/10.1007/s00726-003-0016-x>
- Höfner, K., & Jonas, U. (2002). Alfuzosin: a clinically uroselective alpha1-blocker. *World journal of urology*, *19*(6), 405–412.
- Jensen, S. J. K. (2003). Oxidative stress and free radicals. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, *666-667*, 387–392.
- Jialal, I., & Fuller, C. J. (1993). Oxidized LDL and antioxidants. *Clinical cardiology*, *16*(4 Suppl 1), I6–I9.
- Johnstone, M., & Nesto, R. (2005). Diabetes mellitus and heart disease. İçinde J. Pickup & G. Williams (Ed.), *Lippincott Williams and Wilkins* (ss. 975–998). Philadelphia.
- Kadiiska, M. B., Gladen, B. C., Baird, D. D., Germolec, D., Graham, L. B., Parker, C. E., Barrett, J. C. (2005). Biomarkers of oxidative stress study II: are oxidation products of lipids, proteins, and DNA markers of CCl4 poisoning? *Free.Radic.Biol Med*, *38*, 698–710.
- Kenny, B. A., Naylor, A. M., Carter, A. J., Read, A. M., Greengrass, P. M., & Wyllie, M. G. (1994). Effect of alpha 1 adrenoceptor antagonists on prostatic pressure and blood pressure in the anesthetized dog. *Urology*, *44*(1), 52–57.
- Kılınç, K., & Kılınç, A. (2002). Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, *33*, 110–118.
- Kirby, R. S. (1998). Terazosin in benign prostatic hyperplasia: Effects on blood pressure in normotensive and hypertensive men. *British Journal of Urology*, *82*(3), 373–379.
- Kirby, R. S., Andersen, M., Gratzke, P., Dahlstrand, C., & Høye, K. (2001). A combined analysis of double-blind trials of the efficacy and tolerability of

- doxazosin-gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU International*, 87(3), 192–200.
- Kovacic, P., Pozos, R. S., Somanathan, R., Shangari, N., & O'Brien, P. J. (2005). Mechanism of mitochondrial uncouplers, inhibitors, and toxins: focus on electron transfer, free radicals, and structure-activity relationships. *Current medicinal chemistry*, 12(22), 2601–2623.
- La Casa, C., Villegas, I., Alarcón De La Lastra, C., Motilva, V., & Martín Calero, M. J. (2000). Evidence for protective and antioxidant properties of rutin, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions. *Journal of Ethnopharmacology*, 71(1-2), 45–53.
- Lai, C. C., Huang, W. H., Askari, A., Wang, Y., Sarvazyan, N., Klevay, L. M., & Chiu, T. H. (1994). Differential regulation of superoxide dismutase in copper-deficient rat organs. *Free Radical Biology and Medicine*, 16(5), 613–620.
- Langer, S. Z. (1999). History and nomenclature of α_1 -adrenoceptors. İçinde *European Urology* (C. 36, ss. 2–6).
- Lawrentschuk, N., & Bylsma, G. (2006). Intraoperative “floppy iris” syndrome and its relationship to tamsulosin: a urologist’s guide. *BJU Int.*, 97(1), 2–4.
- Lepor, H. (1998). *Long-term evaluation of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: placebo-controlled, double-blind extension of phase III trial. Tamsulosin Investigator Group. Urology* (C. 51).
- Lepor, H., Kaplan, S. A., Klimberg, I., Mobley, D. F., Fawzy, A., Gaffney, M., ... Dias, N. (1997). *Doxazosin for benign prostatic hyperplasia: long-term efficacy and safety in hypertensive and normotensive patients. The Multicenter Study Group. The Journal of urology* (C. 157).
- Levine, R. L., Garland, D., Oliver, C. N., Amici, A., Climent, I., Lenz, A. G., ... Stadtman, E. R. (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods in Enzymology*, 186, 464–478.
- Liebler, D. C. (1993). The role of metabolism in the antioxidant function of vitamin E. *Critical reviews in toxicology*, 23(2), 147–169.
- Lin, A. T. L., Yang, C. H., Chen, K. K., & Chang, L. S. (2005). Detrusor mitochondrial lipid peroxidation and superoxide dismutase activity in partial bladder outlet obstruction of rabbits. *Neurourology and Urodynamics*, 24(3), 282–287.

- Lowry, O. H., Rosebroug, N. J., Farr, A. L., & Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *The Journal of biological chemistry*, *193*(1), 265–275.
- Lu, S. C. (1999). Regulation of hepatic glutathione synthesis: current concepts and controversies. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *13*(10), 1169–83.
- Lukacs, B. (1999). Management of symptomatic BPH in France: who is treated and how? *European urology*, *36 Suppl 3*, 14–20.
- Lukacs, B., Blondin, P., MacCarthy, C., Du Boys, B., Grippon, P., & Lassale, C. (1996). Safety profile of 3 months' therapy with alfuzosin in 13,389 patients suffering from benign prostatic hypertrophy. *European urology* (C. 29).
- Lukacs, B., Grange, J. C., Comet, D., & McCarthy, C. (2000). History of 7093 patients with lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia treated with alfuzosin in general practice up to 3 years. *European Urology*.Vol.37(2)183-190.
- Malinski, T., Bailey, F., Zhang, Z. G., & Chopp, M. (1993). Nitric oxide measured by a porphyrinic microsensor in rat brain after transient middle cerebral artery occlusion. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *13*(3), 355–358.
- Mayer, B., & Hemmens, B. (1997). Biosynthesis and action of nitric oxide in mammalian cells. *Trends in Biochemical Sciences*.
[http://doi.org/10.1016/S0968-0004\(97\)01147-X](http://doi.org/10.1016/S0968-0004(97)01147-X)
- McCord, J. M. (1993). Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. İçinde *Clinical Biochemistry* (C. 26, ss. 351–357).
- McCormick, M. L., Denning, G. M., Reszka, K. J., Bilski, P., Buettner, G. R., Rasmussen, G. T., ... Britigan, B. E. (2000). Biological effects of menadione photochemistry: effects of menadione on biological systems may not involve classical oxidant production. *The Biochemical journal*, *350 Pt 3*, 797–804.
- Memişoğulları, R. (2005). Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, *3*, 30–39.

- Meram, İ., & Aktaran, Ş. (2002). Serbest Radikallerin Biomoleküller Üzerine Etkileri. *Ç.Ü. Dergisi*, 3, 299–304.
- Mercan, U. (2004). Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *YYU Vet Fak Dergisi*, 15(1-2), 91–96.
- Montgomery, R., Dryer, R., Conway, T., & Specter, A. (2000). *Biyokimya*. (N. Altan, Ed.). Ankara: Palme Yayınevi.
- Moore, K. L., & Persaud, T. V. N. (2009). *Embriyoloji ve Doğum Defektlerinin Temelleri*. (S. Müftüoğlu, A. Pergin, & F. Kaymaz, Ed.) (7. baskı). Ankara: Günes Tıp Kitabevler.
- Moslen, M. T. (1994). Reactive oxygen species in normal physiology, cell injury and phagocytosis. *Advances in experimental medicine and biology*, 366, 17–27.
- Mueller, A. R., Platz, K. P., Langrehr, J. M., Hoffman, R. A., Nussler, A. K., Nalesnik, M., Schraut, W. H. (1994). The effects of administration of nitric oxide inhibitors during small bowel preservation and reperfusion. *Transplantation*, 58(12), 1309–1316.
- Muller, F. L., Liu, Y., & Van Remmen, H. (2004). Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane. *Journal of Biological Chemistry*, 279(47), 49064–49073.
- Nakazawa, H., Genka, C., & Fujishima, M. (1996). Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *Jpn J Physiol*, 46, 15–32.
- Niki, E., Saito, T., Kawakami, A., & Kamiya, Y. (1984). Inhibition of oxidation of methyl linoleate in solution by vitamin E and vitamin C. *Journal of Biological Chemistry*, 259(7), 4177–4182.
- Nordberg, J., & Arnér, E. S. J. (2001). Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology and Medicine*.
- Onur, R., Tasdemir, C., Seckin, D., Ilhan, N., Kutlu, S., & Akpolat, N. (2008). Combined Use of Melatonin and Terazosin Restores Bladder Contractility in Rabbits With Partial Outlet Obstruction. *Urology*, 72(2), 439–443.
- Öğüt, S., & Atay, E. (2012). Yaşlılık ve Oksidatif Stres. *S.D.Ü. Tıp Fak. Dergisi*, 19(2), 68–74.
- Özkeçeli, R., Satar, N., & Anafarta, K. (1998). No Title. İçinde *Temel Üroloji Kitabı* (ss. 1559–1604).

- Paglia, D., & Valentine, W. (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med.*, 70(158-169).
- Parcell, S. (2002). Sulfur in human nutrition and applications in medicine. *Alternative Medicine Review.*
- Pärssinen, O., Leppänen, E., Keski-Rahkonen, P., Mauriala, T., Dugué, B., & Lehtonen, M. (2006). Influence of tamsulosin on the iris and its implications for cataract surgery. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 47(9), 3766–3771.
- Paulus, W. J. (2000). Beneficial effects of nitric oxide on cardiac diastolic function: “The flip side of the coin”. İçinde *Heart Failure Reviews* (C. 5, ss. 337–344).
- Pleban, P. A., Munyani, A., & Beachum, J. (1982). Determination of selenium concentration and glutathione peroxidase activity in plasma and erythrocytes. *Clinical Chemistry*, 28(2), 311–316.
- Pompeo, A. C. L., Rosenblatt, C., Bertero, E., DA Ros, C. T., Cairolı, C. E. D., Damião, R., Pinheiro, G. E. (2006). A randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of controlled-release doxazosin and tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in Brazil. *International journal of clinical practice*, 60(10), 1172–1177.
- R.A., J., & C.R., C. (1993). Efficacy and safety of the alpha-1 blocker doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *European Urology*, 24(3), 319-326.
- Ripple, M. O., Henry, W. F., Rago, R. P., & Wilding, G. (1997). Prooxidant-antioxidant shift induced by androgen treatment of human prostate carcinoma cells. *Journal of the National Cancer Institute*, 89(1), 40–48.
- Roehrborn, C. G. (1995). The Agency for Health Care Policy and Research. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*, 22(2), 445–453.
- Roehrborn, C. G., & Schwinn, D. A. (2004). Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*, 171(3), 1029–1035.
- Roehrborn, C., & McConnell, J. (2002). Etiology, pathophysiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. In *Campbell’s Urology* 1297–1330.

- Roehrborn, C., McConnell, J., & Barry, M. (2003). AUA guide-line on management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, *170*, 530–547.
- Ruffolo, R. J., Nichols, A., Stadel, J., & Hieble, J. (1991). Structure and function of alpha-adrenoceptors. *Pharmacol Rev.*, *43*(4), 475–505.
- Sacks, D. (1994). Carbohydrates. İçinde C. Burtis, E. Ashwood, & W. Saunders (Ed.), *Tietz Textbook of Clinical Chemistry* (2. baskı, ss. 928–1001). Philadelphia.
- Sadler, T. W. (2006). Langman's Medical Embryology. İçinde *Lippincott Williams & Wilkins* (10. baskı, ss. 159–194). Philadelphia.
- Sağlam M. (1993). *Genel Histoloji* (4. baskı). Ankara: Yorum Matbaacılık.
- Samiec, P. S., Drews-Botsch, C., Flagg, E. W., Kurtz, J. C., Sternberg, P., Reed, R. L., & Jones, D. P. (1998). Glutathione in human plasma: Decline in association with aging, age-related macular degeneration, and diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*, *24*(5), 699–704.
- Samli, M. M., & Dincel, C. (2004). Terazosin and doxazosin in the treatment of BPH: Results of a randomized study with crossover in non-responders. *Urologia Internationalis*, *73*(2), 125–129.
- Scandalios, J. (2002). The rise of ROS. *TRENDS in Biochemical Sciences*, *27*, 483–486.
- Schwinn, D. (2001). The role for alpha-1 adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. *BJU International*, *88*(2), 27–34.
- Schwinn, D. A., & Afshari, N. A. (2006). Alpha 1-Adrenergic Receptor Antagonists and the Iris: New Mechanistic Insights into Floppy Iris Syndrome. *Survey of Ophthalmology*, *51*(5), 501–512.
- Senkul, T., Yilmaz, O., Iseri, C., Adayener, C., Akyol, I., & Ates, F. (2008). Comparing the therapeutic outcome of different alpha-blocker treatments for BPH in the same individuals. *International Urology and Nephrology*, *40*(3), 663–666.
- Seven, A., & Candan, G. (1995). Serbest Radikaller ve Lipid Peroksidasyon. *Klinik Gelişim*, *8*, 3906–3911.
- SoRelle, R. (1998). Nobel prize awarded to scientists for nitric oxide discoveries. *Circulation*, *98*(22), 2365–2366.
- Spiteller, G. (2003). Are lipid peroxidation processes induced by changes in the cell wall structure and how are these processes connected with diseases? *Medical Hypotheses*, *60*(1), 69–83.

- Srivastava, D. S. L., & Mittal, R. D. (2005). Free radical injury and antioxidant status in patients with benign prostate hyperplasia and prostate cancer. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*, 20(2), 162–5.
- Sullivan, G. W., Luong, L. S., Carper, H. T., Barnes, R. C., & Mandell, G. L. (1995). Methylxanthines with adenosine alter TNF α -primed PMN activation. *Immunopharmacology*, 31(1), 19–29.
- Sun, Y., Oberley, L. W., & Li, Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry*, 34(3), 497–500.
- Şeftalioğlu, A. (1998). *Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi* (3. baskı). Ankara: Tıp & Teknik Yayıncılık.
- Taguchi, K., Saitoh, M., Sato, S., Asano, M., & Michel, M. C. (1997). Effects of tamsulosin metabolites at alpha-1 adrenoceptor subtypes. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 280(1), 1–5.
- Takita, T., Ikeda, J., Sekiguchi, Y., Demachi, J., Li, S. L., & Shirato, K. (1998). Nitric oxide modulates sympathetic control of left ventricular contraction in vivo in the dog. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 71(2-3), 69–74.
- Tanaka, K., Hashimoto, T., Tokumaru, S., Iguchi, H., & Kojo, S. (1997). Interactions between vitamin C and vitamin E are observed in tissues of inherently scorbutic rats. *The Journal of nutrition*, 127(10), 2060–2064.
- Tekedereli, İ. (2007). *Glutasyon Peroksidaz 1 Genindeki Pro 197 Leu polimorfizminin Şizofreni Etiyopatogenezindeki Rolü ve Türk Populasyonundaki Allel dağılımı*. Fırat Üniversitesi.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. (2000). Major Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Randomized to Doxazosin vs Chlorthalidone. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 283(15), 1967–1975.
- Thomas, H., Schladt, L., Knehr, M., & Oesch, F. (1989). Effect of diabetes and starvation on the activity of rat liver epoxide hydrolases, glutathione S-transferases and peroxisomal anti-oxidation. *Biochemical Pharmacology*, 38(23), 4291–4297.
- Uchida, K. (2000). Role of reactive aldehyde in cardiovascular diseases. *Free Radical Biology and Medicin*. 28(12), 1685-1696.

- Ulutaş, İ. (1977). *Dolaşım sistemi ve İç Salgı Bezlerinin Anatomisi*, (3. baskı). İzmir: Ege Üniversitesi.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44–84.
- Van Bebber, I. P., Boekholz, W. K., Goris, R. J., Schillings, P. H., Dinges, H. P., Bahrami, S., Schlag, G. (1989). Neutrophil function and lipid peroxidation in a rat model of multiple organ failure. *The Journal of surgical research*, 47(6), 471–475.
- Van Der Meulen, J. H., McArdle, A., Jackson, M. J., & Faulkner, J. A. (1997). Contraction-induced injury to the extensor digitorum longus muscles of rats: the role of vitamin E. *J Appl Physiol*, 83(3), 817–823.
- Wang, X., & Quinn, P. J. (1999). Vitamin E and its function in membranes. *Progress in Lipid Research*, 38(4), 309–336.
- Yalçın, A. . (1998). Antioksidanlar. *Klinik Gelişim*, 11, 342–346.
- Yıldırım, M. (1994). *İnsan Anatomisi*. İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım.
- Yılmaz, S., & Bahçecioglu, I. (2000). Karbon tetraklorür ile Siroz Oluşturulmuş Ratlarda Lipid Peroksidasyonu, Antioksidan Enzim ve Piruvat Kinaz Aktiviteleri. *Turk. J. Vet. Anim*, 24, 25–28.
- Yu, B. P. (1994). Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiological reviews*, 74(1), 139–162.

ÖZGEÇMİŞ

Ağustos 1977 yılında Amasyada doğdu. İlköğrenim, ortaöğrenim ve lise öğrenimini Amasyada tamamladı. Lise eğitiminden sonra 1995 yılında kazandığı Cumhuriyet Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünü 1999 yılında bitirdi. Daha sonra Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında çalışmaya başladı (2000-2008). 2008 yılında geldiği Gaziosmanpaşa Üniv.Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında halen Kimyager olarak görev yapmaktadır Evli ve iki çocuğu vardır.