



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PARSİYEL MESANE ÇIKIM OBSTRÜKSİYONU
OLUŞTURULAN RAT MODELİNDE OMEGA-3 VE
İNTERFERON ALFA 2b VERİLMESİNİN MESANE YAPISI
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr Fatih FIRAT

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2012



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PARSİYEL MESANE ÇIKIM OBSTRÜKSİYONU
OLUŞTURULAN RAT MODELİNDE OMEGA-3 VE
İNTERFERON ALFA 2b VERİLMESİNİN MESANE YAPISI
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatih FIRAT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Nihat ULUOCAK

TOKAT

2012

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım sırasında yardımlarını gördüğüm tez danışmanım sayın Doç. Dr. Nihat ULUOCAK'a, ihtisas süresince ve çalışmalarım esnasında bilgilerini ve deneyimlerini paylaşarak her türlü desteği sağlayan ve özellikle tez yazımı esnasında da emeklerini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Fikret ERDEMİR'e, ve Ana Bilim Dalı başkanımız Doç. Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ'a, klinik ve cerrahi eğitimim sırasında yardımlarını esirgemeyen anabilim dalımızın değerli öğretim üyesi, sayın Yard. Doç. Dr. Doğan ATILGAN ve üroloji kliniğimize birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm Üroloji Anabilim Dalı çalışanlarına, ayrıca tezime yardımlarından ve katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalından Doç. Dr. Hüseyin ÖZYURT'a ve Patoloji Anabilim Dalından Yard. Doç. Dr. Fatma MARKOÇ'a, biyokimyasal değerlendirmeler esnasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Oğuzhan ŞAYLAN'a teşekkür ederim.

Dr. Fatih FIRAT

ÖZET

Parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu (PBOO) mesane hasarını da içeren ve etiyojisinde BPH, üretral striktür ve üretral meatus darlığı gibi çeşitli faktörlerin görülebildiği bir durumdur. İskemi reperfüzyon hasarı, parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonundan sonra mesane disfonksiyonunun ilerlemesinde major etiyojik faktörlerden biri olup kısmen de olsa serbest radikallerin üretimi ile meydana gelmektedir. Bu çalışmada PBOO oluşturulan rat modelinde interferon alfa 2b ve omega 3 ün mesane yapısı üzerinde oksidatif stres, inflamasyon ve fibrozis ile ilgili etkileri araştırıldı.

Çalışmamızda lokal etik kurul onayı alındıktan sonra ağırlıkları 300-350 gr arasında değişen 4.5-5 aylık toplam 35 Wistar cinsi albino rat kullanıldı. Parsiyel üretral obstrüksiyon oluşturulan ratlara günlük olarak oral omega 3 ve deri altına interferon alfa 2b uygulandı. Ratlar randomize olarak 5 gruba ayrıldı. Birinci grup (n=7) sadece sistektomi yapılan kontrol grubu iken, ikinci grup (n=7) PBOO oluşturulan grup idi ve bu grupta üretra çevresine 4/0 absorbe olmayan polyester sütür yerleştirilerek 28 gün boyunca takip edildiler. Üçüncü grup (n=7) PBOO oluşturulan ve oral yolla 5 ml/kg/gün dozunda omega 3 verilen gruptu. Dördüncü grup (n=7) PBOO oluşturulan ve subkütan yolla 100.000 IU/rat dozunda interferon alfa 2b verilen grup iken, beşinci grup (n=7) ise PBOO oluşturulan, sonrasında omega 3 ve interferon alfa 2b verilen grup idi. Deneysel çalışmanın sonunda PBOO oluşturulan gruplarda sistektomi yapıldı ve mesane dokuları immunohistokimyasal olarak incelendi. Malondialdehit (MDA), protein karbonil seviyeleri serumda ve dokuda ölçüldü. Ayrıca mesane dokusunda süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), Katalaz aktiviteleri ve nitrik oksit (NO) seviyeleri ölçülürken, serumda ise SOD, GSH-Px ve NO seviyeleri ölçüldü ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Omega 3 ve interferon alfa 2b nin antioksidan özellikleri, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan sistemi de içeren araştırma yapıldı.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında grup 2'deki doku ağırlıklarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve omega 3 ve interferon alfa 2b uygulanmasının doku ağırlıklarını anlamlı olarak azalttığı gözlemlendi (p=0.002). Grup 2'de doku SOD seviyesinin kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak arttığı saptandı. Grup

2'de serum SOD, GSH-Px ve NO seviyelerinin kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p<0.05$). Omega 3 ve interferon alfa 2b uygulanmasının SOD, GSH-Px ve NO seviyelerini kontrol grubu seviyelerine getirdiği tespit edildi. Patolojik değerlendirilmede, grup 2 de enflamasyon ve fibrozisin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak arttığı tespit edildi. Omega 3 uygulanması enflamasyon oranlarını grup 2 ile kıyaslandığında anlamlı olarak azalttı. Omega 3 ile birlikte interferon alfa 2b verilmesinin ise enflamasyon ve fibrozisi azalttığı gözlemlendi. İnterferon alfa2b'nin verilmesi ise enflamasyon oranını kısmen azaltsa da, anlamlı olarak azaltmadığı tespit edildi.

Sonuç olarak parsiyel üretral obstrüksiyon tedavisinde, birincil yaklaşımlara ilave olarak obstrüksiyona ikincil olarak üst sistemde oluşabilecek hasarın önlenmesi veya azaltılması için interferon alfa 2b ve omega 3'ün klinik pratikte yararlı birer ajan olarak kullanılabilceği düşünülebilir. Ancak bu durumun tam olarak ortaya konulabilmesi için geniş olgu sayısına sahip prospektif, randomize klinik çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Mesane, parsiyel obstrüksiyon, iskemi/ reperfüzyon, Omega 3, İnterferon alfa 2b

Destekleyen kurumlar: GOÜ-BAP 2010/92

ABSTRACT

Partial bladder outlet obstruction (PBOO) can be seen due to various etiologic factors such as benign prostatic hyperplasia (BPH), urethral stricture, stenosis of meatus externus and it has been implicated in bladder damage. Ischemia/reperfusion injury is a major etiological factor in the progression of bladder dysfunction after PBOO and it is partly mediated by the generation of free radicals. In this study, the effect of omega 3 and interferon alpha 2b on oxidative stress, inflammation and fibrosis in bladder structure in a PBOO rat model was investigated.

After the approval of the study by the local ethical committee, 35 male Wistar albino rats, 4.5–5 months old and weighing 300–350 g, were used in the study. Oral omega 3 were given and subcutaneous injections of interferon alpha 2b were administered to these partially urethral obstructed rats. The rats were randomly divided into five groups. In group 1 (n=7), the control group, cystectomy was performed after sham operation. In group 2 (n=7), partial bladder outlet obstruction was induced surgically by placing a 4/0 non absorbable polyester suture and maintained for 28 days. In group 3 (n=7), omega 3 + PBOO group, oral omega 3 5 ml/kg/day were given 28 days. In group 4 (n=7), the Interferon alpha 2b + PBOO group, Interferon alpha 2b were administered subcutaneously 100.000 IU/rat. In group 5 (n=7), both omega 3 and Interferon alpha 2b were given to the PBOO group. At the end of the experimental period, cystectomies were performed for all the rats and immunohistochemical analysis of the rat bladder tissues were performed. Levels of malondialdehyde (MDA), protein carbonyl (PC) were measured in bladder tissue samples and serum of all the rats. In the serum and bladder tissues SOD, GSH-Px, catalase activities and NO levels were also measured and compared statistically. Also investigations were carried out involving the enzymatic and non-enzymatic antioxidant system to study the antioxidant properties of omega 3 and interferon alpha 2b.

Increased bladder weight in PBOO group in comparison to control group was decreased by administration of omega 3 and interferon alpha 2b (p=0.002). It was detected that the tissue SOD level was significantly higher in group 2 in comparison

to the control group. It was also detected that serum SOD, GSH-Px and NO levels were significantly higher in group 2 when compared to the control group ($p < 0.05$). It was observed that omega 3 and interferon alpha 2b administration decreased the SOD, GSH-Px and NO levels closer to the level of the control group. In the pathologic evaluation, group 2 showed significantly increased inflammation and fibrosis compared to the control group. Omega 3 treatment decreased inflammation significantly but fibrosis rate decreased in mild ratio, combination treatment with omega 3 and interferon alpha 2b decreased inflammation and fibrosis, as well. It was shown that interferon alpha 2b application partially decreased inflammation.

Thus, it can be concluded that in addition to the standart primary approaches to prevent the damage in the upper urinary tract due to PBOO, omega 3 and interferon alpha 2b can be used as adjunct beneficial treatment methods in clinical practice. However, this needs to be further investigations with prospective, randomized clinic trials with large populations.

Key Words: Bladder, Partial obstruction, Ischemia/reperfusion, Omega 3, Interferon alpha 2b

Supported by: GOÜ-BAP 2010/92

İÇİNDEKİLER

Sayfa		
TEŞEKKÜR		iii
ÖZET		iv
İNGİLİZCE ÖZET		vi
KISALTMALAR		ix
ŞEKİLLER DİZİNİ		xi
TABLolar DİZİNİ		xii
RESİMLER DİZİNİ		xiii
1. GİRİŞ		1
2. GENEL BİLGİLER		4
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER		36
4. BULGULAR		48
5. TARTIŞMA		53
6. SONUÇ		59
7. KAYNAKLAR		60

KISALTMALAR

ATP	: Adenozin trifosfat
BAP	: Bilimsel araştırma projesi
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
CAT	: Katalaz
DHA	: Doksaheksaenoik asit
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EPA	: Eikosapentoenoik asit
FDA	: Gıda ve ilaç idaresi
GSH	: Glutasyon
GSSG	: Okside glutasyon
GSH-R	: Glutasyon redüktaz
GST	: Glutasyon S transferaz
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HADYEK	: Hayvan deneyleri yerel etik kurulu
H-E	: Hematoksilen eozin
HCL	: Hidroklorid
IFN	: İnterferon
İL-1	: İnterlökin 1
İL-2	: İnterlökin 2
İL-4	: İnterlökin 4
İL-6	: İnterlökin 6
İL-8	: İnterlökin 8
ICAM	: Hücreler arası adhezyon molekülü
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LOOH	: Lipid hidroperoksit
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein

MDA	: Malondialdehit
MTK	: Massontrikrom
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MHC	: Major histocompatibiliti kompleks
MS	: Multipl skleroz
NO	: Nitrik oksit
NO ₂	: Nitrojen dioksit
NaOH	: Sodyum hidroksit
NBT	: Nitroblue tetrazolium
NNDA	: N- naftiletildiamin
NK	: Natural killer
OD	: Optik dansite
ONOO	: Peroksinitrit
PC	: Protein karbonil
PBOO	: Parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu
PAF	: Prostatik asit fosfataz
PSA	: Prostat spesifik antijen
ROS	: Reaktif oksijen radikalleri
RNA	: Ribonükleik asit
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
SPSS	: Statistical package for the social sciences
SOD	: Süperoksit dismutaz
TGF	: Transforming growth faktör
TNF	: Tümör nekrozis faktör
VUR	: Vezikoüreteral reflü
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
VCAM	: Vasküler hücre adhezyon molekülü

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1. Mesane ve prostatın anatomik yapısı	5
2. Mesanenin katları	7
3. Prostatın anatomisi	15
4. İnterferon alfa 2-b nin moleküler yapısı	23
5. Eikosapentaenoik Asit (EPA) moleküler yapısı	26
6. Dokosaheksaenoik Asit (DHA) moleküler yapısı	26
7. Reaktif oksijen radikalleri ve antioksidan savunma sistemleri	30

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
1. Üriner obstrüksiyon etiyojoloji	17-18
2. Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar	33
3. Gruplardaki doku oksidatif hasar belirteçleri	49
4. Gruplardaki serum oksidatif hasar belirteçleri	50
5. Gruplardaki doku enflamasyon ve fibrozis oranları	52

RESİMLER

Resim	Sayfa
1. Supin pozisyonda perineal insizyon	37
2. Bulber üretra seviyesinden üretranın ortaya çıkarılması	38
3. Üretranın asılması işlemi.	38
4. Üretral lümenin kateter üzerinden daraltılması işlemi	39
5. Üretranın daraltılmış hali	39
6. Batın insizyonu ve ileri derecede boyutları artmış mesane	40
7. Sistektomi sonrası ileri derecede boyutları artmış mesane	40
8. Normal mesane mukozası	43
9. Mesane mukozasında az sayıda dağınık enflamatuvar hücre	43
10. Mesane mukozasında küçük odaklar halinde enflamatuvar hücreler	44
11. Mesane mukozasında yaygın inflamasyon, lenfoid follikül oluşumu	44
12. Kollajen bağ doku artımının olmadığı doku kesiti	45
13. İnce demetler halinde kollajen bağ doku artımı	45
14. Kalın demetler halinde yaygın kollajen bağ doku artımı	46
15. Diffüz kollajen bağ doku artımı	46

1. GİRİŞ:

Normal idrar akımının engellenmesi ile ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin tümü olarak tanımlanan üriner obstrüksiyon, üriner sistemin herhangi bir yerinde meydana gelebilmektedir (1,2). Obstrüksiyonun seviyesi, süresi, nedeni, şiddeti ile infeksiyon varlığı ve beraberinde mevcut olabilen diğer patolojiler, hastanın klinik tablosu üzerine etki edebilen önemli parametrelerdir. İnfravezikal obstrüksiyonlarda genelde mesanenin ve üst üriner sistemin iki taraflı etkilenmesi sonrasında uzun dönemde kronik böbrek yetmezliği oluşabilirken, supravezikal obstrüksiyonlar daha ziyade tek taraflı böbrek fonksiyon kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Genel kural olarak obstrüksiyon sistemin proksimalini etkileyerek üriner staz ve basınç yükselmesine neden olmaktadır.

Bununla birlikte obstrüktif üropati nispeten sık görülen zamanında müdahale ile çoğunlukla geri dönüşümlü ve tedavi edilebilir bir durum olarak bilinmektedir. Antenatal dönemden ileri yaşlara kadar her dönemde görülebilen obstrüktif üropatinin birçok nedeni vardır. Yaşlı erkeklerin %80'inde görülen benign prostat hiperplazisine (BPH) ilave olarak, prostat kanseri, mesane taşı, üretral darlık ve mesane kanseri gibi nedenlerden dolayı çeşitli derecelerde mesane çıkım obstrüksiyonu meydana gelebilir. Üriner sistemde artan basınç, vezikal ve supravezikal düzeyde bir takım patolojik değişikliklere (hüresel atrofi, nekroz, infeksiyon) yol açmaktadır. Miksiyon sırasında detrusor kasının etkili ve aralıksız kasılması mesane boşaltımı için gereklidir. Mesane çıkım obstrüksiyonunda, düz kas hiperplazisi, ekstraselüler matriks depolanması artışı, kollajen yapısında bozulma, growth faktör aktivitesi artışı ve matriks metalloproteinazların (MMPs)/ doku MMPs inhibitörlerine oranının dengesindeki bozulma gibi histolojik değişikliklerin olduğu bildirilmektedir (3-7). Bu değişikliklere bağlı olarak detrusor hipertrofisi, işeme basıncı artışı ve detrusor instabilitesi gibi klinik ve patolojik sonuçlar ileri dönemde detrüoru dekompanse hale getirebilmektedir. Detrüorun dekompanasyonu gittikçe artan rezidüel idrar miktarına yol açmakta ve sonuçta mesane, 2-3 lt. idrar ile dolu bir kese halini almaktadır. Bu durumda mesane içindeki idrarın oluşturduğu hidrostatik basınç bir miktar obstrüksiyonun direncini yenerek idrarın üretradan istem dışı

kaçmasına neden olmakta ve taşma inkontinansı meydana getirmektedir. Mesane çıkım obstrüksiyonun üriner sisteme olan etkisi sınırlı sayıda deneysel hayvan modelinde çalışılmıştır. Bununla ilişkili olarak tavşanlarla yapılan bir çalışmada mesane çıkım obstrüksiyonunda morfolojik değişiklikler sıklıkla mesane duvarının ilerleyici denervasyonu ve hipertrofisi ile ilişkili bulunmuşsa da bu durumun altında yatan patofizyolojik mekanizmanın tam olarak anlaşamadığı görülmektedir. Son yıllarda mesane çıkım obstrüksiyonunun mesanede iskemik değişikliklere yol açabileceği belirtilmektedir. İskemiye bağlı olarak oluşan reaktif oksijen radikallerinin (ROS) hücrede lipit peroksidasyonunu bozabileceği ve buna bağlı olarak doku hasarı oluşturabileceği düşünülmektedir (8,9). Bu durum, yani ROS' a bağlı olarak doku hasarının oluşması, pek çok klinik çalışmada gösterilmiştir. Reaktif oksijen radikallerinin etkilerini azaltmada en önemli strateji ise antioksidan kullanımıdır.

Omega-3 esansiyel bir yağ asidi olup vücut fonksiyonları için gerekli olan ve mutlaka besinler yoluyla alınması gereken bir yağ asitidir. Omega-3 yağ asitleri hücre membran yapısının önemli komponentlerindedir. Bu yağ asidinin vücudumuzda pek çok farklı fizyolojik ve metabolik etkileri vardır. Omega 3'ün ateroskleroz, koroner kalp hastalığı, hafif hipertansiyon, meme, kolon ve prostat kanseri gibi kronik hastalıkların, inflamatuvar hastalıkların ve hatta davranış bozukluklarının tedavisi ve önlenmesinde kritik rol oynadığı çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir. Ayrıca omega 3'ün antioksidan özelliklerinin olduğu pek çok çalışmada belirtilmektedir (10,11). Çalışmamızda parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu durumunda iskemi reperfüzyon ile mesanede meydana gelen değişikliklerin engellenmesi veya geri döndürülmesinde bir antioksidan olan omega 3 kullanılmıştır.

Antioksidanlar haricinde obstrüksiyona bağlı hasarı azaltmada pek çok ajanın çalışıldığı bilinmektedir. İnterferon alfa, moleküler ağırlığı 10.000 ile 50.000 dalton arasında değişen bir immün sitokindir. Pek çok deneysel ve klinik çalışmada antitümör ajan olarak kullanılmıştır. Rekombinant interferon alfa 2b'nin in vitro ortamda fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Kollajen üreten hücrelerde kollajen üretimini ve ayrıca fibroblastlardan kollajenazın üretimini artırdığı bulunmuştur. Başka çalışmalarda da interferon alfa 2b ile retinoik asitin

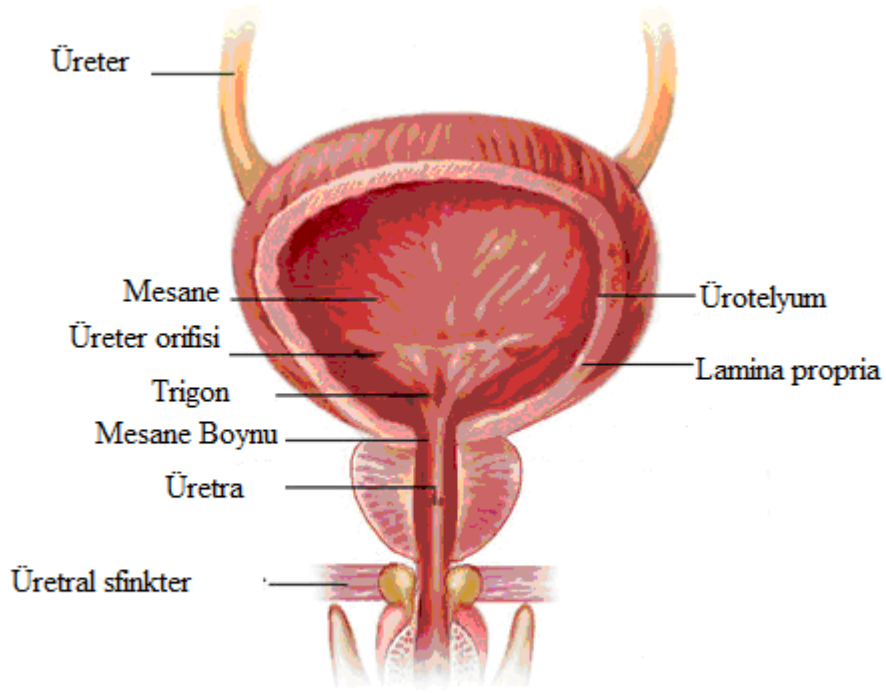
sinerjistik etki yaparak in vivo ortamda insan karsinom hücrelerinde hücre büyümesinin inhibisyonuna ve apoptozisine öncülük ettiği gösterilmiştir (12-15). Mesane çıkım obstrüksiyonlarında TGF beta'nın artacağı ve fibrozise neden olabileceği düşünülmektedir. Buradan hareketle fibrozisi azaltmak için interferon kullanılması mantıklı görülmektedir.

Çalışmamızda mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulması halinde oluşacak iskemik hasara ve fibrozise bağlı olarak ortaya çıkabilecek değişikliklerin bir antioksidan olan omega 3 ve bir antifibrotik ajan olan interferon ile azaltılıp azaltılamayacağını araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mesane Anatomisi

Mesane, idrar depolama ve boşaltılmasını sağlayan pelvik yerleşimli, içi boş musküler yapıda bir organ olup erişkinlerde boş mesane simfizis pubis'in arkasında yer alırken, çocuklarda ve yenidoğanlarda iniş tamamlanmadığından daha yukarı konumda bulunmaktadır (16). Mesane üçgen şeklinde bir organdır. Bu üçgenin tepesi önde, tabanı arkada bulunmaktadır. Üreterler arasında uzanan arka kenar, üst yüzeyi tabandan ayırırken yan kenarlar arkada üreterden başlayarak önde mesanenin tepesine kadar uzanırlar ve üst yüzeyi alt-yan yüzeylerden ayırırlar. Periton üst yüzeyi örter ve bu yan kenarlardan pelvisin yan duvarına geçerek mesane ile pelvis yan duvarları arasında fossa paravezikalileri, mesane ile karın ön duvarı arasında ise plika umblikalis mediananın her iki yanında sağ ve sol fossa supravezikalileri oluşturur. Mesanenin üst yüzeyi erkeklerde tamamen peritonla kaplı olup ince barsaklar ve sigmoid kolonla komşudur. Kadınlarda ise uterus ve ince barsaklarla komşudur. Peritonla örtülü olmayan mesanenin alt yan yüzeyleri simfizis pubis, M. levator ani ve internal obturator kaslarla komşudur. Simfizis pubisle aralarında "Retzius" aralığı denilen fasyal bir aralık vardır (17). Bu aralıkta bir ven pleksusu (Santorini) ve gevşek bağ dokusu bulunur. Mesanenin hareketsiz bölümünü oluşturan mesane boynu ise prostatın tabanına oturur ve içinde üretranın başlangıcı olan internal sfinkter vardır. Mesane boş iken, tümü oblitere olan umblikal arter seviyesinin altında olmak üzere pelvis içerisinde yer alır. Mesane boynu bazı bağlarla komşu yapılara sıkıca tutunurken diğer bölümler subseröz bir fasya ile kaplıdır. Mesane boynu erkeklerde önde sağ ve sol puboprostatik bağlarla pubis alt kenarına, arka yanlarda ise rektovezikal bağlarla rektuma tutunmuştur. Ligamentum umblikale medianum mesanenin tepesinden başlayarak orta hatta karın ön duvarının arka yüzünden umblikusa uzanır ve mesaneyi göbeğe bağlar. Mesaneden karın ön duvarına doğru uzanan periton kıvrımlarından oluşan; önde tek, yanlarda ise ikişer adet olmak üzere periton plikaları vardır.



Şekil 1: Mesane ve prostatın anatomik yapısı (18)

Mesane Katları

1. Mukoza,
2. Submukoza,
3. Tunika muskularis (kas tabakası),
4. Seroza.

2.1.1. Mukoza

Mesane iç yüzünü örten mukozanın çok katlı değişici epitelden (tranzisyonel epitel) oluştuğu (17). Değişici epitelin yüzeydeki hücreleri oval, derindeki hücreleri ise kübik şekilde sıralanır dört-sekiz kat hücreden oluşur. Mesane boş iken bu kübik ve

oval hücreler mesane dolduğunda yassı hale gelir. Mukoza tabakası tunika muskularise gevşek bağ dokusundan yapılmış submukoza ile tutunur.

2.1.2. Submukoza

Mukoza altında yer alan submukoza tabakasında (lamina propria) her yöne uzanan elastik ve kollajen liflerden oluşan gevşek bağ dokusu ve kapiller damarlar yer alır (19). Mesane kas tabakasına gevşek submukoza tabakasıyla tutunan mesane mukozasında bu durum yalnızca submukoza tabakasının olmadığı trigonda görülmez. Bu nedenle boş mesanenin içyüzü plikalı ve buruşuk görünürken dolu mesanede duvarın gerilmesiyle bu kıvrımlar kaybolur ve mukoza düz olarak görünür. Submukozanın trigon bölgesinde bulunmaması ve mukozanın kas tabakasına sıkıca tutunması nedeniyle trigon her zaman düz olarak görünür. Mesane tabanında yer alan üçgen şeklindeki trigon üst köşelerine üreterler açılır. Her iki üreter orifisi arasında yer alan belirgin mukozal kıvrıntıya interüreterik bağ (Merciere bağı) denir (19).

2.1.3. Tunika Muskularis

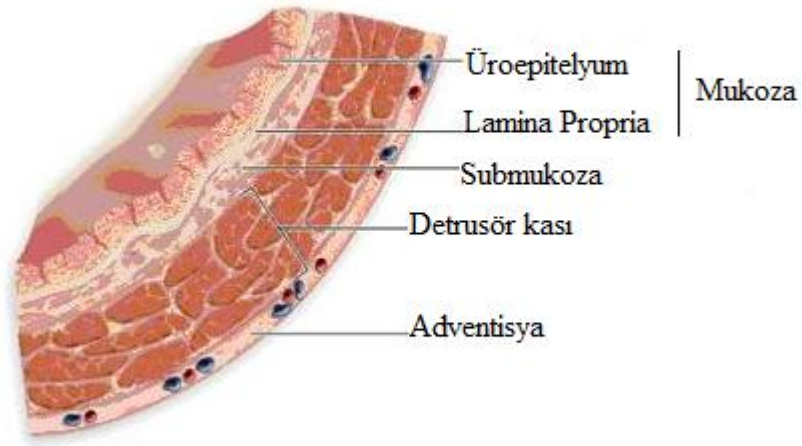
1. Stratum longitudinale internum (İç longitudinal tabaka),
2. Stratum circulare (Sirküler tabaka),
3. Stratum longitudinale eksternum (Dış longitudinal tabaka)

Bu kas yapısı belirli bir düzene bağlı olmaksızın her yöne doğru uzanır ve bir tabakadan diğerine doğru uzayarak mesane duvarını bir ağ gibi sarar. Detrusor olarak adlandırılan bu yapı ancak mesane boynunda gerçek anlamda üç tabaka oluşturur. Sirküler lifler korpus etrafında yoğunlaştıkları halde longitudinal lifler apeksten fundusa kadar uzanırlar. Mesane uzun eksenine transvers ve oblik olarak uzanırlar. Dış longitudinal kas tabakası özellikle mesane anterior ve posteriorunda daha belirgin, lateral duvarlarda daha ince iken iç longitudinal kas tabakası gerçek bir longitudinal kas tabakası olarak mesane boynunda yer alır. Eksternal longitudinal liflerin bir kısmı komşu oluşumlara atlayarak özel kasları oluştururlar (20). Örneğin rektumun önü ile mesane arasında uzananlar musculus rektovezikalis, mesane ile pubisin pelvik yüzü arasında uzananlar musculus pubovezikalis olarak adlandırılır.

Sirküler kas tabakasının mesane boynunda sona erdiği ve üretral yapıya katılmadığı bilinmektedir. Öte yandan iç longitudinal tabaka longitudinal olarak, dış longitudinal tabaka ise sirküler ve spiral şekle dönüşerek kadınlarda üretranın eksternal meatusuna, erkeklerde ise prostatik üretranın distaline kadar uzanır ve kısmen prostatın yapısına katılır (16, 17, 19).

2.1.4. Seroza

Mesane ile beraber diğer pelvis organlarının en dış tabakasını örten seroza (adventisya), kollajen ve birkaç elastik kas lifinden oluşur. İçerisinde kan damarları, küçük sinirler ve çok küçük ganglionlar bulunur. Bu gerçek bir seroza yapısında değildir.



Şekil 2: Mesanenin katları (21)

2.1.5. Arteriyel Sistem

Mesane arteria iliaka interna'dan (hipogastrik arter) çıkan arterlerle beslenir. Mesanenin kanlanması büyük oranda a. iliaka interna'nın anteriorundan çıkan a. vezikalis superior ve inferior ile olur. Mesanenin üst ve orta bölümünün kanlanmasını a. vezikalis superior sağlarken, a. vezikalis inferior ise genellikle a. iliaka interna'dan tek dal olarak bazen a. rektalis media ile birlikte çıkar ve mesanenin tabanına, vezikula seminalislere, prostata dallar verir. Ayrıca obturator ve inferior gluteal arterlerden mesaneye küçük dallar gelir. Kadınlarda uterin ve vajinal arterler de bu bölgeye küçük dallar verir (16,19).

2.1.6. Venöz Sistem

Mesane çevresi ve adventisyası altında çok zengin ven pleksusları vardır. Bu pleksuslardan mesaneye gelen venöz kan, mesane ve prostatın ön, yan ve arka yüzeylerini saran geniş vezikal ve prostatik venöz pleksuslara boşalır. Ön taraftan v. dorsalis penisi de içine alan bu pleksuslar (Santorini) daha sonra internal iliak ven'e açılırlar (16, 19).

2.1.7. Lenfatik Sistem

Mesanenin lenfatikleri kas tabakası arasında ve dışında olmak üzere iki pleksusta toplanır. Mesanenin üst kısmından çıkan lenf damarları eksternal iliak lenf bezlerine alt kısımdan çıkanlar ise internal iliak lenf bezlerine açılırlar. Mesane boynundan çıkan lenf yapıları da sakral veya ana iliak lenf bezlerine drene olurlar (17, 19).

2.2. Mesanenin Embriyolojisi

Organizmada oluşan metabolizma artıklarının atılmasını sağlayan idrar (üriner sistem) ve genital organlar (genital sistem) ortak bir boşaltım yoluna (kloaka) sahiptir. Kloaka önceleri kör bir kese şeklindedir. Üst ve arka tarafından son barsak, önden embriyolojik gelişimin 16. günü civarında kloaka zarının gelişmesiyle eş zamanlı olarak vitellüs kesesi, arka duvarı da allantoenterik divertikül veya allantois adı verilen bir divertikül olarak adlandırılan bağlantı sapı, yanlarda ise Wolf kanalının açtığı deliklerle sınırlanmıştır (22,23). Kloakanın alt ucu kuyruk barsakla uzarken ön duvarı ince olup, kuyruk tomurcuğundan allantoise kadar uzanan “membrana kloakalis”i yapar. Başlangıçta membrana kloakalis embriyonun arka bölümündedir. Sonradan baş bölgesinde olduğu gibi, son barsak ve kuyruk bölümünün aşağıya ve ön tarafa kıvrılmasıyla yön değiştirir ve öne geçer. Kloaka iki kata ayrılır. Ayrılma 4. ve 7. haftalar arasında kloakanın yan duvarlarında sağda ve solda iki plika ürorektalenin ortaya çıkması ile başlar. Daha sonra her iki plika birleşir ve septum ürorektale'yi oluşturur (24). Yedinci haftada membrana kloakalisin septum ürorektale ile birleştiği yerde primitif perine oluşurken, bu membran da üstte membrana ürogenitalis ve altta membrana analis olarak ikiye bölünür. Böylece kloaka boşluğu da ön ve arka olmak üzere iki parçaya ayrılır. Ventralden membrana ürogenitalis ve septum ürorektale ile sınırlanan kloakanın ön bölümünden primitif sinüs ürogenitalis ortaya çıkar. Bunun üstte kalan büyük bölümünden mesane ve altından da esas sinüs ürogenitalisin pars pelvina ve pars phallica (üretral) bölümleri gelişir. Önde anal membran ve septum ürorektale ile sınırlanan arka parçadan anal rektal kanal gelişir (25, 26).

2.2.1 Primitif ürogenital sinüs

Bu yapının ventralinden mesane gelişirken, pelvik kısmından prostatik ve membranöz üretra gelişir. Fallik kısmından ise üretra ve genital parça gelişir. Kloakanın ikiye ayrılmasıyla önde ortaya çıkan primitif sinüs ürogenitalis'in üst bölümünden oluşan vezika urinaria başlangıçta allantoisle bağlantı halindedir. Üreter ve Wolf kanalları buraya açılırlar. Ancak daha sonra boşluğun genişlemesi ile her iki yapı birbirinden uzaklaşır. Böylece üreterlerin mesaneye açılma yerleri üstte kalır. Kloakanın bölünmesi sırasında mezonefrik kanalların tomurcukları halindeki

üreterler mesaneye ayrı ayrı girerler. Mezonefrik kanallar ve üreterlerin her ikisi birden mezodermal kaynaklı olduğundan bu kanalların birleşmesiyle oluşan mesane mukozası da (trigonum mesane) mezodermal kaynaklıdır ve her iki kanal çiftinin arkasında kalan bölüm bu kısmı oluşturur. Mesanenin geri kalan kısmı sinüs ürogenitalis'ten geliştiği için endodermal kaynaklıdır. Zamanla, trigondaki mezodermal epitel endodermal epitelle yer değiştirir ve sonuçta tüm mesane içi endodermal kaynaklı epitelle döşenmiş olur (27).

Mesanenin üst kısmı önceleri allantoisle göbek bağı ucuna doğru devam ederken 2. aydan sonra allantois'in atrofiye olmasıyla geriye kalan parçası (urakus) mesane tepesinden göbeğe doğru uzayan chorda urachi veya ligamentum umbilicale medianumu yapar. Mesanenin alt ucu ve sinüs ürogenitalis arasındaki membrana ürogenitalis'in kalınlaşması ile primer üretra oluşur (24).

2.3. Mesanenin Histolojisi

Mesane ve üreterler benzer yapıya sahiptir. İçten dışa sırası ile döşeyici epitel, lamina propria, düz kas ve adventisia vardır. Mesane gevşek iken epiteli 5-6 sıra hücreden oluşmakta olup, bunlar içinden yüzeydeki hücreler yuvarlak ve lümeneye doğru çıkıntı yapar. Mesane idrar ile dolu olduğu zaman (epitel gerildiğinde) epitelin kalınlığı 3-4 hücre sırasından oluşur ve yüzeydeki hücreler uzun eksende bazal membrana paralel olarak yassılaşırlar (28,29). Değişici epitel bazal tabakadan yüzeye doğru belirgin progresif bir olgunlaşma gösterir (30).

Epitel, yüzeyel hücreler, ara hücreler ve bazal hücreler olmak üzere 3 bölgeye ayrılmaktadır (28). Yüzeyel hücreler üriner luminal boşluk ile ilişkidir. Bunlar büyük, oval hücrelerdir ve daha küçük ara hücrelerin üzerinde şemsiye gibi uzanırlar. Binukleuslu olabilirler ve bol eozinofilik sitoplazmalıdır. Gergin mesanede yassılaştırmışlardır ve rahatlıkla görünürler. Bu hücrelerin varlığı ürotelyumun normal olduğunun bir işareti olarak kabul edilse de, cerrahi materyallerde ya da biyopsilerin alınımı esnasında dökülebilirler. Tersine belirgin karsinomu döşeyen şemsiye hücrelerinin görülmesi de mümkündür (28). Şemsiye hücreleri displastik olarak yanlış değerlendirilmemesi gereken bir nükleer atipiyeye sahip olabilirler. Şemsiye hücrelerinin yüzeyi üroplakinler denen ve bir protein ailesinin oluşturduğu üç tabakalı rijit bir membrandan oluşur. Bu membran “asimetrik ünite membran” olarak bilinir (31). Membran tarak görünümü veren sık invajinasyonlar gösterir. Gerilme

süresince bu invajinasyonlar yüzey membranına dahil olurlar ve böylece yüzey alanı artar ve değişici epitelin yapısal bütünlüğü sürdürülmüş olur (28). Ara hücreler boş mesanede beş hücre kalınlığında olabilir ve bazal membranın üstünde uzun eksene dik olarak uzanmaktadır. Nukleusları ince granüler kromatinli olan ara hücreler geniş sitoplazmalıdır ve vakuolizasyon olabilir. Sitoplazmik membran belirgindir (28). Hücrelerin bazılarında longitudinal nükleer oluklar vardır. Bu hücreler şemsiye hücrelerini oluşturmak üzere matürleşirler (31). Gerilmiş durumdaki mesanede bu tabaka sadece tek hücre kalınlığında ve yassılaştırmıştır ya da gözle görülemez (28). Hem yüzeyel hem de ara hücrelerin üst yüzeyleri yuvarlak iken alt yüzleri de çöktür. Bu çökük yüzleri ile altlarındaki hücrelerin yuvarlak yüzleri üzerine oturarak bunlar arasına uzantılar gönderirler. Bu uzantılar aracılığı ile birbirlerine sıkıca bağlanmalarına ilave olarak hücreler arasındaki sınırlar düzgün değildirler ve sık girinti ya da çıkıntılarla birbiri içine geçmiş durumdadır. Bu şekilde ileri derecede interdigitasyon gösteren intersellüler sınırlarda, yer yer hücrelerin birbirine daha sıkı bağlanmasını sağlayan desmozomlar farklılaşmıştır. Yüzeyel epitel hücrelerinde desmozomlar daha sık bulunur. Derin hücreler şekil değiştirmekten çok yerlerini değiştirir ya da orta hücre tabakasının özel düzeni sayesinde epitelin bütünlüğünü bozmaksızın, birbiri üzerinden kayabilirler. Bütün diğer çok katlı epitellerde olduğu gibi değişici epitelin yüzeyel hücreleri mekanik ve kimyasal faktörlerin etkisiyle olumsuz olarak etkilenen idrar yolları lümeni içine düşer ve idrar incelemesinde görülürler. Bu yüzeyel hücre kaybı bazal doğurucu tabaka hücrelerinin çoğalmasıyla karşılanır (32). Bazal tabaka, sadece boş mesanede seçilir, kübik hücrelerden oluşmaktadır. Lamina densa, lamina lusida ve bağlayıcı fibrillerden oluşan bazal membran üzerinde ince bir tabaka halinde uzanırlar. Normal değişici epitel hücrelerinin hepsi glikojen içerirken, sadece yüzeyel hücreler muskarminofiliktir (28). Mukozal bazal membran ve muskularis propria arasında bulunan Lamina propria ise zengin vasküler ağ, lenfatik kanallar ve duyu sinir uçları ile az sayıda elastik lifler içeren yoğun bağ dokusundan meydana gelmiştir. Daha derinlerde bağ doku gevşektir (28). Lamina propria içinde yaygın lenfoid doku ve bazen küçük lenf follükülleri bulunabilir ve papillalar oluşturmaz. Mesanede yer yer kısa epitel çöküntüleri görünebilirse de, gerçek bez denilebilecek epitel kriptaları ancak trigonun lamina propriasında ve üretrada bulunur (29). Gerilme derecesi ile kalınlığı

değişir ve genellikle mesane boynu ve trigon bölgesinde daha incedir. Üriner obstrüksiyonu olan olgularda mesane boynunda, lamina proprianın çoğu zaman seçilememesi nedeni ile muskularis propria hemen mukoza altında olabilir (28). Lamina proprianın orta kısmında orta çaplı arter ve venler uzanmaktadır. Küçük düz kas demetleri lamina propriada, özellikle de damarların çevresinde yaygın olarak bulunur. Bu düz kas demetlerinin muskularis propria ile bağlantısı yoktur ve izole demetler olarak görülürler (28).

2.3.1. Muskularis propriya; En iç ve en dışta longitudinal tabakalar ile ortada sirküler tabakanın olduğu üç kas tabakasından oluşur. Gerçekte bu tabakalar sadece mesane boynunda devamlı olarak ayrımlanabilir. Diğer bölgelerde longitudinal ve sirküler tabakalar serbestçe birbirine karışırlar ve uzanımları belirlenemez. Boş mesanede kas lifleri nispeten kalın demetlerde dizelenmişlerdir ve her biri diğerinden kan damarı, lenfatik ve sinir içeren orta derecede ve yoğun bağ dokusu ile ayrımlanmıştır (30). Sık olmasa da sinir ve damar yapıları ile birlikte paraganglion adaları, muskularis propriyada görülebilmektedir. Bu hücreler göze çarpan kordon ya da ada tarzında düzenlenmişlerdir. Berrak ya da granüler sitoplazmalı, yuvarlak veziküler nükleusludurlar. Diğer tabakalara benzer olarak muskularis propriyanın kalınlığı kişiden kişiye, yaşa bağlı olarak ve gerilme derecesi ile değişmektedir (28). Mesane duvar kalınlığı boş olduğunda 2.76 mm dolu olduğunda 1.55 mm'dir (28). Evrelemede muskularis propriya, yüzeysel ve derin tabaka olmak üzere iki tabakada incelenir. Bu tabakaların ayrımlanmasında kullanılan belirli bir anatomik işaret yoktur ve kas tabakasının kalınlığının ölçümü ile gösterilebilir (28).

2.3.2. Adventisya; Birçok büyük damar ve sinir dallarının yayıldığı bağ dokusu olup kesin bir sınırı olmayıp çevre bağ dokusu ile devam ederek mesaneyi çevresine bağlar. Mesanenin üst yüzeyi periton ile temas halindedir ve bundan dolayı bir serozaya sahiptir (32).

2.4. Prostat Anatomisi

Erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezi ve mesanenin hemen altına yerleşmiş olan prostat ortalama 18-20 gr ağırlığında, tabanı mesaneye komşu, apikal kısmı membranöz üretra ile birleşen piramit şekilli bir organdır. Yetişkinlerde kranio-kaudal çapı yaklaşık 4 cm, ön-arka çapı yaklaşık 2.5 cm ve sağ sol çapıda yaklaşık 3 cm'dir. Prostatın basis prostate denilen tabanı, apeks prostate denilen

tepesi ile facies anterior, facies posterior ve facies inferolateralis denilen üç yüzü bulunur. Prostat tabanı, mesanenin boyun kısmına oturur. Bu yüzün büyük bölümü, mesane duvarına yapışıktır. Üretra bu yüzü orta kısmın biraz ön tarafından delerek prostata girer. Apeks prostat, prostatın aşağıda bulunan tepe kısmı olup, diafragma ürogenitale'nin üst yüzeyine oturur ve çizgili üretral sfinkter ile devam eder. Facies posterior: Transvers yönde düz, vertikal yönde ise biraz konvektir. Rektum ile arasına gevşek bir bağ dokusu (septum rektovesikale) bulunur. Bu yüzden rektal tuşede rektum duvarı prostatın üzerinde hareket ettirilebilir. Facies anteriorun vertikal yöndeki uzunluğu 2.5 cm'dir. Simfisis pubis ile bu yüz arasında yaklaşık 2 cm bir mesafe bulunmaktadır. Bu aralıkta Santorini ven plekusu ile bir miktar yağ dokusu bulunur. Bu yüz ligamentum puboprostatikum aracılığı ile her iki tarafta pubisin arka yüzüne tutunur. Prostatın lateral komşuluklarını, inferiorda bilateral levator ani kasları ve süperiorde obturator internus kasları oluştururken prostat, bu yapılardan anterior kısmının devamı olan ince fibröz bir kapsül periprostatik yağ dokusu ile ayrılmaktadır (33). Kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir anatomik kapsül ile çevrili olan prostatta söz konusu bu kapsül ayrı bir anatomik yapı olmayıp 2–3 mm kalınlığındadır. Parankimi çevre bağ dokusundan ayırıyor gibi görünmekle birlikte mikroskobik olarak prostat bezinin bir parçasıdır. Ayrıca kapsülün dış yüzeyi periprostatik bağ dokusuna uzanan lifler verdiği için belirgin bir sınıra sahip değildir. İlerleyen yaşla birlikte içteki transizyonel zona ait glandüler hücrelerin hiperplaziye uğraması ile birlikte iç kısım hacimce genişlemeye başlayıp çevre dokuları sıkıştırmaktadır. Prostatın dış kısmındaki sıkışmış olan bu yapıya cerrahi kapsül adı verilmektedir (34).

2.4.1. Arteriyel Sistem

Prostatın arteriyel dolaşımı inferior vezikal arterden köken almakta ve beze yaklaşıldıkça bu arteriyel yapı iki ana dala ayrılmaktadır. Üretral arterler, prostatovezikal bileşkeyi posterolateralden penetre eder ve üretraya dik olarak içe doğru seyrederek. Mesane boynuna saat 1 ile 5 pozisyonunda ve 7 ile 11 pozisyonunda yaklaşır ve en büyük dallar posteriorda lokalizedir. Son kısım üretrayı, periüretral bezleri ve transizyonel zonu beslemek için üretraya paralel olarak kaudale dönerler. Kapsüler arter prostatik arterin ikinci ana dalıdır. Bu arter, prostatik kapsülün önünde dallara ayrılır. Bu arterin büyük bir kısmı kavernoöz sinirlerle

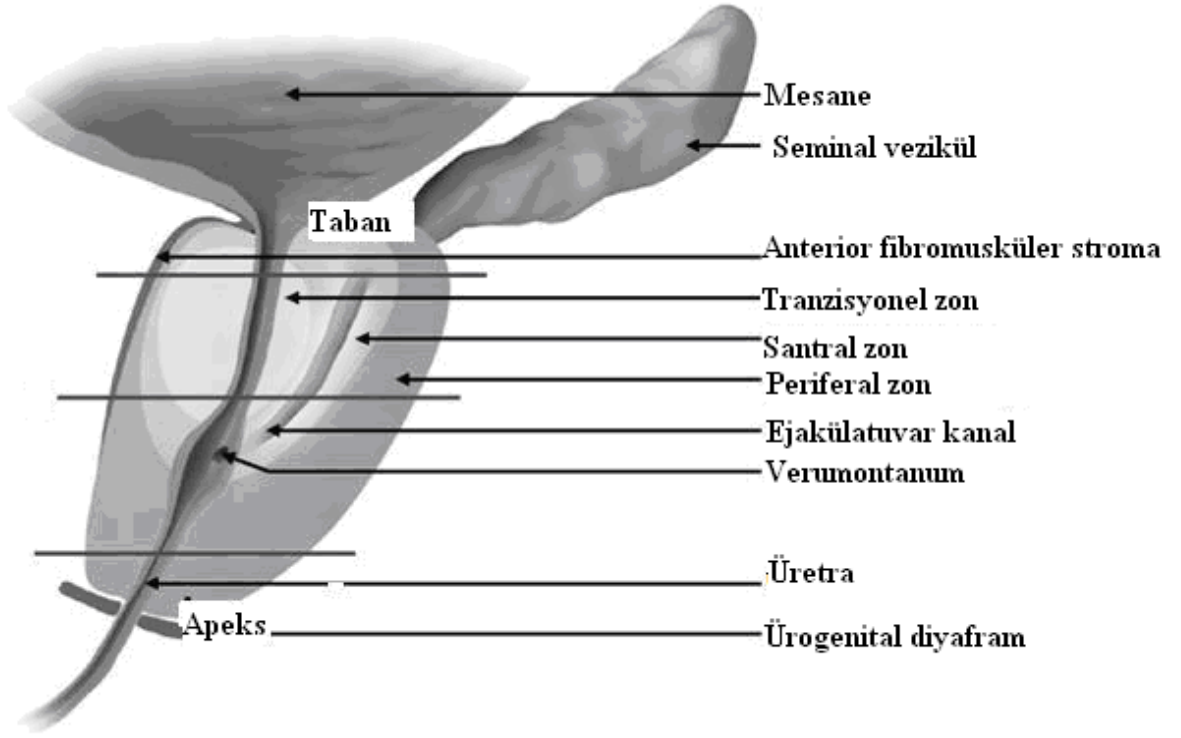
beraber prostatın posterolateralinde seyreder (nörovasküler yapı) ve pelvik diyaframda sonlanır. Kapsüler dallar prostatı dik olarak delerler ve glandüler dokuları beslemek için stromanın retiküler bantlarını takip ederler (35).

2.4.2. Venöz Sistem

Prostat parankimi içindeki venüller birleşerek yapısında kapakçıkların olmadığı ve puboprostatik ligamanlar arasında yerleşimli olan prostatik venöz pleksusa (dorsal ven kompleksi) dökülürler. Penisin dorsal veni simfizis pubis arka ve alt bölümünde bu pleksusla birleşir. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve bu yolla internal pudental vene dökülürken, büyük bir kısmı inferior vezikal venlere ve bu yollarda internal iliak venlere dökülürler (35).

2.4.3. Lenfatik Sistem

Prostatik lenfatik drenaj primer olarak obturator ve internal iliak lenf nodlarına olurken bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve ardından preaortik lenf nodlarına olur. Drenajın küçük bir kısmı ise direkt olarak presakral ya da eksternal iliak nodlara olmaktadır (35).



Şekil 3: Prostatın anatomisi

2.5. Prostat Histolojisi

Erişkinde normal prostat, fibromusküler bir stroma içinde 30–50 adet tübüloalveoler glandın bulunduğu bir organdır. Glandlar verumontanumun iki yanından prostatik üretraya 16 ile 32 arasında değişen sayıdaki ekskretuar kanalla açılmaktadır. Gland lümeninin çapı 40 mikron ile 2 mm arasında değişmekte olup glandüler komponenti ise duktus ve asini yapıları meydana getirmektedir. Epitelyal hücreler hem duktus hem de asinus yapılarında bulunur. Yukardaki bilgilere göre prostat dokusunun histolojik olarak epitelyal ve stromal hücreler şeklinde iki gruba ayırabiliriz.

2.5.1. Epitelyal Hücreler

Sekretuar, bazal, değişici ve nöroendokrin olmak üzere dört temel hücre grubu olarak incelebilir.

Sekretuar Hücreler: Prostatik asit fosfataz (PAF) ve prostat spesifik antijen (PSA) sentezleyen hücrelerdir. Prostatik kanallar, prostatik üretrada ve prostat asinuslarında

bulunurlar. Sekretuvar hücreler sınırları belirsiz, granüler veya homojen sitoplazmadan zengin, uzun kolumnar ve seminal sıvının üretildiği hücrelerdir. Sekretuvar hücreler farklı olarak, keratin ve vimentin ortak boyanması göstermesine ilave olarak keratin 8 ve 18 e karşı pozitif antikor yanıtı vermekte ve androjen reseptörü içermektedirler (36).

Bazal Hücreler: Bazal membranda bulunan bu hücreler sitoplazmadan fakir, iyi sınırlı küboidal veya kısa kolumnar hücreler olup sekretuvar hücrelerden farklı olarak PAF ve PSA ile boyanma göstermezler. Lokal regülatör maddelerin salgılanmasından sorumlu oldukları düşünülen bazal hücrelerin sekretuvar hücreler, skuamöz, değişici ve müsinoz epitelyuma dönüşme yetenekleri bulunmaktadır (37).

Değişici Epitel: Üretrada ve ekskretuvar kanallarda bulunmaktadır.

Nöroendokrin Hücreler: Prostat bezlerinde az sayıda olan bu hücreler Kromogranin A ve B, sekretogranin II, somatostatin, kalsitonin ve bombesin salgırlar (38,39).

2.5.2. Stroma

Musküler ve fibröz dokudan yapılmış olan stroma tüm prostat dokusunun %30-70'ini oluşturur. Stromanın en belirgin olduğu yer prostatın anterior kısmıdır. Kapsül, prostat glandına sıkı sıkıya yapışmıştır ve kollikulis seminalis düzeyinin altında, krista uretralis içinde lateral lobları birbirinden ayıran median bir septum ile devam eder. Musküler doku esas olarak düz kaslardan oluşmuştur. Üretranın ventralinde bir düz miyozit tabakası fibromusküler septum içindeki esas kas kitlesiyle birleşmek üzere kıvrım yapmaktadır. Ayrıca, bu yapının anteriorunda hilal şeklinde bir çizgili kas transvers olarak, uretral sfinkter ile devam etmektedir. Buradan çıkan lifler, kollajen liflerle lateralde kapsüle yapışır. Diğer kollajen lifler ise posteromediale doğru geçerek prostatik fibromusküler septumlar ve krista uretralisin septumuyla birleşmektedir. Pudental sinir tarafından innerve edilen bu kasın krista uretralisi geriye doğru, prostatik sinüsleri de ileri doğru çekerek genişletilebileceği düşünülmektedir. Glandüler içerik de aynı zamanda uretraya atılabildiğinden ve ejakülasyon öncesi dönemde bu bölge seminal sıvıyı (3-5 ml) içerecek şekilde genişleyebilir. Prostatik stromal hücreler androjen reseptörü içerirler (38).

2.6. ÜRİNER OBSTRÜKSİYONUN ETİYOLOJİSİ

Üriner sistem obstrüksiyonlarının etiolojisinde pek çok faktör yer almaktadır. Bu faktörleri konjenital olan ve akkiz olarak meydana gelen nedenler şeklinde inceleyebiliriz (40, 41, 42).

Tablo 1: Üriner obstrüksiyon etiyojisi

KONJENİTAL NEDENLER	
Böbrekler	Kalisiyel divertikül, multikistik displastik böbrek, megakalikozis, hidrokalikozis, medüller sünger böbrek, Fraley sendromu, embriyolojik artıklara bağlı böbrek tümörü (Wilms), polikistik böbrek ve renal kist.
Üreterler	Üreterovezikal bileşke darlıkları, üreterosel, üreteral valv, komplet üreteral duplikasyon, üreter alt uçtaki adinamik segmente bağlı obstrüktif megaüreter, retrokaval üreter, retroiliak üreter, ovarian ven sendromu, Prune Belly Sendromu ve üreteropelvik bileşkede darlıklar.
Mesane ve Mesane Boynu	Mesane boynu darlığı, verumontanum hipertrofisi, mesane divertikülü, nörojenik mesane (meningomiyelozel ve spina bifida) ve trigonal nedenler
Üretra	Fimozis, parafimozis, eksternal meatus darlığı, posterior üretral valv, üretra darlığı, üretral divertikül, distal üretral stenoz

EDİNSEL NEDENLER	
Böbrekler	Kalisiyel divertikül, multikistik displastik böbrek, megakalikozis, hidrokalikozis, medüller sünger böbrek, Fraley sendromu, embriyolojik artıklara bağlı böbrek tümörü (Wilms), polikistik böbrek ve renal kist
Üreterler	Üreter taşları, vezikoüreteral reflü, retroperitoneal fibrozis, retroperitoneal tümörler, ileri evre genitoüriner tümörler (serviks, over, mesane prostat tümörleri), retroperitoneal ürinom, hematoma, inflamatuvar hastalıklar (üriner tüberküloz, sarkoidoz), lenfösel, gebelik ve dış gebelik, tubaovarian apseler, endometriozis, pelvik lipomatozis, üreterin iyatrojenik olarak bağlanması, uterin prolapsus, abdominal aort anevrizması, ve gastrointestinal kaynaklı tümörler.
Mesane ve Mesane Boynu	BPH, prostat kanseri, prostat absesi, interüreterik ligament hipertrofisi (Mercier ligamanı), mesane taşı, mesane tümörü, üreter orifisi çevresindeki divertiküller, mesane tabanı veya üreterlere bası yapan serviks ve uterus tümörleri, nörojenik mesane (spinal kord travması, Multipl Skleroz, Diyabetes Mellitus, Parkinson hastalığı), ve idrar retansiyonu yapan ilaçlar (alfa adrenerjik stimulanlar, antihistaminikler, antimuskarinikler, trankilizanlar).
Üretra	Üretra taşı, üretra darlığı (enfeksiyon, travma), meatus eksternus darlığı, üretral cerrahiye bağlı gelişen darlıklar ve periüretral abse.

2.7. PATOFİZYOLOJİ

İdrarın geçişinin engellenmesiyle, hangi seviyede obstrüksiyon olursa olsun obstrüksiyonun proksimalinde musküler aktivite artmakta ve buna bağlı olarak obstrüksiyona bağlı meydana gelen direnç kısmen yenilmekte ve idrar geçişi kısmen sağlanabilmektedir. Obstrüksiyonun direncini yenmek için artan musküler aktiviteye bağlı olarak proksimalinde lümen içinde hidrostatik basınçta artma olmaktadır. Musküler aktivite ile orantılı olarak oluşan musküler hipertrofi olayı kompanse eder (43,44,45,46). Bunun sonucunda obstrüksiyona bağlı gelişen fizyopatolojik değişiklikler zincirinin başlangıcı kompensatuvar safha olarak isimlendirilir. Kronikleşen obstrüksiyon zaman içinde yavaş yavaş artarak musküler dokuda baskı, iskemi ve atrofi gelişmesine neden olur. Obstrüksiyonun proksimalinde atrofik gelişime bağlı olarak kas dokusunun yerini fibröz doku alır ve obstrüksiyonun direnci kompanse edilemeyince ve dekompanzasyon safhası başlamaktadır. Bu durum kronikleşince hidrostatik basıncın aşırı artışına bağlı olarak hipertrofik kas liflerinde baskı ve iskemik atrofi sonucu fibrozis ve beraberinde dilatasyon ortaya çıkar. Bu konuda temel fizyopatolojik değişiklikler artan hidrostatik basıncın akut ve kronik dönemlerde yaptığı etkiye bağlıdır (47-50).

2.8. ALT ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONLARI

Alt üriner sistem obstrüksiyonlarının erkek çocuklarda anatomik olarak en sık etiyolojik nedenleri posterior üretral valv ve eksternal üretral meatus darlığı iken fonksiyonel en sık neden ise disfonksiyonel işemidir. Kız çocuklarda ise distal üretral stenoz olarak bilinmektedir. Yetişkin erkeklerde en sık görülen nedenler üriner sistem taşları, prostat bezinin hiperplazisi veya kanseri ve üretral darlıklar, olarak bilinirken bayanlarda serviks kanseri ve sistosel olarak bilinmektedir. Özellikle 50 yaş üzerindeki erkeklerde mesane çıkım obstrüksiyonunun en yaygın nedeni (%80) BPH olarak bildirilmiştir (51).

Alt üriner sistem obstrüksiyonlarına bağlı meydana gelen hidrostatik basıncın üretrada belirgin dilatasyon yapıcı etkisi olmasa da artan intraluminal hidrostatik basıncın etkisiyle üretra duvarından idrar ekstravaze olmaktadır. İdrar enfekte ise periüretral apse buna sekonder üretrokutanöz fistül meydana gelebilir. Ayrıca hidrostatik basıncın etkisi prostatik üretra içinde de geçerli olup bu bölgede

hidrostatik basınç artışına bağlı olarak prostatik ve ejakulatuvar kanallar dilate olmakta, prostat bezinde enfeksiyon ve apse oluşabilmektedir. Bundan başka enfeksiyon ajanının ejakulatuvar kanallardan geçerek epididimlere ulaşması ve buralarda da enfeksiyon ve apse oluşmasında mümkündür. Sonuçta geriye doğru artan basıncın olumsuz etkisi mesaneye ulaşmaktadır. İnfravezikal obstrüksiyonlarda da fizyopatolojik değişikliklerin kompanzasyon ve dekompanzasyon safhaları geçerlidir (48,49).

2.9. KOMPANZASYON SAFHASI

İnfravezikal obstrüksiyona bağlı olarak ortaya çıkan direnci yenmek için mesane kas dokusu olan detrusorun aktivitesi artmakta ve bunun sonucunda normalde işeme esnasında intravezikal basınç 30 cm/su iken yaklaşık 2-4 kat artarak 60-120 cm/su basıncına kadar yükselebilmektedir. Artan intravezikal basınçla birlikte erken dönemde obstrüksiyonun direnci yenilerek idrar atım gücü düzenlenirse de, bir süre sonra detrusor aşırı aktivitesine bağlı, makroskopik ve mikroskopik olarak görülebilen hipertrofi gelişir (52-58). Sonrasında sıklıkla oluşan enfeksiyonun etkileri de obstrüktif sürece dahil olur. Buna göre plazma hücreleri ve polimorfonükleer hücrelerin infiltre olabildiği submukozada ödem gelişmesiyle mesane duvar kalınlığı bir kat kadar artar. Gruplar halinde hipertrofiye uğrayan detrusor kas liflerini mesane lümeni içine doğru mukozayı iterek normalde düzgün olan mesane iç yüzünde trabekülasyonları oluşturur. Ayrıca normalde hafif belirgin olan interüreteral çıkıntı belirginleşir ve trigon kasları hipertrofiye uğramaktadır (43-44). Bu değişiklikler sonucunda işeme eyleminin zorluğu nedeniyle detrusor kasılması, idrarı tamamen boşaltıncaya kadar devam edememekte, detrusor kas lifleri yorulmakta ve kontraksiyon süresi kısalmaktadır. Bu devrede hiçbir uyarıya cevap veremeyen detrusor kas lifleri birkaç dakika sonra tekrar enerji kazanarak ikinci, hatta üçüncü kontraksiyonla mesaneyi boşaltabildiğinden, hasta kesik kesik işemek zorunda kalmaktadır. İşeme sırasında mesane içindeki idrar azalınca detrusorun kendisi yorulma sonucu kontraksiyonunu birden keserek içeride değişen miktarlarda rezidüel idrarın kalmasına yol açar (56-58). Bu rezidüel idrar miktarı arttıkça üreterotrigonal kompleksin gerilmesi de artar. Detrusor hipertrofisi idrar akım kuvvetinin normal kalmasını sağlar. Fakat bu devrede mesane mukozasında oluşan

ödem ve konjesyon nedeniyle irritabl mesane durumu söz konusudur. Detrusor hipertrofisinin başladığı ve mukozada konjesyon ile ödemin bulunduğu bu devreye irritasyon evresi denilir. Bu durumda mesane tam kapasitesine kadar dolamaz ve erken işeme hissi meydana gelerek sık idrara çıkma, gece idrara çıkma ve aniden sıkışma gibi yakınmalar ortaya çıkar. Bu devrede bazan soğukta kalmak, pelvik konjesyonu artıran irritan gıdalar, konstipasyon ile bir yerde sabit oturma ve yatma, normalden sık veya seyrek koitus gibi durumlar ve kısa sürede aşırı sıvı alınması veya idrarı uzun süre tutmaktan dolayı mesanenin aşırı gerilmesi gibi durumlar hastayı akut idrar retansiyonuna sokabilirler. Öyleki işenemeyen idrar miktarına bağlı oluşan gerginlik de detrusorun kontraksiyon gücünü azaltır. Bu durumda bir kaç günlük üretral katater drenajı durumun tekrar eski haline dönmesi için yeterlidir.

Obstrüksiyonun direncini yenmek için hipertrofik detrusorun çabasıyla normalin 2-4 katı artan intravezikal basınç, trabekülasyonlar arasından mesane mukozasını dışarı doğru iterek sellül denilen küçük keselerin oluşmasına neden olur (55,56). Olay kronikleştikçe sellüller perivezikal sahaya daha fazla itilerek büyürler ve divertiküller meydana gelir. Divertiküllerin çoğu mesane duvarının zayıf olduğu ureterlerin hiatusunda meydana gelir. Divertiküllerin duvar yapısında kas tabakası olmadığından içeriği boşaltılamayacak ve böyle bir durumda obstrüksiyon giderilse de hastada kronik enfeksiyon meydana gelecektir. Derinliği 3 cm'den küçük ve ağzı geniş divertiküllerin içeriğinin boşalması iyi ve enfeksiyon riski azdır. Akut enfeksiyon varlığında mukozada konjesyon ve ödem oluşması sınırda vezikoüretoral yetmezliği olanlarda VUR'a yol açar. Kronik enfeksiyonlarda mukoza incelik ve soluklaşırken, enfeksiyon yoksa mukoza normal görülür.

2.10. DEKOMPANZASYON SAFHASI

Artan intravezikal basıncın etkisiyle üriner obstrüksiyon kronikleşince detrusordaki baskı ve iskemik atrofi sonucu fibrozis gelişir. Ancak bu tabloya enfeksiyon da eklenmişse bu durum daha erken ortaya çıkacaktır. Mesane hipertrofisi, tip 3/tip 1 kollajen oranının ve total kollajen miktarının önemli derecede artması sonucu ekstraselüler matris depolanması ile karakterizedir. Fibroz dokunun hakimiyetine bağlı olarak gelişen detrusor kontraksiyon gücü tama yakın azalabilir

ve mesane duvarı oldukça inceler (59-61). Detrusorun dekompanzasyonu gittikçe artan rezidüel idrar miktarıyla beraber ilerler. Sonuçta mesane 2-3 lt.'lik idrar dolu bir kese halini alır. Bu durumda mesane içindeki idrarın oluşturduğu hidrostatik basınç bir miktar obstrüksiyonun direncini yener ve idrar üretradan istem dışı kaçarak taşma inkontinansı meydana getirebilir.

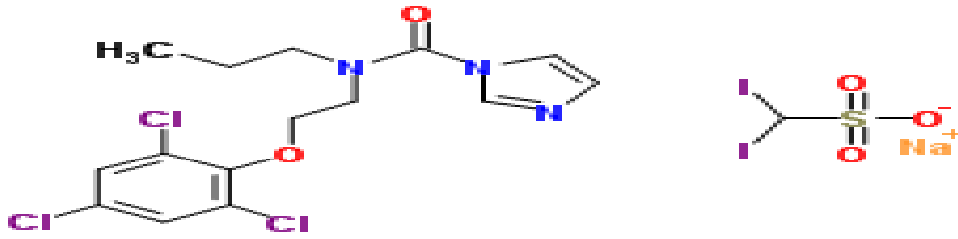
2.11. İNTERFERONLAR

İnterferonlar ilk kez 1957 yılında viral replikasyonu önleyen glikoproteinler olarak tanımlanmış olup 1980'li yılların başında saf olarak rekombinant insan interferonu üretilerek klinik pratikte kullanılmaya başlanmıştır (62-68). İlk olarak 1992 yılında kronik hepatit B enfeksiyonunda Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayı alan interferonlar, doğal olarak meydana gelmiş proteinler olup enfeksiyonlarla mücadelede ve immün sistemin güçlenmesinde rolleri olan antiviral ve antitümoral ajanlar olarak bilinmektedirler (64,69,70,71). Son zamanlarda interferonların antiviral ve antitümöral etkilerinden başka immünregülatuar ve antiproliferatif mekanizmadaki rolleri de göz önünde tutulmaktadır.

İnterferonlar yabancı (antijenler, virüsler ve tümörler) maddelere karşı vücudun savunma sistemlerinden biridir. Bakteri, virüs, tümör hücrelerine karşı cevap olarak immün sistem hücreleri tarafından oluşturulan interferonlar üretildikten sonra hedef hücreye yönelirler (68,72). Antijenik, yapısal ve biyokimyasal özelliklerine göre; interferon alfa, interferon beta ve interferon gama olmak üzere üç alt gruba ayrılırlar. İnterferon alfa monositler, makrofajlar, interferon beta fibroblastlar ve interferon gama ise lenfositler tarafından yapılmaktadır.

2.11.1. İnterferon alfa: İnterferon alfanın alt tipleri arasındaki farklar tam olarak aydınlatılamasa da, belirgin farkların olmadığı anlaşılmaktadır (65). İnterferon alfa 2a ile 2b arasındaki fark; interferon alfa 2a'nın 23. aminoasitinde arjinin var iken, interferon alfa 2b'de lizin olmasıdır (67,73). İnterferon alfanın yapısında 23 gen vardır ve 9. kromozomda yer alır. Hücreler üzerindeki başlıca etkileri; sitotoksiste, sitostaz, beta hücre matürasyonu, hücrelerin virüs ve parazitlerden korunması ve farklılaşmayı kolaylaştırma olarak bildirilmiştir (68).

İnterferonların, hücre büyüme ve proliferasyonunun kontrolü, viral enfeksiyonlara yanıtın düzenlenmesi, farklı tümörlere karşı direnç gösterilmesi, hücre yüzey moleküllerinin fonksiyonlarının düzenlenmesi, lenfositlerin üretimi ve olgunlaşmasının düzenlenmesi gibi fonksiyonları vardır (74).



Şekil 4: İnterferon alfa 2-b nin moleküler yapısı (75)

2.11.2. İnterferonların Etki Mekanizması

İnterferonlar tutunduğu hücrede antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör olmak üzere başlıca 3 etki gösterirler (69, 76).

Antiviral Etki: İnterferonlar, virüsün hücreyi enfekte etmesini ve viral RNA ile protein sentezinin yapılmasını engeller. İnterferonlar, intrasellüler antiviral olayları, bazı hücre içi enzim miktarlarını arttırarak aktive ederler. Bu enzimlerden 2'-5' oligoadenil sentetaz; viral RNA sentezini durdurmaktadır (69,78). NK (natural killer) hücreleri yardımı ile enfekte hücreleri yok ederler.

Antiproliferatif Etki: İnterferonlar; normal ve malign hücrelerin büyümelerini, hücre siklusunun her basamağını etkileyerek durdurabilmektedirler. İnterferonlar büyüme faktörlerinin bir kısmını inhibe etmekte, tümörün hücreye invazyonunu

engellerek metastazları azaltabilmektedir. Bundan başka bazı tümörlerinde hücre differansiasyonunu etkileyebildiği gösterilmiştir (64, 69).

İmmünomodülatör Etki: İnterferonların immünomodülatör etkisinin en önemli kısmı, hücre yüzeyindeki Major Histokompatibilite Kompleks (MHC) antijenlerinin ekspresyonunu arttırmasıdır. Bundan başka interferonların antijenlerin ekspresyonu ve tanımlanmasının artması, antikör sentezi ve hücre sel immünitenin düzenlenmesi gibi çok çeşitli etkileri de bulunmaktadır (62,69,72,78,79). Ayrıca interferonların kollajen sentezini inhibe ettiği de bildirilmiştir (80).

2.11.3. İnterferonların Yan Etkileri

İlacın veriliş biçimine, dozuna veya tedavi planına bağlı olarak farklı yan etkiler görülebilirken, erken ve geç dönemde de farklı yan etkiler olarak görülebilmektedir. Erken yan etkiler sıklıkla ateş, üşüme, titreme, kas ve baş ağrısı ile karakterize “grip benzeri sendrom” iştahsızlık, diare, kusma, konfüzyon, delirium, koma, hipotansiyon, siyanoz ve şok olarak görülebilmektedir (81). Bu yan etkilerden, grip benzeri sendromdan kurtulmak için uygulama öncesi ateş düşürücüler (parasetamol) verilmesi işe yarar. Uygulamanın yatmadan önce yaptırılması yan etkilerin uykuda geçirilmesini sağlayarak kısmen yararlı olduğu düşünülmektedir (78). Geç yan etkiler ise aşırı halsizlik, kas ağrıları, saç dökülmesi, psikolojik yan etkiler ve kemik iliği depresyonu gibi bozuklulardır.

Tüm yan etkiler ilacın kesilmesi ile geri dönmekte ve uzun süreli kullanım durumunda dahi organlarda toksisite gözlenmediği bildirilmiştir (64, 68, 72).

2.11.4. Antifibrotik Etki

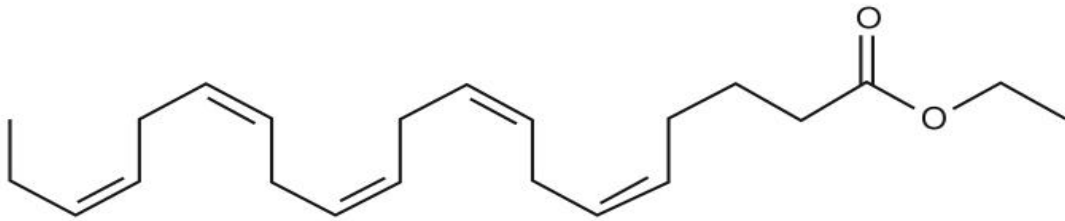
İnterferonların antifibrotik etkisi ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur. İnterferonun fibrozise karşı kullanımını ilk olarak 1991 yılında Duncan ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Çalışmada Peyronie hastalığı olanlardan elde edilen insan fibroblastlarından kollajen üretimi üzerinde interferonların in vitro etkileri incelenmiş ve interferonların fibroblast proliferasyonunu inhibe ederek kollajen üretiminde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak interferon alfa 2b'nin kollajenaz enzimini aktive ettiğini ileri sürmüşlerdir. Ahuja ve arkadaşları ise

korpus kavernozum dokularından elde edilen myofibroblastları inceledikleri deneysel çalışmalarında invitro ortamda, serbest oksijen radikallerine maruz kalma sonucunda kollajen üretiminin arttığını ve interferon alfa varlığında kollajen üretiminin azaldığını bildirmişlerdir (82). Ayrıca interferon alfa 2b'nin keloid skarları ve sklerodermanın gerilemesinde etkili olduğu tespit edilmiştir (83). Bundan başka interferonun karaciğer fibrozisini engellediğine dair pek çok araştırma bulunmaktadır. Namaguchi ve arkadaşları tarafından interferonun, TGF-beta 1 ekspresyonunu artırarak insan hepatoselüler hücrelerinde kollajen sentezini ve proliferasyonu inhibe ettiği bildirilmiştir (84,85). İnterferon alfa'nın kronik viral hepatitli hastalardaki antifibrotik etkisinin desteklendiği, insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir (86-88).

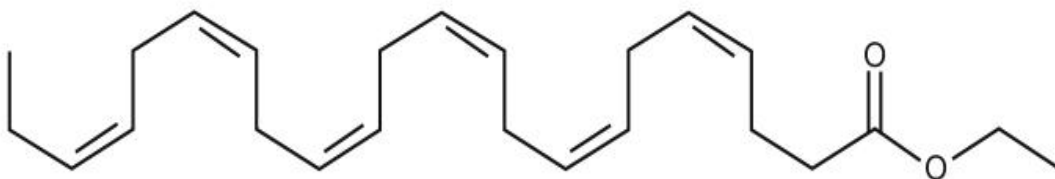
2.12. OMEGA 3 (BALIK YAĞI)

Günlük beslenmemizde poliansatüre yağ asitlerinin özelliği ve miktarı sağlığımız için oldukça önemlidir. Vücudumuzda metil terminali ya da omega karbonuna en yakın çift bağın bulunduğu yere göre isimlendirilen dört çeşit doymamış yağ asiti vardır. Bunlar sırasıyla oleik, palmitoleik, linoleik ve linolenik asitlerdir. Bunlardan linoleik (omega 6) ve linolenik (omega 3) asitler vücutta üretilenmemektedirler (89). Omega-3 esansiyel bir yağ asiti olup vücut fonksiyonları için gerekli olan ve mutlaka besinler yoluyla alınması gereken bir yapıdır. Omega-3 yağ asitleri hücre membran yapısının önemli komponentlerindedir. Bu yağ asidinin farklı fizyolojik ve metabolik etkileri olduğu için vücuda alınan miktarları önemlidir (90). Linolenik asit, uzun zincirli omega-3 yağ asitleri olan eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asidin (DHA) ana maddesidir (91). Eikozonoidlerin derivesi olan eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit'in (DHA) hücre membranından kalsiyum geçişi, angiogenesis, apoptozis, hücre proliferasyonu, ve immün hücre fonksiyonu gibi birçok fizyolojik mekanizma üzerinde etkileri vardır (92). Ateroskleroz, koroner kalp hastalığı, hafif hipertansiyon ile meme, kolon ve prostat kanseri gibi kronik ve inflamatuvar hastalıkları ile bazı davranış bozukluklarının tedavisi ve önlenmesinde önemli rol oynadığı çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir (93,94). Omega-3 yağ asitlerinden zengin beslenme sonucunda

eritrosit, trombosit, monosit, lenfosit, fibroblast, granülosit, hepatosit, nöroblastoma ve retina hücreleri, tüm hücre membranlarında omega-6 yağ asitlerinin yerini alarak prostaglandin metabolizmasını düzenledikleri, trigliserid düzeylerini düşürdükleri, yüksek dozları ile antitrombotik, antienflamatuvar, kolesterol düşürücü ve diyabet kontrolü için olumlu etkiye sahip oldukları, aksonal yapıyı koruyarak elektriksel uyarıların düzgün olarak iletilmesine katkıda buldukları bildirilmiştir (90-95). Balık yağından zengin diyetin, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'de önemli derecede azalma yaparken yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) üzerinde ciddi etkisinin olmadığı bildirilmiştir (96-99). Özellikle postprandiyal trigliserideminde balık yağı ile belirgin derecede azaldığı bildirilmiştir (98-100). Eikosapentaenoik asit ve DHA'dan oluşan bu yağların kanserde kullanımının tümör büyümesini azalttığı, metastaz gelişimini ve kaşeksiyi önlediği, birçok kemoterapötik ajanın yan etkilerini azalttığı gösterilmiştir (101,102). Balık yağından zengin diyet, plazma lipit profillerini düzeltebilir ve ateroskleroz gelişimini geciktirebilir (103). Omega-3 yağ asitleri ile beslenmenin kalp üzerinde etkileri genel olarak; anti-aterotrombojenik, anti-aritmik ve anti-hipertansif etkiler olarak kabul edilmektedir (101,102,104-106). Ayrıca bu yağ asitlerinin tüketiminin IL-1, IL-2, IL-4, TNF veya bakteriyel endotoksinlere bağlı endotelden kaynaklanan vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM-1), E-selektin, hücreler arası adhezyon molekülü (ICAM-1), IL-6 ve IL-8 gibi ajanları azaltarak kalbi etkiledikleri gösterilmiştir (107-110).



Şekil 5: Eikosapentaenoik Asit (EPA) moleküler yapısı



Şekil 6: Dokosaheksaenoik Asit (DHA) moleküler yapısı

2.13. İskemi – Reperfüzyon Hasarı

Obstrüktif mesane disfonksiyonunun siklik iskemi reperfüzyon hasarı ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (111,112). Parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu mesane kan akımının azalmasını indükleyip (iskemik faz) mesane duvarında oksijen oranını düşürerek hipoksiye neden olmaktadır. Uzun süren iskemi sonucunda hücrelerin bütünlüğü kaybolabileceği gibi hücresel ölüm de meydana gelebilmektedir. İşeme sonrasında mesane duvarında kan akımı ve dolayısıyla oksijen oranı artar (reperfüzyon fazı) (8). İskemik dokuda yeniden kan akımının başlaması durumunda özellikle dokuya gelip yerleşen polimorfonükleer lökositler (PMNL) tarafından salınan ROS dokudaki yıkımı artırıcı etki yapar. Bu olaya reperfüzyona bağlı doku hasarı denir (113). Oksidatif hasarı önleyen, ortadan kaldıran ya da kısmen azaltan çeşitli mekanizmalar hücrelerde mevcuttur. İskemi–reperfüzyon hasarında amaç, doku hasarına yol açan olayın etkisiyle tetiklenen oksidatif stres benzeri biyokimyasal mekanizmaları antioksidanlar gibi eksternal yolla verilen maddelerle bir ya da birkaç basamakta engelleyerek organizmaya yardımcı olmaktır (114). İskeminin süresine ve şiddetine bağlı olarak geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz olarak bilinen iki türlü hücresel zedelenme ortaya çıkmaktadır;

2.13.1. Geri Dönüşlü Hasar

Hipoksi durumunda hücrenin aerobik solunumunu direkt olarak etkilenir, hücredeki işlevler için gerekli olan adenzin trifosfat (ATP) oluşumu yavaşlar ve durur. Hücre enerji depolarının boşalması, hücre zarında $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATPaz pompasının yetersizliğine yol açarak hücre içi Na^+ birikimine ve K^+ 'un hücreden dışarı atılmasına neden olur. Böylece hücre içi iyon yoğunluğu artarak su birikimine neden olur. Sonuçta bu akut dönemde hücrenin şişmesi söz konusu olmaktadır (113). ATP oluşumunun azalması sonucu anaerobik glikoliz uyarılarak hücre içi enerji (ATP) oluşumu korunmaya çalışılır. Glikoliz, laktik asit ve fosfat türevlerinin hidrolizi sonucunda ortamda inorganik fosfat birikimi meydana gelmesi, hücre içi asidoza neden olmaktadır. Sonrasında ise sırası ile granüllü endoplazmik retikulum ve

mitokondri gibi diğer hücre için hayati öneme sahip organellerin hipoksiden etkilenmesiyle fonksiyonlarında azalma meydana gelmeye başlar. Bu bozuklukların hepsi oksijenlenmeyle birlikte geri dönebilmektedir. Eğer hipoksi yani iskemi sürerse, geri dönüşsüz hasar oluşur (115).

2.13.2. Geri Dönüşsüz Hasar

Bu safhada lizozomlarda şişme, plazma zarında ileri derecede hasar ve mitokondri ve kristalarında aşırı vakuolizasyon gözlemlenir. İskemik alanın yeniden oksijenlenmesi halinde hücre içi yoğun kalsiyum birikimi meydana gelebilmektedir (116). Geri dönüşsüz hasarı karakterize eden başlıca iki olay vardır. Bunlardan birincisi membran fonksiyonlarının düşen pH gibi nedenlerden dolayı ciddi derecede bozulması, ikincisi ise mitokondrielerde meydana gelen bozukluğun reperfüzyona rağmen düzelemeyişidir. Bu olayların sonucunda membranda meydana gelen bozukluklardan dolayı ribonükleik asitler (RNA), temel koenzimler ve proteinler aşırı geçirgen zarlardan sürekli ve kontrolsüz kaybedilir. Hücrede ATP oluşumu, kaybedilen metabolitlerden dolayı giderek azalır ve buna lizozom zarlarında meydana gelen hasarında eşlik etmesi sonucu ortaya çıkan enzimler hücre çekirdeğini sindirerek hücrenin ölümü ve dolayısıyla parçalanmasına neden olur. Hücre ölümünden sonra hücre organelleri devamlı parçalanır ve hücre sel enzimler hücre dışı mesafeye sızarlar. Ölü hücreler myelin oluşumlara ve fosfolipidden oluşan büyük kitlelere dönüşürler. Bunlar daha sonra diğer hücreler tarafından fagosite edilirler veya yağ asitlerine parçalanırlar. Bu yağ asitlerinin kalsifikasyonu kalsiyum sabunları oluşur (116).

2.14. Reperfüzyon Hasarında Rol Oynayan mekanizmalar

2.14.1. Serbest Oksijen Radikalleri (SOR)

SOR başlıca aminoasitler, karbonhidratlar, DNA ve fosfolipidler gibi birçok madde ile reaksiyona giren moleküllerdir. Serbest oksijen radikalleri hücre için toksik moleküllerdir. SOR hücre membranı ve mitokondriyal membranlarda bulunan lipidleri perokside ederler. Bunun sonucunda bozulan membran geçirgenliği ile

hücrede ve mitokondride şişme meydana gelir.

2.14.2. Reperfüzyon Hasarında Nötrofiller

İskemi sonrasında endotelin hasar görmesi ile nötrofil ve trombosit aktivasyonu meydana gelmektedir. İskemik alana reperfüzyon ile birlikte gelen nötrofiller bu bölgede SOR üreterek, proteolitik enzimlerini degranüle ederek hasar oluştururlar.

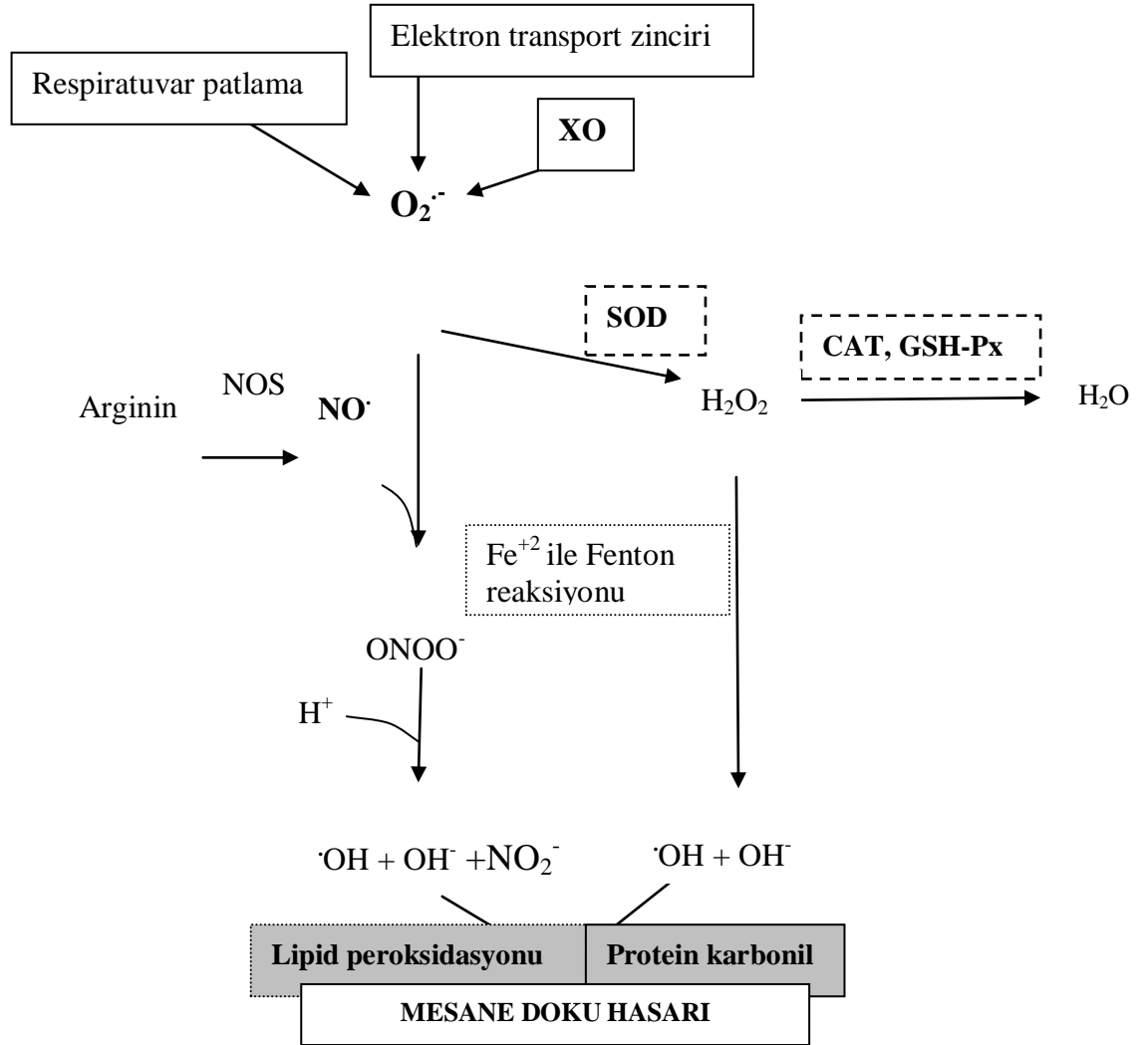
2.14.3. Kalsiyum (Ca²⁺) Aracılı İskemi-Reperfüzyon Hasarı

Reperfüzyon sırasında hücre ve organelleri içinde kalsiyum iyonlarının aşırı birikimi doku hasarı gelişiminde en önemli nedenlerden biridir. İskemi sonrasında endotel hücrelerinde şişme ve ekstravasküler aralığa sızan sıvının neden olduğu bası ile kapiller damar lümeninin daralması sonucunda reperfüzyon tekrar elde edilse de mikrosirkülasyonda ciddi yetersizlikler ortaya çıkar (117).

2.15. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

Serbest oksijen radikalleri, dış yörüngesinde tek sayıda paylaşılmamış bir elektron bulunan ömürleri kısa ve kararsız bir yapı gösteren taneciklerdir. Organizmada metabolizma sırasında sürekli oluşabilecekleri gibi radyasyon, ilaçlar ve zararlı kimyasallar gibi çeşitli dış etkenlerin etkisi sonucunda da meydana gelebilirler. Serbest oksijen radikali oluşumundaki artışa ve/veya antioksidan sistemdeki yetersizliğe bağlı olarak organizmada oksidatif stres gelişmektedir. Bu nedenle organizmanın oksidan-antioksidan dengesi sağlıklı bir yaşam sürdürebilmesi için çok önemlidir (118,119). Serbest oksijen radikalleri 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 radikallerde oluşmaktadır. Organizmada “süperoksit, hidroksil, nitrik oksit, peroksit, alkoksil ve azot dioksit” gibi serbest radikallerin yanında, “hidrojen peroksit, hipoklorid asit, lipid hidroperoksit, ozon ve singlet

oksijen” gibi radikal olmayan ancak serbest radikal oluşturma potansiyeli bulunan zararlı oksijen türevleri de oluşabilmektedir (120, 121).



[CAT: katalaz, Fe^{+2} : ferröz demir, GSH-Px: glutatyon peroksidaz, H^+ : hidrojen iyon, H_2O_2 : hidrojen peroksit, NO^{\cdot} : nitrik oksit radikal, NO_2^- : nitrit, NOS: nitrik oksit sentaz, O_2 : moleküler oksijen, $O_2^{\cdot-}$: süperoksit radikal OH^- : hidroksil iyon, $\cdot OH$: hidroksil radikal, $ONOO^-$: peroksinitrit, SOD: süperoksit dismutaz, XO: ksantin oksidaz.]

Şekil 7: Reaktif oksijen radikalleri ve antioksidan savunma sistemleri (122)

2.15.1. Hücre Zedelenmesinde Serbest Radikallerin Etkisi

Hücre zedelenmesinde önemli bir faktörde iskemi-reperfüzyonda meydana gelen serbest radikallere bağlı hasardır. Bu radikallerin etkili olduğu hücre zedelenmesinde dört reaksiyon önemlidir.

1- DNA Hasarı: DNA, tek zincirler halinde kırılır. Hem hücre ölümü hem de hücrenin malign transformasyonuna neden olabilen DNA hasarı oluşabilir.

2- Mitokondri Hasarı: Peroksidasyondan bağımsız olarak mitokondrinin fonksiyonunu kaybetmesi yoluyla ortaya çıkar. Mitokondri hipoksisini taklit eder.

3- Membran Lipit Peroksidasyonu: Oksijen varlığında serbest radikaller plazma ve organel membranlarındaki lipidlerin peroksidasyonuna neden olarak hücre içi organellerde hasara yol açar.

4- Proteinlerin Çarpaz Bağları: Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde sırası ile aminoasitlerin modifikasyonu, proteinlerin fragmentasyonu ve agregasyonu ya da çarpaz bağlanmaları gibi yapısal değişiklikler meydana gelebilir (123).

2.15.2. DNA ve Nükleik Asitler Üzerine Etkileri

Serbest radikallerin, DNA' üzerine etkileri mutasyonlar ve hücre ölümleri şeklinde olabilmektedir. DNA hasarları oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon gibi çeşitli endojen reaksiyonlar sonucu oluşmaktadır. Nitrik Oksit veya reaktif ürünleri, nitrozasyon ve deaminasyon reaksiyonları ile mutajenik aktivite gösterirler. SOR farklı yollarla DNA hasarlarına neden olmakla birlikte) DNA hasarı sonrası aktive olan 'polimeraz' enzimi ile reaksiyona girerek DNA'nın onarımına da engel olurlar (124-126).

2.15.3. Lipitler Üzerine Etkileri

Serbest oksijen radikallerinin en önemli etkilerinden biri de lipit peroksidasyonu olarak adlandırılan lipitler üzerine yaptığı etkidir (127-129). Lipit

peroksidasyonu doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşmesi sonucu doymamış yağ asidindeki metilen grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Bu radikalın süperoksit anyon radikali ile hidroksil radikali olduğu kabul edilmektedir. Süperoksit anyon radikali hidroksil radikaline dönüşmektedir. Benzer şekilde hidrojen peroksidin de hidroksil radikaline dönüştüğü bilinmektedir. Bu nedenle lipid peroksidasyonunu başlıca hidroksil radikali başlatmaktadır (127). Hidrojen atomunun koparılmasıyla oluşan serbest yağ asidi radikali moleküler oksijen ile reaksiyona girerek peroksit radikalini oluşturur. Oluşan peroksit radikali yüksek reaksiyon yeteneğine sahip olup başka bir yağ asidi molekülü ile yeni bir hidroperoksit ve yeni bir yağ asidi radikali oluşturacak şekilde reaksiyona girer. Bu başlayan zincir reaksiyonu oluşan yeni radikallerin etkisiyle devamlı olarak artan bir hızda devam eder (127,128). Lipid peroksidasyonunun doku ve plazmadaki son ürünü malondialdehittir (MDA) ve yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda lipid peroksidasyonunun belirteci olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (121,130). Hücre membranlarının transport sisteminin lipid peroksidasyonu sonucu etkilenmesi ile hücre içi ve dışı iyon dengeleri bozulur. Sonuçta hücre içi kalsiyum oranı artar ve buna bağlı proteazlar aktive olur ve hücre hasarında etkin rol alırlar. Ayrıca lipid peroksidasyonunun son ürünü olan aldehytlerde sitotoksik etkilere sahiptirler (131-135).

2.15.4. Proteinler Üzerine Etkileri

Serbest oksijen radikallerinin proteinler üzerine olan etkileri, proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde sırası ile aminoasitlerin modifikasyonu, proteinlerin fragmentasyonu ve agregasyonu ya da çapraz bağlanmaları gibi yapısal değişiklikler meydana gelebilir (135). Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Serbest oksijen radikalleri, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ya da reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (136).

2.16. Antioksidan Savunma Sistemleri

Vücutta meydana gelen SOR ve bunların meydana getirebileceği veya getirdiği hasarı ortadan kaldırmaya yönelik savunma sistemleri bulunmaktadır. Bu antioksidan savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadır. Bu savunma sisteminde öncelikle enzim sistemi etkili olmaktadır (137).

Tablo 2: Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar

ENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	ENZİMATİK OLAMAYAN ANTİOKSİDANLAR
1. Katalaz 2. Süperoksit Dismutaz 3. Glutasyon Peroksidaz 4. Glutation-S-Transferazlar 5. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz	1. Askorbik Asit 2. β-Karoten 3. Vitamin E 4. Polifenoller 5. Transferin ve Laktoferrin 6. Seruloplazmin 7. Albümin 8. Ürik Asit 9. Bilirubin

2.16.1. Katalaz

Oluşan hidrojen peroksidi (H_2O_2), oksijen (O_2) ve suya (H_2O) parçalayan reaksiyonu katalizler. Bu enzim daha çok peroksizomlarda olmakla birlikte sitozolde de bulunur (118,138,139).

2.16.2. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz (SOD) süperoksit serbest radikalının, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından yüksek oranda O_2 üretilmesine rağmen hücre içi düzeyi SOD tarafında düşük tutulur. İki izoenzimi bulunmaktadır. Cu-Zn SOD sitozolde, Mn SOD ise mitokondride bulunmaktadır (118,138,139).

2.16.3. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gerek hidrojen peroksit ve gerekse lipid hidroperoksitlerini metabolize etmektedir. GSH-Px'in selenyuma bağımlı ve bağımsız iki farklı türü vardır. Bağımlı olan formu hem hidrojen peroksidin hem de LOOH'ların metabolizmasında bulunurken, bağımlı olmayan türü sadece LOOH'ları metabolize etmektedir. GSH (Glutatyon), bu reaksiyonlarda hidrojen verici olarak görev yapmakta, hidrojen peroksit ve LOOH'lar indirgenirken, GSH oksitlenmiş şekline (GSSG) dönüşmektedir. NADPH'a bağımlı glutatyon redüktaz (GSH-R) ise oksitlenmiş glutatyonu tekrar GSH'a indirgemektedir (66,73,74). GSH-Px'in fagositik hücrelerde diğer antioksidanlarla birlikte, serbest radikal etkisi ile fagositik hücrelerin zarar görmesini önler ve aynı zamanda eritrositlerdeki oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır (118,138,139).

2.16.4. Glutathion-S-Transferazlar (GST)

Glutatyon-S-Transferaz (GST) enzimi dimerik yapıda olup sitozolde bulunmaktadır. Fazla sayıda izoenzimi vardır. Çeşitli endojen ve eksojen bileşiklerin GSH ile konjugasyonunu kataliz eden GST'ler yabancı maddelerin biyotransformasyonunda önemli role sahiptirler (118,138,139).

2.16.5. Glutatyon (GSH)

Serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücrelerde gelişebilecek oksidatif hasarı engeller. Glutatyon hücreleri oksidatif hasara karşı koruyan hücre içindeki en önemli antioksidan bileşiktir. GSH, bazı enzimlerin substratı veya kofaktörü olarak görev yaptığı gibi zehirsizleştirme reaksiyonlarında doğrudan katılır. Karaciğer başta olmak üzere pek çok dokuda glutamat, sistein ve glisinden sentezlenir. Sistein, glutamat ve glisinden sentezlenen bir tripeptiddir ve oldukça fazla sülfidril grupları içerir. GSH-Px, GSH-R ve GST gibi enzimlerin işlevi için gereklidir. Ayrıca proteinlerdeki sülfhidril (-SH) gruplarını redükte halde tutar ve bu grupları oksidasyona karşı korur ya da fonksiyonel proteinlerin ve enzimlerin

inaktivasyonunu engeller. GSH yabancı bileşiklerin detoksifikasyonu ve aminoasitlerin membranlardan transportunu da sağlar (118,138,139).

2.16.6.Vitamin E (alfa-tokoferol)

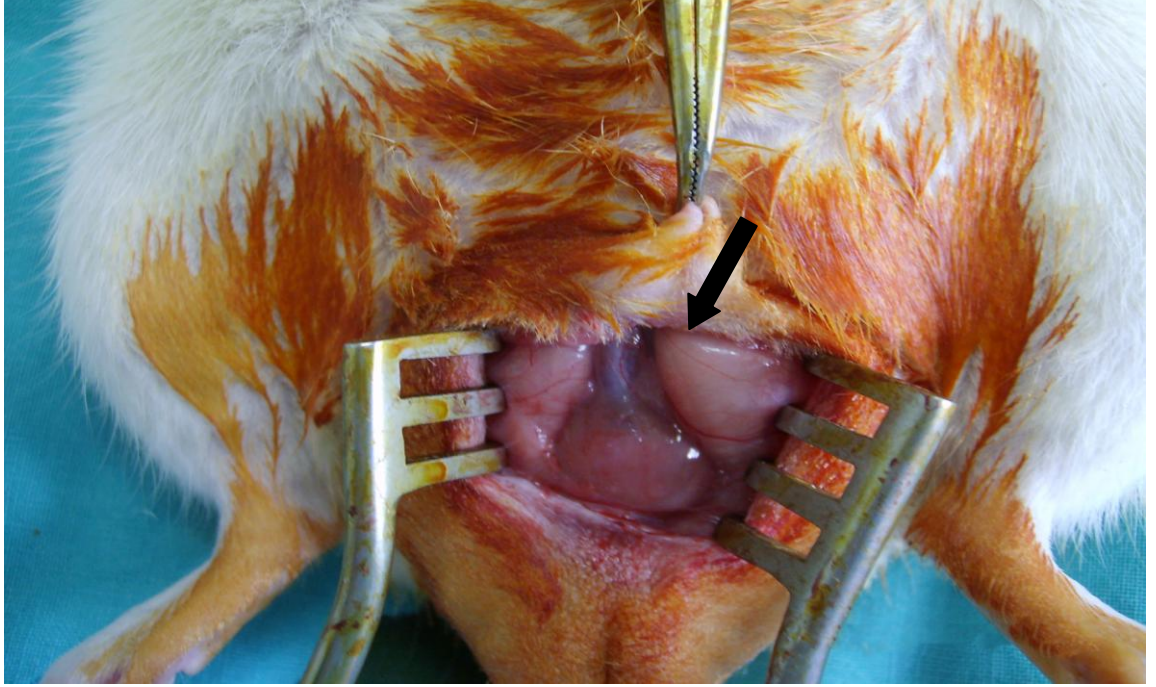
Vitamin E yağda eriyen çok güçlü bir antioksidan olup hücre zarı fosfolipitlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur. Vitamin E, süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni, lipit peroksit radikallerini ve diğer radikalleri indirger. Lipit peroksidasyonunun zincir reaksiyonu, vitamin E'nin zincir kırıcı etkisiyle sonlandırılabilir (118,138,139).

3. GEREÇ YÖNTEM

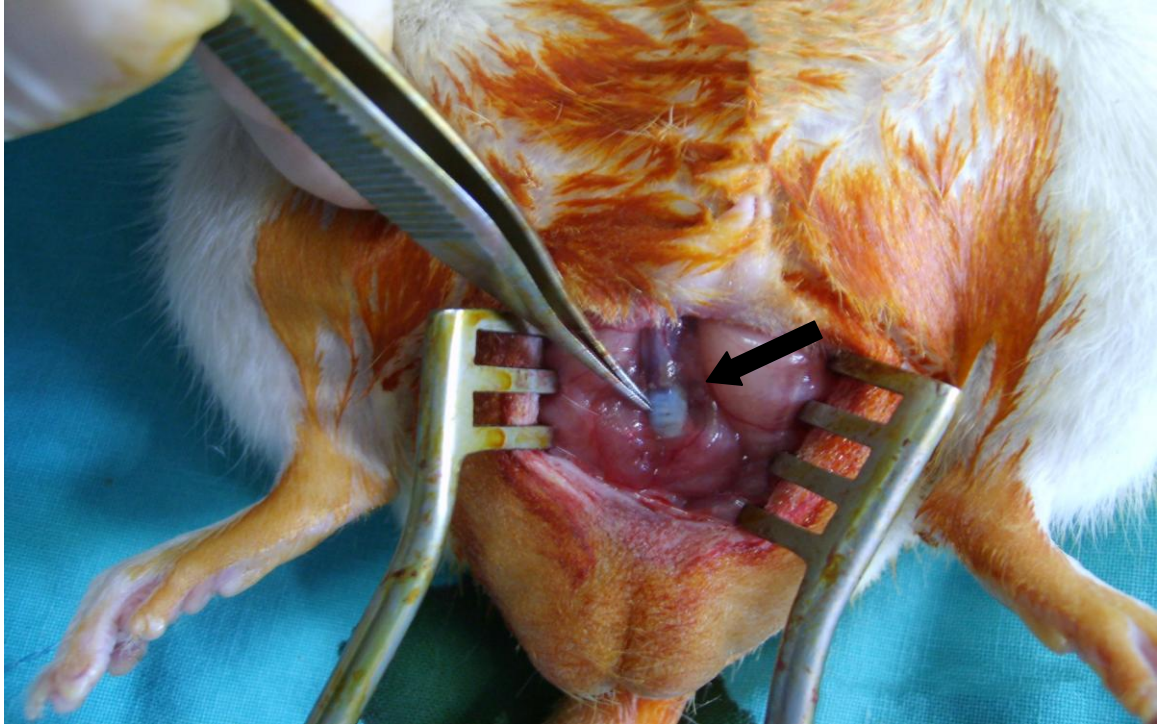
Çalışmamızda ağırlıkları 300 gr ile 350 gr arasında değişen (Ortalama 320 gr) toplam 35 adet, erkek Wistar Albino türü sıçan kullanıldı. Tüm işlemler, 1986 Uluslararası Strazburg Hayvan Hakları Evrensel Beyannamesi şartlarına uygun olarak, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Birimi, Uygulama Merkezi'nde, Etik Kurulu ve Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi onayı ve proje desteği (2010 HADYEK 017, BAP proje no: 2010-92) alınarak gerçekleştirildi. Denekler; standart sıçan kafesleri içinde her kafeste en fazla 3 sıçan olacak şekilde barındırıldı. Sıçanlar, kemirgenlere özel standart yem ve su ile istedikleri kadar beslendiler.

Sıçanlar basit randomizasyon ile 7'şerli 5 gruba ayrıldı. Sıçanlar 50 mg/kg ketamin ile uyutulduktan sonra grup 1 kontrol grubu olarak değerlendirildi. Grup 2'ye parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu yapıldı. Grup 3'e PBOO oluşturulduktan sonra omega 3, gavaj ile 5 ml/kg/gün olacak şekilde toplam 4 hafta süre verildi. Grup 4'e PBOO oluşturulduktan sonra interferon alfa 2b günlük subkütan yolla 100 bin IU/rat toplam 4 hafta süre ile verildi (140). Grup 5'e ise parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulduktan sonra omega 3, toplam 4 hafta süre 5 ml/kg/gün olmak üzere gavaj ile verildi ve beraberinde interferon alfa 2b, 48 saat içerisinde 3 kez, subkütan yolla 100 bin IU/rat toplam 4 hafta olacak şekilde verildi. Parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturmak için steril povidon iyodür ile sıçan supin pozisyonda operasyon sahası temizliği yapıldıktan sonra perineal insizyonla açıldıktan sonra bulber üretra seviyesinden kaslar aralanarak üretra ortaya çıkarıldı (**Resim 1-2**). Ardından üretra ile korpus kavernozumlar arasına künt ve keskin diseksiyon ile girilerek üretra asıldı (**Resim 3**). absorbe olmayan 4/0 sütür üretrayı içine alacak şekilde altından geçirilerek üretra üzerine (1.70 mm) kateter yerleştirildi ve her ikisini birden içine alacak şekilde bağlandı (**Resim 4**). Sonrasında kateter çekilerek (**Resim 5**) üretranın tamamen kapanmamış olması sağlandı. Bu yöntemle üretral lümen genişliği normal halinin yaklaşık 2/3'üne gelmiş oldu ve insizyon kapatıldı (141). Grup 2, 3, 4 ve 5'e PBOO oluşturulduktan 4 hafta sonra genel anestezi altında sistektomi yapıldı (**Resim 6,7**) ve sistemik dolaşımdan kan örnekleri alınmasını takiben yüksek doz anestezik verilerek sıçanlar kurban edildiler.

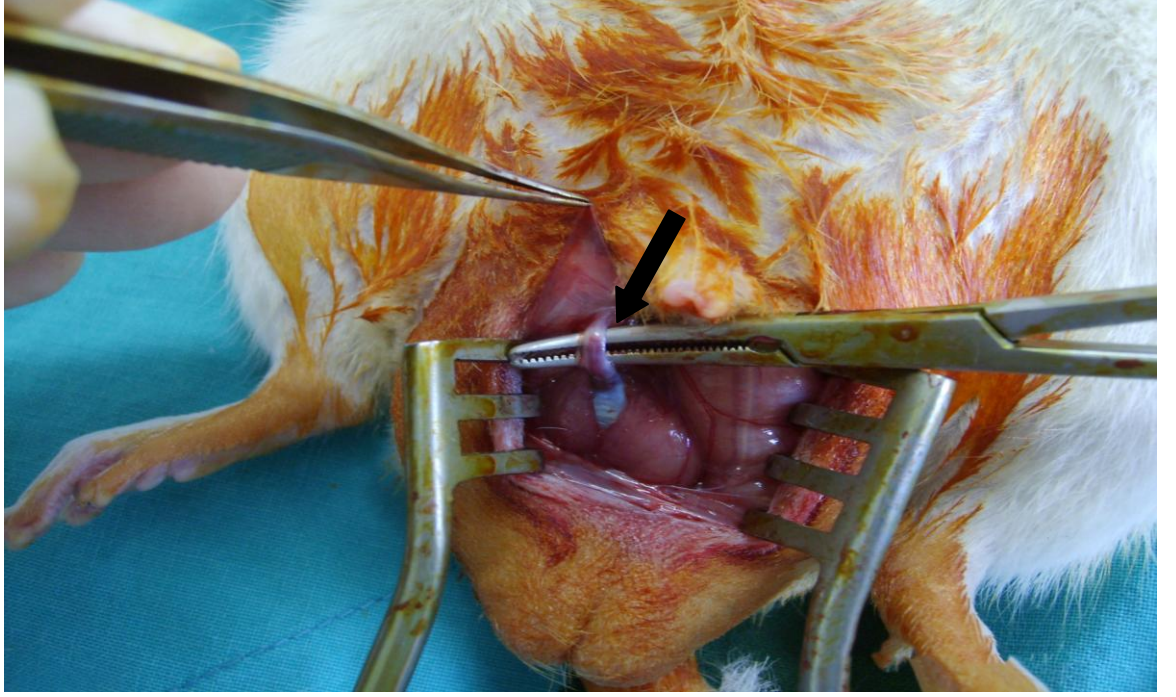
Sistektomi materyali simetrik olarak 2'ye ayrılarak patolojik çalışma yapılacak olan kısım formaldehit içerisinde konulurken biyokimyasal çalışma yapılacak olan kısım ise folyo ile kapatılarak biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı.



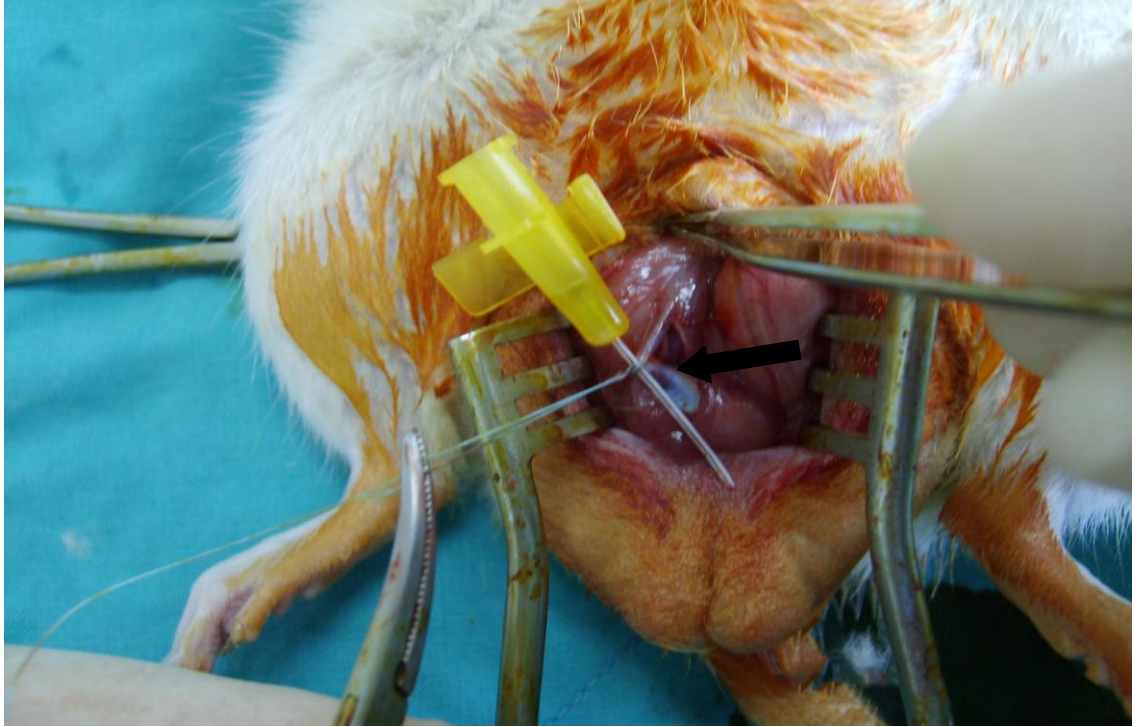
Resim 1: Supin pozisyonda operasyon sahası temizliği sonrası yapılan perineal insizyon.



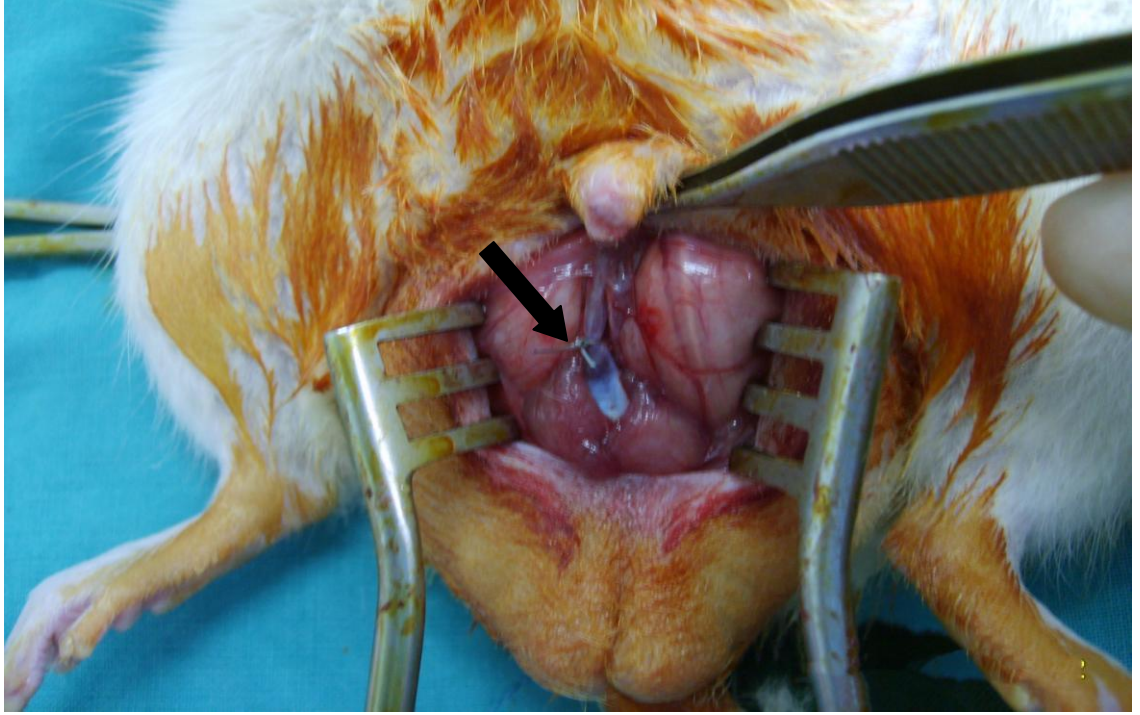
Resim 2: Bulber üretra seviyesinden kasların aralanarak üretranın ortaya çıkarılması



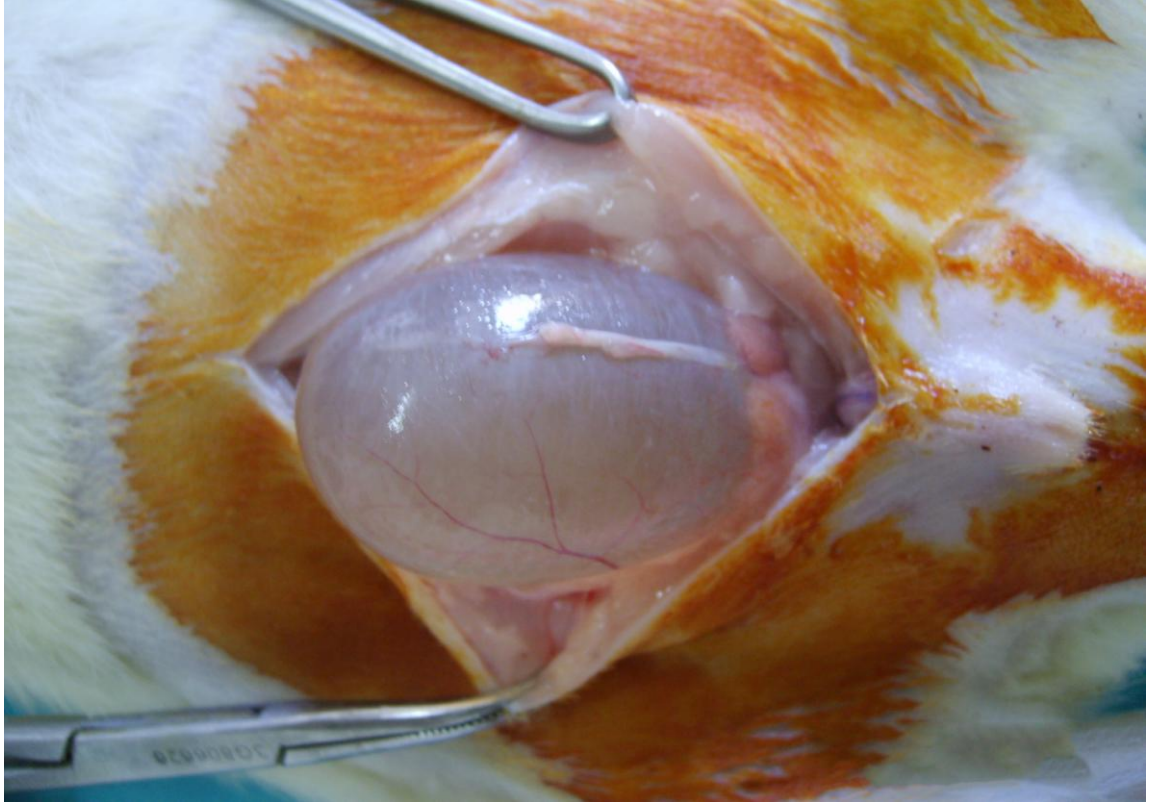
Resim 3: Üretra ile korpus kavernozumlar arasında diseksiyon ile girilerek üretranın asılması



Resim 4: Üretral lümenin kateter üzerinden daraltılma işlemi.



Resim 5: Üretranın daraltılmış hali



Resim 6: Batın insizyonu ve ileri derecede boyutları artmış mesane



Resim 7: Sistektomi sonrası ileri derecede boyutları artmış mesane

3.1. Biyokimyasal inceleme

Mesane Doku Örneklerinin Homojenize Edilmesi

Mesane doku örnekleri 1/10 oranında 50 mM Tris-HCl (pH=7.4) tamponunda, buz içinde, soğukta homojenize edilmiştir (142). Hazırlanan homojenatların bir kısmından malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO) ve protein karbonil (PC) düzeyleri tayin edilmiştir. Homojenatların geri kalan kısmı, soğutmalı santrifüjde + 4 °C’de 3.500 rpm’de 30 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar elde edildi. Ayrılan süpernatantlardan katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-PX) ve doku protein düzeyi tayini yapılmıştır.

Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini tayin etmek için kalan süpernatant, kloroform/etanol karışımı ile 1/1 (v/v) oranında muamele edilip, 3500 rpm’de +4°C’de 40 dakika santrifüj edilmiştir. Üstte oluşan etanol fazından alınarak protein ve SOD enzim aktivite tayini yapıldı (143).

Protein Düzeyi Ölçümü

Protein düzeylerinin ölçümü Lowry yöntemi ile yapıldı (144). Standart grafiği elde etmek için konsantrasyonunu bildiğimiz Bovine serum albümininden hazırlanmış çözeltiler kullanıldı “Optik dansite (OD) mg/ml protein konsantrasyonu” grafiği çizilerek protein değerleri bu grafikten okundu.

CAT Aktivitesi Ölçümü

Katalaz aktivitesi Aebi yöntemine göre çalışıldı (145). 240 nm dalga boyunda, fosfat tamponuna göre sıfırlanan köre karşı H_2O_2 çözeltisi 0,500’e ayarlandı. Kör tüpüne alınan 2,99 ml fosfat tamponu üzerine 0,01 mL H_2O_2 çözeltisi eklenerek kör oluşturuldu. Okutulacak numune tüplerinde 2,99 mL H_2O_2 çözeltisi ve üzerine 0,01 mL numune eklenmesi ile absorbans azalması her 15 sn’de bir defa olmak üzere 2 dakika süre ile kaydedildi. Bir dakikalık lineer absorbans azalmasının değerleri hesaplamada esas alındı. Katalaz aktivitesi yalnızca dokuda bakıldı.

GSH-Px Aktivitesi Ölçümü

Glutasyon Peroksidaz aktivitesi Paglia ve arkadaşlarının yöntemine göre ölçüldü (146). GSH-Px ortamda hidrojen peroksit bulunduğunda redükte glutasyonun (GSH) okside glutatyona (GSSG) yükseltgenmesini katalizler. GSH-Px aktivitesi NADPH’in NADP’ye yükseltgenmesi sırasındaki absorbans seviyesinde meydana gelen azalmanın 340 nm’de okunmasıyla hesaplandı.

SOD Aktivitesi Ölçümü

Ksantin / Ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksitin nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgenmesi esasına dayanır. Oluşan renkli formazon 560 nm’de absorbansı ölçülerek enzim aktivitesi tayin edilmiştir (147).

PC Düzeyi Ölçümü

HCl içerisinde hazırlanan 2,4-dinitrofenilhidrazin solüsyonunun karbonil içeriği ile reaksiyona girmesi sağlanarak, etanol/etil asetat karışımı ile 3 defa yıkanan çökelti bir sonraki aşamada 100 mM NaOH çözeltisi içerisinde çözülmesinden sonra 360 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülmüştür (148).

NO Düzeyi Ölçümü

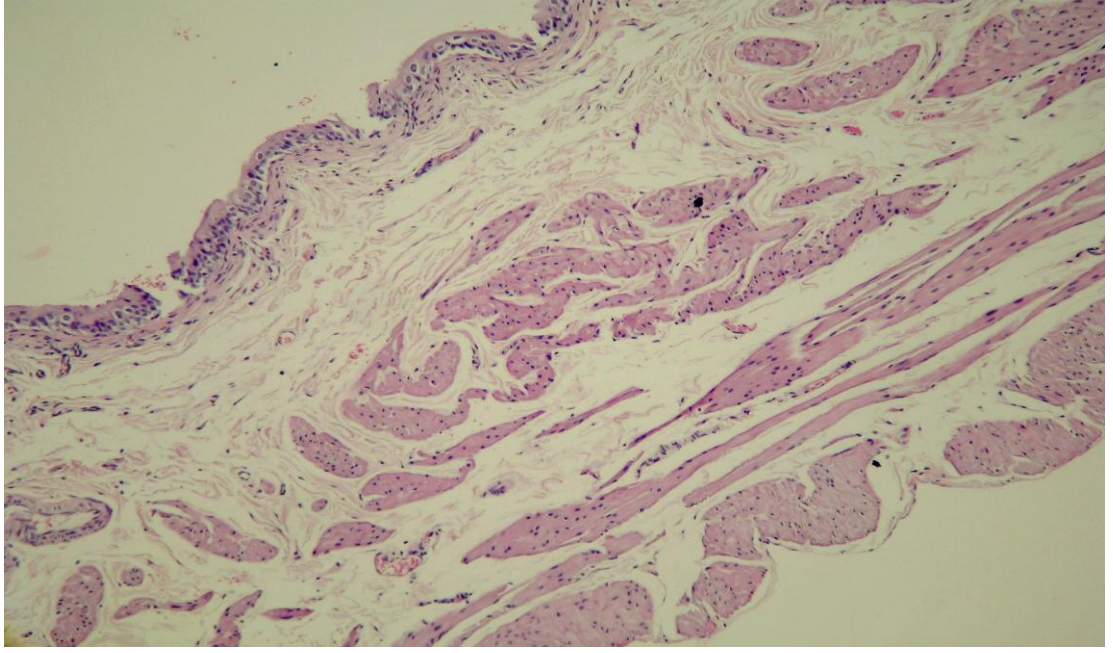
Griess reaksiyonu ve modifiye kadmiyum reaksiyonu ile üretilen nitrits sülfanilamid ve buna bağlı N-naftiletilendiamin (NNDA) diazotizasyonu ile reaksiyon sonucu oluşan rengin 545 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlendi (149).

MDA Düzeyi Ölçümü

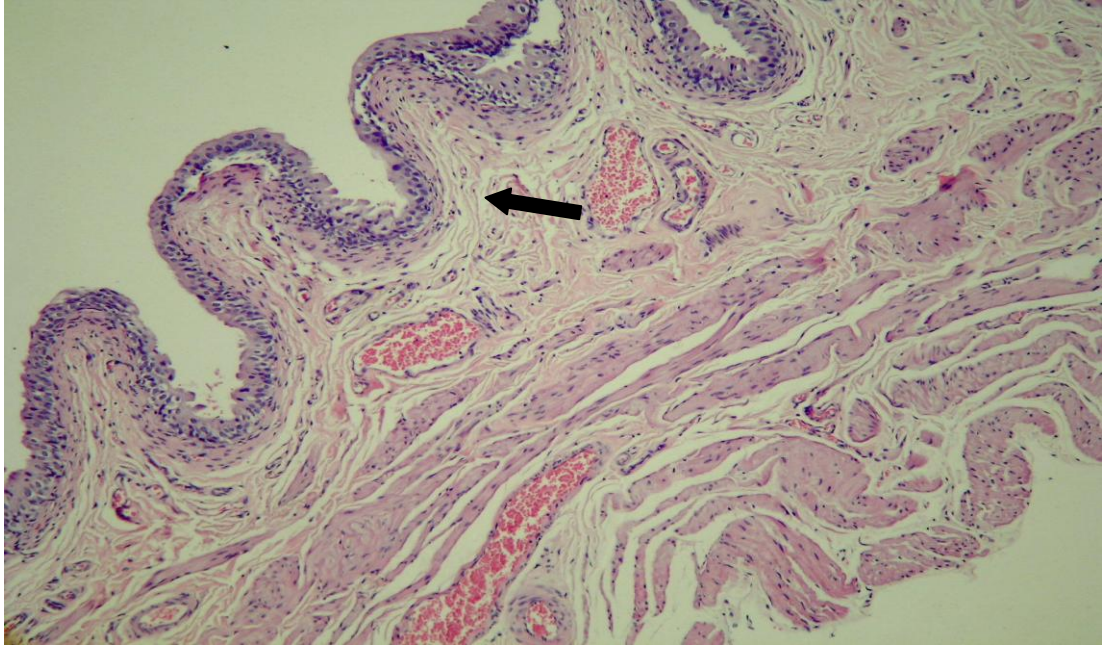
Tiyobarbitürik asit ile 90-95°C'de reaksiyona giren malondialdehit (MDA) ve diğer TBARS, pembe renkli kromojen oluşturur. Onbeş dakika sonra hızla soğutulan numunelerin absorbanları 532 nm'de spektrofotometrik olarak okunarak MDA düzeyleri ölçülmüştür (150).

3.2. Patolojik İnceleme

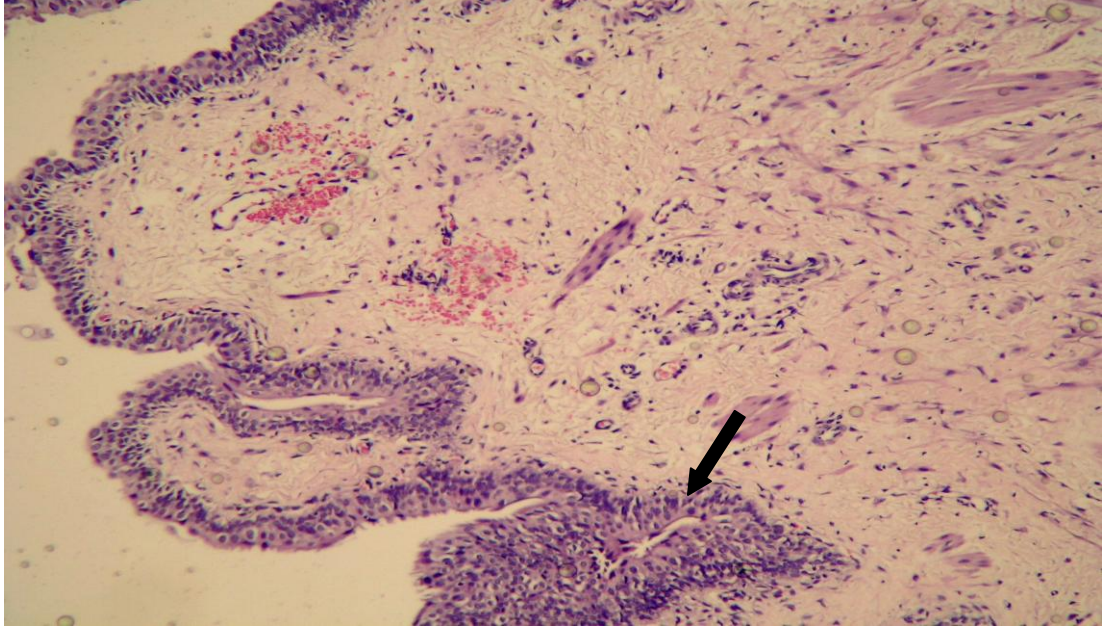
Mesane doku örnekleri %10'luk formaldehit solüsyonunda fikse edildi. Doku takip işlemlerinin ardından parafin bloklara gömülerek 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilen-eozin boyama işlemi sonrasında ışık mikroskobu altında enflamasyon değerlendirildi. Enflamasyon 0 (yok), 1 (az sayıda dağınık enflamatuvar hücre), 2 (bir bölgeden fazla alanda küçük odaklar halinde enflamatuvar hücreler) ve 3 (yaygın enflamasyon) olarak derecelendirildi. Masson-trichrome boyalı kesitlerde fibrozis ve muskularis propria kalınlığının, mesane duvar kalınlığına oranı değerlendirildi. Fibrozis, lamina propria ve muskularis propriada kollajen miktarı dikkate alınarak 0 (yok), 1 (küçük odaklarda ince demetler), 2 (multipl odaklarda kalın demetler) ve 3 (diffüz kollajen artımı) olarak derecelendirildi (**Resim 9-16**).



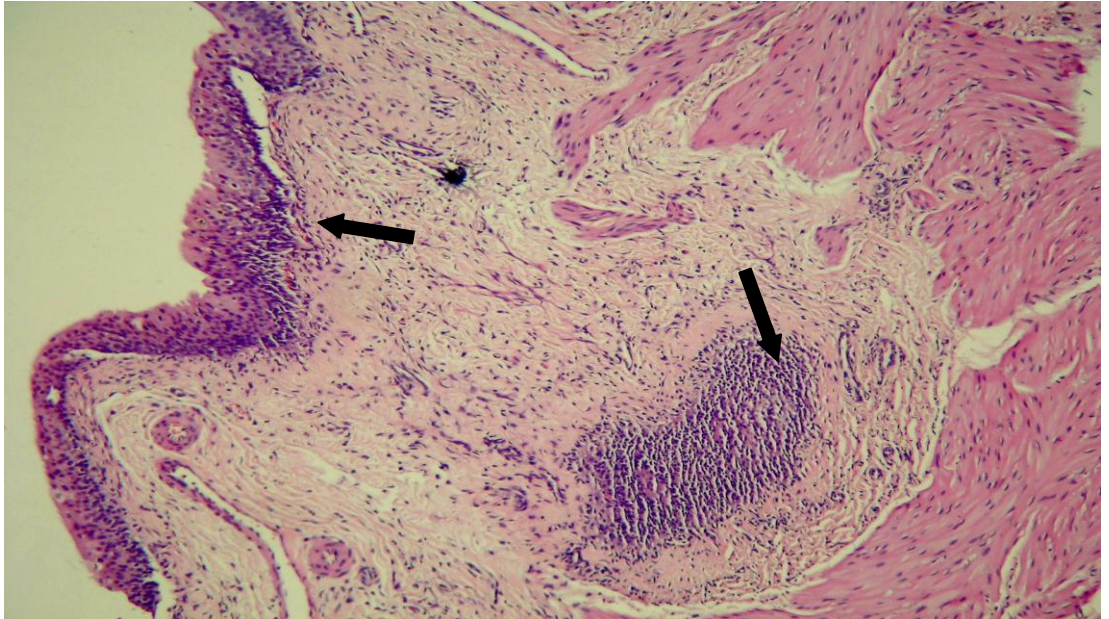
Resim 8: Normal mesane mukozası (enflamasyon skor 0) (H-E, x200)



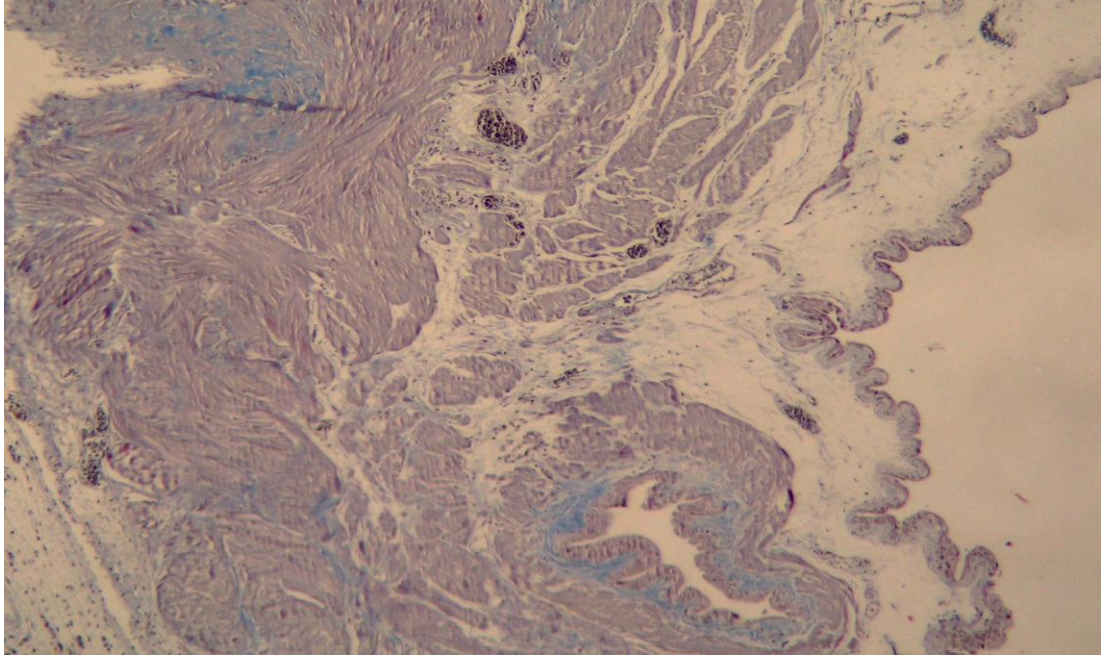
Resim 9: Mesane mukozasında az sayıda dağınık inflamatuvar hücre (inflamasyon skor 1) (H-E, x200)



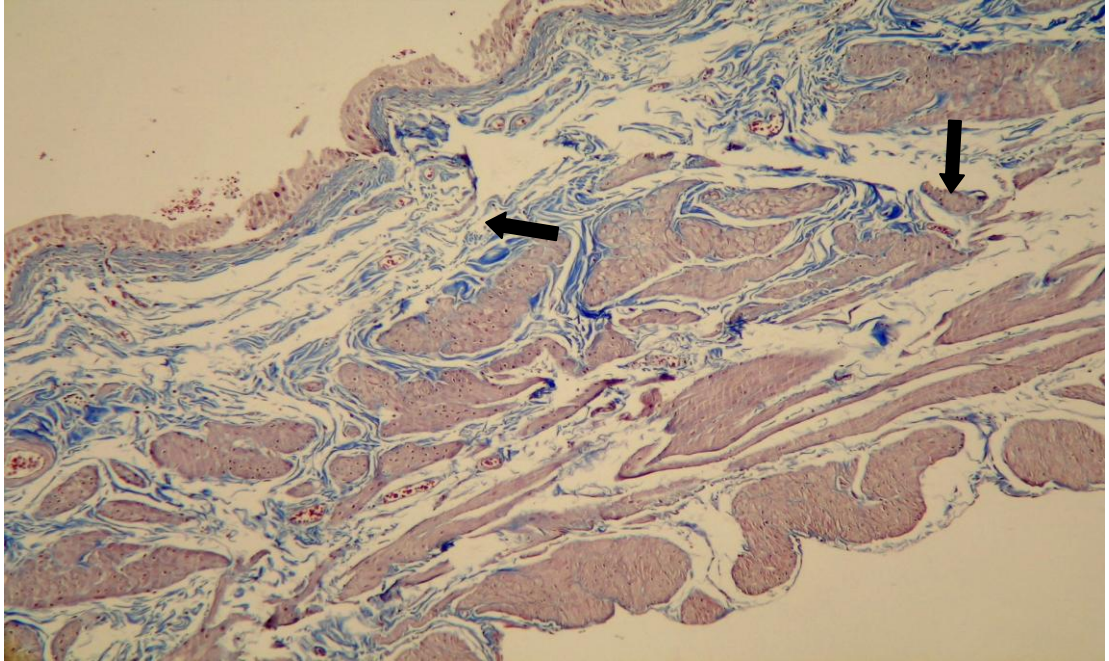
Resim 10: Mesane mukozasında küçük odaklar halinde enflamatuvar hücreler (enflamasyon skor 2) (H-E, x200)



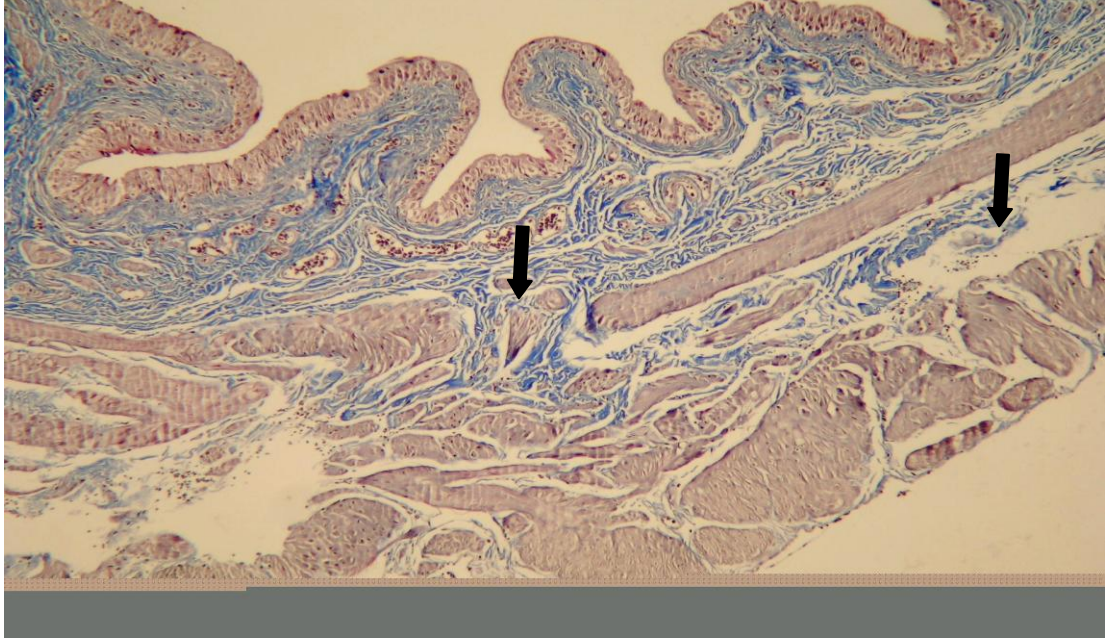
Resim 11: Mesane mukozasında yaygın inflamasyon, lenfoid follikül oluşumu (enflamasyon skor 3) (H-E, x200)



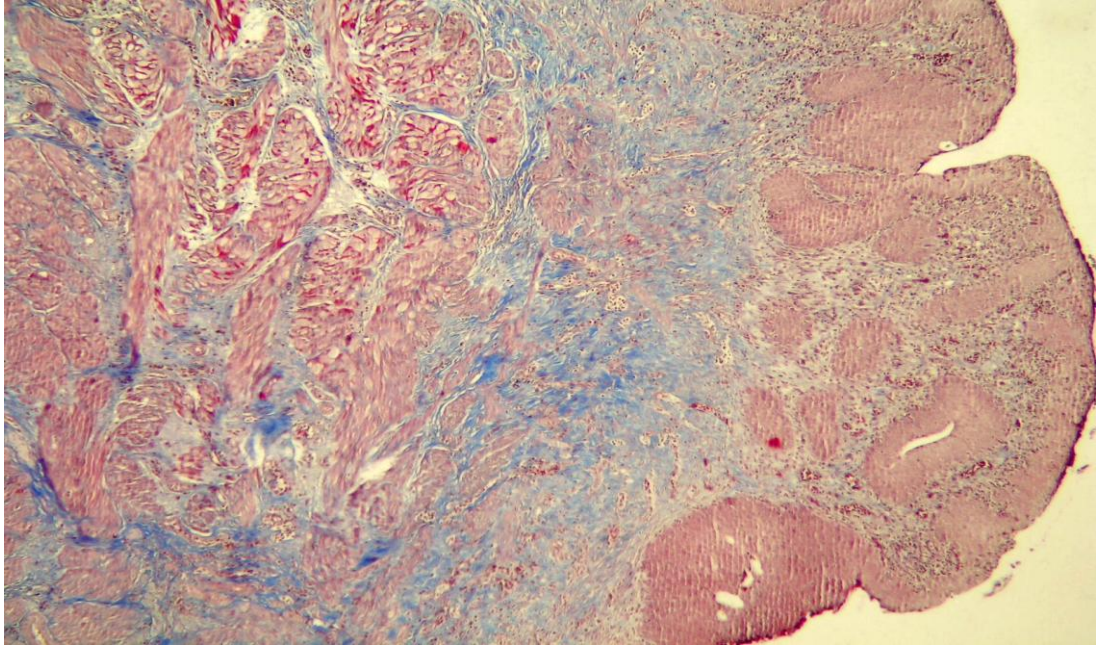
Resim 12: Lamina propria ve muskularis propriada kollajen bağ doku artımının olmadığı doku kesiti (fibrozis skor 0) (MTK, x200)



Resim 13: İnce demetler halinde kollajen bağ doku artımı (fibrozis skor 1) (MTK, x200)



Resim 14: Kalın demetler halinde yaygın kollajen bağ doku artımı (fibrozis skor 2) (MTK, x200)



Resim 16: Diffüz kollajen bağ doku artımı (fibrozis skor 3) (MTK, x200)

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılan sürekli değişkenlerin 5 grup arasındaki karşılaştırmalarında Kruskall Wallis varyans analizi kullanıldı. Kruskall Wallis varyans analizi sonucunda gruplar arasında anlamlı fark bulunması durumunda ikili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ile ifade edildi. Kategorik değişkenler yönünden gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Ki-Kare testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) ile ifade edildi p değeri 0.05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. p değerleri 0.05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı. (IBM SPSS Statistics 19, Somers, NY)

4. BULGULAR

Mesane doku ağırlıkları açısından yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda grup 1 ile grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Grup 2 ile parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulduktan sonra omega 3 verilen grup (grup 3) ve parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulduktan sonra interferon alfa 2b verilen grup (grup 4) arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Grup 2 de ortalama doku ağırlığının grup 1'e göre önemli derecede arttığı ve tedavi verilen gruplarda yani 3, 4 ve 5. grupta ise grup 1 seviyelerine yaklaştığı saptandı.

Doku CAT aktivitesi açısından beş grup arasında yapılan karşılaştırma sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0.002$). Yapılan ikili karşılaştırma sonucunda grup 1 ile grup 3 ve 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Doku SOD aktivitesi açısından beş grup arasında yapılan karşılaştırma sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Yapılan ikili karşılaştırma sonucunda grup 1 ile grup 2 ve 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p<0.05$), grup 2 ile de grup 3, 4 ve 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$).

Doku MDA seviyesi açısından beş grup arasında yapılan karşılaştırma sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Yapılan ikili karşılaştırma sonucunda grup 1 ile grup 3 arasında, grup 2 ile de grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Doku NO seviyesi açısından beş grup arasında yapılan karşılaştırma sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.001$). Yapılan ikili karşılaştırma sonucunda grup 1 ile grup 2, 3 ve 4 arasında, grup 2 ile de grup 3 ve 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$).

Doku PC seviyesi açısından beş grup arasında yapılan karşılaştırma sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.008$). Yapılan ikili karşılaştırma sonucunda grup 2 ile grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). (Tablo 3).

Tablo 3: Gruplara göre dokuda biyokimyasal test sonuçları ve doku ağırlıklarının karşılaştırılması

	SHAM	PBOO	PBOO +Omega-3	PBOO +INF Alfa 2b	PBOO +Omega-3 +INF	p
Doku ağırlık gr	0.05±0.02	0.26±0.04 [¶]	0.07±0.01 [§]	0.07±0.01 [§]	0.18±0.17	0.002
dCAT (k\gprotein)	0.12±0.06	0.17±0.03	0.27±0.08 [¶]	0.28±0.08 [¶]	0.19±0.08	0.002
dSOD (U\mgprotein)	0.06±0.01	0.11±0.02 [¶]	0.06±0.00 [§]	0.06±0.01 [§]	0.05±0.01 ^{¶§}	<0.001
dMDA (nmol\gprotein)	11.81±5.71	13.10±3.13	32.74±10.01 [¶] [§]	29.41±12.68	13.63±7.52	<0.001
dGSHPx (U\gprotein)	2.13±1.98	3.39±1.77	2.24±0.62	2.66±2.08	3.82±3.66	0.423
dNO (µmol\gprotein)	0.75±0.06	0.41±0.07 [¶]	0.59±0.09 ^{¶§}	0.53±0.06 ^{¶§}	0.56±0.22	0.001
dPC (nmol\mgprotein)	4.41±1.02	5.17±1.15	3.65±1.02	3.55±0.43	3.32±0.60 [§]	0.008

Veriler ortalama ±standart sapma olarak gösterilmiştir. ¶: SHAM grubu ile arasında anlamlı fark bulundu. §: PBOO grubu ile arasında anlamlı fark bulundu

CAT: Katalaz, SOD: Süperoksit dismutaz, MDA: Malondialdehit, GSHPx: Glutasyon peroksidaz, NO: Nitrik oksit, PC: Protein karbonil, PBOO: Parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu, İNF: İnterferon alfa 2-b

Serum SOD seviyesi açısından beş grup arasında yapılan karşılaştırma sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Yapılan ikili karşılaştırma sonucunda grup 1 ile grup 2 ve 5 arasında, grup 2 ile de grup 3, 4 ve 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Serum SOD seviyesi açısından gruplar arasında yapılan diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Serum MDA seviyesi açısından beş grup arasında yapılan karşılaştırma sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0.026$). Yapılan ikili karşılaştırma sonucunda grup 2 ile grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$)

Serum GSHPx seviyesi açısından beş grup arasında yapılan karşılaştırma sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.001$). Yapılan ikili karşılaştırma sonucunda grup 1 ile grup 2 ve 5 arasında, grup 2 ilede grup 3 ve 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Serum NO seviyesi açısından beş grup arasında yapılan karşılaştırma sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.001$). Yapılan ikili karşılaştırma sonucunda grup 1 ile grup 2 arasında, grup 2 ilede grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Yapılan diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Serum PC seviyesi açısından beş grup arasında yapılan karşılaştırma sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.001$). Yapılan ikili karşılaştırma sonucunda grup 2 ile grup 3, 4 ve 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). (Tablo 4).

Tablo 4: Gruplara göre kanda biyokimyasal test sonuçları

	SHAM	PBOO	PBOO +Omega-3	PBOO +INF Alfa 2b	PBOO +Omega-3 +INF	p
sSOD (U\mL)	3.69±0.23	10.91±0.77 ¶	4.08±0.26 §	4.08±0.24 §	4.38±0.08 ¶ §	<0.001
sMDA (µmol\L)	1.90±0.18	2.42±0.37	1.97±0.16	1.82±0.31 §	1.93±0.36	0.026
sGSHPx (U\L)	601.63±185.26	1501.09±320.24 ¶	589.31±95.53 §	688.87±171.81 §	905.47±348.93 ¶	0.001
sNO (µmol\L)	56.07±4.07	75.93±7.69 ¶	59.65±4.68 §	62.69±8.82	70.51±10.61	0.001
sPC (nmol\ml)	1081.74±431.06	490.13±84.61	1339.49±371.53 §	1053.92±163.68 §	1168.21±219.27 §	0.001
<i>Veriler ortalama ±standart sapma olarak gösterilmiştir. ¶: SHAM grubu ile arasında anlamlı fark bulundu. §: PBOO grubu ile arasında anlamlı fark bulundu</i>						

SOD: Süperoksit dismutaz, MDA: Malondialdehit, GSHPx: Glutatyon peroksidaz, NO: Nitrik oksit, PC: Protein karbonil PBOO: Parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu, INF: İnterferon alfa 2-b

Patolojik değerlendirmelere göre beş grup arasında yapılan karşılaştırmalarda grup 1 ile diğer tüm gruplar arasında inflamasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Gruplara tek tek bakıldığında grup 1’de inflamasyon saptanmayıp, grup 2, 3, 4, 5’ te ise 1. derecede inflamasyon oranları sırası ile %28.6, %85.7, %42.9, %71.4 olarak tespit edildi. Ayrıca 2. derecede inflamasyon oranları ise grup 2, 4, 5’ te sırası ile %57.1, %28.6 ve %28.6 olarak tespit edilirken grup 3’te ise 2. derecede inflamasyona rastlanmadı. 3. derecede inflamasyon oranları ise grup 2 ve 4’te sırası ile % 14.3 ve %28.6 olarak tespit edildi. Grup 3 ve 5’ te ise 3. derecede inflamasyona rastlanmadı.

Fibrozis açısından beş grup arasında yapılan karşılaştırma sonucunda sadece grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.019$). Gruplardaki fibrozis dereceleri ve oranlarına bakıldığında tüm gruplarda 1. derecede fibrozis grup 1, 2, 3, 4, 5’ te sırası ile % 57.1, %28.6, %57.1, %14.3 ve %42.9 olarak tespit edildi. 2. derecede fibrozis oranları ise grup 2, 3, 4, 5’te sırası ile %42.9, %42.9, %57.1 ve %57.1 olarak tespit edildi. Grup 1’de ise 2. derecede fibrozise rastlanmadı. 3. derecede fibrozis oranları ise grup 2 ve 4’ te sırası ile %28.6, %28.6 olarak tespit edildi. Grup 1, 3 ve 5’ te ise 3. derecede fibrozis tespit edilmedi. (Tablo 5).

Tablo 5: Gruplardaki doku enflamasyon ve fibrozis oranları

		SHAM n (%)	PBOO n (%)	PBOO +Omega-3 n (%)	PBOO +INF Alfa 2b n (%)	PBOO +Omega-3 +INF n (%)	p
Enflamasyon	.00	7 (100.0)	0	1 (14.3)	0	0	<0.001 *
	1.00	0	2 (28.6)	6 (85.7)	3 (42.9)	5 (71.4)	
	2.00	0	4 (57.1)	0	2 (28.6)	2 (28.6)	
	3.00	0	1 (14.3)	0	2 (28.6)	0	
Fibrozis	.00	3 (42.9)	0	0	0	0	0.019 **
	1.00	4 (57.1)	2 (28.6)	4 (57.1)	1 (14.3)	3 (42.9)	
	2.00	0	3 (42.9)	3 (42.9)	4 (57.1)	4 (57.1)	
	3.00	0	2 (28.6)	0	2 (28.6)	0	
<i>Veriler sayı (yüzde) olarak gösterilmiştir. *: SHAM grubu ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı fark bulundu. **: PBOO grubu ile SHAM grubu arasında anlamlı fark bulundu.</i>							

PBOO: Parsiyel mesane çıkım obstrüksiyonu, İNF: İnterferon alfa 2-b

5. TARTIŞMA:

Üriner obstrüksiyon üroloji pratiğinde giderek artan oranlarda görülmekte olup böbreklerden üretral meatusa kadar herhangi bir lokalizasyonda farklı etiyojilere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Buna göre üriner obstrüksiyonlar en sık taşlar ve tümörler ile striktürler ya da anatomik anomalilere (BPH, mesane boynu kontraktürü ve üretral striktür) sekonder gelişen patolojilerle meydana gelebilmektedir (151).

Üroloji pratiğinde nispeten yaygın olarak görülen üriner trakt obstrüksiyonu prevalansı ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bununla ilişkili olarak yeni doğanlardan ileri yaşlara kadar 59,064 bireyi içeren bir otopsi serisinde üriner obstrüksiyon oranı %3.1 olarak bildirilmiştir. Yine bir başka araştırmada 60 yaş üstündeki erkeklerin yaklaşık %50'sinde en sık neden BPH olacak şekilde infravezikal obstrüksiyon bulunduğu tespit edilmiştir. Bir otopsi serisinde ise çocuklarda hidronefroz oranı %2-2.5 olarak belirtilmiştir (152-153). Antenatal dönemde ultrasonografinin (USG) rutin kullanımı birçok intrauterin anomalinin erkenden tespit edilmesine olanak sağlamaktadır. Bu anomaliler içinde en sık görüleni hidronefroz olup, tüm konjenital anomalilerin %50'sini teşkil etmektedir (154). Çok sayıda gebe kadının dahil edildiği prospektif çalışmalarda, fetüslerin %0.6-1.4'ünde antenatal hidronefroz izlendiği tespit edilmiştir (155-156). Üriner sistemde obstrüksiyon her lokalizasyonda görülmekle birlikte, mesane çıkım obstrüksiyonlarının başlıca nedenlerinin, yetişkinlerde BPH, üretral darlık ve mesane boynu darlığı infantil dönemde ve çocuklarda ise üretral valv, nörojenik mesane ve geçirilmiş enfeksiyonlara sekonder gelişen üretral seviyedeki obstrüksiyonlar olduğu bilinmektedir (40-42). Mesane çıkım obstrüksiyonu, mesanede sinir liflerinin kaybı, düz kas hücrelerinin hipertrofisi, bağ dokusu elemanlarının üretiminde (kollajen tip 3) ve enflamatuvar cevapta artış ile ürotelyumda birtakım morfolojik değişimlerle sonuçlanmakta, obstrüksiyona bağlı olarak mesanede meydana gelen bu yapısal değişiklikler depolama semptomları (gündüz idrar sıklığı, gece idrara çıkma, ani sıkışma ve idrar kaçırma) ile boşaltım semptomlarına (yavaş akım, kesik kesik idrar yapma, ve terminal damlama) neden olmaktadır (157,158). Mesanede meydana gelen bu değişikliklerin şiddeti arttıkça yaşam kalitesi de ciddi olarak etkilenmektedir. Mesane çıkım obstrüksiyon modeli pek çok deneysel çalışmada

uygulanmış ve mesane duvar kalınlığı ile ağırlığında artış, ekstrasellüler matriksteki değişiklikler ve sonrasında lamina propria ve interfasiküler alanda kollajen miktarında artış, ürotelyal hiperplazi, inflamatuvar infiltrasyonda artış, mesanenin nöronal fonksiyonunda bozulma (denervasyonu), total antioksidan kapasitede düşme, proinflamatuvar sitokinler (İL-1 beta, TNF alfa, İL-8) ve apoptozisde artış, Bcl-2 ve Bax ekspresyonlarının regülasyonunda bozulma ve kontraktıl fonksiyonda azalma gibi pek çok değişiklikler saptandığı bildirilmiştir (8,159-163). Metcalfe ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel bir çalışmada, ratlar PBOO oluşturulup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında total mesane kapasitesinde 2, 4 ve 8 haftalık süreler sonunda belirgin artış olduğu, maksimal mesane basıncı açısından incelendiğinde ise 4, 8 ve 13 haftalık sürelerde belirgin artış gözlenirken 2 haftalık sürede basınç değişikliği gözlenmediği, mesane duvar kalınlığı ve ağırlığında tüm gruplarda haftalar içinde belirgin artış olduğu, histolojik açıdan ise 2 haftalık sürede inflamatuvar infiltrasyonun başladığı ve 4 haftalık sürede ise temel yapı korunurken kas kitlesinde artış saptandığı, 8 ve 13 haftalık sürelerde kas kitlesinin giderek kaybolarak yerini bağ dokusunun aldığı ve mesanenin temel yapısının bozulduğu bildirilmiştir (164). Matsumoto ve arkadaşları tarafından tavşanlarda yapılan bir başka deneysel çalışmada ise kontrol grubunda mesane ağırlıkları ortalaması 2.85 gr iken, 3 haftalık PBOO sonrasında 13.05 gr'a yükseldiği ve bu artışın, obstrüksiyon sonrası mesanenin yapısal olarak değişimini gösterdiği bildirilmiştir (165). Benzer şekilde çalışmamızda da obstrüksiyon oluşturulan grupta kontrol grubuna kıyasla mesane duvar kalınlığı, ağırlığı, fibrozis ve inflamasyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlemlendi. Mesane çıkım obstrüksiyonunda detrusör kasında ve sinirlerde meydana gelen hasarın kısmen iskemi reperfüzyon nedeni ile oluşan inflamasyona bağlı olabileceği de bildirilmiştir.

İskemi reperfüzyon ve enflamasyonun reaktif nitrojen ve oksijen türlerinin üretimine neden olduğu bilinmektedir (166). İnsan vücudunda ROS'a karşı endojen savunma mekanizması olarak antioksidan enzimler (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon reduktaz) ve çeşitli anti oksidanlar (glutatyon, ürik asit, melatonin, bilirubin, vitamin C ve E) bulunmaktadır. İskemi reperfüzyon ve enflamasyon gibi durumlarda serbest radikaller aşırı bir şekilde üretildiğinden, antioksidan savunma sistemi, aşırı üretilen bu radikalleri temizlemekte yetersiz

kalmaktadır. Bu olaya oksidatif stres denilmektedir. Vücutta oksidanlar ve antioksidanlar arasında bir denge bulunmaktadır. Ancak oksidatif stres belirgin olduğunda oksidatif strese bağlı olarak reaktif oksijen radikalleri dediğimiz süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali artmaktadır (120,121). Normal koşullarda vücutta sinyal iletimi, nötrofil, makrofaj yapısı ve akrozom reaksiyonu gibi normal fizyolojik ve metabolik olaylarda görülen bu reaktif oksijen radikalleri hücrede hasara neden olmamaktadır (116). Ancak serbest radikallerin aşırı üretildiği durumlarda, antioksidan savunma sistemi yetersiz kalmakta ve bu üretilen radikaller hücre ve doku hasarına sebep olmaktadır.

Normal olarak moleküller, atom yapısında son yörüngelerinde eşleşmiş elektron bulundururken reaktif oksijen radikallerinde eşleşmemiş elektron bulundurmaktadır. Eşleşmemiş elektron bulunduran moleküller kararsız olarak kabul edilmektedir. Bu kararsız atomlar da kararlı hale gelebilmek için hücrelerde başta lipidler olmak üzere protein, DNA, hücre membranı fosfolipitleri ve mitokondri gibi yapılara saldırarak hücre hasara neden olurlar. Bu hasarı azaltmak için vücutta antioksidan sistemler bulunmaktadır. Ancak radyasyon, enfeksiyonlar, kanser, diyabetes mellitus, ilaç toksisitesi, sigara, obezite, ve obstrüksiyonlar gibi aşırı stresin olduğu durumlarda antioksidan kapasite yetersiz kalmaktadır(167-169). Bununla ilişkili olarak kanser ve kardiyovasküler hastalıklar, kollajen doku hastalıkları, KOAH, ve obstrüksiyonlara bağlı doku hasarlarının etiolojisinde oksidatif hasarın olduğu belirtilmektedir. Serbest oksijen radikallerinin, lipidler, DNA ve proteinlerde dahil her türlü molekülü yok etmesi mümkün olduğundan Oksidatif stres zararlı olarak kabul edilir. Ayrıca çeşitli çalışmalarda mesane çıkım obstrüksiyonu nedeniyle antioksidan enzim ve oksidasyona bağlı yıkım ürünlerinde artış olduğu ve bunun sonucunda meydana gelen yapısal ve fonksiyonel hasara karşı antioksidanların koruyucu olduğu gösterilmiştir ki bu da obstrükte mesane dokusunda antioksidatif kapasitenin azaldığını düşündürmektedir (44,170,171). Çalışmamızda da kontrol grubuna kıyasla sadece PBOO oluşturulan grupta doku düzeyinde SOD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptanırken, CAT, MDA, GSH-Px ve PC seviyelerinde de istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre artış olduğu saptanmıştır. Serum düzeyinde de PBOO

grubunda kontrol grubuna kıyasla SOD, GSH-Px, ve NO seviyelerinde anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir.

Obstrüksiyonun tedavisinde temel yaklaşım mekanik engelin ortadan kaldırılması olsa da olguların bir kısmında yakınmalar devam edebilmektedir. Buna göre obstrüksiyona bağlı olarak meydana gelen histolojik hasarı en aza indirebilmek için pek çok araştırma yapılmıştır. Beamon ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PBOO oluşturulan ratlara 6 hafta süreyle sildenafil verilmesiyle detrusör aşırı aktivitesi ve işeme basıncının artmasının önlendiği, detrusör kası hipertrofinin artması ve kollajen depolanmasının önlendiği bildirilmiştir (172). Benzer şekilde PBOO oluşturulan ratlara vardenafilin uzun süreli ve yüksek doz verilmesi ile mesanenin kontraktıl cevabında önemli derecede artış olduğu ve dolayısıyla mesane için koruyucu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (173). Çalışmalarda PBOO tedavisinde antioksidan özellikteki doğal ürünlerin kullanımı ile mesanede oksidatif stresin azaldığı fonksiyonlarını korunduğu da bildirilmiştir (171). Buna göre Matsumoto ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada PBOO oluşturulan tavşan modelinde bir antioksidan olan Eviprostat'ın 4 hafta süre ile verilmesini takiben yapılan değerlendirmede Eviprostat'ın antioksidan aktiviteyi artırdığı ve bununda PBOO tedavisinde faydalı olabileceği belirtilmiştir (165). Li ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise Koenzim Q ve alfa Lipoik asit'in PBOO modeli üzerindeki etkisi araştırılmış ve iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir (174). Yapılan bir başka çalışmada Kohki çayı ve Tadenan gibi bazı antioksidan aktiviteye sahip doğal ürünlerin BPOO oluşturulan hayvan modelinde mesane disfonksiyonunu düzeltmede etkili olduğu bildirilmiştir (8). Bilindiği gibi omega 3 beslenmemizde önemli yeri olan doğal gıdalardan olup antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri pek çok çalışmada belirtilmektedir. Çalışmalarda Omega 3 yağ asitinin metabolitleri olan EPA ve DHA'nın güçlü antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerinin olduğu bildirilmiştir (10). Çalışmamızda da grup 3'te doku SOD aktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azaldığı, GSH-Px ve PC seviyelerinin ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azaldığı tespit edilmiştir. Serumda ise grup 3'te SOD, GSH-Px ve NO seviyelerinde grup 2'ye göre anlamlı derecede azalma olduğu, MDA seviyesinin ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azaldığı saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen

verilere baktığımızda, PBOO uygulanması sonucunda mesane boynunda iskemik bir durum oluşturulmuş ve iskemik tablo sonucu aşırı derecede serbest radikal üretimi olmuştur. Oluşan bu serbest radikalleri temizlemek için vücudun anti oksidan savunma sistemi aktifleşmiş ve aşırı çalışmaya başlamıştır. PBOO ile dokuda artmış bulunan serbest radikaller interferon alfa 2b ve Omega 3 uygulaması ile sham grubu seviyesine çekilmiştir. Tedavide uygulanan parametreler ya direkt ya da indirekt olarak serbest radikaller üzerine etki ederek serbest radikal süpürücü etki göstermiş ve SOD aktivitesini sham grubu seviyesine düşürmüştür. Antioksidanlar doku düzeyinde de inflamasyon ve fibrozise etki edebilmektedir. Patolojik olarak enflamasyon ve fibrozis değerlendirildiğinde grup 2’de enflamasyon ve fibrozis derecesinde anlamlı artış olmakla birlikte tedavi grubu olan grup 3’de enflamasyonda anlamlı derecede azalma olurken, buna karşın fibrozisin anlamlı derecede azalmadığı tespit edildi.

İnfravezikal obstrüksiyona bağlı hasarı azaltmada antioksidanlar dışında pek çok ajanın araştırıldığı bilinmektedir. İnterferon alfa pek çok deneysel çalışmada in vitro olarak ya da klinik çalışmalarda bir antifibrotik ve antitümöral ajan olarak kullanılmıştır. Rekombinant interferon alfa 2b’nin in vitro ortamda fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Kollajen üreten hücrelerden kollajen üretiminin RNA kodunda düzenlenme yolu ile olduğu ve buna ilaveten fibroblastlardan kollajenazın üretimini artırdığı bulunmuştur (12-15). Namaguchi ve arkadaşları tarafından interferonun, TGF- beta 1 ekspresyonunu artırarak insan hepatoselüler hücrelerinde kollajen sentezini ve proliferasyonu inhibe ettiği bildirilmiştir (84). İnterferon alfa’nın kronik viral hepatitli hastalarda antifibrotik etkisinin olduğu, insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir (86). Kim ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise PBOO oluşturulan ratlara interferon gama uygulanmasını takiben yapılan değerlendirmede, interferon gama’nın mesanede kollajen depolanmasını azalttığı bildirilmiştir (175). Çalışmamızda da PBOO oluşturulduktan sonra interferon alfa 2b verilen grup 4’te doku SOD aktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azaldığı, GSH-Px ve PC seviyelerinin ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azaldığı tespit edilmiştir. Serumda ise grup 4’te SOD, GSH-Px ve MDA seviyelerinde grup 2’ye göre anlamlı derecede azalma olduğu, NO seviyesinin ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da

azaldığı tespit edilmiştir. Patolojik olarak enflamasyon ve fibrozis değerlendirmesinde grup 2’de kontrol grubuna göre enflamasyon ve fibrozis derecesinde anlamlı artış olmakla birlikte grup 4’de enflamasyon ve fibrozisin anlamlı derecede azalmadığı tespit edildi. Kombine tedavi verilen grupta yani grup 5’te ise enflamasyon oranı ve derecesi anlamlı şekilde azalırken, fibrozisin azalmadığı tespit edildi. Omega 3 ve interferon alfa 2b’nin kombine verildiği grupta grup 2’ye göre doku SOD aktivitesinin ve PC seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azaldığı, serumda ise sadece SOD aktivitesinin grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azaldığı tespit edilmiştir. MDA, GSH-Px ve NO seviyesinin ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azaldığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda elde edilen patolojik verilere baktığımızda, PBOO uygulanması sonucunda mesanede iskemik bir durum oluşturulmuş ve bu iskemik durumun süresine bağlı olarak enflamasyon ve fibrozis belirgin şekilde artmıştır. Oluşan bu enflamasyon ve fibrozis omega 3 uygulaması ile sham grubu seviyelerine çekilirken, interferon alfa 2b uygulaması ile kısmen azalmıştır. Tedavide uygulanan omega 3 güçlü anti enflamatuvar ve antifibrotik etki göstermiştir

6. SONUÇ

1. PBOO uygulaması sonucu mesanede iskemi modeli oluşturulmuştur.
2. İskemi sonucu mesane dokusu aşırı şekilde serbest radikal hasarına maruz kalmıştır. Serbest radikal hasarı sonucu mesane dokusunda da hasar oluşmuş ve enflamasyon meydana gelmiştir. Bu hasar hem biyokimyasal hem de patolojik olarak gösterilmiştir. Dolayısı ile antioksidan ve enflamatuvar sitokin uygulaması sonucu doku hasarı kısmen azalmıştır.
3. PBOO grubunda aşırı üretilen serbest radikalleri temizlemek için antioksidan savunma sistemi çalışmış ve SOD enzimi aktivitelerini, hem dokuda hem de serumda sham grubu seviyelerine indirmiştir.
4. Antioksidan madde olarak omega-3 ve interferon alfa 2b' nin ayrı ayrı verilmesi ile oksidatif hasar belirgin düzelirken, iki tedavinin beraber verilmesi ile daha etkin bir tedavi sağlanamamıştır.

Her ne kadar bu bir hayvan çalışması olsa da, günlük üroloji pratiğinde sık olarak görülen parsiyel üretral obstrüksiyon tedavisinde, pirimer yaklaşımlara ilave olarak obstrüksiyona ikincil olarak oluşabilecek hasarın önlenmesi veya azaltılması için interferon ve omega 3'ün klinik pratikte yararlı birer ajan olarak kullanılabileceği düşünülebilir. Ancak bu durumun tam olarak ortaya konulabilmesi için geniş olgu sayısına sahip prospektif, randomize klinik çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA et al. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol* 1981; 126: 205–9
2. Weston PM, Robinson LQ, Williams S et al. Poor compliance early in filling in the neuropathic bladder. *Br J Urol* 1989; 63: 28–31
3. Bagli DJ, Joyner BD, Mahoney SR et al. The hyaluronic acid receptor RHAMM induced by stretch injury of rat bladder in vivo and influences smooth muscle contraction in vitro *J Urol* 1999; 162: 832–40
4. Capolicchio G, Aitken KJ, Gu JX et al. Extracellular matrix gene responses in a novel ex vivo model of bladder stretch injury. *J Urol* 2001; 165: 2235–40
5. Peters CA, Freeman MR, Fernandez CA et al. Dysregulated proteolytic balance as the basis of excess extracellular matrix in fibrotic disease. *Am J Physiol* 1997; 272: 1960–5
6. Mirone V, Imbimbo C, Longo N, Fusco F. The detrusor muscle: an innocent victim of bladder outlet obstruction. *Eur Urol.* 2007; 51: 57-66.
7. Chang C, Werb Z. The many faces of metalloproteases: cell growth, invasion, angiogenesis and metastasis. *Trends Cell Biol* 2001; 11: 37–43
8. Michiko Oka, Tomomi Fukui, Makoto Ueda et al. Suppression of Bladder oxidative stress and Inflammation by a Phytotherapeutic Agent in a Rat Model of Partial Bladder Outlet Obstruction. *The Journal of Urology* 2009; 182: 382-90
9. Rahmi Onur, Cemal Tasdemir ve ark. Combined Use of Melatonin and Terazosin Restores Bladder Contractility in Rabbits With Partial Outlet Obstruction *J UROLOGY* 2008; 72: 439 – 443

10. Farooqui AA. n-3 fatty acid-derived lipid mediators in the brain: new weapons against oxidative stress and inflammation. *Curr Med Chem.* 2012; 19: 532-43.
11. Juárez M, Dugan ME, Aldai N et al. Beef quality attributes as affected by increasing the intramuscular levels of vitamin E and omega-3 fatty acids. *Meat Sci.* 2012; 90: 764-9.
12. Iacobelli S, Scambia G, Natoli C, et al. Recombinant human leukocyte interferon α -2b stimulates the synthesis and release of a 90 K tumor-associated antigen in human breast cancer cells. *Int J Cancer* 1988; 42: 182-4.
13. Telasky C, Tredget EE, Shen Q et al. IFN- $[\alpha]$ -2b suppresses the fibrogenic effects of insulin-like growth factor-1 in dermal fibroblasts. *J Interferon Cytokine Res* 1998; 18: 571-7.
14. Wadler S, Schwartz EL, Haynes H et al. All-trans retinoic acid and interferon $[\alpha]$ -2b in patients with metastatic or recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1997; 79: 574-80.
15. Massad LS, Turyk ME, Bitterman P et al. Interferon- $[\alpha]$ and alltransretinoic acid reversibly inhibit the in vitro proliferation of cell lines derived from cervical cancers. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 428-34.
16. Tanagho EA: Anatomy of the Genitourinary Tract. In *Smith's General Urology*. Edited by Tanagho EA. and McAninch JW. Fourteenth Edition. California. Appleton & Lange Company. Chapter 1, 1995: 7-16.
17. James D. Brooks: Anatomy of the Lower Urinary Tract and Male Genitalia: In *Campbell's Urology* Edited by Waish PC, Retik AB, Stamey TA and Vaughan ED: Philadelphia: WB. Saunders Company. Seventh Edition. Vol, Chapter 3, 1997; 89-128,
18. www.urologyhealth.org
19. Hmman JR: Bladder. Ureterovesical Junction and Rectum. In *Atlas of Urosurgical Anatomy*. Edited by Frank Hinman JR. Philadelphia, WB. Saunders Company. Chapter 13, 1993: 309-344.

20. Mehmet Yıldırım: Temel İnsan Anatomisi. İstanbul, Birinci Baskı, 1990: 339-357.
21. www.academic.kellogg.edu
22. İsmail Petorak: Medikal Embriyoloji. İkinci baskı, 1984: 228-229, 238,
23. TW Sadler: Langman's Medical Embryology: Sixth Edition, Wilhams Wilkms Company, North Carolina, 1993: 246, 254-256.
24. Moore KL, Persaud TVN: The Urogenital System: Before We are Born: Essentials of Embryology and Birth Defects. Fourth Edition, WB. Saunders Company, Philadelphia, 1993: 204-226.
25. William J. Larsen: Human Embryology. Second Edition, Neurobiology and Anatomy, 2001: 271-272.
26. Keith L. Moore, TVN. Persaud: The Developmg Human (Clinically Oriented Embryology). Sixth Edition, The Urogenital System, Chapter 13, pp: 305-316, 1997.
27. Gyllensten L: Contributions to Embryology of the Urinary Bladder: Development of Definitive Relations between Openings of the Wolffian Ducts and Ureters. *Acta Anat*, 7: 305, 1949.
28. Stephen S, Sternberg, M.D: Urinary bladder, ureter and renal pelvis. *Histology for pathologists*. 2. baskı. Philadelphia: Lippincott- Raven, 1997:835-847.
29. Junqueira L.C. Carneiro J, Kelley R.O: Üriner Sistem. *Temel Histoloji*. 8. baskı. Barış Kitapevi, 1998: 375-377.
30. Peterson R.O: Urinary bladder. In *urologic pathology*. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992: 261-394. LXXV
31. Jonathan I, Epstein M.D, Mahul B. et al. Bladder Consensus: The World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus Classification

of urotelial (Transitional Cell) neoplasms of the urinary bladder. The American Journal of Sugical pathology 1998; 22: 1435-1448.

32. Erkoçak A: Üriner Bosaltim Yollari. Özel Histoloji. 5.baskı. İzmir: REKFO, 1984: 157-160.

33. Tanagho EA: Anatomy of the genitourinary tract; in Tanagho TA, McAninch JE (eds):Smith's General Urology, ed 14, Nonvalk, Appleton & Lange, 1995

34. Hinman F Jr: Atlas of Urosurgical Anatomy, Philadelphia, W.B. Saunders Co,1993.

35. Kirby RS, Christmas TJ: Benign Prostatic Hyperplasia, ed 2, London, Mosby International, 1997.

36. Sherwood ER, Theyer G, Steiner G et al. Differentian expression of specific cytokeratin polypeptides in the basal and luminal epithelial of the human prostate. Prostate:1991; 18: 303-314.

37. Prins GS, Birch L, Grene GL: Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. Endocrinology. 1991;129: 3187-99.

38. Rosai J: Ackerman's Surgical Pathology: Male Reproductive System. Prostate and Seminal Vesicles. 9 th, Mosby, St Louis 2004; 1361-1411

39. Abrahamsson PA, Falkmer S, Falt K. et al. The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. An immunohistochemical study testing chromogranin A as an "endocrine marker".Pathol Res Pract. 1989;185:373-80.

40. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Temel Üroloji. Kúpeli S ve KúpeliB, tarafından yazılmış. Üriner obstrüksiyonlar. 4. baskı Güneş tıp kitabevi. Bölüm 7, 2011:302-3

41. Tanagho EA Smith's General Urology. Edited by Tanagho EA. and McAninch JW. Seventeenth Edition. California. Appleton & Lange Company. Chapter 11, 2009: 166.
42. Hanno M.P, Malkowicz B.S, Wein J.A. Çeviri editörü Adsan Ö. üroloji el kitabı. Güneş tıp kitabevi. Bölüm 14 2009; 480
43. Connors W, Whitebeck C, Chicester P, et al. L-NAME, a nitric oxide synthase inhibitor, diminishes oxidative damage in urinary bladder partial outlet obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: 357–63.
44. Mannikarottu A, Lin AD, Whitebeck C, et al. Effect of partial bladder outlet obstruction on nitrotyrosine levels and their correlation with contractile function. *Neurourol Urodyn* 2006;25: 397–401.
45. Hakenberg OW, Linne C, Manseck A, Wirth MP. Bladder wall thickness in normal adults and men with mild lower urinary tract symptoms and benign prostatic enlargement. *Neurourol Urodyn* 2000; 19: 585–93.
46. Oelke M, Hofner K, Jonas U, Ubbink D, de la Rosette J, Wijkstra H. Ultrasound measurement of detrusor wall thickness in healthy adults. *Neurourol Urodynam* 2006; 25: 308–17.
47. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basic of geriatric voiding dysfunction. IV. Bladder outlet obstruction. *J Urol* 1993; 150: 1681.
48. Gosling JA, Dixon JS. Detrusor morphology in relation to bladder outflow obstruction and instability. In: Hinman F, editor. BPH. New York: Springer-Verlag; 1983: 666–71.
49. Kojima M, Inui E, Ochiai A, et al. Reversible change of bladder hypertrophy due to benign prostatic hyperplasia after surgical relief of obstruction. *J Urol* 1997; 158: 89–93.

50. Dinis P, Silva J, Ribeiro MJ, et al. Bladder C-fiber desensitization induces a long-lasting improvement of BPH-associated storage LUTS: a pilot study. *Eur Urol* 2004; 46: 88–94.
51. Barry M, Meigs JB. The natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Lepor H (ed) *Prostatic Diseases*, Saunders, Philadelphia, 2000; 106-115.
52. Yamaguchi O. Response of bladder smooth muscle cells to obstruction: signal transduction and the role of mechanosensors. *Urology* 2004; 63: 11–6.
53. Araki I, Du S, Kamiyama M, et al. Overexpression of epithelial sodium channels in epithelium of human urinary bladder with outlet obstruction. *Urology* 2004; 64: 1255–60.
54. Lu SH, Chang LS, Yang AH, Lin AT, Chen KK, Wei YH. Mitochondrial DNA deletion of the human detrusor after partial bladder outlet obstruction—correlation with urodynamic analysis. *Urology* 2000; 55: 603–7.
55. Lu SH, Wei YH, Chang LS, Lin AT, Chen KK, Yang AH. Morphological and morphometric analysis of human detrusor mitochondria with urodynamic correlation after partial bladder outlet obstruction. *J Urol* 2000; 163: 225–9.
56. Backhaus BO, Kaefer M, Haberstroh KM, et al. Alterations in the molecular determinants of bladder compliance at hydrostatic pressures less than 40 cm. H₂O. *J Urol* 2002; 168: 2600–4.
57. Elbadawi A. Voiding dysfunction in benign prostatic hyperplasia: trends, controversies and recent revelations. II. Pathology and pathophysiology. *Urology* 1998; 51: 73–82.
58. Andersson KE. Storage and voiding symptoms: pathophysiologic aspects. *Urology* 2003; 62: 3–10.

59. Mirone V, Imbimbo C, Sessa G, et al. Correlation between detrusor collagen content and urinary symptoms in patients with prostatic obstruction. *J Urol* 2004; 172: 1386–9.
60. Deveaud CM, Macarak EJ, Kucich U, Ewalt DH, Abrams WR, Howard PS. Molecular analysis of collagens in bladder fibrosis. *J Urol* 1998;160:1518–27.
61. Peters CA, Freeman MR, Fernandez CA, Shepard J, Wiederschain DG, Moses MA. Dysregulated proteolytic balance as the basis of excess extracellular matrix in fibrotic disease. *Am J Physiol* 1997; 272:1960–5.
62. Baron S. Tyring S.K. Fleischmann W.R. et al. The interferons, mechanism of action and clinical applications. *JAMA* 1991; 266: 1375-83
63. Greenway H.T. Cornell R.C.: Interferon coming of age. *Arch Dermatol* 1990;126: 1080-82
64. Gürer M.A., Gülekon A., Keskin N.: İnterferon ve Dermatolojideki Yeri, 8. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu, Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler, Ankara, 1988; 200-12
65. Haris R.C.S. Lauclan R., Day R. The clinical application of interferons: a review. *Med. J.*1992;156: 869-72
66. Bakwill F.R. Interferons. *Lancet* 1989; 1060-63
67. Kaya T.A. Bostancı S. Deri tümörlerinde interferon tedavisi. *Türkiye Klin. J. Dermatol.* 1996; 6: 169-75
68. Palalı Z. Ural A. Kot S. ve ark. İnterferonlar. 14. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Erzurum, Doğu Ofset. 1992; 1-14
69. Dianzani F, Antonelli G, Capabianchi MR (1990). The biological basis of the clinical use of interferon. *J Hepatol.* (1): 5–10.

70. Esteban M., Paez E., Antiviral and Antiproliferative Properties of Interferons: Mechanism of Action. *Prog. Med. Virol.* 1985; 32: 159-73
71. Wills R.J. Clinical Pharmacokinetics of Interferons. *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 390-99.
72. Stadler R. Silva A.M. Bratzke B. Interferons in Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 650-56
73. Thomson D.B., Interferon alfa as cancer therapy in Australia. *Med J Aust* 1988; 149:290-92
74. Stadler R. Ruszcak Z. Interferons. *Dermatol Clin* 1993; 11: 187-99
75. www.img.guidechem.com/pic/image/98530
76. Asmuth DM, Nguyen HH, Melcher GP (2004). Treatment for hepatitis B. *Clin Inf Dis.* 39: 1353–1362.
77. Ikeda T, Andrew M, Lever L, Howard C, Thomas C (1986). Evidence for a deficiency of interferon production in patients with chronic hepatitis B infection acquired in adult life. *Hepatology.* 6: 962–969.
78. Galvani D. Griffiths S.D. Cawley J.C. Interferon for treatment: the dust settles. *Br Med J* 1988; 296: 1554-56
79. Dumoulin FL, Leifeld L, Sauerbruch T ve ark. Autoimmunity induced by interferon–alfa therapy for chronic viral hepatitis. *Biomed-Pharmacother.* 1999; 53: 242–254.
80. Granstein R.D. Flotte T.J. Amento E.P. Interferons and Collagen Production. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 75-80

81. Hoofnagle JH, Adrian M, Di Biseglie MD (). The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med.* 1997; 336: 347–356
82. Ahuja SK, Sikka SC, Hellstrom WJ. Stimulation of collagen production in an in vitro model for Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 1999; 11: 207-12.
83. Hellstrom WJ, Kendirci M, Matern R, Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *J Urol.* 2006 Jul;176:394-8.
84. Numaguchi S, Okuno M, Moriwaki H, Muto Y. Modulation of collagen synthesis and degradation by retinoids and cytokines in 3T3 L1 preadipocytes. *Intern Med.* 1994; 33: 309-16.
85. Mallat A, Preaux AM, Blazejewski S, et al. Interferon alfa and gamma inhibit proliferation and collagen synthesis of human Ito cells in culture. *Hepatology.* 1995; 21: 1003-10.
86. Teran JC, Mullen KD, Hoofnagle JH, et al. Decrease in serum levels of markers of hepatic connective tissue turnover during and after treatment of chronic hepatitis B with interferon-alpha. *Hepatology.* 1994; 19: 849-56.
87. Hiramatsu N, Hayashi N, Kasahara A, et al. Improvement of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients treated with natural interferon alpha. *J Hepatol.* 1995; 22: 135-42.
88. Suou T, Hosho K, Kishimoto Y, et al. Long-term decrease in serum N-terminal propeptide of type III procollagen in patients with chronic hepatitis C treated with interferon alfa. *Hepatology.* 1995; 22: 426-31
89. Rudman D. Nutritional Requirements. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 11. Edition. 1987; 1: 383- 90

90. Kurulay, F. Omega-3 yağ asitleri: biyokimyasal ve potansiyel klinik önemi. Dokuzeylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 1997; 11: 6775.
91. Kayaalp O. Türker K. Eikozanoidler (Araşidonik asit metabolitleri) ve Diğer Otakoidler: Siklooksijenaz ürünleri (Prostaglandinler, Prostaglandin ve Tromboksanlar). Tıbbi Farmakoloji. 7. baskı. 3. cilt Feryal Matbaacılık San. Ve Tic. Ltd. Şti. 1997; 2820-42
92. Catherine H Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cancer Risk A Systematic Review. JAMA. 2006; 295: 403-15
93. Ntambi, J.M. Bene, H. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. Journal of Molecular Neuroscience, 16,273-278; Discussion 279-284.
94. Connor, W.E. Importance of Q-3 Fatty Acids in Heath and Disease. American Journal Clinical Nutrition. 2001; 71: 171-175.
95. Shekelle, R.B. Missel, L. Paul, O. et al. Stamler, J. Fish consumption and mortality form coronary heart disease. N. England. Journal. Medicin, 1995; 313:820.
96. Illingworth D.R. Harris W.S. Connor W.E. Inhibition of low density lipoprotein synthesis by dietayy omega-3 fatty acids in humans. Arteriosclerosis.1984; 4: 270-75
97. Netsel P.J. Connor W.E., Reardon M.F., Connor S., Wong S., Boston R. Supression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in man. J. Clin. Invest. 1984; 74: 82-9.
98. Philipson B.E. Rothrock D.W, Connor W.E. et al. Reduction of plasma lipids, lipoproteins, apoproteins by dietary fish oil in patients with hypertriglyceridemia. N. Eng. J. Med. 1985; 312: 1210-16

99. Simons L.A. Hickie J.B, Balasubramaniam S. On the effects of n-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in patients with hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 1985; 54: 75-88
100. Von Schacky C. Fisher S, Weber P.C. Long term effects of dietary omega-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet formation and eicosanoid formation in man. *J.Clin. Invest*. 1985; 76: 1626-31
101. Leary SD, Ness AR, Emmett PM, et al. ALSPAC Study Team Maternal diet in pregnancy and offspring blood pressure. *Arch Dis Child* 2005; 90: 492-493.
102. Engelbrecht AM, Engelbrecht P, Genade S, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids protect the heart against ischemia/reperfusion-induced injury via a MAPK dependent pathway. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 39: 940-954.
103. Von Schacky C. Prophylaxis of atherosclerosis with marine omega-3 fatty acids: a comprehensive strategy. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107: 890-99
104. Connor SL, Connor WE. Are fish oils beneficial in the prevention and treatment of coronary artery disease? *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1020-31.
105. Eritsland J, Arnesen H, Seljeflot I, Høstmark AT. Long-term metabolic effects of n_3 polyunsaturated fatty acids in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 831-836.
106. De Caterina R. Liao J. K, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 213-223.
107. Chen H, Li D, Roberts GJ, Saldeen T, et al. Eicosapentanoic acid inhibits hypoxia-reoxygenation-induced injury by attenuating upregulation of MMP-1 in adult rat myocytes. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 7-13.

108. Germain E, Bonnet P, Aubourg L, et al. Anthracycline-induced cardiac toxicity is not increased by dietary omega-3 fatty acids. *Pharmacological Research* 2003; 47: 111-117.
109. Das UN. Beneficial effect (s) of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 63: 351-362.
110. Calviello G, Di Nicuolo F, Gagnoli S, Piccioni E, Serini S, Maggiano N, Tringali G, Navara P, Ranelletti FO, Palozza P. N-3 PUFAs reduce VEGF expression in human colon cancer cells modulating the COX-2/PGE2 induced ERK-1 and -2 and HIF-1 α induction pathway. *Carcinogenesis* 2004; 25: 2303-2310.
111. Lin WY, Guven A, Juan YS et al Free radical damage as a biomarker of bladder dysfunction after partial outlet obstruction and reversal. *BJU Int* 2008; 101: 621–6
112. Lin WY, Rehfuss A, Schuler C, et al. Effect of co-enzyme Q 10 and alphalipoic acid on response of rabbit urinary bladder to repetitive stimulation and in vitro ischemia. *Urology* 2008; 72: 214–9
113. Heinzelman M, Mercer-Jones MA, Passmore JC. Neutrophils and renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34: 384-99.
114. Arima S, Ren Arima S, Ren Y, et al. Glomerular prostaglandins modulate vascular reactivity of downstream efferent arterioles. *Kidney Int*. 1994; 45: 650-8.
115. McDougal WS. The diagnosis, management, and pathophysiology of acute renal failure in surgical patients. A.U.A. Update Series, vol. IV: lesson 7, 1985.
116. Chien KR, Abrams J, Serroni A, Martin JT, Farber JL. Accelerated phospholipid degradation and associated membrane dysfunction in irreversible, ischemic liver celi injury. *J Biol Chem*. 1985; 253: 4809.
117. Cleland JGF, Swedberg K. Carvedilol for heart failure, with care. *Lancet*. 1996; 347:1199-201.
118. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*, Oxford University Press, Oxford, 1999.

119. Uysal M. Serbest radikaller ve oksidatif stres. Biyokimya, Editörler F. Gürdöl ve E. Ademoğlu. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2006; 829-835.
120. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkey GB. Pharmacological approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg.* 1991; 161: 488-502,
121. Feher J, Csomos G, Vereckei A (eds). The chemistry of free radical reactions. In: *Free Radical Reactions in Medicine*, Springer-Verlag, Berlin, Germany. 1987; 2-10.
122. Olmez I, Ozyurt H. Reactive oxygen species and ischemic cerebrovascular disease. *Neurochem Int.* 2012; 60: 208-12.
123. Robins SL, Kumar V, Cotran SR (Çeviri: U. Çevikbaş). *Temel patoloji*. İstanbul: Nobel ve Yüce Kitabevi; 1992: 3-24.
124. Halliwell B, Dizdaroglu M: Free radicals and the oxidant/antioxidant balance *J. Free Radical Res.* 1992; 16: 75–87.
125. Dizdaroglu M: DNA and free radicals. Ellis Horwood, Chichester. 1993: 19-39.
126. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik etkileri. Mimosza yayınları. 1995: 3-95.
127. Ball S, Weindruch R, Walford L: Antioxidants and immun response. *J. Free radicals, Aging and Degenerative Diseases.* 1986; 57: 427-456.
128. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J. Nutr.* 1989; 119: 109-111.
129. Niki E: Antioxidants in relation to lipid peroxidation chemistry and physics of lipids. 1987; 44: 227-253.
130. Trimarchi H, Mongitore MR, Baglione P. N-acetylcysteine reduces malondialdehyde levels in chronic hemodialysis patients a pilot study. *Clin Nephrol.* 2003; 59: 441-6.
131. Aganval R. Proinflammatory effects of oxidative stress in chronic kidney disease: role of additional angiotensin 11 blockade. *Am J Physiol.* 2003; 284:863-9.

132. Aybey B, Tufan H, Ergenekon G. Serbest radikaller. *Türkdenn*. 1996; 30: 116-22.
133. Younes M, Siegers CP. Interrelation between lipid peroxidation and other hepatotoxic events. *Biochem Pharmacol*. 1984; 33: 2001-3.
134. Garcia JJ, Reiter RJ, Guerrero JM. Melatonin prevents changes in microsomal membrane fluidity during induced lipid peroxidation. *FEBS Lett*. 1997; 408: 297-300,
135. Ripine JE, Bast A: Oxidative stresses in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 341-347.
136. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A: Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *Biochem*. 1992; 286: 607-611.
137. Seven A, İnci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N: Larenks kanserli olgularda lipid peroksidasyon ve antioksidan statü göstergelerinin dokuda incelenmesi. *Türk ORL Arşivi* 1998; 36: 33-6.
138. Yalçın AS. Antioksidanlar. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 342-346.
139. Benzie IFF. Evolution of dietary antioxidants. *Comp Biochem Physiol Part A* 2003;136: 113-126.
140. Altintas D, Kokcu A, Tosun M, Cetinkaya MB, Kandemir B. Efficacy of recombinant human interferon alpha-2b on experimental endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*.2008; 139: 95-9.
141. Melman A, Tar M, Boczek J, Christ G, Leung AC, Zhao W, Russell RG. Evaluation of two techniques of partial urethral obstruction in the male rat model of bladder outlet obstruction. *Urology*. 2005; 66: 1127-33.

142. Akkuş İ. Klinik biyokimya laboratuvarı el kitabı. Akkuş Öz Eğitim Bas. Yay. Dağ. Konya.1995; 1-354.
143. Sun Y, Oberley L W, Ying L,. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. Clin Chem: 1988; 34: 497-500
144. Lowry O H, Rosenbrough N J, Farr A L, Randall R J. Protein measurement with the Folin Phenol reagent. J Biol Chem; 1951; 193:265-275
145. Scaccini C, Chinesa G J. A critical assessment of the effects of aminoguanidine and ascarbate on the oxidative modification of LDL: evidence for interference with some assays of lipoprotein oxidation by aminoguanidine, J Lipid. Res. 1994; 35
146. Paglia D E, Valentine W N, (). Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. J Lab & Clin Med; 1967; 70: 158-169
147. Durak I, Yurtarslani Z, Canbolat O, Akyol O. A methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction. Clin Chim Acta. 1993; 214: 103-4.
148. Packer L, Glazer NA. Determination of Carbonyl Content in Oxidatively Modified Proteins, Methods in Enzymology. California. 1990; 186: 464-79.
149. Cortas NK and Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. Clin Chem. 1990; 36: 1440-3.
150. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: Malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. In Methods in Enzymology, V 186, Oxygen radicals in biological systems edited by Packer L, Glazer AN. Academic Press, California. 1990; 407-421.

151. Campbell, Outlet Overactivity or Obstruction 10th ed 2011:1839
152. Campbell, Pathophysiology of Urinary Tract Obstruction 10th ed 2011; 1087
153. Tan PH, Chiang GS, Tay AH. Pathology of urinary tract malformations in a paediatric autopsy series *Ann Acad Med Singapore*. 1994; 23: 838-43.
154. Liang CC, Cheng PJ, Lin CJ, et al. Outcome of prenatally diagnosed fetal hydronephrosis. *J Reprod Med* 2002; 47: 27-32.
155. Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int* 2002; 89: 149-56.
156. DiSandro MJ, Kogan BA. Neonatal management. Role for early intervention. *Urol Clin North Am* 1998; 25: 187-97.
157. Greenland JE, Hvistendahl JJ, Andersen H, et al. The effect of bladder outlet obstruction on tissue oxygen tension and blood flow in the pig bladder. *BJU Int*. 2000; 85: 1109-14.
158. Bratslavsky G, Kogan BA, Matsumoto S, et al. Reperfusion injury of the rat bladder is worse than ischemia. *J Urol*. 2003; 170: 2086-90.
159. Erdem E, Leggett R, Dicks B, et al. Effect of bladder ischaemia /reperfusion on superoxide dismutase activity and contraction *BJU Int*. 2005; 96: 169-74.
160. Lin AD, Mannikarottu A, Kogan BA, et al. Effect of bilateral in vivo ischemia/reperfusion on the activities of superoxide dismutase and catalase: response to a standardized grape suspension. *Mol Cell Biochem*. 2007; 296: 11-6.
161. Levin RM, Agartan CA, Leggett RE, et al. Effect of partial outlet obstruction on nitrotyrosine content and distribution within the rabbit bladder. *Mol Cell Biochem*. 2005; 276: 143-8.

162. de Jongh R, Dambros M, Haenen GR, et al. Partial bladder outlet obstruction reduces the tissue antioxidant capacity and muscle nerve density of the guinea pig bladder. *Neurourol Urodyn.* 2009; 28: 461-7.
163. Thiruchelvam N, Nyirady P, Peebles DM, et al. Urinary outflow obstruction increases apoptosis and deregulates Bcl-2 and Bax expression in the fetal ovine bladder. *Am J Pathol.* 2003; 162: 1271-82.
164. Metcalfe PD, Wang J, Jiao H, et al. Bladder outlet obstruction: progression from inflammation to fibrosis. *BJU Int.* 2010; 106:1686-94.
165. Matsumoto S, Hanai T, Matsui T, et al. Eviprostat suppresses urinary oxidative stress in a rabbit model of partial bladder outlet obstruction and in patients with benign prostatic hyperplasia. *Phytother Res.* 2010; 24: 301-3.
166. Soler R, Füllhase C, Lu B, Bishop CE, Bladder dysfunction in a new mutant mouse model with increased superoxide--lack of nitric oxide? *J Urol.* 2010;183: 780-5.
167. Savu O, Ionescu-Tirgoviste C, Atanasiu V, et al. Increase in total antioxidant capacity of plasma despite high levels of oxidative stress in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res.* 2012; 40: 709-16.
168. Ansari JA, Bhandari U, Pillai KK, Haque SE. Effect of rosuvastatin on obesity-induced cardiac oxidative stress in Wistar rats--a preliminary study. *Indian J Exp Biol.* 2012;50: 216-22.
169. Barreiro E, Del Puerto-Nevado L, Puig-Vilanova E Cigarette smoke-induced oxidative stress in skeletal muscles of mice. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012; 182: 9-17.
170. Connors W, Whitebeck C, Chicester P, et al. L-NAME, a nitric oxide synthase inhibitor, diminishes oxidative damage in urinary bladder partial outlet obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006; 290: 357-63.

171. Levin RM, Kawashima Y, Leggett RE, et al. Effect of oral Kohki tea on bladder dysfunction induced by severe partial outlet obstruction. *J Urol*. 2002; 167: 2260-6.
172. Beamon CR, Mazar C, Salkini MW, et al. The effect of sildenafil citrate on bladder outlet obstruction: a mouse model. *BJU Int*. 2009; 104: 252-6.
173. Matsumoto S, Hanai T, Shimizu N, et al. Changes in smooth muscle cell phenotype and contractile function following ischemia-reperfusion injury in the rat urinary bladder. *Hinyokika Kyo*. 2008; 54: 179-84.
174. Li HT, Schuler C, Leggett RE, et al. Differential effects of coenzyme Q10 and α -lipoic acid on two models of in vitro oxidative damage to the rabbit urinary bladder. *Int Urol Nephrol*. 2011; 43: 91-7.
175. Kim KM, Kang J, Jung JY. Morphometric analysis of the collagen changes induced by subcutaneous injection of interferon-gamma after bladder outlet obstruction in the rat. *Neurourol Urodyn*. 2003; 22: 70-6.