

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİLİ HASTALARDA TOTAL
OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN KAPASİTE**

Dr. Erdal AKTAN

**Üroloji Anabilimdalı Dalı
Uzmanlık tezi**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ayhan VERİT**

**ŞANLIURFA
2006**

TEŐEKKÖR

Yaşamımda ve mesleğimde üzerimde emeği olan tüm insanlara teőekkür ederim.

Dr.Erdal Aktan

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Benign Prostat Hiperplazisi	3
2.1.1. Benign Prostat Hiperplazisi'nin Etiyopatogenezi	6
2.1.2. Benign Prostat Hiperplazisinde Semptomatoloji ve Tanı Yöntemleri	8
2.1.3. Prostata Spesifik Antijenin Tanımlanması	16
2.1.3.1.Prostat Spesifik Antijenin farklı moleküler formları	17
2.1.3.2. Prostat Spesifik Antijenin Klinik Özellikleri	20
2.2. Serbest Radikaller	22
2.2.1. Reaktif Oksijen Türleri	23
2.2.1.1. Süperoksit Radikalleri(O ₂ ⁻)	23
2.2.1.2. Hidroksil Radikalleri (HO [•])	24
2.2.1.3. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)	26
2.2.1.4. Hipoklorik Asit (HOCl)	26
2.2.1.5. Singlet O ₂ (O ₂ ^{↑↓})	27
2.2.2. Reaktif Nitrojen Türleri (NO, NO ₂ , NO ⁺ , NO ⁻)	27
2.2.3. Başlıca Serbest Radikal Üretim Kaynakları	28
2.2.3.1. Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları	28
2.2.3.1.1. Mitokondriyal Elektron Transport Sistemi	28
2.2.3.1.2. Endoplazmik Retikulum	29
2.2.3.1.3. Redoks Döngüsü	29
2.2.3.1.4. Araşidonik Asit Metabolizması	29
2.2.3.1.5. Fagositoz	30
2.2.3.1.6. Otooksidasyon	31
2.2.3.1.7. Oksidan Enzimlerin Reaksiyonları	31
2.2.3.2. Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları	32
2.2.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri	32
2.2.4.1. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri	32
2.2.4.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri	33
2.2.4.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri	33
2.2.4.4. Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri	34
2.3. Antoksidan Savunma Sistemleri	36
2.3.1. Enzimatik Antioksidanlar	37
2.3.1.1. Süperoksit Dismutaz (E.C.1.15.1.1)	37
2.3.1.2. Katalaz (E.C. 1.11.1.16)	37
2.3.1.3. Glutasyon Peroksidaz (E.C 1.11.1.9)	37
2.3.1.4. Glutation-S-Transferazlar (E.C.2.5.1.18)	38
2.3.1.5. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz	39

2.3.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	39
2.3.2.1. Askorbik Asit	39
2.3.2.2. β -Karoten (Vitamin A ön maddesi)	40
2.3.2.3. Vitamin E (α -Tokoferol)	40
2.3.2.4. Polifenoller	41
2.3.2.5. Transferin ve Laktoferrin	41
2.3.2.6. Seruloplazmin	41
2.3.2.7. Albümin	41
2.3.2.8. Ürik Asit	42
2.3.2.9. Bilirubin	42
3. MATERYAL VE METOD	42
3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	42
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	42
3.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması	43
3.4. Örneklerin Hazırlanması	43
3.5. Total Prostat Spesifik Antijen (t-PSA)	43
3.6. Serbest Prostat Spesifik Antijen (f-PSA)	43
3.7. Total Antioksidan Kapasite (TAK)	44
3.8. Total Oksidant Seviye (TOS)	44
3.9. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	44
3.10. Yapılan İstatistiksel Analizler	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	53
6. KAYNAKLAR	58

ŞEKİLLER LİSTESİ

		<u>Sayfa</u>
Şekil 1.	Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS veRNS) vücuttaki etkileri	34
Şekil 2.	t-PSA ile TOS seviyeleri arasındaki ilişkinin dağılımı	47
Şekil 3.	t-PSA ile TAK seviyeleri arasındaki ilişkinin dağılımı	47
Şekil 4.	t-PSA ile OSİ seviyeleri arasındaki ilişkinin dağılımı	48
Şekil 5.	f-PSA ile TAK seviyeleri arasındaki ilişkinin dağılımı	48
Şekil 6.	f-PSA ile TOS seviyeleri arasındaki ilişkinin dağılımı	49
Şekil 7.	f-PSA ile OSİ seviyeleri arasındaki ilişkinin dağılımı	49
Şekil 8.	Hasta ve kontrol gruplarında t-PSA seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları	50
Şekil 9.	Hasta ve kontrol gruplarında f-PSA seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve	

	standart sapmaları	50
Şekil 10.	Hasta ve kontrol gruplarında TAK seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları	51
Şekil 11.	Hasta ve kontrol gruplarında TOS seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları	51
Şekil 12.	Hasta ve kontrol gruplarında OSİ seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları	52

TABLO LİSTESİ

		<u>Sayfa</u>
Tablo 1.	Oksijen türevi bileşikler	23
Tablo 2.	Fagositlerin ürettiği reaktif oksidan ürünler	30
Tablo 3.	Hasta ve kontrol gruplarında fiziksel değerlerin karşılaştırılması	45
Tablo 4.	Hasta ve kontrol gruplarında t-PSA, f-PSA, TAK, TOS ve OSİ parametrelerin karşılaştırılması	45
Tablo 5.	t-PSA, f-PSA, TAK, TOS ve OSİ parametreleri arasındaki ilişki düzeyleri	46

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Benign prostat hiperplazisi (BPH) prostat submukozal bezlerinin hiperplazisi neticesinde üretrada daralma ve idrar akımında azalmaya neden olan ve erkeklerde yaşlanma olgusunun bir neticesi olarak ortaya çıkan bir hastalıktır. Histolojik olarak BPH prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. 40 yaş civarında bu oran %10 iken, 60–69 yaş arası %50'ye ve 80 yaş üzerinde % 90'a ulaşmaktadır (1).

BPH ölümcül bir hastalık olmaktan çok yaşam kalitesini bozan ve kişinin sosyal yaşantısını etkileyen bir hastalıktır. BPH klinik olarak obstrüktif (idrar akım hızında azalma, idrara başlamada gecikme, idrar bitiminde damlama, kesik kesik idrar yapma, mesaneyi tam boşaltamama hissi, idrar yaparken zorlanma) ve iritatif (acil olarak işeme ihtiyacı [urgency], sık idrar yapma, noktüri, inkontinans) işeme yakınmalarını içeren LUTS (mesane boynu obstrüksiyonu semptomları) adını verdiğimiz semptomlara neden olmaktadır.

BPH nedeniyle yapılan cerrahi girişimler, günümüzde üroloji kliniklerinde yapılan majör cerrahi girişimlerin yaklaşık olarak %25'ini oluşturmaktadır. Transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) bu gün için BPH'nın cerrahi tedavisinde altın standarttır (2,3). Cerrahi tedavide amaç, hastayı BPH nedeniyle ilerde oluşabilecek morbidite ve mortaliteden korumak ve semptomları ortadan kaldırmaktır. TUR-P operasyonunda %18 morbidite, %0,1 mortalite mevcuttur (3). Yapılan çalışmalarda hafif ve orta derecede semptomu olan hastalarda cerrahi tedavi sonrası hayat kalitelerinde istatistiksel olarak belirgin bir düzelme olmadığı saptanmıştır (4,5). Yapılan birçok çalışmada tedavi edilmeden uzun süre izlenen BPH'lı olguların 2/3'ünde semptomların ilerlemeden kaldığı veya düzeldiği, 1/3'ünde ise kötüleştiği ortaya konmuştur (6).

Bu gün için BPH'lı hastalarda cerrahi tedaviye karar vermede öznel yakınmalar ön planda tutulmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki, cerrahi tedavi sonrası başarı oranı %70-90 civarındadır (7). Bu LUTS semptomları olan hastaların %10-30'unun mortalite, inkontinans ve empotans gibi önemli komplikasyonları bulunan ve hasta için gereksiz olan bir cerrahiye maruz bırakılması anlamına gelmektedir. Hastaları

gereksiz cerrahi girişimden korumak ve obstrüksiyonun derecesini ortaya koyabilmek için nesnel tanı kriterlerine gereksinim vardır. Bu gün için; uluslar arası prostat sempton scoru, üroflovetri, üriner ultrasonografi (prostat hacmini ve mesane duvar kalınlığını saptamak ve üriner sistemi değerlendirmek maksadıyla), ve ürodinamik çalışmalar alt üriner sistem yakınmaları olan hastaların değerlendirilmesinde kullanılan tanı yöntemleridir (8,9).

Prostat bezini etkileyen benign ve malign hastalıklar, erkeklerde ileri yaşlarda görülen en önemli patolojik durumlardan birini oluşturur. Benign prostat hiperplazisi (BPH) geç-orta yaşlı erkeklerde en sık saptanan ve tedavi edilebilen bir hastalık olup 60 yaş grubundaki erkeklerin yaklaşık olarak %60'ında mevcuttur (10). Prostat bezinden gelişen karsinomatöz lezyon ise çoğunlukla prostat adenokarsinomu olup, gerek başlangıç yaşı gerekse semptomları ile klinik olarak BPH' dan ayırt edilmesi erken evrede oldukça zor olan bir durumdur (11). Prostat karsinomunun tam olarak tedavisi ancak erken evrede tanı konulması ile mümkün olabilir (10). Bu amaç için, pek çok farklı molekül, çeşitli araştırmalarda prostat karsinomu için tümör göstergesi olarak kullanılmaktadır (12). Bu çalışmaların tümünde amaç, ideal bir tümör belirteci geliştirerek erken dönemde patolojik lezyonun varlığını ortaya koymak ve uygun tedavi yöntemleri ile tam bir iyileşme sağlayabilmektir. Klasik tanımı ile bir tümör belirteci; tümör tarafından üretilen ve vücut sıvılarında ölçülebilen, kanserin tanı ve tedavisinde kullanılmaya yarayan bir madde olarak tanımlanır (13).

Klinikte, aynı yaş grubunda saptanan BPH ve prostat karsinomu çoğunlukla benzer semptomlarla ortaya çıkar. Benign prostat hiperplazisi medikal ya da cerrahi metodlar ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilirken benzer semptomları olan prostat karsinomlu olgularda ancak erken dönemde tedavi girişimi etkili olabilir (14,10). Bu nedenle her iki patolojik durumu birbirinden ayırmada ve prostat karsinomunu saptamada invaziv ve non-invaziv olarak farklı yöntemler kullanılmaktadır.

Benign prostat hiperplazisi ve prostat karsinomu ayırıcı tanısında klinikte en sık kullanılan parametre: bir biyokimyasal belirteç olan serum Prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi olup, bu belirteç belirtilen hastalıkların dışında prostatı etkileyen diğer durumlarda da artabilir (15).

Bu çalışmada BPH hastalarında oksidan ve antioksidan durumu araştırarak oksidan/antioksidan dengenin bozulup bozulmadığını araştırmayı amaçladık. Bu çalışmaya benzer yaş ve cinsiyet ortalamalarına sahip 74 gönüllü BPH hastası ve 62 sağlıklı birey dahil edildi. Oksidatif stres seviyelerinin belirlenmesi için plazmada total oksidant seviye (TOS) ve plazma antioksidan seviyelerinin belirlenmesi için de total antioksidan kapasite (TAK) çalışıldı. Total oksidant seviye / total antioksidan kapasite şeklinde bölünerek oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı. Bu parametrelerin çalışma prensipleri ve yapılan işlemler materyel ve metod kısmında özetlendi. Elde edilen sonuçlar bulgular kısmında tablo ve şekiller yardımıyla ortaya konduktan sonra konuyla ilgili daha önce yapılmış çalışmalar ve literatürlerin desteğiyle sonuçlar tartışıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ

BPH genellikle yaşamın 5. dekatından sonra belirti veren, prostat glandındaki yeni doku büyümesini tanımlamada kullanılan bir terimdir. Yaşamın 3-4. dekatlarında prostat glandı hiperplaziye uğramaya başlar. 45 yaşındaki erkeklerin yaklaşık % 50'sinde histolojik olarak BPH saptanırken 90 yaşında bu oran yaklaşık olarak % 100 dür (16,17). Pik insidans 63-65 yaşır (18).

Etiyolojisi hala kesin değildir ve birçok nedenler öne sürülmektedir. En başta hormonal faktörler göz önüne alınmaktadır. Bunlar testiküler hormonlar olan androjen ve östrojenlerdir (19,18). Objektif olarak test edilmemesine rağmen androjenlerin yaşamın geç döneminde embriyolojik artıkları aktive etmesi, östrojenler ve androjenler arasındaki dengenin östrojenlerin lehine bozulması, çevresel faktörler (dietsel yağ vs.), seksüel aktivite sıklığı, alkol tüketimi ve genetik faktörler BPH'yı tetikleyen diğer nedenlerdir (18,20).

BPH'nın yaşlanmayla birlikte olan bir hastalık olduğu tanımlanmasına rağmen hastalığın doğal hikayesi hakkında az miktarda bilgi vardır (21). Puberteden önce prostat büyüklük ve fonksiyon olarak immatürdür. Pubertede (15-20 yaş) prostat tam fonksiyonel duruma ulaşır (22,23). Yapılan çalışmalarda BPH'nin muhtemelen 30 yaşından sonra başladığı belirtilmektedir. Otopsi sonucunda 4. dekattan sonra her yıl

patolojik olarak tanımlanan BPH'lı erkek yüzdesinin arttığı saptanmıştır. Yine 51-60 yaş arasında erkeklerin yaklaşık % 50 sinin BPH'li olduğu belirtilmiştir (21). Ayrıca 50 yaş üzerindeki bir erkeğin % 20-25 ihtimalle prostatektomi olacağı belirtilmektedir (22,23). Bazı çalışmalarda BPH semptomlu hastaların yaş ortalaması 60 + 9 bulunmuşken, prostatektomi gerektiren hastaların yaş ortalaması 67 + 8 bulunmuştur (24).

McNeal 1981'de prostatı fonksiyonel ve histopatolojik açıdan 5 ayrı zona ayırmıştır:

- 1) Anterior fibromusküler stroma
- 2) Periferik zon
- 3) Santral zon
- 4) Transisyonel zon (Periüretal doku)
- 5) Preprostatik doku.

BPH'da adenoma olarak adlandırılan yeni doku gelişimi transisyonel zon veya periüretal dokudan oluşur. BPH'nin oluşumunda nodül oluşumu, transisyonel zonun diffüz genişlemesi ve nodüllerin genişleyerek büyümesi ana patolojidir (25). Zamanla çeşitli büyüklükteki nodüllerden oluşan adenom dokusu gerçek prostat bezini kapsüle doğru iterek sıkıştırır ve cerrahi kapsül denen yapının oluşmasına neden olur (26). Histolojik olarak Frank (27) 1976'da 5 tip BPH ortaya koymuştur:

- 1- Stromal
- 2- Fibromusküler
- 3- Musküler
- 4- Fibro-adenomatöz
- 5- Fibromyoadenomatöz.

En sık görüleni son tiptir.

% 70-75 vakada büyüme triloberdir. BPH'nin prostatik üretrada yaptığı obstrüksiyon neticesinde üretra, mesane, üreter ve böbreklerde patolojiler doğar. Klasik semptomlar noktüri, pollakiüri, idrar kalibresinde incelme ve projeksiyonunda azalma, idrara başlarken tereddüt, ıknarak ve damla damla idrar yapma ve nihayet idrar retansiyonudur. Komplikasyon olarak mesane taşı, glop vezikale, hematüri akut pyelonefrit ve kronik böbrek yetmezliği gelişip bunlara ait semptomlar oluşabilir.

Günümüzden yalnızca 10-15 yıl öncesinde benign prostat hiperplazili hastalara tedavi olarak, yalnızca bekleyip görme veya ameliyat önerilebiliyordu. Bu hastalardan semptomları orta veya çok şiddetli olanlar ile rezidüel idrar miktarı yüksek bulunanlar genelde ameliyat adayı olarak nitelendirilmekteydi. Hastalığın patofizyolojisi gittikçe daha fazla ilgi çekmekte, elde edilen veriler çoğalmakta ve bunların doğal sonucu olarak tedavi seçenekleri de hızlı bir artış göstermektedir.

Fizik muayenede glob vezikal inspeksiyon ve palpasyonla tesbit edilir. Akut pyelonefrit gelişmişse bu tarafta böbrek lojunda hassasiyet vardır. En önemli muayene rektal muayenedir. Üriner enfeksiyona sekonder epididimit ve epididimoorşit meydana geldiği takdirde buna ait bulgular gözlenir. Üremi varsa yine bununla ilgili bulgular saptanır.

BPH tanısında dijital rektal muayene, uluslar arası prostat sempton scoru, prostata spesifik antijen ölçümü, intra venöz ürografi, üroflowmetri, trans rektal ultrasonografi ve sistoskopi yararlıdır. Ayırıcı tanıda prostat kanseri, nörojenik mesane hastalığı, parasempatolitik ilaç kullanımı, akut prostatit, üretra darlığı ve prostat sarkomu vardır (28). BPH'nin prostat kanserinden ayırımı iki hastalığın tedavi yöntemleri ve prognozları açısından farklılık olması nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Buradaki ayırımda rektal muayene, PSA ölçümü ve TRUS kullanılmaktadır. Özellikle PSA ve TRUS sayesinde titiz muayenede prostat kanser lehine bir bulgu olmaksızın prostat kanser tanısı konarak erken tanı ve tedavi sağlanabilmektedir. TRUS ayrıca BPH'da tedavi seçeneğinin tespitinde de yararlıdır. Çünkü rektal muayene prostat büyüklüğünü tespitinde her zaman güvenilir olmayabilir (28).

BPH her zaman ilerleyici bir hastalık olmadığından tümünün ameliyatı gerekmez (29). Konservatif; önlemler sekonder enfeksiyonun tedavisi, aşırı alkol ve irritatif gıdalardan uzak kalınması ve idrarın uzun süre tutulmamasıdır. Medikal tedavide mesane boynu ve üretradaki stromal dokularda tonüsü azaltan α -adrenerjik blokerlerin kullanımı; glandüler dokuyu etkileyerek prostat kitlesini küçülten antiandrojen ilaçların kullanımı mevcuttur (30). Açık cerrahi tedaviler, suprapubik transvezikal (Frayer), retropubik transkapsüler (Millin) ve Perineal (Young) prostatektomidir. Kapalı cerrahi yöntemler ise soğuk cerrahi (cryosurgery), hipertermi, transüretral prostatektomi

(TURP), transüretral lazer prostatektomi, transüretral prostatik balon dilatasyon ve prostatik stentlerdir. Günümüzde vakaların %90'ında (TURP) kullanılmaktadır (25).

2.1.1. Benign Prostat Hiperplazisi'nin Etiyopatogenezi

Diğer bir çok doku sisteminde olduğu gibi, prostat dokusunda da doku hücre içeriğini etkileyen bir faktör de, dokuda mevcut kendini yenileyebilen kök hücre sayısıdır. Bu hücreler toplam hücre popülasyonundan çeşitli nedenlerle eksilen hücreleri tamamlamak üzere çoğalabilen hücrelerdir. Bu hücreler esas hücre havuzunun çok ufak bir bölümünü oluştururlar. Kendini yenileme yeteneğinden yoksun ara gelişim evrelerindeki hücreler ise asıl hacmi oluşturur. Kök hücre varlığını sürdürmek için androjene ihtiyaç duymazken, diğer hücreler için bu zorunludur (31). Prostat bezi yaşlanma ile birlikte yeniden gelişme gibi vücutta başka hiç bir dokuda rastlanmayan bir özelliğe sahiptir (32). Yaşlanmayla birlikte prostat bezinde görülen büyüme, hücre replikasyonundaki artıştan çok hücre ölüm oranındaki azalma ile ilgilidir. Bu duruma östrojen ve dihidrotestosteronun (DHT) kombine etkilerinin sebep olduğu düşünülmektedir. Ayrıca östrojenin stromal stimülasyon ve kollajen sentezini artırıcı etkisi mevcuttur. Yaşlanma sürecinde 5-alfa redüktaz aktivitesinde artış ve bunun sonucu olarak androjen duyarlılığında artış izlenmektedir (34).

BPH'nin transisyonel zon ve periüretral dokudan kaynaklanması, bu bölgenin gelişim kontrolü ile ilgili bozukluklardan etkilendiğini düşündürmektedir. Bu bölge ergenlik öncesi bezin genel gelişiminin daha gerisinde yer alır. Erişkinde ise bu durum ortadan kalkar (35). Bu gelişimin biyokimyasal yönü tam açıklığa kavuşturulamamıştır. Ancak başlangıçta stromal hücrelerin artış gösterdiği ve stromal hücrelerin epitelyumal komponente indüktif etkisi olduğunu gösteren önemli kanıtlar mevcuttur (36). Stromal kaynaklı androjen bağımlı medyatörlerin epitelyal farklılaşmayı regüle ettiğini gösteren birçok kanıt mevcuttur (32). Serbest radikaller prostatta oksidatif işlemler sırasında oluşur, lipit peroksidasyonu ve DNA hasarı oluşturur, makrofaj ve lenfositlerin yaptığı yapay hasarda serbest radikaller zarar görebilir. Nitrik oksit prostatda yeni keşfedilmiş bir potensiyel radikal oluşturucu ajandır. Nitrik oksit kas tonusunu azaltır aynı zamanda bir serbest radikal üreticisidir. Prostat, glutatyon S transferaz başta olmak üzere koruyucu enzim bataryasını uyararak karsinojenlerin elektrofilik ataklarından kendini

korur. Lee ve meslektaşları (1994) insan prostat bazal hücrelerinin yüksek seviyelerde Glutasyon-S-transferaz-pi (GST-pi) içerdiğini bildirmişlerdir ve prostat kanserinde radikal prostatektomi ile çıkarılmış kanser lezyonlarında bu aktivite yoktur. Bu enzimlerin prostat kök hücrelerinde karsinogenik saldırılardan korunduğunun önemine ve bu enzimlerin diet ve çevresel nedenlerle uyarılabileceği gerçeğine dikkat çekmişlerdir. Bu farklı coğrafik yerlerde görülen büyük epidemiyolojik farklılıkları açıklar. Kanserde, genetik CpG promotor bölgesindeki sitozin kalıntılarının DNA metilasyonu, glutasyon-S-transferaz pi geninin düzenlenmesini bozar (33). Apoptosis yaşamın normal işleyişin bir parçası olan hücre ölümünün doğal programlı tipidir. Apoptosis statik boyutunu sağlayacak hücre replikasyon dengeleyicisidir. Apoptozun başlaması, düzenlenmesi ve inhibisyonu, p53, çevresel faktörlere ve fas yolağıyla başlar. Şimdilerde çözümlenmektedir ve tamamen tanımlanmamış ced-3/ ICE, ced-9/BCL ve ced-4 benzeri proteinleri içerir. Bu aileler genişledikçe -bcl-2'nin proteinlerin bir ailesi olduğu görünmektedir ve ICE benzer şekilde bir seri proteindir. Prostat patolojisinde hücre proliferasyonu ve hücre ölümünün dengesini çalışmada apoptosis şimdilerde nicel bir alet olarak kullanılmaktadır (33). Epitelyal stromal etkileşimde ekstrasellüler matriksin aracı rol oynadığı düşünülmektedir (37-39). BPH' da başlangıç lezyonunun, periüretal prostat dokusundaki stromal (düz kas ve fibroblast) proliferasyon olduğu ortaya konulmuştur (35). Bu proliferasyonu tetikleyen mekanizmanın ekstrasellüler matriks moleküllerinin azalmış inhibitör etkisi olduğunu düşündüren araştırmalar mevcuttur (36). Bu azalmış inhibitör etki ise epitelyal hücrelerin azalmış canlılığı veya bozulmuş üretimine ikincil olarak gelişmektedir. Tüm bunlardan başka yapılan araştırmalarda BPH gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülen ve temel fibroblast gelişim faktörü (bPGP) olarak isimlendirilen polipeptit yapılı bir madde izole edilmiştir. BPGP bazal membranda depozitler halinde bulunur ve mezodermal-ektodermal kaynaklı hücreler için mitojen etkilidir. Etkisini hücre membran reseptörleri yoluyla gösterir. In vitro modellerde etkisi transforming *growth* factor-beta (TGF-B), epidermal growth factor (EGF) androjen, östrojen ve kortikosteroidlerce modüle edilmektedir (40).

Sonuç olarak epitel ve düz kas arası stimülatör veya inhibitör etkileşimlerin yanında, hücreler ve ekstrasellüler matriks arası dinamik süreçlerin rol oynadığı çok

yönlü bir olgu olan organogenezis, BPH'nın gelişiminde anahtar öneme sahiptir. Periüretal fibroblast veya düz kasların yeniden uyanan proliferasyonu ve bu durumun mekanizması BPH' nin etiolojisinin anlaşılmasında ana unsur olarak varlığını sürdürmektedir (36).

2.1.2. Benign Prostat Hiperplazisinde Semptomatoloji ve Tanı Yöntemleri

LUTS olarak adlandırılan semptomlar kompleksinin ortaya çıkışında üç ana faktörün rol oynadığı düşünülmektedir:

1. Mekanik obstrüksiyon: Bezdeki hacimsel büyümenin üretral pasajı tıkanması ile ortaya çıkar. Bazı araştırmalarda semptomların ortaya çıkışında prostat adenomunun histolojik kompozisyonunun da önemli olduğu ve semptomatik olgularda stromanın epitelyal ve glandüler komponente göre bezde daha öncelikli bir oranda mevcut olduğu ortaya konmuştur (41). Bununla birlikte semptomların şiddeti ile prostat boyutu paralellik göstermez (42- 44).

2. Dinamik obstrüksiyon: Prostat kapsülü yalnızca statik özellikte bir kılıf olmayıp, adrenerjik ve kolinerjik reseptörlere sahiptir ve otonom inervasyon ile tonus değişimlerine uğrar. Alfa adrenerjik antagonistlerin uygulanması ile tonus %40 oranında azaltılabilir. Kapsüller düz kas lifleri mesane düz kas liflerinden daha farklı orijin ve farmakolojik yanıtı sahiptir. Bu nedenle alfa blokerler mesane fonksiyonunu etkilemeksizin prostat kapsülü tonusunu azaltırlar (32).

3. Detrusor yanıtı: Obstrüksiyon karşısında detrusor hipertrofiye uğrar ve kollojen depozitleri oluşur. Bunlar refleks detrusor yanıtının normal kontrol mekanizmalarını bozarak detrusor instabilitesine yol açar ve iritatif semptomlara neden olurlar (45). İleri evrede dekompanasyon ile detrusor tonusu ortadan kalkmakta, fazla miktarda rezidüel idrar ile birlikte obstrüksiyona ikincil üst üriner sistem değişimleri ortaya çıkmaktadır.

İritatif semptomlara sahip 60 yaş üzeri insanlarda yaşlanma ile artan oranlarda ortaya çıkan ve manyetik rezonans görüntüleme ile saptanabilen bazal gangliyon lezyonlarının detrusor hiperrefleksisi ile paralellik gösterdiği bulunmuştur. Bu durumun inhibitör nöral uyarımların azalması ile ilgili olduğu düşünülmektedir (46). Söz konusu

mekanizma TUR-P sonrasında %20-30 olguda inhibe edilemeyen detrusor kontraksiyonlarının sebat etmesine bir açıklama olabilir. Ancak asil sebebin prostatik üretradan kaynaklanan vezikal duysal uyarım artışı olduğu şeklinde de bazı kanıtlar mevcuttur (47). Ayrıca normalde detrusor gevşemesini sağlayan beta reseptörler hakimken, kronik obstrüksiyonda, kasılmayı sağlayan alfa reseptör yoğunluğunun arttığına dair deneysel kanıtlar mevcuttur. Bu durumu, obstrüksiyona ikincil parasempatik denervasyonun ve buna bağlı bir aşırı duyarlılık halinin ortaya çıkardığı düşündürmektedir (48).

BPH' da detrusorda meydana gelen değişikliklere ek olarak prostat bezi inervasyonunda da bazı değişimler izlenmektedir. BPH' de asetil kolinesteraz pozitif sinir lifleri yoğunluğunda önemli ölçüde azalma saptanmıştır. Ayrıca son zamanlarda asetil kolin ve noradrenalin gibi klasik nörotransmitterler yanında çok sayıda başka nörotransmitterler de bulunmuştur. (vazoaktif intestinal polipeptit, dopamin betahidroksilaz, nöropeptit Y, leu-enkefalin, met-enkefalin, substans-P, somatostatin). Tüm bu bulguların fonksiyonel ve farmakolojik önemi henüz tam ortaya konamamıştır (49).

Prostatın yaşla birlikte büyümesiyle obstrüktif idrar şikâyetlerinin ortaya çıkması yakın ilişkilidir. BPH'nin histolojik olarak bulunması her zaman mesane çıkım obstrüksiyonu ile birlikte değildir. (1). 55 yaşındaki erkeklerin %25 'inde idrar akım hızında bir azalma gözlenirken 75 yaşında bu oran %50'ye yükselir (50). Prostat dokusunun büyüklüğü BPH semptomlarının tipinde ve şiddetinde belirleyici özellik taşımamaktadır. Çok büyük prostatlar minimal düzeyde semptoma yol açarken, küçük ve fibrotik prostatlar çok şiddetli semptomlara neden olabilmektedir (43). MBOS ile gelen olguların %23.7' sinde yapılan ürodinamik incelemelerde prostatik obstrüksiyonu düşündürecek bulgulara rastlanmamıştır (51). MBOS'nin giderilmesinde infravezikal obstrüksiyonun cerrahi olarak ortadan kaldırılması olguların yaklaşık üçte birinde yetersiz olmaktadır. Bu olgularda ürodinamik bulgulara göre infravezikal obstrüksiyon giderilirse veya başka bir deyişle cerrahi tedavi ile ürodinamik bozukluklarda düzelmeye sağlansa bile semptomlarda düzelmeye olmamaktadır. Ancak cerrahi tedavi, ürodinamik olarak infravezikal obstrüksiyonu gösterilmiş olgularda, aynı incelemelerle non-

obstrüktif bulunmuş olgulara göre semptomatik düzelme açısından daha iyi sonuçlar vermektedir (35). Kronik retansiyon genellikle hastalığın geç dönem bulgusudur. Kronik retansiyon sonrası obstrüksiyonun giderilmesi ile beklenen semptomatik düzelme çoğu zaman gerçekleşmemektedir (51- 53).

BPH'li hastalarda görülen semptomlar sadece infravezikal obstrüksiyona bağlı değildir. Bu semptomlar önemli bir oranda da mesanedeki değişikliklere bağlıdır. Mesanedeki bu değişiklikler çoğu zaman infravezikal obstrüksiyona ikincil olabileceği gibi infravezikal obstrüksiyon olmaksızın da oluşabilmekte ve semptomlara yol açmaktadır. Bu durumdan büyük olasılıkla, mesanede yaşla oluşan değişiklikler sorumlu olmaktadır. Çıkış bölgesinin fizyolojisindeki değişimler mesaneyi dolaylı olarak etkilemektedirler.

Prostat büyümesi üretral dirençte artışa neden olmakta ve bu da idrar akım hızında azalma ve kesik idrar yapma ile sonuçlanmaktadır. Artmış üretral direnç mesane, öncelikle düz kas hipertrofisi ve geç dönemde belirgin fibrozis ile cevap vermektedir. Meydana gelen düz kas hipertrofisi işeme basıncının artırılması yoluyla akımın devamını sağlar. Bu dönemde idrar hızında belirgin bir değişiklik saptanmayabilir. Düz kas hipertrofisi neticesinde detrusor instabilitesi (inhibe edilemeyen mesane kontraksiyonları) ortaya çıkar ve muhtemelen bu durum düz kas hücreleri arasındaki düzenleyici uyarıların ortadan kalkmasının bir sonucudur ve sonuçta mesane depolama işlevinde bozukluk meydana gelir. Frequency, urgency ve noktüri gibi iritatif semptomlar ortaya çıkar. Paradoksal olarak, instabilite, bozulmuş kontaktilite ile ilişkilidir. Mesanede ekstraselüler matriks artışı, uzamış (özellikle kollagen) obstrüksiyonun bir sonucudur ve mesane komplimansında belirgin azalmaya neden olur (54).

Sonuç olarak BPH diye adlandırılan klinik tablo büyümüş prostat bezinin yol açtığı infravezikal obstrüksiyon ile mesane stabilitesi ve kontraktilitesindeki yaşa bağımlı veya obstrüksiyona ikincil değişikliklerin belli oranlarda katılımıyla ortaya çıkan bir alt üriner sistem işlev bozukluğudur.

Bugün için BPH tanısında ve tedavisindeki en önemli güçlük, infravezikal obstrüksiyonu cerrahi olarak gidermenin hangi hastalarda semptomatik düzelme

sağlayacağıının ayırt edilmesidir. Basınç, akım çalışmaları ve üroflovetri gibi infravezikal obstrüksiyonu objektif değerdendirme yöntemleri tedaviye cevabı belirlemede yol gösterici olabilirler.

BPH'si olan birçok erkek, hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkan semptomlar veya kanser korkusu ile doktora başvurmaktadır. Hastalar genellikle MBOS adını verdiğimiz şikayetlerle başvururlar. Anamnezde üriner sistem, bu sisteme ait geçirilmiş operasyonlar, hastanın halen kullandığı ilaçlar üzerinde yoğunlaşmalı ve hastalar yine bu ilk değerdendirmede semptomları açısından skorlandırılmalıdırlar. Hasta yakınmaları, obstrüktif ve iritatif semptomlar olarak 2 grupta incelenir.

1. Obstrüktif Semptomlar:

Zayıf akım: Akım hızında ve kalibresinde azalmayı ifade eder. Infravezikal obstrüksiyonların ikincil göstergesidir. Bu hastalar özellikle ilk idrarlarını kuvvet uygulayarak ve ince olarak yaptıklarını belirtirler. Bu semptom, idrar hacmi ve pasajın durumuna bağlı olarak değışir, infravezikal obstrüksiyonların dışında idrar hacminin azaldığı durumlar ve mesane kontraktilesinin azaldığı myopatik ve nörojenik olgularda da görülebilir.

Zorlu idrar yapma: Obstrüksiyon nedeniyle üretral basınç artmıştır. Artan basıncı yenmek için hastalar yardımcı kaslarını kullanırlar. Bunu yaparken de zorlanırlar. Bu semptom obstrüksiyonlarda ve detrusor adalesine bağlı myopatik ve nörojenik bozukluk olan olgularda görülür.

Başlamada gecikme (hesitensi): İdrar yapma isteği ve buna hazır olduğunda miksiyon başlangıcındaki gecikmeyi ifade eder ve hacimle ilişkili olabilir.

Kesik kesik idrar yapma: Neden olan patolojiye bağlı olarak detrusorun çabuk yorulduğunda ve idrarı tam olarak boşaltamadığında ortaya çıkar. Bu yakınma, obstrüksiyonlarda, dissinerjilerde ve detrusorun, zayıf olduğu durumlarda da gözlenir.

İdrar bitiminde damlama: Obstrüksiyonlarda detrusor adalesinin yetersiz kontraksiyonlarından dolayı oluşur.

Mesänenin tam boşalmama hissi: Hastada rezidüel idrar kaldığında bu his oluşur. İdrar bitiminden hemen sonra tekrar idrar varmış hissi oluşur.

2. İritatif Semptomlar:

Pollaküri: Gün içindeki idrar yapma sıklığını ifade eder. Mesane fonksiyonel kapasitesinin azalmasıyla oluşur ve hasta sık idrar yapma ihtiyacı duyar. Normalde erişkin insanlar günde 8 defaya kadar idrar yapabilirken bu durum bayanlarda biraz daha fazla olabilir.

Noktüri: Bireyin gece uyuduktan sonra sürekli idrara çıkma ihtiyacı duymasıdır.

Acil olarak işeme ihtiyacı (urgency): Perine ve penis ucundaki ağrıya bağlı olarak şiddetli ve acil idrar yapma isteğidir. Ayrıca infravezikal obstrüksiyon bulunan olgularda nadir olarak; suprapubik ve/veya lomber ağrı, inkontinans, enüresis, hematüri, dizüri, cinsel işlev bozukluğu gibi semptomlar da görülebilir. Semptom şiddetini ve tedaviden sonra semptomatik düzelmenin derecesini belirleyebilmek ve standardizasyonu sağlayabilmek için semptom skorlama şemaları geliştirilmiştir (55,56). Bu şemaların kullanımı oldukça sübjektif veriler sağlarsa da preoperatif ve postoperatif veya medikal tedaviden önce ve sonra yaşam kalitesini değerlendirmede oldukça faydalıdır. Günümüzde BPH'li olgularda en çok kullanılan semptom skoru önceleri Amerikan Üroloji Derneğinin (AUA) geliştirdiği ve AUA prostat semptom skoru olarak bilinen 1991 yılından sonra uluslararası prostat semptom skoru (I-PSS) olarak değişen I-PSS skorudur (57, 58).

Bununla birlikte, I-PSS'nun BPH için özgün olmadığı, yaşlı erkek ve kadınlarda benzer semptom skorlarının elde edildiği bildirilmiştir. Yaşlanma ile detrusorda oluşan değişiklikler, günlük idrar yapımındaki değişimler, yaşlanmaya bağlı diğer fizyolojik olaylar ve kullanılan ilaçlar benzer alt üriner sistem semptomlarının ortaya çıkmasına neden olabilir (59). Bu nedenle sübjektif semptomların etiyojisi muhtemelen multifaktöriyeldir. I-PSS, tedavi öncesi ve sonrası hastaların değerlendirilmesi ve takibinde faydalı olmakla birlikte, nonspesifik ve multifaktöriyel olması nedeniyle obstrüktif BPH tanısında tek başına yeterli değildir ve infravezikal obstrüksiyonu gösteren diğer objektif kriterlerle desteklenmesi gereklidir.

Fizik muayenede, özellikle suprapubik dolgunluk, anal sfinkter tonusu, bulbokavernöz refleksi, alt ekstremitelerin motor ve duyu fonksiyonları değerlendirilmeli, prostat bezinin büyüklüğünü, kıvamını ve şeklini araştırmak için dikkatli bir rektal

muayene yapılmalıdır. İdrar, hematüri, piyüri ve proteinüri açısından değerlendirilmelidir. İdrar yolu enfeksiyonları ve mesane tümörleri, BPH'yı taklit eden semptomlara neden olabilirler. Gereken olgularda sitoloji, sistoskopi ve idrar tetkiki ile bu hastalıkların BPH'dan ayrılması gerekmektedir. Bir grup hastanın ilk değerlendirilmesinde, rutin idrar sedimentinin incelenmesine idrar kültürü de eklenmelidir. Alt üriner sistem semptomları olan hastalarda serum kreatinini ölçülmelidir. Serum kreatinin düzeyinin yüksek saptanması durumunda üst üriner sistem uygun şekilde görüntülenmelidir.

Bu tetkiklerin sonrasında tanı için karar verilemiyorsa ve semptomlar spesifik değilse, semptomların BPH'ya bağlı olup olmadığının ve hastanın cerrahi tedaviye vereceği yanıtın belirlenebilmesi için bazı ek testler önerilmektedir. Bu testler birçok merkez tarafından ilk değerlendirmede rutin olarak kullanılmış ve birçok hastanın ilk değerlendirilmesinde faydalı oldukları rapor edilmiştir (60).

Üroflovetri: İdrar akım hızının ölçümü, alt üriner sistem semptomları olan hastaların ilk değerlendirmesinde rutin olarak kullanılan bir testtir. Q_{max}'in (maksimum idrar akım hızı) düşük olması, mesane çıkım obstrüksiyonu ile azalmış detrusor kontraktilitesinin ayırıcı tanısını yapmamızı sağlamasa da, invaziv olmaması ve kolay uygulanabilirliği üroflovetriyi değerli kılmaktadır (61). İdrar, detrusorun kontraksiyon gücü ile üretral dirence karşı belli bir hızla üretradan atılır. Normal atım hızına, detrusor kasının fonksiyonel gücü, mesane çıkış direncinin fonksiyonel ve mekanik yapısı etki eder. Üroflovetri değerleri yaş, cins ve idrar hacmine bağlı olarak değişir. Miksiyon, normalde işeme arzusundan 3-5 sn. sonra baslar. Akım hızı belli süratle artar ve maksimum hıza ulaşır, giderek azalır ve biter. Erişkin insanda ideal üroflovetrik değerlendirme için gerekli idrar hacmi 200–400 ml' dir. Ortalama akım hızı maksimum hıza ulaşır, giderek azalır ve biter. Erişkin insanda ideal üroflovetrik değerlendirme için gerekli idrar hacmi 200–400 ml' dir. Ortalama akım hızı maksimum akım hızının 2/3'ü kadar olmalıdır. Belirtilen hacimlerde akım süresinin 30 sn. geçmesi, miksiyona başlama süresinin 10 sn'yi geçmesi ve akım yükselme süresinin, akım süresinin 1/3 'ünden uzun olması patolojiktir (62). İdrar akım hızının belirlenmesinde idrar hacmi ile birlikte hastanın yaşı ve psikolojik durumu da etkilidir. Amerikan Üroloji Derneği de

güvenilir bir değerlendirme için üroflovetride en az 150 ml'lik bir işeme hacmi bulunmasını önermektedir (63). Henüz değişik yaş grupları için hangi akım hızlarının normal olduğunu gösterir kesin veriler mevcut olmamakla birlikte, maksimum akım hızının 5 yılda yaklaşık 1-2 ml/sn azaldığı bildirilmiştir (64). MBOS olan hastalar maksimum akım hızına göre 3 grupta incelenmektedir. Maksimum idrar akım hızının 15 ml/sn' nin üzerinde olması obstrüksiyon bulunmadığını, 10 ml/sn'nin altında olması ise obstrüksiyon varlığını göstermektedir. Bulunan değer 10-15 ml/sn arasında ise kesin karara varmak için ileri ürodinamik inceleme önerilmektedir (65). İdrar akım hızı ölçümü, MBOS olan hastaların değerlendirilmesinde kolay ve hızlı şekilde bir ön fikir elde edilmesini sağlayan yararlı bir incelemedir. Noninvaziv özelliği nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak alt üriner sistemde obstrüksiyon düşünülen olguların yalnızca üroflovetri ile değerlendirilmesi hatalı olur.

Postmiksiyonel rezidüel idrar (PMRI): Normal bir mesane kendisini tamamen boşaltabilme yeteneğinde olup miksiyon sonrası bir kaç ml. rezidüel idrar normal kabul edilir. Miksiyon sonrası mesanedeki rezidüel idrar BPH'li hastaların tam boşalamama hissine neden olur. Bununla birlikte bir çalışmada transüretal prostat rezeksiyonu yapılacak olan 49 hastanın tamamen boşalamama hisleri ile pMRI miktarı arasında ilişki saptanmamıştır (66). Kronik retansiyonu olan birçok erkek hasta mesanelerini tamamen boşaltamadıklarından habersizdir. Abrams ve Griffiths alt üriner sistem semptomları olup ürodinamik çalışmalar ile obstrüksiyonu ekarte edilen erkek hastaların %50'sinde 50 ml' den fazla pMRI tespit etmişlerdir (65). pMRI olması obstrüksiyonu göstermez ancak olmaması da obstrüksiyonu ekarte ettirmez. pMRI ölçümü kateterizasyon, endoskopi, intravenöz piyelografi (IVP), işeme sistoüretrografisi, radyoizotopik çalışmalar ve ultrasonografi ile yapılabilir. Tek bir kateterizasyon ile yapılan ölçüm altın standart kabul edilmektedir, ancak kateterizasyonun enfeksiyon, hemoraji, bakteriyemi ve sepsis gibi komplikasyonlar nedeniyle dikkatle yapılması gerekmektedir.

Mesane duvar kalınlığı: Mesane çıkım obstrüksiyonunun erken döneminde mesane düz kasında hipertrofi meydana gelir ve mesane duvarı kalınlaşır. Dekompanzasyonla birlikte daha az kontraktıl ve daha zayıf bir hal alır. Kompanzasyon fazında artan üretal basıncı yenebilmek için mesane düz kası hipertrofiye olur. Kalınlığı

2 veya 3 katına çıkabilir. Böylece mesanenin tam boşalması mümkün olur. Normalden daha kalın ve trabeküle olmuş bir mesane duvarının mesane çıkım obstrüksiyonu tanısındaki önemi eskiden beri bilinmektedir (67). Yapılan çalışmalarda MBOS olan hastalarda mesane duvar kalınlığı ve mesane çıkım obstrüksiyonu arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir (68). Yine başka bir çalışmada mesane duvar kalınlığı ile basınç akım çalışmasındaki parametreler arasında yakın ilişki olduğu saptanmıştır (69).

Prostat hacmi: Prostat hacminin ölçümünde sıklıkla elips formülü kullanılmaktadır. (transvers çap x anteroposterior çap x sefalokaudal çap) (70). Transrektal Ultrasonografi (TRUS) ile ölçülen prostat büyüklüğünün cerrahi ile çıkarılan doku ağırlığı ile uyum içerisinde olduğu saptanmış ve cerrahi ile çıkarılan prostat doku miktarı ile obstruktif ürolojik semptomlar arasında zayıf bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir (71). MBOS ile başvuran bir hastada prostat şekli veya büyüklüğünün belirlenmesinde, transabdominal veya transrektal ultrasonografi, parmakla rektal muayeneden daha değerlidir. Yapılan çalışmalar oluşan semptomların şiddetiyle prostat büyüklüğü arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir (42-44, 51).

Patolojik olarak, BPH, proksimal prostatik üretrayı çevreleyen, epiteliyal ve stromal elementler içeren prostat dokusunda nodül şeklinde gelişmeye başlar. Bu nodüller farklı şekil ve büyüklükte lobüller oluşturarak prostatın anterior, posterior ve lateral duvarlarına doğru büyürler. Anterior lob genellikle çok az etkilenir, bu nedenle BPH genellikle bilobar (sadece lateral loblar) ve trilobar (lateral loblar ve posterior lob) olarak görülür. Bazı hastalarda posterior ve median lob hiperplazisi görülebilir. Bu durumda lateral loblar minimal büyümüş olabilir, ancak median lob infravezikal olarak büyüyebilir ve mesane boynunu tıkayabilir. Bu durum, rektal olarak palpe edilen prostat boyutu ile obstrüksiyonun derecesi arasındaki ilişkinin neden değişken olduğunu açıklar.

Urodinamik değerlendirme: Alt üriner sistem obstrüksiyon tanısını saptamak için 'ürodinami' altın standarttır (44, 72, 73). Ürodinami, IPSS ve üroflowmetriden fazla olarak mesane çıkım obstrüksiyonu ile zayıf detrusor basıncının ayırıcı tanısını sağlar. Abrams cerrahiye karar vermeden önce bu tetkikin yapılmasını önerirken McConnel birçok komplike olmayan olguda bu tetkikin gereksiz olduğunu ileri

sürmüştür (74). Alt üriner sistem obstrüksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan ürodinami, sistometri ve basınç akım çalışmalarını kapsar.

2.1.3. Prostata Spesifik Antijenin Tanımlanması

1960 yılından beri prostat bezine spesifik antijenlerin varlığı bildirilmektedir (15). Hangi araştırmacı tarafından tanımlandığı net olmasa da, PSA ilk kez 1979'da Wang ve ark. (75) prostat dokusundan hem organa spesifik hem de PAP'dan farklı bir antijen izole etmişler ve adına PSA demişlerdir. PSA'ya semen protein p-30 ve y-semen protein p-30 ve g- seminoprotein adı da verilmektedir (76, 77).

PSA molekülünden önce insan prostat doku ekstrelerine karşı antijenik olan antiserumla jel diffüzyon presipitasyon çalışmalarında farklı antijenlerin varlığı saptanmıştır (13,78). Yetmişli yıllarda yapılan diğer araştırmalarda da aynı şekilde prostat antijenleri bulunmuş ve tümör belirteçleri olarak tanımlanmışlardır. Bu antijenlerin tümü günümüzde aynı molekül adı altında toplanmış ve PSA olarak tanımlanmıştır (78). Ancak, prostata özgü antijenlerin fark edilmeleri ile klinik uygulamada PSA'nın aktif olarak kullanılmaya başlanması arasında oldukça uzun bir süre geçmiş ve 1987 yılında yapılan çalışmalar sonucunda PSA günümüzdeki yaygın kullanılabilir olma özelliğini kazanmıştır (10, 14, 78).

Biyokimyasal Özellikleri: Prostat spesifik antijen tek zincirli 33 k-Da ağırlığında bir glikoprotein olup hemen hemen tamamı insan prostatik epitelinden salgılanır (78-82). Nötral serin proteaz yapısındaki PSA, 237 aminoasitten oluşan polipeptit yapısına sahiptir ve karbonhidrat oranı PSA molekülünün %7'sini oluşturur (86). Tek asparajine, bağlı karbonhidrat yan zinciri içerir (78,83). Bağlı bulunan 4 karbonhidrat yan zincirleri: 45. aminoasit asparajin, 69-serin, 70-threonin ve 71-serin aminoasitleri, N-terminal aminoasit izolösin, C-terminal aminoasit ise prolindir. Prostat spesifik antijen için saptanan gen, kromozom 19'un uzun kolu üzerindedir. Bu gen promotor bölgesinde gösterilen androjene duyarlı kısmı nedeni ile androjen kontrolü altındadır. Yapısal olarak 10 sistein bulunduğundan 5 adet disülfid bağı içerdiği düşünülmektedir (85). Enzimin aktif kısmı 3 aminoasitten oluşmuştur: histidin 41, aspartat 96 ve serin 189 (85).

Prostat spesifik antijen; prostat bezini döşeyen duktal epitel ve prostat asinusları tarafından sentezlenir ve sitoplazmik granüller, veziküller, endoplazmik retikulum, vakuoller, sekretuar granüller ve lizozomal dense cisimcikler içinde bulunur (86). Prostat spesifik antijen normal, hiperplastik, primer ya da metastatik prostat dokusunda bulunur. PSA, prostat duktusları lümenine ekzositoz yolu ile salgılanır ve seminal plazmanın bir bileşeni halini alır (78-80). Luminal hücrelerden salgılandıktan sonra difüzyon yolu ile epitelyal bazal membranı ve prostatik stromayı geçerek seruma ulaşabilir. Buradan da kapiller bazal membranı geçerek lenfatiklere ulaşabilir (10, 14, 78, 81). Önceki bilgilerin aksine günümüzde PSA'nin dokuya ve cinse spesifik olmadığı anlaşılmıştır. İmmünohistokimyasal ve immünoassay çalışmaları PSA'yı kadın ve erkek periüretal bezlerinde, anal bezlerde, apokrin ter bezlerinde, apokrin meme kanserinde, tükrük bezi malignitelerinde ve son dönemlerde anne sütünde saptamıştır (78).

Bir serin proteaz olarak kimotripsin benzeri proteolitik aktivite gösteren PSA, belirli lösin ve tirozin artıkcıklarının karboksi uçlarının peptit bağlarını parçalar (78). Fonksiyonu, aminoasit yapısı ve gen lokasyonu göz önüne alındığında PSA insan kallikren grubunda sınıflandırılır ve PSA için tanımlanan gen insan kallikrein (hK3) olarak adlandırılır (12,78,79). Çok yüksek konsantrasyonlarda duktus lümenine salgılanan PSA seminal koagülümü likifiye etme özelliğine sahiptir (12). Seminal sıvıda jel-oluşturan majör proteinler olan semenogelin 1 ve 2 ile fibronektin seminal veziküllerden üretilir. Bu proteinler seminal koagülümün en önemli bileşenleri olup spermatozoa'yi yakalamada etkilidirler. PSA bu koagülümü sıvılaştırmak için proteoliz yolu ile jel-oluşturan molekülleri parçalar ve daha küçük çözünebilir parçalara ayırır. Sonuç olarak; spermatozoalar serbestleştirilmiş olur (12).

2.1.3.1. Prostat Spesifik Antijenin farklı moleküler formları

Prostat spesifik antijen, prostat kanseri tanısında bugüne kadar geliştirilmiş en iyi tümör belirteci olmasına rağmen insidansı her geçen yıl giderek artan prostat kanserinin erken dönemde tanısı için tek başına istenilen spesifisitede ve sensitivitede değildir. Bunun en önemli nedeni PSA'nin prostat kanseri için spesifik olmamasından kaynaklanır (80). Prostat spesifik antijenin klinikte erken evre karsinomu saptamadaki etkinliğini artırmak için farklı kullanımları araştırılmaktadır. PSA'nin serumda farklı

moleküler formlarda bulunduğu ve bu formların da farklı prostat patolojilerinde değişkenlikler gösterdikleri bildirilmiştir (80,81). Dolaşımda PSA iki ana formda bulunur ve seminal sıvıda bulunduğundan 10^6 kat daha düşük orandadır (82). PSA molekülünün büyük bir çoğunluğu bir proteaz inhibitör olan α -antikimotripsin (ACT) veya α 2-makroglobuline (A2M) kovalent olarak bağlanır, az bir oranda da serbest PSA formunda bulunur (80,82,84). Total PSA'nin yaklaşık %70-90'i antikimotripsine, az oranda da α 1-antikimotripsin ve protein C'ye bağlıdır. PSA'nin α 2-makroglobuline bağlı olan kısmi ancak kompleks PSA kırıldıktan sonra epitoplara açığa çıkması ile ölçülebilir hale gelir (81,80). Serum proteinlerine bağlı olmayan PSA formu ise serbest PSA'dir ve total PSA'nin %10-30'luk kısmını oluşturur (81).

Son yıllarda çift-yüzlü immünokromatografi teknikleri ve jel-geçirgenlik kromatografi metodları kullanılarak pek çok araştırmacı serum PSA'nin farklı moleküler formlarını izole etmeyi başarmışlardır (82,83). Uygun monoklonal PSA antikorları kullanılarak Lilja ve arkadaşları serbest, nonkompleks ve bir proteaz inhibitörü olan ACT ile kompleks oluşturmuş olan bağlı PSA serum düzeylerini saptamışlardır (83). Mevcut immünoassay metodları ile serbest, kompleks ve total PSA ölçümleri yapılarak benign ve malign prostat hastalıklarının ayırıcı tanısı yapılmaya çalışılmaktadır. Pek çok çalışmada prostat kanseri olan hastalarda serbest PSA / total PSA oranı azalmış olarak bulunmuştur (84-90). Dolayısıyla ile PSA farklı moleküler formları gibi bu oran da, prostat kanserinde ve BPH tanısında kullanım alanı bulmuştur.

Serum serbest/total PSA oranı, yaş, prostat boyutu, ilaç tedavisi, prostat manipülasyonları, örnek stabilitesi ve ölçüm metodu gibi faktörler tarafından etkilenir. Ancak, prostat kanserli olgularda bu oranın neden değişim gösterdiği moleküler düzeyde tam olarak bilinmemektedir (81). Değişmiş olan oran genellikle hücre düzeyindeki etkenlere bağlanmaktadır.

Bu etkenler;

a) Neoplastik hücrelerce benign hücelere oranla ACT sentezinin artması ve erken dönemde malign doku tarafından sirkülasyona artan oranda ACT-PSA kompleksinin salınımı.

b) Sirkülasyonda ACT ile farklı reaksiyonlar veren farklı oranlarda enzimatik olarak inaktif PSA salınımı.

c) Neoplastik hücrelerde PSA glikozilasyon oranında değişim sonucu kanda PSA moleküllerinin eliminasyonlarında ortaya çıkan karakteristik farklılıklar (81).

Stenman ve arkadaşları 1991 yılında ACT ve PSA'ya karşı poliklonal antiserum kullanarak PSA-ACT ölçümü gerçekleştirmiş ve sonuçta prostat kanserli hasta serumlarında serum PSA'nin ACT'e daha büyük oranda bağlandığını bildirmişlerdir (91). Daha sonraki yıllarda monoklonal antikorların kullanılması ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Farklı çalışmalarda serbest / total PSA oranı kullanılması ya da kompleks PSA ölçümü ile prostat karsinomu tanısında sensitivite ve spesifitenin artırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmaların tümünde serbest/ total PSA oranı ve kompleks PSA ile prostat karsinomu ve BPH ayırıcı tanısı total PSA'ya oranla daha spesifik olarak tanınmıştır (84,91-93).

Serum PSA değeri 4,0–10 ng/ml olan serbest ve total PSA ölçümü gerçekleştirilmiş ve serbest / total PSA oranının 0.18 ya da daha az olduğu olgularda serbest/total PSA'nin kanserli ve kanserli olmayan olguları ayırt etmede anlamlı olarak daha başarılı olduğu bildirmiştir (95). Serum PSA değeri 4.0-10 ng/ml olan ve süpheli PRM bulgusu olmayan olgularda kanser saptama sensitivite oranını %90'larda sabitleyerek Catalona ve ark. serbest PSA üst sinirini %23 olarak belirledikleri her 100 olgunun 31' inde gereksiz biyopsiden kaçınmışlardır (95).

Prostat karsinomunun erken dönemde tanısında ve benign ile malign prostat patolojilerini doğru olarak ayırt etmede serbest PSA / total PSA oranına ilave olarak farklı ölçüm metotları ile daha doğru bir PSA değeri saptamaya yönelik çalışmalar da devam etmektedir.

2.1.3.2.Prostat Spesifik Antijenin Klinik Özellikleri

Metabolik temizlenme yolu PSA için iki-bölme modeli ile gerçekleşir ve başlangıç yarı ömürleri serbest ve total PSA için 1.2 ve 0.75 saat iken, takip eden yarı-ömürler sırası ile 22 ve 33 saattir. Dolayısı ile bazı işlemler sonrası serum PSA'nin normal taban değerlerine inmesi için 2 ya da 3 hafta geçmesi gerekir (12). Serbest PSA, 90 kD'luk PSA-ACT kompleksinden daha küçük olup ortalama 2 saatlik bir yarı ömre sahiptir ve böbrek yolu ile atılır (11). Boyut olarak daha büyük oldukları için PSA-ACT ve PSA-a2-Makroglobulinin karaciğerde reseptör aracılıklı endositoz sonucu elimine edildiği düşünülmektedir (78, 83).

Bugün pek çok klinik ya da fizyolojik olayın serum PSA düzeyini etkilediği bilinmektedir. Uzun süreli yatak istirahati sonrası PSA düzeyi azalırken mobilizasyonla PSA' da hafif bir artma saptanır (78). Yirmi dört saat süre ile hospitalize edilen hastalarda PSA düzeylerinde %18 azalma saptanır (81). Sistoskopi sırasında belirgin prostatik manipülasyon, prostatik biyopsi, yoğun prostat masajı, transrektal ultrasonografi uygulaması serum PSA düzeyini artıran başlıca girişimlerdir (10). Bir kaç çalışmada PRM'nin serum PSA düzeyini 2 katına kadar artırdığı bildirilmişse de, günümüzde yaygın olarak uygulanan yöntem PRM sonrası PSA ölçümünün yapılabilmesidir. Sonuçta; parmakla rektal muayene sonrası PSA'da anlamlı yükselme olmadığı kabul edilmektedir (96). Tchetgen ve arkadaşları seksüel aktivite sonrası ejakülasyonu takip eden 1 saat içinde PSA'da hafif bir artma belirlemiş ve 24 saat sonra da değerlerin normale indiğini bildirmişlerdir (80).

Hipotalamik-pitiuter gonadal eksenini etkileyen faktörler serum PSA düzeyini de değiştirir. PSA, prostat epiteli gibi androjen kontrolü altındadır ve serum PSA düzeyleri medikal ya da cerrahi kastrasyon sonrası belirgin olarak düşer (78,10). Transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) sonrası PSA düzeyinde azalma gözlenir. Benign sebepler ile bu tip bir cerrahi işlem geçiren hastalarda biyopsi için üst-sınır standart değer 4.0 ng/ml olarak kabul edilmesi TUR-P uygulanan olgularda doğru bir yöntem olmayabilir.

Benign prostat hiperplazisi medikal tedavisinde yaygın olarak kullanılan ajanlardan biri olan Finasterid'in prostat kanserini serum PSA değerini azaltarak maskeleyiği bildirilmiştir. Finasterid uygulaması sonrası 6. ayda PSA'da %50 azalma

saptanmış ve Finasterid kullanan hastaların taranmasında PSA ölçümü sonrası bulunan değerlerin basitçe 2 ile çarpımı önerilmiştir (14).

İmmünohistokimyasal teknikler kullanılarak, PSA'ya karşı olan antikorlar ile klasik histolojik metodlarla ayrımı zor tümörlerin veya metastazlarının kolayca ayrımı yapılabilmektedir. PSA'nın bu durumdaki spesifiklik ve sensitivitesi % 100'dür (97,98). PSA ile ilgili 2 ticari kit mevcuttur ve sonuçları birbiriyle direkt olarak karşılaştırılabilir değildir. Birinci kit olan Pros-Check PSA bir kompetitiv radioimmunoassaydir. Burada PSA poliklonal antiserum vasıtasıyla ölçülmektedir. İkinci kit ise sandwich tip Tandem-R PSA adlı solid faz immunoradyometrik değerlendirmedir. Pros-Check PSA ile elde edilen değerler Tandem-R PSA ile elde edilen değerlerden 1,5-1,8 kez daha fazladır (99,100). Bu iki yöntem arası farklılık sabit değildir ve mevcut antijen miktarıyla değişir. Bu nedenle farklı laboratuarlardaki sonuçlar karşılaştırılırken büyük dikkat sarf edilmelidir. Pros-Check tekniğinin Tandem-R'den daha az spesifik olduğu fakat monoklonal değilde poliklonal olması nedeniyle daha sensitif olduğu bildirilmiştir. PSA kadın serumunda da saptanabilir; ancak düşük değerlerde ve ölçülse de gerçek anlamda spesifik değildir (101). PSA'nin prostatik duktal elementleri kapsayan prostatik epiteliyal hücrelerin sitoplazmasında olduğu saptanmıştır (102). Fonksiyonel olarak kallikreine benzer bir serin proteazdır ve prostat asini ve duktuslarında fazla miktarda bulunur. Seminal koagulumun likefaksiyonunu sağlar (103). PSA 1980'de prostat kanserli hastaların serumundan ilk defa identifiye edilmiştir (104). Bu da PSA'nin prostat kanser taramasında, tanısında ve takibinde kullanılabileceği görüşüne yol açmıştır.

Yaygın olarak kabul edilen görüşe göre 40 yaş altında erkek ve kadında 4 ng/ml değerinin üzerinde PSA değerine rastlanmaz. Bu nedenle bu değer üst sınır değer olarak alınmıştır (105). Prostatik cerrahi ve masajın PSA seviyesine etkileri tartışmalıdır. PSA'nin yarı ömrü 2,2-3,5 gündür (106,107). Bu nedene prostatik manipulasyondan sonra en az 48 saat beklenmesinin uygun olacağı görüşü hakimdir. *Serum* PSA seviyesi gün içinde fluktuasyon veya sirkadian tip patern göstermemektedir.

BPH ve prostat kanseri ürolojide çok sık karşılaşılan patolojilerdir. Geçen on yıl zarfında BPH ve prostat kanserinin değerlendirilmesi ile ilgili rektal muayene, IVP ve

CT gibi yöntemlere ilave olarak iki yeni metot geliştirilmiştir. Bunlar, prostat spesifik antijen (PSA) ve transrektal ultrasonografi (TRUS) dir. Her iki teknik ayrı ayrı veya birlikte prostatik hastalıkların ayırıcı tanısı ve tedavi seçiminde önemli ölçüde rol oynamaktadırlar. BPH, prostat kanseri veya normal bir olguda PSA'nın normal referans değerlerini tespit etmek problem oluşturmaktadır. Çünkü BPH içinde bulunabilen asemptomatik prostat kanserinde PSA normal sınırlar içinde bulunabilmektedir. PSA'yla belirgin artış prostat kanseri lehine yorumlanırken, BPH'da bir miktar değer artışını yorumlamak zor olmaktadır. Çünkü PSA BPH da da artan prostat volümü ile doğru orantılı olarak normal değerlerin üzerine çıkabilmektedir. Bu nedenle PSA'nın prostat kanseri taramasında spesifik bir değere sahip olmadığı vurgulanmaktadır. Yaş ve prostat volümü PSA seviyesini etkilediğinden küçük değer yüksekliklerinin bunlara göre yorumlanması gerekmektedir.

BPH ve prostat kanseri ön tanısı alan hastalarda TRUS uygulaması rutin muayene arasına girmiştir. Gelişen teknolojiyle TRUS vasıtası ile sağlanan görüntüler güzelleşmekte ve küçük hipoekoik alanlar bile görünür hale gelmektedir. Ancak bu alanları yorumlamak zordur ve bunlar için iğne biyopsisi gerekmektedir. TRUS, prostat volümünü ölçmede oldukça başarılı bir yöntemdir ve PSA ile değerlendirildiğinde BPH tanısındaki doğruluğu daha da artmaktadır. Prostat spesifik antijen dansitesi (PSAD) BPH ve prostat kanseri ayırımı için son yıllarda kullanıma sokulan bir metottur. Bu değer PSA'nın prostat volümüne bölünmesi ile elde edilmektedir. Yeni yapılan az sayıdaki araştırmalar BPH ile prostat kanseri ayırımında PSAD'nin tek başına PSA veya TRUS kullanımından daha üstün bir metod olduğunu belirtmektedir.

2.2. SERBEST RADİKALLER

Bilindiği gibi atomların çekirdekleri etrafında dönen elektronlar, belirli enerji düzeylerinde, birbirine zıt momentli çiftler şeklinde bulunmaya eğilimlidirler. En dış yörüngede bulunan elektron çiftinin dengesi, yörüngeye bir elektron girmesi ya da çıkmasıyla bozulursa, momenti dengelenmemiş bu tek elektron; atoma (ya da moleküle) büyük bir aktiflik kazandırır. En dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarına "radikal" adı verilmektedir ve molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgiyle gösterilir (R[•], R⁻) (106-111).

2.2.1. Reaktif Oksijen Türleri

Oksijen 8 atom numaralı doğada dioksijen (O_2) olarak bulunan kararsız bir elementtir. Bu kararsız konumu, enerji düzeylerinde bulunan elektronlarının yapısıyla ilişkilidir (106,107).

Oksijen molekülündeki aynı yönde dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde “singlet oksijen” oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse “oksijen radikali” elde edilir.

Tablo 1. Oksijen türevi bileşikler

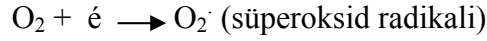
Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil ($HO\cdot$)	Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
Alkoksil ($RO\cdot$)	Singlet Oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$)
Peroksil ($ROO\cdot$)	Ozon (O_3)
Superoksit ($O_2\cdot^-$)	Hipoklorid ($HOCl$)
Nitrik oksit ($NO\cdot$)	Lipid hidroperoksit ($LOOH$)
Azot dioksit ($NO_2\cdot$)	Peroksinitrit ($ONOO\cdot$)

Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdan kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon) ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuçta nonradikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler. Bu özellikleri ile reaktif oksijen partikülleri iki ana başlık altında incelenmektedir (106,107).

2.2.1.1. Süperoksit Radikalleri ($O_2\cdot^-$)

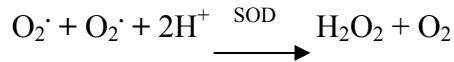
Süperoksit radikalleri ($O_2\cdot^-$), hücrelerde redükte elektron taşıyıcılarının otooksidasyonu ile üretilmektedirler. Süperoksit oluşumu; a-) elektron taşıyıcısının redoks durumuna ve b-) ortamdaki oksijen derişimine bağlıdır. Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalinin kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir. Ancak süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi

reaksiyonları başlatabilir (112). Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyonda O₂ ve H₂O₂ demir varlığında etkileşerek oldukça reaktif olan HO[·] radikallerini oluşturmaktadırlar.



Üretilen bu OH[·] Radikalleri oldukça reaktif olup DNA gibi yapılarla reaksiyonlara girerek önemli hasarlara yol açabilmektedir (113).

O₂^{·-} radikalleri, hücre içi demir depolarından demiri serbest hale getirir. Serbest hale geçen demir iyonu Haber-Weiss gibi radikal üreten reaksiyonlarda veya diğer serbest radikal aracılıklı hücre hasarında rol oynayabilir. Superoksit radikalleri çok kısa bir yarı ömre sahip olup dismutasyon reaksiyonu ile H₂O₂ ve oksijen üretirler. Dismutasyon reaksiyonu spontan olarak meydana gelmekte ve reaksiyon süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile katalizlenmektedir.

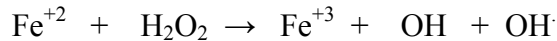


2.2.1.2. Hidroksil Radikalleri (HO[·])

Hidroksil radikali (HO[·]), biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldir. Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorblanır ve radyasyon oksijen-hidrojen arasında kovalent bağa neden olur. Sonuçta şekilde görüldüğü gibi iki radikal meydana gelir. Bu radikallerden biri hidrojen (H[·]) ve diğeri ise hidroksil radikali (OH[·]).



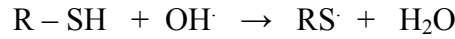
Hidrojen peroksitin (H₂O₂) Fe⁺² veya Cu⁺² ile reaksiyona girmesiyle de OH[·] oluşmaktadır. H₂O₂, oksisitesinin büyük çoğunluğunun temelinde bu oluşan OH[·] olduğu düşünülmektedir. Bu reaksiyon ilk defa 1894 yılında Fenton tarafından gözlenmiş ve günümüzde de Fenton reaksiyonu olarak bilinmektedir.



OH[·] radikalleri başta lipid, protein ve nükleik asitler (DNA ve RNA) olmak üzere hemen hemen bütün hücresel moleküllerle reaksiyona girebilmektedirler. OH[·] DNA da bulunan deoksiriboz molekülüne etki ederek çeşitli ürünler oluşturduğu ve bu oluşan

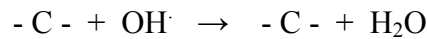
ürünlerin bazılarının mutajenik oldukları görülmüştür. Yine OH[·] aromatik halkaya katılma özelliği gösterdiklerinden DNA ve RNA'da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olurlar. Örneğin: Timine katılarak timin-radikalini oluşturur ve bu radikal oksijenle reaksiyona girerek son derece reaktif olan timin peroksil-radikaline dönüşmektedir. Bu gibi bir dizi reaksiyona katılabilen OH[·] DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak DNA iplik kırılmalarına neden olurlar. Hasar çok kapsamlı olursa hücrel koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir (112,114).

DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşmenin yanısıra tiol grubu içeren biyolojik moleküllerden H atomu da koparabilmektedir.

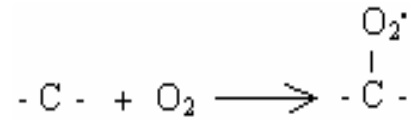


Sonuçta oluşan sülfür radikalleri ilginç kimyasal özelliklere sahiptir. Sülfür radikalleri, O₂ ile kombine olabilir ve oksisülfür radikallerini oluşturur. RSO₂[·] ve RSO[·] gibi bunların bir çoğu da biyolojik moleküllerde hasara neden olurlar.

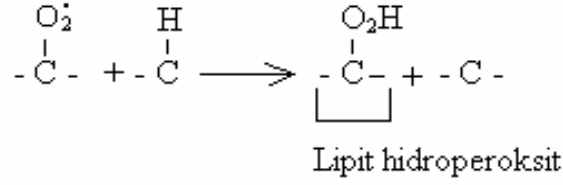
OH[·]'ın sebep olduğu en iyi karakterize edilmiş olan biyolojik hasar lipid peroksidasyon olayıdır. OH[·] membran fosfolipitlerinin doymamış yağ asit yan zincirlerine hücum eder. Bu özellikle araşidonik asit gibi doymamış yağ asit yan zincirlerinden -C atomunun birinden H atomunun çıkartılması ve su oluşumu şeklinde gerçekleşir



Bu reaksiyon sonunda membranda -C- radikali kalır. Bu -C- radikali oksijen ile kombine olarak peroksil radikalini oluşturur.



Peroksil radikaller reaktiftir ve yakınındaki doymamış yağ asitlerinin yan zincirlerine saldırır;

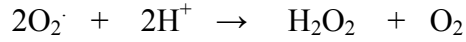


Böylece OH[·] radikalleri, yüzlerce yağ asitlerinin yan zincirlerini lipit hidroperoksitlere dönüştürür. Membranda lipit hidroperoksitlerinin birikimi membran fonksiyonunu bozar. Peroksil radikaller ve sitotoksik aldehitler, membran proteinlerinde ciddi bir hasara neden olurlar ve membrana bağlı bazı enzimleri ve reseptörleri inaktive ederler (107, 115,116).

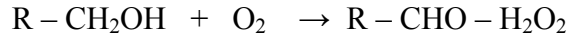
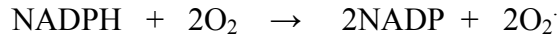
2.2.1.3. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Hidrojen peroksit eşleşmemiş elektrona sahip olmadığından aslında bir radikal değildir. Süperoksit anyonunun (O₂^{·-}) hidrojenle yaptığı reaksiyona Dismutasyon reaksiyonu adı verilir ve Dismutasyon hızı asidik pH değerlerinde hızlanır (107,117).

Reaksiyon şu şekilde ifade edilir;

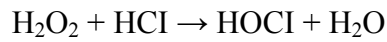


Bazı enzimler ya tekli (NADPH oksidaz) ya da çiftli (Glukoz oksidaz) elektron eklenmesini katalize ederek O₂^{·-} veya H₂O₂ oluşmasını sağlarlar.



2.2.1.4. Hipoklorik Asit (HOCl)

Hipokloröz asit de radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri (ROS) içinde yer almaktadır. Fagositik hücrelerin bakterileri öldürülmesinde önemli rol oynarlar. Aktive olan nötrofiller, monositler makrofajlar ve eozinofiller süperoksit radikallerini (O₂^{·-}) üretirler. Radikal üretimi fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde büyük önem arz etmektedir. Özellikle nötrofiller miyeloperoksidaz enzimleri aracılığıyla önce O₂^{·-}'in oluştururlar ve daha sonra dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksiti klorür iyonu ile birleştirerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl'i meydana getirirler.



2.2.1.5. Singlet O₂ (O₂^{↑↓})

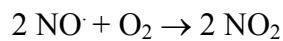
Yapısında eşleşmemiş elektronu bulunmadığından serbest radikal değil ancak serbest radikal reaksiyonlarını başlattıklarından serbest radikal sınıfına dahil edilmiştir. Singlet O₂, oksijen elektronlarından birinin dışarıdan enerji alması sonucu kendi dönüş yönünün tersi yönde olan farklı bir yörüngeye yer değiştirmesi neticesi oluşabileceği gibi süperoksit radikalinin dismutasyonu ve hidrojen peroksitin hipoklorit ile reaksiyonu sonucunda da oluşabilir. Vücutta deri ve retina gibi gün ışığına maruz kalan bölgelerde sıkça oluştuğu tespit edilmiştir.

Serbest oksijen radikallerinin etkisiyle peroksil radikalleri (ROO[·]), alkoksil radikalleri (RO[·]) karbon merkezli radikaller (R[·]) veya tiol radikalleri (RS[·]) oluşur. Bu radikaller oksijenle tekrar reaksiyona girerek yeni serbest radikaller üretirler (118).

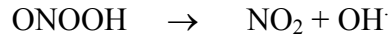
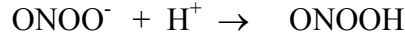
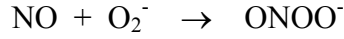
2.2.2. Reaktif Nitrojen Türleri (NO, NO₂, NO⁺, NO⁻)

Lipofilik özellikte olup, oksijensiz ortamda oldukça stabildir (119). Düşük konsantrasyonlarda iken, ortamda oksijen varlığında dahi stabilitesini koruyabilen NO, bilinen en düşük molekül ağırlıklı, biyoaktif memeli hücre sekresyon ürünüdür (120-122). Diğer radikallerden farklı olarak düşük dozlarda toksik değildir ve çok önemli fizyolojik işlevleri gerçekleştirir (119). NO; bir atom azot ile bir atom oksijenin çiftleşmemiş elektron vererek birleşmesinden meydana gelmiştir ve bu yüzden radikal tanımına uymaktadır (123). Bu lipofilik serbest radikal damar endotel hücrelerinde Nitrik Oksid Sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenir. NOS'ın birçok izoformu tanımlanmıştır. NO⁻'in yarı ömrü 10–20 saniyedir. Kolayca düz kasa geçerek Guanilat Siklaz (GC) enziminin “hem” demirine bağlanır ve cGMP sentezini uyarıp damar gevşemesini uyarır. Sentezlenen NO, aynı zamanda tiyol gruplarını S-nitrozilasyona uğratarak protein ve reseptör fonksiyonlarını da değiştirir. NO, Fe-S kümelerine afinite gösterdiği için bu grupları içeren akonitaz enzimine de bağlanır. Bu enzim hücre içi demir trafiğini kontrol eder. NO, akonitaz enzimine mRNA bağlanmasını artırır ve enzimin aktivitesini düşürür.

NO[·] metabolize olurken moleküler oksijen ile bağlanıp nitrojen dioksidi (NO₂) oluşturur:



NO'nin ROS'leri ile reaksiyon vererek güçlü bir oksidan olan peroksinitriti (ONOOH) oluşturduğu ve bunun da ileri dekompozisyonla OH[·] radikalinin oluşumuna yol açtığı ifade edilmektedir:



OH[·] radikali ise biyolojik olarak yıkıcı bir moleküldür. Ayrıca, peroksinitrit de tirozin gibi fenolik amino asitleri nitrolayarak toksik nitro- türevlerini (nitrotirozin) oluşturmaktadır. Sonuç olarak NO, endotel hücre disfonksiyonu ve buna bağlı ateroskleroz, hipertansiyon ve DM gibi bazı önemli hastalıklarda rol oynayabilmektedir.

2.2.3. Başlıca Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında olduğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkilerin etkisiyle de oluşabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna sebep olurlar. Bunların yanısıra radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırmırlar. Sitokrom P 450, sitokrom b5, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, oksidatif stress yapan iskemi, travma ve intoksikasyon gibi durumlar, mitokondrial elektron transport sistemi (ETS), moleküler otooksidasyon yapan tiol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücrel serbest radikalleri oluştururlar (119, 124). Serbest radikal oluşturan kaynaklar endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

2.2.3.1. Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Normal olarak metabolizmada, bazı biyokimyasal olayların çeşitli basamaklarında serbest radikaller oluşmaktadır. Her ne kadar serbest radikal yapısına sahip maddelerin organizmaya zarar verme potansiyelleri varsa da, bazı metabolik olayların ilerleyebilmesi için bunların oluşması kaçınılmazdır.

2.2.3.1.1. Mitokondriyal Elektron Transport Sistemi

Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin %1–5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanır. Buradaki radikal yapımının nedeni

NADH dehidrogenaz ve koenzim Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron kaçağının olmasıdır. Fizyolojik olarak reaktif oksijen türlerinin temel kaynağı normal oksijen metabolizmasıdır. Dolayısıyla fizyolojik koşullar altında mitokondriyal elektron transport sistemi serbest radikal üretiminin en önemli kısmını oluşturmaktadır (125).

2.2.3.1.2. Endoplazmik Retikulum

Endoplazmik retikulumda bulunan sitokrom P-450 moleküler oksijeni kullanarak bir çok substratı oksitler. Oksijen molekülünün bir atomu substrata bağlanır, diğer atomu ise su oluşturur. Bu reaksiyon monooksijenaz veya karışık fonksiyonlu oksidaz reaksiyonu olarak adlandırılır.

Kimyasal ajanların serbest radikal oluşturmadaki en önemli mekanizmaları, mikrozomal sitokrom P-450 sistemi ile aktivasyonudur. Bu sistem, molekülleri indirgeyerek veya oksitleyerek serbest radikal oluşturur. Son durumda bir elektron eksikliği vardır ve elektrofilik bileşik oluşur. Oluşan bu elektrofilik ürün bir nükleofil ile reaksiyona girer. Bu elektrofilik bileşiği çeken en önemli bileşik sistein kalıntıları üzerindeki tiyol (-SH) grubudur. Tiyol grubu ise pek çok endojen makromolekülde (DNA, RNA, enzimler gibi) bulunduğu için reaktif ara ürünler bu moleküllerle kovalent bağlanarak toksisite gösterbilirler (126).

2.2.3.1.3. Redoks Döngüsü

Ksenobiyotiklerden serbest radikal oluşumu sadece mikrozomal reaksiyonlarla olmamaktadır. Menadion, parakuat, dikuat, nitrofurantoin, gibi bileşikler alternatif bir redoks siklusuna girerler. Bu bileşikler, ilave bir çiftlenmemiş elektron kazanma eğilimindedirler. Bu ajanlardan oluşan radikaller, tekrar ana bileşiğe dönüşmek için kolayca oksijenle oksitlenir ve süperoksit radikalini oluştururlar (127)

Oluşan ksenobiyotik ve süperoksit radikalleri intra sellüler ferritin depolarından demiri serbest hale getirirler. Sitozole salınan demir, serbest radikaller arasında en reaktif olan ve dolayısıyla daha yıkıcı olan hidroksil radikali gibi ikincil radikallerin oluştuğu Fenton reaksiyonunda katalitik rol oynar (112).

2.2.3.1.4. Araşidonik Asit Metabolizması

Hücre membranlarında prostaglandin için en önemli doymamış yağ asidi prekürsörü arşidonik asittir. Fagositik hücrelerin uyarılması, fosfolipaz ve protein

kinazın aktivasyonu, plazma membranlarında araşidonik asidin salınımına yol açar. Araşidonik asidin siklooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonu prostaglandinleri, lipooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonu ise lökotrienleri verir ve bu tepkimeler sırasında serbest radikaller oluşur (128).

Araşidonik asid oksidasyonu başlatılmış bir serbest radikal reaksiyonudur. Siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerinin her ikisi de aktiviteleri için peroksitlere ihtiyaç duyarlar. Siklooksijenaz aktivitesi daha sonra prostaglandinlerin sentezi içinde gerekli olan endoperoksitlerin oluşumuyla sonuçlanır. Öte yandan lipooksijenaz lipit peroksitleri üzerinden lökotrienlerin oluşumunu katalize eder (128). Aynı zamanda bazı ksenobiyotiklerden bu esnada reaktif ara ürünler oluşmaktadır. Bu ara ürünler hedef yapılarla etkileşerek toksisite gösterirler.

2.2.3.1.5. Fagositoz

Radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırmırlar. Aktive fagositler intrasellüler radikal oluşumuna neden olurlar (Tablo–2). Aktive olmuş fagositlerde üretilen serbest radikaller patojenlerle savaşta önemli rol oynar.

Tablo 2. *Fagositlerin ürettiği reaktif oksidan ürünler*

Trombositler	$H_2O_2, O_2^{\cdot-}, OH^{\cdot}$
Nötrofiller	$H_2O_2, O_2^{\cdot-}, OH^{\cdot}, HOCl$
Eozinofiller	$H_2O_2, O_2^{\cdot-}, OH^{\cdot}, HOCl,$
Makrofajlar	$H_2O_2, O_2^{\cdot-}, OH^{\cdot}, HOCl, NO^{\cdot}$

Kan monositleri, doku makrofajları (kupfer hücreleri, alveolar makrofajlar) gibi fagositik hücreler ve nötrofiller, eozinofiller, bazofiller gibi granülositler immunojenik veya özel bir uyararla uyarıldıktan sonra lizozomlarını dışarı vermeye başlarlar. Reaktif oksijen oluşumunun yanısıra, mitokondri dışındaki oksijen üretiminde bir patlama (respiratory burst) olur. Fagosit edilmiş, patojenler oksidan ajanlar tarafından öldürülür. Solunum yolu ile patlamanın (respiratory burst) amacı oksidan ajanlar sağlamaktır. Oluşan oksidan ajanlar patojenleri öldürmenin yanısıra myeloperoksidaz sistemine de

etki eder. Hidrojen peroksit ve hipoklorit kombinasyonu myeloperoksidaz sistemine etkiyerek de güçlü bir antimikrobiyal aktivite gösterir. Bu radikaller memeli bakteri ve parazitlerine karşı sitotoksik etkiye sahip oksidan ajanlardır. Membran peroksidasyonu, membran proteinlerinin dekarboksilasyonu ve/veya oksidasyonuna yol açıp membran bütünlüğünü bozabilir ve DNA'yı okside ederek parçalayabilir. Fagositik kaynaklı oksidan ajanlar; ototoksik, immunosupresif ve mutojenik etki oluşturabilirler (128).

2.2.3.1.6. Otooksidasyon

Doku bileşenlerinin çoğu moleküler oksijenin varlığında kimyasal olarak stabil değildirler ve metabolik şartlar altında az yada çok otookside olurlar. Kolayca otookside olabilen bu bileşenler doku ve hücrelerin son derece önemli komponentleridirler (129-131). Bunlar arasında, Hemoglobin gibi metalloproteinler, hormonlar, tiyoller, doymamış membran lipitleri sayılabilir.

Bütün otooksidasyonlar sırasında serbest radikal intermediyerleri kadar aktive oksijen türleri de üretilir. Böylece otooksidasyonlar vücudun radikal kaynaklarına katkıda bulunurlar.

2.2.3.1.7. Oksidan Enzimlerin Reaksiyonları

Aerobik organizmalarda oksijenin katıldığı birçok reaksiyonda oksijenin tek değerlikli indirgenmesiyle süperoksid anyonu meydana gelebilir. Glikojen oksidaz, ksantin oksidaz, NADPH oksidaz, NADH oksidaz, diamin oksidaz, urat oksidaz gibi enzimler bunlardan bazılarıdır.

Üzerinde en çok çalışılan enzim Ksantin oksidaz (XOD) aslında ksantin dehidrogenaz (XDH) olarak sentezlenmekte ve bu şekilde dokularda yaygın olarak bulunmaktadır. Bu enzim elektronlarını moleküler oksijene değil NAD'ye verir ve süperoksit anyon radikali oluşturmaz. Fakat XOD sülfidril oksidasyonu ya da sınırlı proteolizis ile dehidrogenaz formunda oksidaz formuna dönüşebilir. XOD moleküler oksijeni kullanarak H_2O_2 ve O_2^- oluşturmaktadır (132).

2.2.3.2. Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları

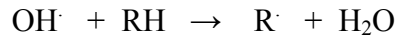
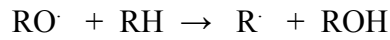
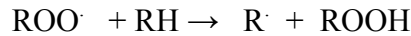
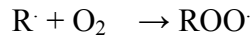
Serbest radikaller, eksojen nedenlerle de oluşabilir. Radyasyon, sigara dumanı, zehirli gazlar, bazı ilaçlar, kanserojen maddeler ve pestisitler en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynakları olarak bilinirler (133).

2.2.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

2.2.4.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri

Serbest radikallerin en önemli etkisi lipitler üzerine yaptığı etkidir ki bu lipit peroksidasyonu olarak adlandırılır (134-136). Lipit peroksidasyonu doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşmesi sonucu doymamış yağ asidindeki metilen grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Biyolojik sistemlerde bu radikalin süperoksit anyon radikali ile hidroksil radikali olduğu kabul edilmektedir. Süperoksit anyon radikali hidroksil radikale dönüşmektedir. Benzer şekilde hidrojen peroksidin de hidroksil radikale dönüştüğü bilinmektedir. Bu nedenle lipit peroksidasyonunu başlıca hidroksil radikali başlatmaktadır (134).

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. Oluşan bu yağ asidi radikali yeniden oksijen ile birleşir ve RH dan yeniden bir hidrojen atomunun ayrılmasını sağlar. Bu başlayan zincir reaksiyonu oluşan yeni radikallerin etkisiyle devamlı olarak artan bir hızda devam eder (134,135).



Bir çok olayda bu şekilde oluşan lipit peroksiti RO \cdot Ve OH \cdot verecek şekilde parçalanır ve bu oluşan radikaller hemen substrat ile reaksiyona girerek yeni zincir reaksiyonlarını başlatacak olan R \cdot radikallerini oluştururlar. Böylece oluşan bir radikal sürekli olarak yeni radikallerin oluşmasına neden olur (135).

Lipit peroksitleri hücre zarlarının önemli bir komponentidir ve Fe, Cu gibi geçiş metallere varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu nedenle Fe veya Cu tuzları lipit peroksidasyonunun hızını arttırmaları. Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve permabilitesini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intrasellüler sindirime neden olur. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanısıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (methionin, histin, stein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler (128, 135, 137).

2.2.4.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır.

1) Amino asitlerin modifikasyonu, 2) Proteinlerin fragmentasyonu, 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalardır (138).

Aromatik aminoasitlerde (fenilalanin, tirozin, triptofan) doymamış yapılar olduğundan oksidatif ataklara çok hassastırlar. Sülfürlü amino asitler olan sistein ve sistin de serbest radikal atağına hassas amino asitlerdir. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (139).

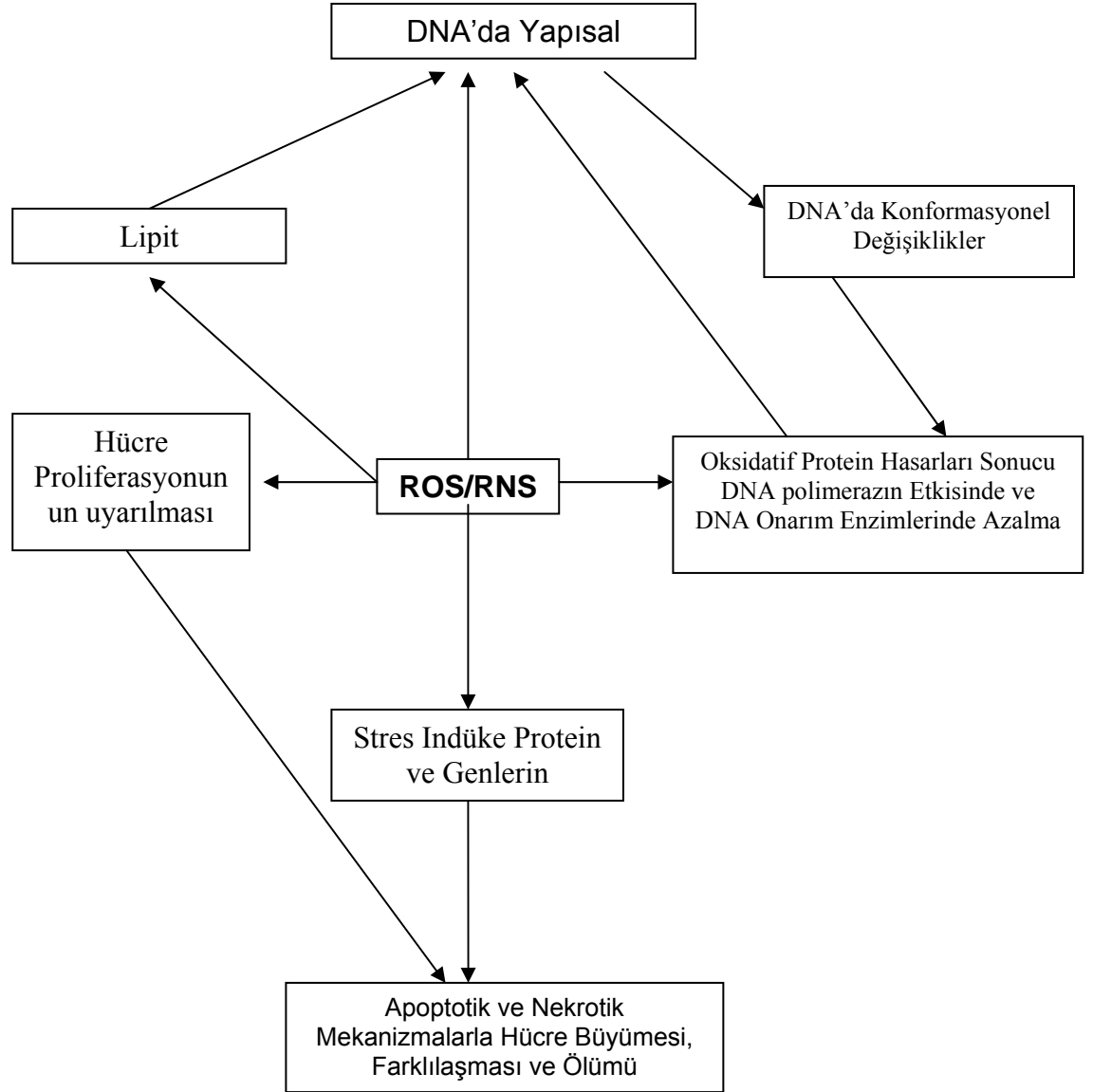
2.2.4.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar diabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik proseslerde önemli rol oynarlar (139).

Enflamatuvar eklem hastalıklarında synovial sıvıya geçen PML'lerden extrasellüler sıvıya salınan H₂O₂ ve O₂ buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronoik asidi parçalarlar (140). Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunur. Bununda oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur (140).

2.2.4.4. Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri

Serbest radikallerin, DNA atakları mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açmaktadır. Hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer.



Şekil 1. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS veRNS) vücuttaki etkileri

Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre disfonksiyonuna hatta ölümüne yol açar. Bu nedenle DNA kolay zarar görebilen bir moleküldür.

ROS ve RNS ile DNA hasarlarının çok az bir kısmı doğal olarak meydana gelmektedir (141). DNA hasarlarının oluşumunda yer alan endojen reaksiyonlar oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonlarıdır. Nitrik oksid veya nitrojen dioksit (NO_2), peroksinitrit (ONOO^-), dinitrojen trioksit (N_2O_3) ve nitrik asit (HNO_3) gibi reaktif ürünleri, nitrozasyon ve deaminasyon reaksiyonları ile mutajenik aktivite gösterirler. Farklı ROS farklı yollardan DNA hasarlarına neden olurlar (142,143). Örneğin O_2^- ve H_2O_2 hiçbir zaman bazlarla reaksiyona girmezken OH radikali DNA'daki dört bazdan herhangi birine bağlanarak farklı reaktif ürünlerin oluşmasına yol açmaktadır (144). Singlet oksijen ise guanine spesifik bağlanarak hasar oluşturur (145,146).

Hidroksil radikali pürin bazları ile C4, C5 ve C8 pozisyonlarından reaksiyona girerek sırasıyla C4-OH-, C5-OH-, ve C8-OH- pürin radikallerini oluşturmaktadır (147). C4-OH- ve C5-OH-pürin radikalleri dehidrasyona uğrayarak okside pürin radikallerini oluştururlar. C8-OH-pürin radikallerinin bir elektronlarının oksidasyonu ve bir elektronlarının redüksiyonu ile sırasıyla 8-hidroksipürinler (7,8-dihidroksi-8-oxo-pürinler) ve formamidopirimidinler oluşur (146). Şekil-2'de 8-hidroksiguanin (7,8-dihidroksi-8-oxoguanin:8-OH-Gua) ve 2,6-diamino-4-hidroksi-5-formamidopirimidin (FapyGua) oluşum mekanizmaları görülmektedir. Her ikisi de hem oksijenli hem de oksijensiz ortamlarda meydana gelebilmektedir. İndirgeyici ajanlar formamidopirimidinlerin oluşumunu artırırken 8-OH-pirimidinlerin oluşması için oksijenli ortam uygun görülmektedir. 8-OH-guanin çok yaygın olarak meydana gelen bir baz hasar ürünü olduğundan oksidatif DNA hasarlarının ölçülmesinde hasar indeksi olarak ölçülmektedir. Çoğu zaman 8-hidroksideksiguanozin (8-OH-dGua) nükleoziti şeklinde ölçülmektedir (148).

Timinin alil radikalının oksidasyonu ile 5-hidroksimetilurasil ve 5-furmilurasil oluşmaktadır. Dehidrasyon ve deaminasyon reaksiyonlarına yalnızca sitozin katılabilmektedir. Böylece sitozin; glikol dehidrasyonla urasil, glikol deaminasyon ile 5-

hidroksi urasil (5-OH-Ura), dehidrasyon ve deaminasyon ile de 5-hidroksisitozini (5-OH-Cyt) vermektedir (106,107).

Hidroksil radikali fraksiyonunun DNA'daki şeker grubu ile etkileşmesi, beş karbon atomunun herhangi birinden bir H atomunun çıkarılmasıyla olmaktadır (133). Şeker radikalleri birçok farklı reaksiyonla meydana gelmektedir. Oksijensiz sistemlerde C4' merkezli radikaller parçalanmaya uğrarlar ve DNA zincirleri kırılarak sağlam baz ve değişikliğe uğramış şeker serbest kalır. C1 merkezli radikallerin oksidasyonu ile şeker laktonu oluşumu ve sağlam bazın salınımı gerçekleşir. Oksijen yokluğunda, baz radikalleri kendilerine komşu olan şeker grubundan H atomu alarak şeker radikallerini oluştururlar ve sonuçta zincir kırılmalarına neden olurlar. Oksijenli sistemlerde karbon merkezli şeker radikale moleküler oksijenin eklenmesi sonucu peroksil radikalleri oluşmaktadır. Şeker peroksil radikallerinin en karakteristik özelliği karbon-karbon bağını kırarak alkali bölge oluşturmalarıdır. C5' merkezli peroksil radikali oksil radikale dönüştürülerek parçalanma ile DNA zincirinin kırılmasına, sağlam bazın ve değişmiş şekerin serbest kalmasına yol açmaktadır (149). DNA'daki değişikliğe uğramış şeker grupları DNA zincirinden salınabilir ya da fosfat bağlarıyla DNA'ya bağlı kalabilir.

Baz ve şeker radikallerinin reaksiyonları; değişik modifiye baz ve şekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlarını meydana getirirler. Oksidatif DNA hasarları da denilen bu tip hasarlar mutagezise, kanserogeneze ve yaşlanmaya yol açmaktadır (150).

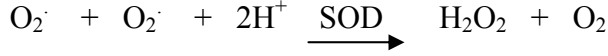
2.3. Antoksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemi” adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşılmaktadır savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadır ve savunma sisteminde öncelikle enzim sistemi etkili olmaktadır (151).

2.3.1. Enzimatik Antioksidanlar

2.3.1.1. Süperoksit Dismutaz (E.C.1.15.1.1)

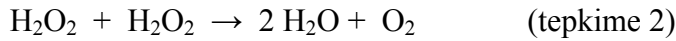
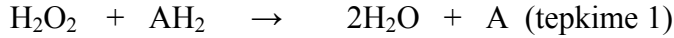
SOD süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunu katalizler.



SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır. SOD ile O_2^- 'nin dismutasyonu ile H_2O_2 çıkarılması hücre için biyolojik avantaj sağlar. Hücreden H_2O_2 çıkarılması için SOD; katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile birlikte çalışır (152,153).

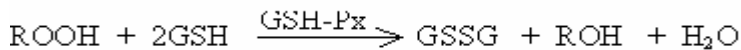
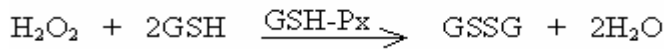
2.3.1.2. Katalaz (E.C. 1.11.1.16)

Katalaz yapısında hem grubu içerdiğinden bir hemoprotein olarak kabul edilmiştir (154). Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır (155). H_2O_2 oluşum hızının düşük olduğu durumlarda peroksidatif tepkimeyle (tepkime 1) veya H_2O_2 oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle (tepkime 2) hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır.

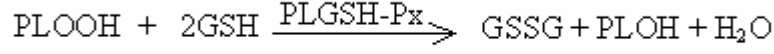
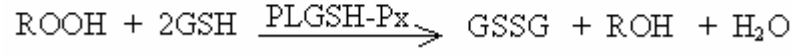


2.3.1.3. Glutatyon Peroksidaz (E.C 1.11.1.9)

Glutatyon peroksidaz, hidrojenperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Tetramerik ve 4 selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. Birbirine kenetli enzim sistemi GSH-Px ve GSH-Rd glutatyon harcayarak H_2O_2 'nin redüksiyonunu katalizler (154).

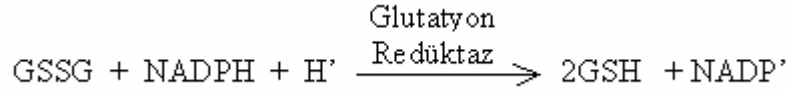


Fosfolipid hidroperoksid glutatyon peroksidaz da (PLGSH-Px) molekül ağırlığı 20.000 dalton olan, monomerik selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. Membran fosfolipid hidroperoksidlerini, alkollere indirger.



Membrana bağılı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersiz olduğu zaman PLGSH-Px membranın peroksidasyona karşı korunmasını sağlar.

Hidroperoksidlerin redükte olması ile meydana gelen GSSG, glutatyon redüktazın katalizlediği reaksiyon ile tekrar GSH'a dönüşür.



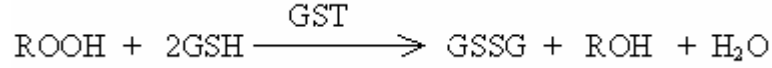
GSH-Px'in, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller.

Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar.

2.3.1.4. Glutation-S-Transferazlar (E.C.2.5.1.18)

GST'lar antioksidan aktivitelerine ilave olarak çok önemli başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahiptirler. Son zamanlara kadar GST'lar katalizledikleri reaksiyona göre sınıflandırılmaktaydılar. (aril transferaz, alkil transferaz, epoksit transferaz, aralkil transferaz ve alken transferaz gibi). Daha sonra yapılan çalışmalar bu enzimlerin söz konusu reaksiyonların herhangi birine özgül olmadığını, iç içe geçmiş substrat özgülüğüne sahip olduğunu ortaya koymuş ve bunlar 'glutatyon-S-transferaz' lar adı altında toplanmıştır. Günümüzde ise türe bağımsız bir sınıflama yapıldığında GST'lar geleneksel olarak üç sitozolik bir de mikrozomal olmak üzere dört ana gruba ayrılırlar.

Başta araşidonik asid ve lineolat hidroperoksidleri olmak üzere lipid peroksidlerine karşı GST'lar Se-bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir defans mekanizması oluştururlar.

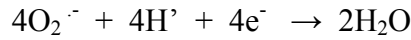


Homodimerik veya heterodimerik enzimler olan GST'lerin, araştırılan tüm canlı türlerinde bulunması bunların hayati öneminin göstergesidir. Bu enzimler katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahiptirler. Hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri vardır. Katalitik olarak; yabancı maddeleri glutatyon (GSH)'daki sisteine ait -SH grubu ile bağlayarak onların elektrofilik bölgelerini nötralize ederler ve ürünün daha fazla suda çözünür hale gelmesini sağlarlar. Oluşan bu GSH konjugatları böylece organizmadan atılabilir veya daha ileri metabolize olurlar. Bu yol, GST'lerin kanserojen, mutajen ve diğer zararlı kimyasalların hücre içi detoksifikasyonunda rolleri olduğunu gösterir.

Metabolize edilmeyen lipofilik-hidrofobik pek çok bileşiği bağlamaları ise bu enzimler için depo ve taşıma rolü üstlendiğini gösterir. Birçok pigment (bilirubin, hematin, bromsülfattalein, indosiyanın gren gibi), kolik asitler, steroid hormonlar, polisilik aromatik hidrokarbonlar bu proteinler tarafından bağlanıp taşınabilmektedirler.

2.3.1.5. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksidi detoksifiye eden enzimdir.



Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyon olup bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır. Ancak, süperoksit üretimi çoğu zaman bu enzimin kapasitesini aşar. Bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin zararlı etkilerine engel olurlar.

2.3.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

2.3.2.1. Askorbik Asit

C vitamini, Suda çözünme özelliği gösterir; ancak lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur.

C vitamini, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. E vitamininin rejenerasyonunda görev alarak tokoferoksil radikalının α -tokoferole

indirgenmesini sağlar. Böylece E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu etkili bir şekilde engellemiş olur.

C Vitamini, fagositoz için de gereklidir. Bu vitaminin kemotaktik cevabı artırdığı görülmüş; oksidatif patlama sırasında çevreye yayılan reaktif bakterisidal moleküllerin antibakterisidal etkisini sağlayan intrasellüler konsantrasyonlarında bir azalma yapmadan, oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini önlediği gözlemlenmiştir.

C Vitamini, antioksidan etkileri yanında organizmada fenton reaksiyonunda ferri demiri ferro demire indirgeyerek hidrojen peroksitle etkileşmeye uygun olan süperoksit radikalının üretimine neden olur.

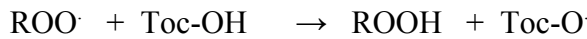
Bu etkisi sebebiyle askorbik asit aynı zamanda pro-oksidan olarak kabul edilmektedir; fakat bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü daha yüksek konsantrasyonlarda ise güçlü bir antioksidan olarak etki gösterir (155).

2.3.2.2. β-Karoten (Vitamin A ön maddesi)

β-karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyonuna girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu önler (153,154).

2.3.2.3. Vitamin E (α -Tokoferol)

α-Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır. Mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membran fosfolipitlerinin α-tokoferole karşı çok yüksek affinitesi vardır. Tokoferoller fenolik bir hidrojeni peroksidasyona uğramış bir doymamış yağ asidindeki serbest peroksit radikaline aktarırlar (127). Bunun sonucunda serbest radikal zincir reaksiyonları kırılır.



Oluşan serbest α -tokoferol radikali bundan sonra yeni bir serbest peroksit radikaliyle reaksiyona girer. Böylece α -tokoferol kolay rezersibl oksidasyona uğramaz. Kroman halkası ve yan zincir şeklindeki serbest olmayan radikal ürününe okside olur. Bu oksidasyon ürünü ikinci konumundaki hidroksil grubu üzerinden glukuronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yoluyla atılır (155).

Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir. Bundan dolayı en yüksek oksijen kısmi basınçlarına maruz kalan lipid yapılarında örneğin eritrosit ve solunum sistemi membranlarında etkileri belirgindir (156,157).

2.3.2.4. Polifenoller

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır, çünkü bu bileşiklerden oluşan radikaller, rezonans kararlılığına sahiptir, bu nedenle diğer radikallere göre etkin olmayan radikallerdir.

2.3.2.5. Transferin ve Laktoferrin

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır.

2.3.2.6. Seruloplazmin

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmını akut faz proteini olan seruloplazminden kaynaklanır. Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın Fe(II)'yi Fe(III)'e oksitler. Seruloplazmin demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer.

2.3.2.7. Albümin

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Yüksek konsantrasyonlarda (40-60 mg/ml) bulunur. Albumine bağlı bakır, Fenton reaksiyonuna katılabilir fakat albumin yüzeyinde oluşacak olan OH radikali albumin tarafından temizlenir ve radikalın serbest solüsyona kaçmasına izin vermez. Bu biyolojik olarak önemli olmayan, albumine ait bir reaksiyon örneğidir. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'i hızlı bir şekilde temizler.

2.3.2.8. Ürik Asit

Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipit peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir.

2.3.2.9. Bilirubin

Hem katabolizması ile meydana gelen ve albumine bağlı olarak taşınan bir safra pigmentidir. Yağ asitlerini peroksidasyona karşı kuruma görevine sahiptir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında rutin olarak kullanılan cihazlardan yararlanılmıştır.

- 1- Santrifüj (Hettich Universal 30 RF)
- 2- Spektroflorometre (Shimadzu RF-1501 MODEL, Japon)
- 3- Derin dondurucu (New Brunswick Scientifici, C54285 model)
- 4- Hassas terazi (Sartorius marka 0,0001 g'a duyarlı)
- 5- Dijital pH-metre (Hanna, pH 211 model Japon)
- 6- Otomatik biyokimya analizörü (Aeroset, USA)
- 7- Hormon cihazı (Roche E-170, Alman)

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- 1- Sodyum klorür (Merck)
- 2- Trizma base (Sigma)
- 3- Trizma HCl (Sigma)
- 4- Hidroklorik asit (Merck)
- 5- o-Dianisidine (Sigma)

- 6- Ferroz amonyum sülfat
- 7- Hidrojen peroksit (Merck)
- 8- Sülfürük asit (Merck)
- 9- Gliserol (Merck)
- 10- Xylenol orange (Sigma)

3.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Hasta Grubu: Bu çalışmamızda hastanemizde ayakta tedavi gören ve anamnezinde BPH dışında herhangi bir şikayeti olmayan, fizik muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmayan, klinik ve laboratuvar tetkiklerinde lokal veya sistemik hastalık tespit edilmeyen, alkol ve sigara kullanmayan, herhangi bir kanser risk faktörü taşımayan 74 erkek, hasta grubu olarak seçildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 54 ± 11 idi.

Kontrol Grubu: Kontrol grubu olarak yine hastanemize başvuran ve öyküsünde herhangi bir şikayeti olmayan, fizik muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmayan, klinik ve laboratuvar tetkiklerinde lokal veya sistemik hastalık tespit edilmeyen, alkol ve sigara kullanmayan, herhangi bir kanser risk faktörü taşımayan sağlıklı erkek olan toplam 62 kişi randomize olarak seçildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 55 ± 14 idi.

3.4. Örneklerin Hazırlanması

Kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben antekubital venden alındı. Kanlar jelli biyokimya tüplerine aktarılarak 3000 rpm'de beş dakika santifüj edilerek serumlar ayrıldı. Ayrılan serumlar TAK, TOS, t-PSA ve f-PSA çalışılmak üzere $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

3.5. Total Prostat Spesifik Antijen (t-PSA)

Roche E-170 diagnostik hormon cihazında elektro kemilüminessans metod ile çalışıldı.

3.6. Serbest Prostat Spesifik Antijen (f-PSA)

Roche E-170 diagnostik hormon cihazında elektro kemilüminessans metod ile çalışıldı.

3.7. Total Antioksidan Kapasite (TAK)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur.

Prensip

Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (158).

3.8. Total Oksidant Seviye (TOS)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir.

Prensip

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (159).

3.9. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total Oksidant Seviye (TOS) / Total Antioksidan Kapasite (TAK) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (160).

3.10. Yapılan İstatistiksel Analizler

Ticari bir program olan SPSS 11.0 kullanılarak gerekli istatistiksel analizler yapıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. Gruplar arası farkı değerlendirmek için student t-test kullanıldı. Parametreler arası ilişkileri değerlendirmek için ise korelasyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Demografik ve karakteristik bilgiler Tablo 3'te verilmektedir. Tablo 3'te hasta ve kontrol gruplarında yaş, uzunluk, ağırlık ve BMI değerlerinin benzer olduğunu görmekteyiz.

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarında fiziksel değerlerin karşılaştırılması

	Kontrol (n=62) Ortalama ± S.D.	Hasta (n=74) Ortalama ± S.D.	P
Cinsiyet (E)	62	74	>0,05
Yaş (yıl)	55 ± 14	54 ± 11.12	>0,05
Uzunluk (cm)	167 ± 17	169 ± 14	>0,05
Ağırlık (kg)	63,7 ± 11,4	70,4 ± 9,3	>0,05
BMI (kg/m ²)	24,3 ± 4,4	23 ± 5,1	>0,05

Tablo 4'te kontrol ve hasta gruplarının t-PSA, f-PSA, TAK ve TOS seviyeleri gösterilmektedir. Tablo 4'de de görüldüğü gibi hasta t-PSA, f-PSA seviyelerinin kontrol grubundan yüksek olduğu (sırasıyla; ($p= 0,001$, $p= 0,001$)) TAK, TOS ve OSİ seviyeleride ise kontrol grubuna göre anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir (sırasıyla; ($p> 0,05$, $p> 0,05$, $p> 0,05$)).

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarında t-PSA, f-PSA, TAK, TOS ve OSİ parametrelerinin karşılaştırılması

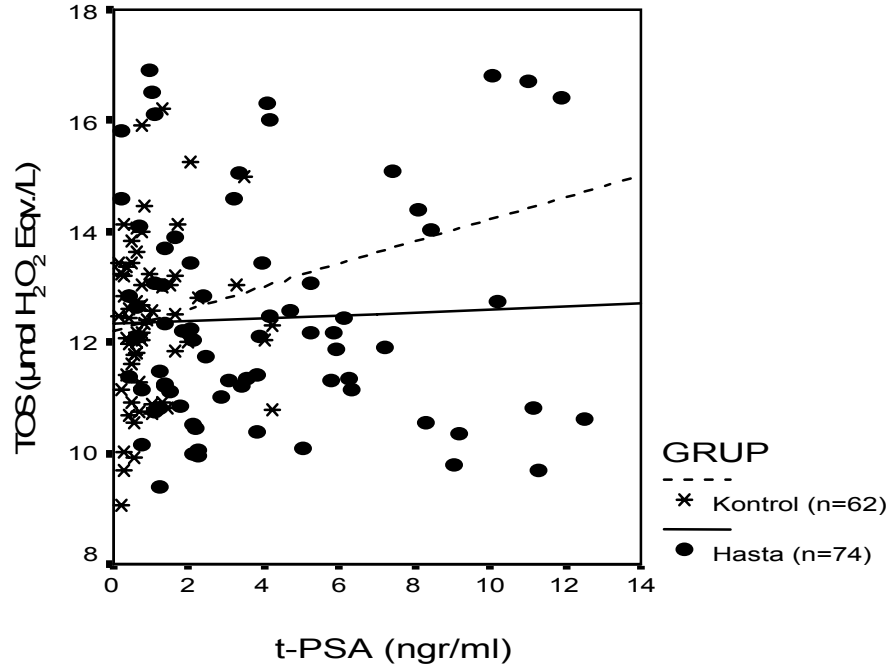
Parametreler	Kontrol (n=62) Ortalama ± SD	Hasta (n=74) Ortalama ± SD	P
t-PSA (ngr/ml)	1,02 ± 0,98	3,90 ± 3,31	0,001
f-PSA (ngr/ml)	0,29 ± 0,25	1,13 ± 1,10	0,001
TAK (mmol Trolox Eqv./L)	1,68 ± 0,19	1,70 ± 0,32	0,74
TOS (µmol / L)	12,40 ± 1,14	12,48 ± 1,98	0,96
OSİ (AU)	7,48 ± 1,33	7,57 ± 1,91	0,76

Tablo 5’te t-PSA, f-PSA, TAK, TOS ve OSİ seviyelerinin birbirleriyle ilişkileri gösterildi. Tablo 5’te de görüldüğü gibi t-PSA ile f-PSA arasında anlamlı pozitif bir ilişki gözlenirken ($r=0,818$, $p=0,001$) diğer parametrelerin birbirleriyle anlamlı bir ilişkileri gözlenmemektedir.

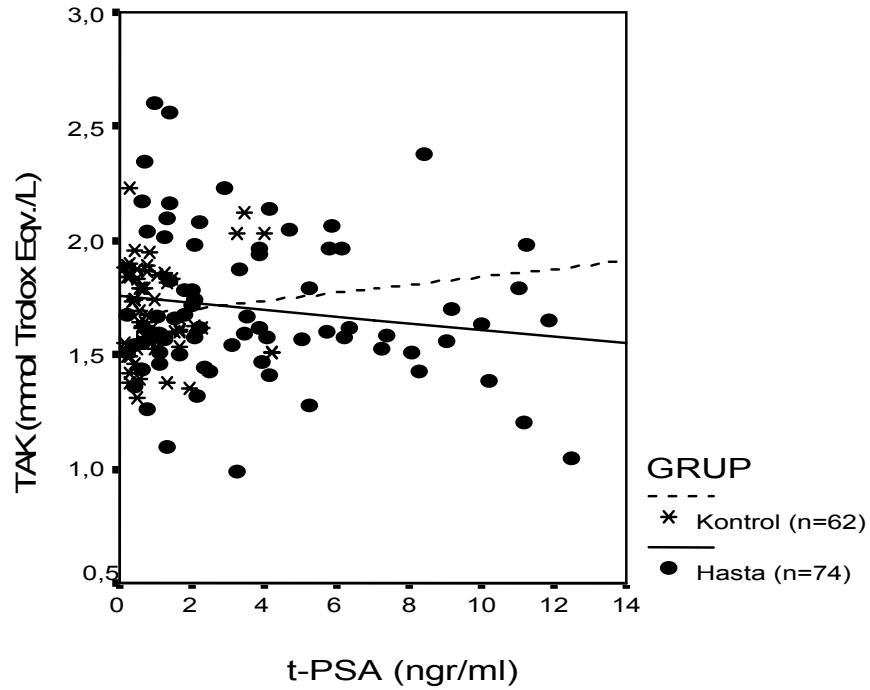
Tablo 5. t-PSA, f-PSA, TAK, TOS ve OSİ parametreleri arasındaki ilişki düzeyleri

		f-PSA (ngr/ml)	TAK (mmol trolox Eqv./L)	TOS (μ mol H ₂ O ₂ Eqv./L)	OSİ (AU)
t-PSA (ngr/ml)	<i>r</i>	0,818	-0,152	0,044	0,136
	<i>p</i>	0,001	0,197	0,712	0,248
f-PSA (ngr/ml)	<i>r</i>		-0,114	0,021	0,108
	<i>p</i>		0,335	0,858	0,361
TAK (mmol Trolox Eqv./L)	<i>r</i>			0,065	-0,723
	<i>p</i>			0,582	0,001
TOS (μ mol H ₂ O ₂ Eqv./L)	<i>r</i>				0,603
	<i>p</i>				0,001

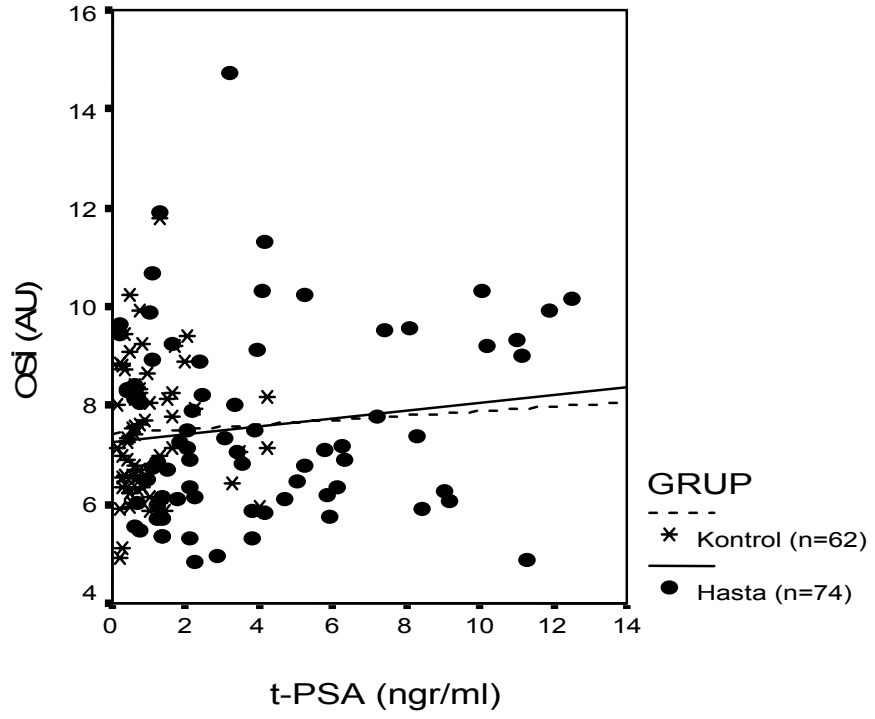
Aşağıda Şekil 2-7’de t-PSA ve f-PSA ile TOS TAK ve OSİ seviyeleri arasındaki ilişkilerin bireysel bazda dağılımları gösterilmektedir. Şekil 7-11’de ise kontrol ve hasta gruplarında t-PSA, f-PSA, TOS, TAK ve OSİ seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları gösterilmektedir.



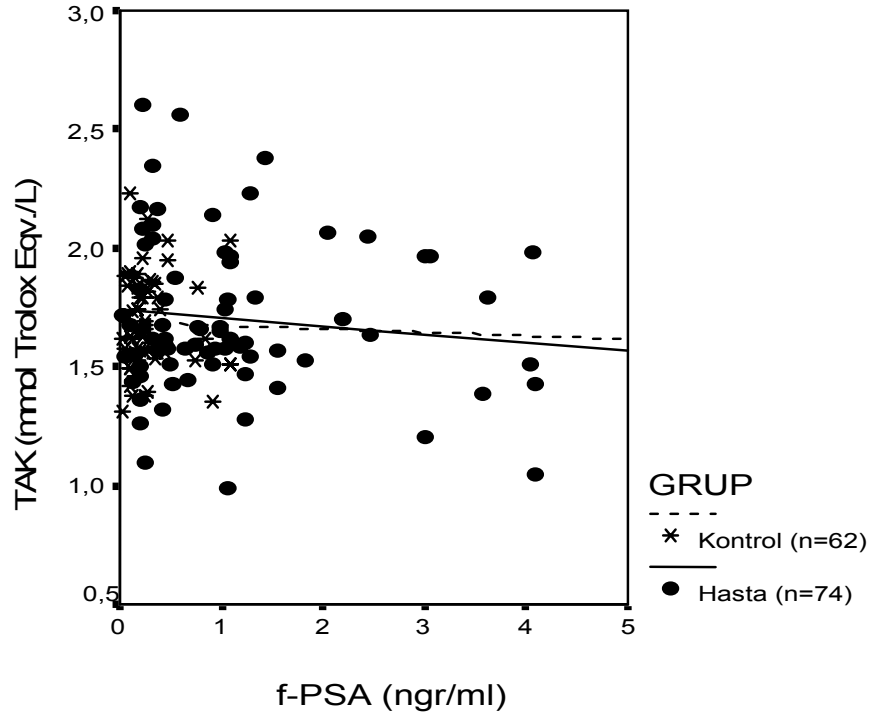
Şekil 2. t-PSA ile TOS seviyeleri arasındaki ilişkinin dağılımı



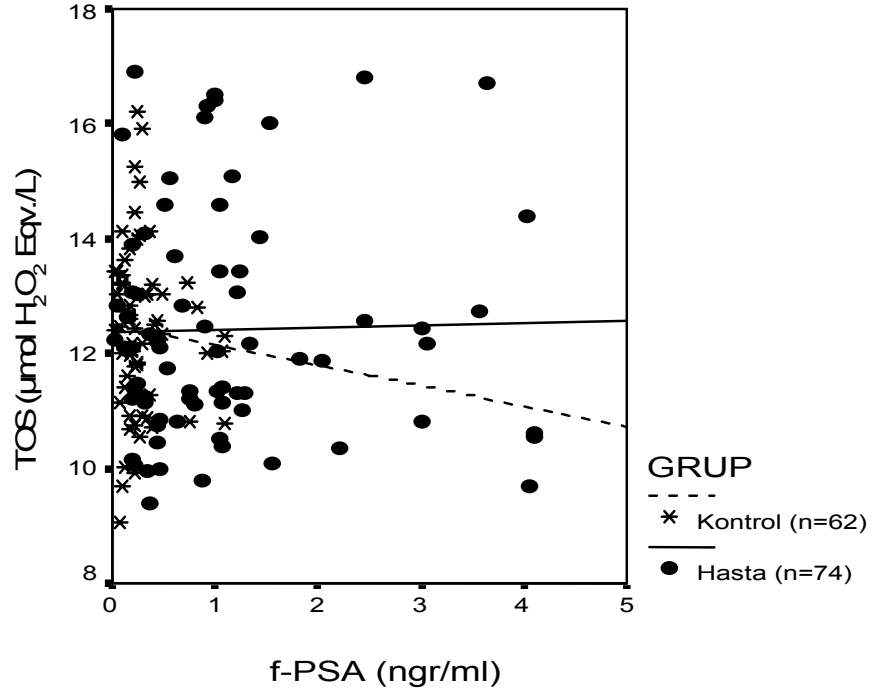
Şekil 3. t-PSA ile TAK seviyeleri arasındaki ilişkinin dağılımı



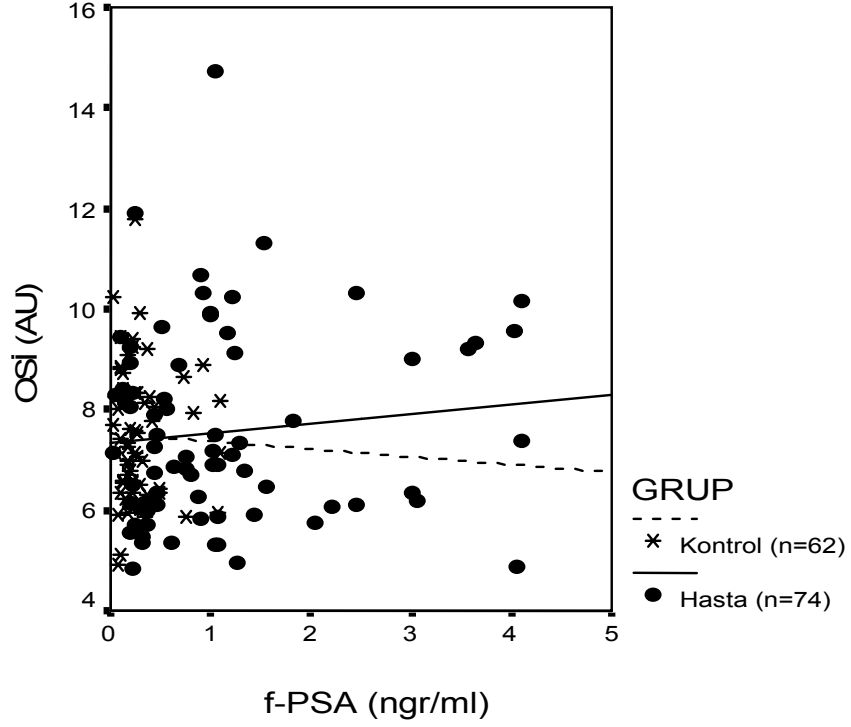
Şekil 4. t-PSA ile OSİ seviyeleri arasındaki ilişkinin dağılımı



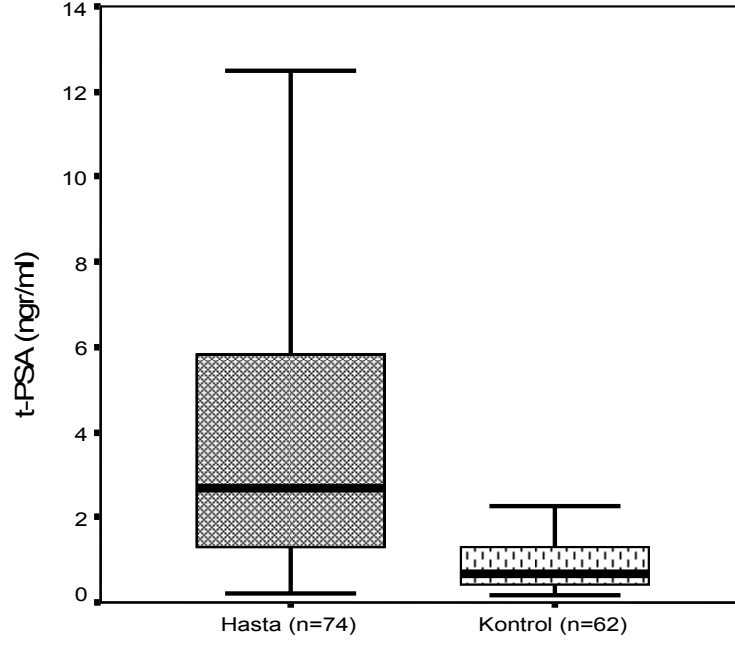
Şekil 5. f-PSA ile TAK seviyeleri arasındaki ilişkinin dağılımı



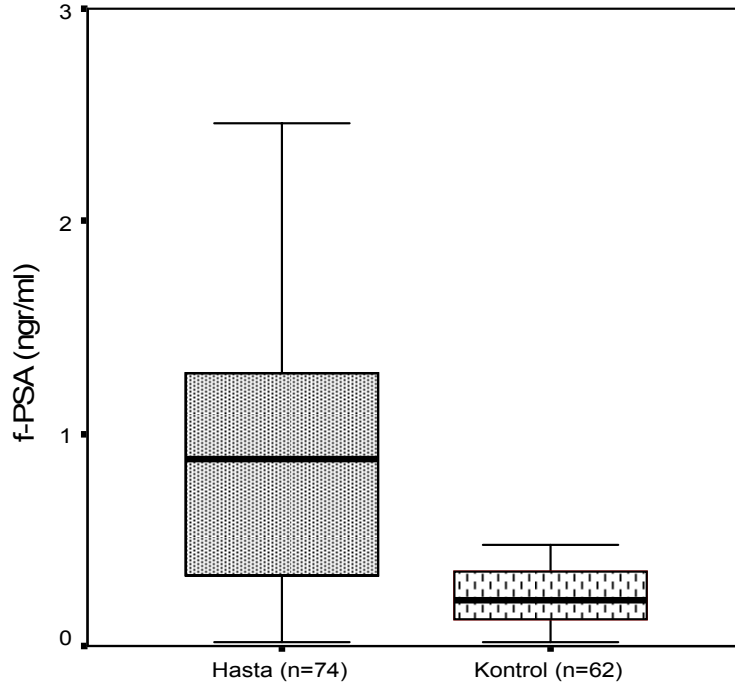
Şekil 6. f-PSA ile TOS seviyeleri arasındaki ilişkinin dağılımı



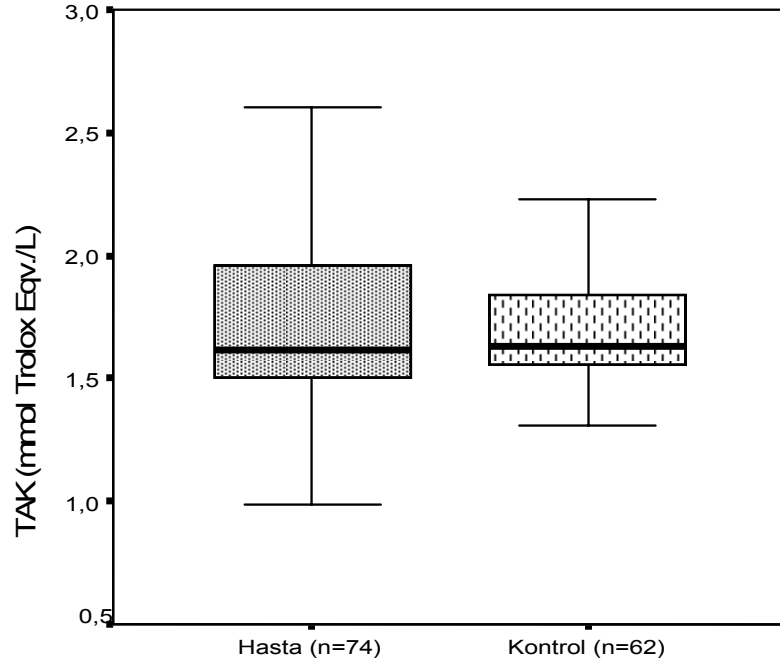
Şekil 7. f-PSA ile OSİ seviyeleri arasındaki ilişkinin dağılımı



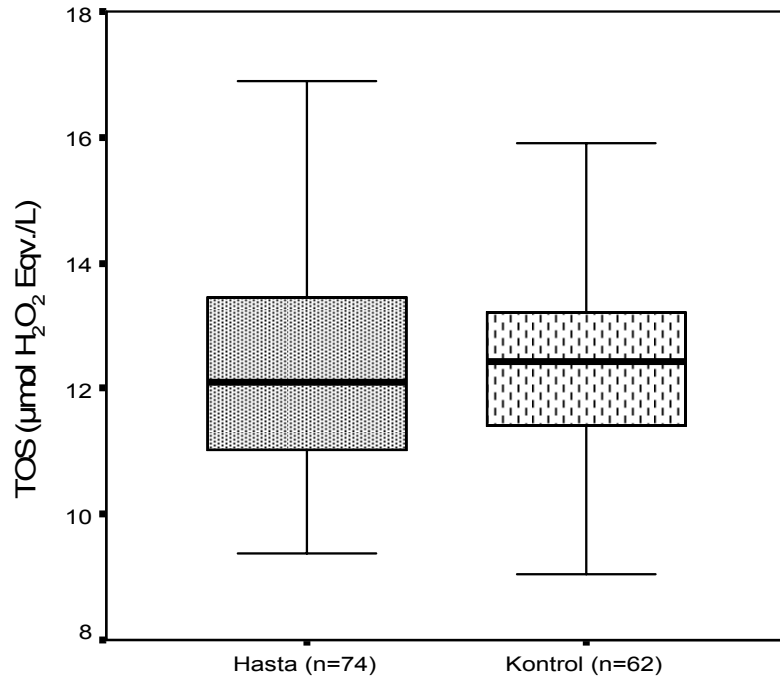
Şekil 8. Hasta ve kontrol gruplarında t-PSA seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları



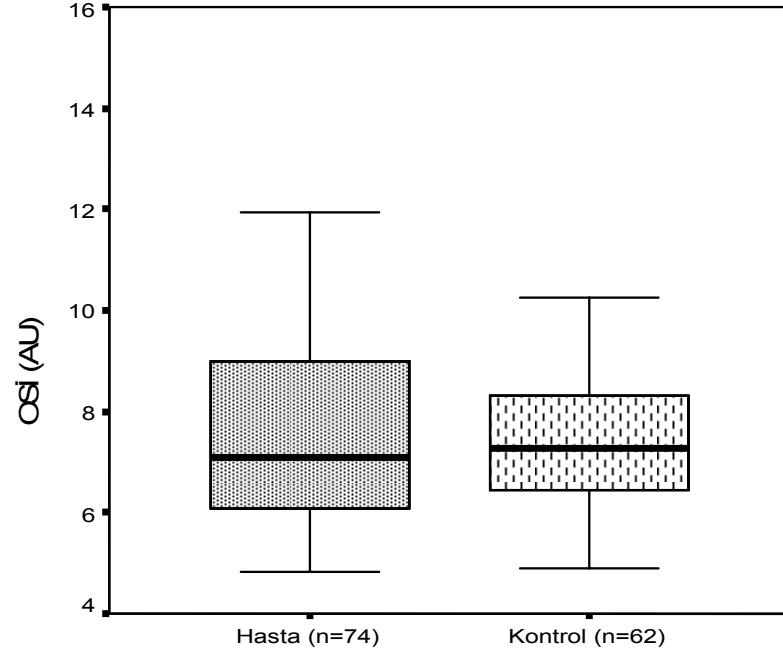
Şekil 9. Hasta ve kontrol gruplarında f-PSA seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları



Şekil 10. Hasta ve kontrol gruplarında TAK seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları



Şekil 11. Hasta ve kontrol gruplarında TOS seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları



Şekil 12. Hasta ve kontrol gruplarında OSI seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Çeşitli klinik, epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar, serbest radikallerin başta kanser olmak üzere birçok hastalıkla ilişkisinin olduğunu göstermektedir. (161-164)

Aerobik organizmalarda çeşitli enzimatik ve enzimatik olmayan biyolojik reaksiyonlarla meydana getirilen oksijen serbest radikalleri DNA'nın yanı sıra lipid, protein ve karbonhidrat gibi çeşitli makromoleküllerle reaksiyona girer. Fenn ve arkadaşlarının ortaya attığı hipoteze göre oksijenin mutajenitesi serbest radikal üretiminin artışından kaynaklanan kromozomal hasara bağlıdır (164). Serbest radikallerin mutajenik kapasitesinin son derece reaktif ve toksik bir radikal olan hidroksil radikaline bağlı olduğu düşünülmektedir. Günümüzde, artık OH[·] radikalleri ile DNA arasındaki ilişkinin varlığı yaygın olarak kabul edilmektedir. OH[·] radikali Fe⁺⁺/Cu⁺ gibi metalik iyonların varlığında O₂⁻ ve H₂O₂ arasındaki reaksiyon sırasında oluşur (örn; H₂O₂ + O₂⁻ Fe⁺² OH⁻ + OH⁻ [Haber-Weiss]). DNA'da G-C bölgeleri oksidatif hasarın ana hedeflerinden biridir. DNA molekülünün bu G-C bölgelerinde Cu iyonlarının bulunduğu inanılmaktadır ve bu bölgeler p53 tümör baskılayıcı gende ve kanserin gelişimine neden olan onkogenlere dönüştürülen, diğer hücre genlerinde nokta mutasyonlarının meydana geldiği yerlerdir. Artmış serbest oksijen radikalleri oksidatif stres oluşturmakta ve buna bağlı olarak hücre proliferasyonda çeşitli seviyelerde hasarlar meydana gelmektedir. Bu hasarların tetikleyici ya da kümülatif etkileri ile de kanser gibi çok ciddi hastalıklara zemin oluşmaktadır (165).

Benign prostat hiperplazisi (BPH) prostat bezinin submukozal bezlerinin hiperplazisi neticesinde üretrada daralma ve idrar akımında azalmaya neden olan ve erkeklerde yaşlanma olgusunun bir neticesi olarak ortaya çıkan bir hastalıktır. Histolojik olarak BPH prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. 40 yaş civarında bu oran %10 iken, 60–69 yaş arası %50'ye ve 80 yaş üzerinde % 90'a ulaşmaktadır (1). Prostat epitel hücreleri içerisinde 5 α -redüktaz enzimi ile testosterondan üretilen dihidrotestosteron (DHT) nükleer reseptörlere bağlanarak DNA sentezinin artmasına ve hücre büyümesine yol açmaktadırlar. 5 α -redüktaz enzim eksikliğinde de BPH gelişmemesi ve androjen ortamdan kalktığından prostatta atrofi oluşması androjenik etkinin etyolojide önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir. Serum serbest testosteron, 17 α -estradiyol ve estriyol

düzeylerinin büyük prostatlarda daha yüksek oldukları gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda kastre edilmiş köpeklerde DHT ve 17 α -estradiol birlikte verildiğinde prostatta hiperplaziye yol açtıkları saptanmıştır. Bu sinerjistik etkinin östrojenin androjen reseptörlerinin sayısını arttırması sonucunda oluştuğu bilinmektedir. Ayrıca östrojen DHT yapımında da net artışa neden olmaktadır. Ayrıca gerek östrojen reseptörlerinin gerekse de 5 α -redüktaz enziminin stromada bulunması, DHT oluşumunun ve etkisinin östrojenik kontrol altında olduğunu düşündürmektedir. Prolaktinin farelerde prostat büyümesine yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca BPH hastalarında prolaktin seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Doku kültürlerinde androjenlerin ancak stromal elemanların varlığında epitelyal hücrelerde büyümeye yol açması stroma-epitel ilişkisini desteklemektedir. Doku kültürlerinde keratinosit büyüme (growth) faktörü (KGF) , epidermal büyüme faktörü (EGF) vb. çeşitli peptit büyüme faktörlerinin epitelyal hücre profilerasyonuna yol açtıkları gösterilmiştir. Bunların BPH' de ekspresyonlarının da arttığı bilinmektedir. Genetik faaliyetleri düzenleyen proto-onkogenlerin BPH oluşumunda nihayi hedef rolünü oynadıkları düşünülmektedir. Androjenlerin ve östrojenlerin çeşitli onkogenlerin ekspresyonunu arttırdıkları saptanmıştır. Sonuç olarak tüm bu tezleri kapsayacak şekilde ; BPH'nın , ilerleyen yaşla birlikte oluşan hormonal değişikliklerle birlikte androjenlerin anahtar rol oynadığı karşılıklı bir etkileşim ağı sonucunda peptit hormonlar ve proto-onkogenler aracılığı ile stromadaki embriyonik büyüme potansiyelinin reaktivasyonu neticesinde oluştuğu söylenebilir (166)

BPH ölümcül bir hastalık olmaktan çok yaşam kalitesini bozan ve kişinin sosyal yaşantısını etkileyen bir hastalıktır. Bu düşünceden yola çıkılarak BPH hastalarda serbest radikallerin önemini açıklamak için bir çok çalışma yapılmıştır.

Srivastava ve arkadaşının yaptığı çalışmada BPH hastalarda oksidatif stres göstergesi olarak malon dialdehit seviyeleri ölçülüp yüksek bulunmuştur. Antioksidan seviyeyi göstermek için ise glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz seviyeleri ölçülmüş ve düşük olduğu tespit edilmiştir. Bundan yola çıkılarak BPH hastalarında oksidatif stres imbalansının oksidanlar lehine kaydığını iddia etmektedirler (167).

Aydın ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BPH hastalarında Antioksidan seviyeyi göstermek için Süperoksit Dismutaz, Katalaz ve Glutasyon Peroksidaz, oksidatif seviyeyi göstermek için ise Malon dialdehit çalışılmış. Çalışmada oksidatif stres göstergesinin yüksek antioksidan göstergesinin ise düşük olduğunu bulmuşlar. Bunlarda oksidatif stres imbalansının oksidanlar lehine kaydığını iddia etmişler (168).

Olinski ve arkadaşları daha ileri bir çalışma yaparak BPH hastalarında prostat bezinde DNA hasarı, katalaz ve süperoksit dismutaz bakmışlar. Süperoksit dismutaz ve katalaz seviyelerinin kontrol grubuna göre oldukça düşük DNA hasarının ise çok yüksek olduğunu söylemektedirler. DNA hasarı sonucunda BPH hastalarında kanser oluşumunun muhtemel olduğunu ileri sürmektedirler (169).

Yapılan diğer bir çalışmada BPH hastaların plazmalarında oksidasyonu ölçmek için lipit peroksidasyonu, antioksidan seviyeyi belirlemek için ise total süfhidril, süperoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz ve katalaz çalışılmıştır. Diğer üç çalışmanın aksine bu çalışmada oksidan ve antioksidan seviyelerinde bir fark olmadığını bulmuşlar. Dolayısıyla antioksidan balansta bir değişiklik olmadığını iddia etmektedirler (170).

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stress ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan dolaşımı çok önemlidir. Çünkü kan, antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınımını ve dağıtımını gerçekleştirir.

Total antioksidan duruma en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albumin, ürik asit ve ascorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun % 85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, glutation-s-transferazlar, flavinoidler, α -tokoferol ve β -karoten gibi antioksidan durumun komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve ascorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek, glutasyonun ascorbatı, ascorbatında tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması

verilebilir. Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir bu yüzden kanın antioksidatif durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır.

BPH hastalarında yapılan bu çalışmalardaki çelişkiyi bir nebze olsa açığa kavuşturmak için Erel tarafından geliştirilen ve günümüzde en popüler metotlar olarak kabul edilen yöntemlerle total antioksidan ve total oksidan kapasite çalışıldı (159,160).

Total Antioksidan yöntemle serumda bulunan total –SH, vitamin C, ürik asit, vitamin E, Bilirubin ve diğer birçok antioksidan hassas bir şekilde ölçüldü. BPH hastalarında serum total antioksidan seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Çok kısa yaşam süreli ancak yapılarında ki dengesizlik nedeniyle oldukça reaktif yapılı olan serbest radikaller, ortaklanmamış elektronu çiftleyebilmek için tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir.

Canlıların yaşaması için mutlak gerekli olan oksijen hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan geçerek su haline dönüşmektedir. Bu sırada hücre kendisi için gerekli olan enerjiyi sağlamaktadır. Fakat bu süreçte oksijenin % 1-3'ü tam olarak suya dönüşmez, süperoksit anyonu ve hidroksil radikali oluşur. Oksijen radikalleri, oksijen molekülüne tek sayıda elektron aktarılan basamaklarla seyreden indirgeme reaksiyonlarında fazla miktarda açığa çıkabilirler. Ayrıca organizmada oksijen türevi dışında karbon ve kükürt merkezli radikaller de oluşmaktadır (118).

Plazmada bulunan hidroksil, hidrojen peroksit, singlet oksijen, lipid hidroperoksit, superoksit gibi serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif stresi ölçmek için Erel tarafından geliştirilen total oksidan seviye metodu kullanıldı. BPH hastalarının plazmalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Organizmada serbest radikallerin oluşumundan hemen sonra etkisizleştirilmesini sağlayan güçlü savunma sistemleri bulunmaktadır. Serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı dengede olduğu sürece, organizma bu bileşiklerden etkilenmemektedir. Buna karşılık savunma azalır veya bu zararlı bileşiklerin oluşum hızı

sistemin savunma gücünü aarsa bu denge bozulmakta ve serbest radikallerin zararlı etkileri ortaya çıkmaktadır.

Oksidatif stersin dengede olup olmadığını saptamak için ise oksidatif stres indeksi hesaplandı ve BPH hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Sonuç olarak BPH etyolojisinde oksidatif stresin önemli bir rol almadığını biz bu çalışma ile gösterdik. Aslında histolojik olarak neoplastik bir doku olan BPH, diğer birçok kanserde görülen yüksek düzey serbest oksijen radikale sahip değildir. Bu da bize BPH'nin kanser etyolojisinden tamamen farklı bir yol izlediğini göstermektedir. BPH etyolojisini aydınlatmak için yeni çalışmalara gereksinim vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Cetinel B, Turan T, Talat Z, Alici B, Solok V: Update evaluation of benign prostatic hyperplasia: When should we offer prostatectomy. *Br JUrol.* 74:566-571,1994.
2. Cowles RS, Kabalin N, Childs S, Lepor H, Dixon C, Stein B, Zabbo A: Prospective randomized comparison of transurethral resection to visual laser ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urology.* 46:155,1995.
3. Sengör F, Köse O, Yücebas E, Beysel M, Erdogan K, Narter F: A comparative study of laser ablation and transurethral electroresection for benign prostatic hyperplasia: Results of a 6- month follow-up. *Br JUrol.* 78:398-400,1996
4. Barry MJ, Mulley AG, Fowler FJ, Wennberg JW Immediate transurethral. Resection for symptomatic prostatism. *JAMA.* 259:30-38,1988.
5. Fowler FJ, Wenberg JE, Timothy RP, Barry MJ, Mulley AG: Symptom status and quality of life following prostatectomy. *JAMA.* 249:38-41,1989.
6. Marry IM, Sheaer RJ: The role of internal uretotomy in presentation of urethral stricture following TURP. *Br J Urol.* 51:28-31,1999.
7. Shapiro E: Embryologic development of the prostate: *Urol. Clin. Nort. Am.* 17:487-492,1990.
8. Blavias JG: Evaluatlon of Blader Outlet Obstruction. In Paulson DF ed., *Prostatic Disorders.* Philadelphia: Lea and Febiger 145:173-174,1989.
9. Graversen PH, Bruskewitz RC, Madsen PO: The predictive value of ürodinamik investigations for result fallowing prostatectomy. *Prostatik disorders.* 232:45-49, 1989.
10. Kirby RS, McConnell JD: *Benign prostatic hyperplasia.* Health press, Oxford. 1999.
11. Pienta KJ: *Etiology, epidemiology, and prevention of the carcinoma of the prostate,* 1998.

12. Montie JE, Meyers SE: Defining the ideal tumor marker for prostate cancer. *J Urol Clin N Amer.* 24: 247-252,1997.
13. Kirby RS, Brawer MK, Denis LJ: Prostate cancer. Health Press, Oxford. 1999.
14. Oesteling JE: Preface. *Urol Clin N Amer.* Williams and Wilkins, Baltimore. 24: 17,1997.
15. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing C: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *JUrol.*, 132:474,1984.
16. Michael MK, Douglas, WF, Darracott EV: Medical management of benign prostatic hyperplasia. *JUrol*, 36:5-17,1990.
17. Jack G: Overview of benign prostatic hypertrophy. *JUrology*, 14: 4-9,1989.
18. Alan WP, Oesterling JE, Jonathan I, Horton R and Patrick C Walsh. Influence prostatic hyperplasia. *JUrol*, 145: 405-409,1991.
19. Mc Neal JE: The prostate gland morphology and pathobiology. *Monogr. JUrol.* 4:3-8,1983.
20. Stephan JB, Donald SC, Patrick CW, Larry LE: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *JUrol.* 132:47-54,1984.
21. Hartup WW , Falkner F: Child and a dolescent develoment In: Report VII Cihild Health and Human Development: An; Zualuation and Assessment of the state of the science. Washington, DC: United States Department of Health and Human Services, National insttues of Health, pp. 4-6,1980.
22. Isaacs JT: Common characteristics of human and comine benign prostatic hyperplasia, In: New approaches to the study of benign prostatic hyperplasia. Edited by. Kimball PA, Buhl AE, Carter DB. New york: Alan R. Ciss Cop. 217,1984.
23. Gover M: A Statistical study of the etiology of benign hypertrophy of the prostat gland. *John Hopkins Hosp. Rep.* 21: 231-236,1923.
24. Yaman LS: Benign prostat hiperplazisi; *Üroloji*, Bölüm 15:319-331,1990.
25. Benson MC, Rings KS, Olsson CA: The determination of stage D-O carcinoma of the Prostate using PSA density. *Urologists Correspondence Club*, September 24,1989.

26. Franks LM: Benign prostatic hyperplasia: Gross and microscopic anatomy. In; Benign Prostatic Hyperplasia Edited by Grayhack JT, Wilson JD, Scherbenske MJ. Bethesda, Maryland: National Institutes of health, p.63,1975.
27. Meyhoff H, Hald T: Are doctors able to able to assess prostatic size. Scand JUrol Nephrol. 12;219-21,1978.
28. Bozkırlı İ: Benign prostat hiperplazisi. Yeni Üroloji, Ankara üniversitesi basımevi, Bölüm 12;395-409,1987.
29. Aus G, Hermanssor CG, Hughson, Petersen KU: Tran rectal ultrasonography examination of the prostate: Complications and acceptance by patients Br JUrol. 71:457-460,1993.
30. Isaacs IT Ackerman R, Schroder YU: Stem cell organization of the prostate and development of the prostate and the development of benign prostatic hyperplasia. In New Development of Biosciences 5. Prostatic Hyperplasia. Walter de Gruyter Berlin-Newyork. 136:23-35,1989.
31. Shapiro E: Embryologic development of the prostate: JUrol. Clin. Nort. Am. 17:487-492,1990.
32. Coffey DS, Wals PC: Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. JUrol. Clin. Nort. Am. 17:461-477,1990.
33. Anafarta MK, Yaman MÖ: Campbell Üroloji, sekizinci baskı cilt iki, 1274-1276, 2005.
34. McNeal IE: Transurethral laser treatment of benign prostatic hyperplasia. JUrol. 146:1126-1130,1991.
35. Appeal RA: Pathogenesis and Medical Management of Benign Prostatic Hyperplasia. Semin. Nephrol. 14:531-543,1994.
36. Bartsch G. Ackerman R. Schrader FH: Benign prostatic hyperplasia: Morfometric studies relation of the pathogenesis. In new development of biosciences 5, prostatic hyperplasia. Walter de Gruyter Berlin-Newyork, 35-55, 1989.
37. Joiner M, Reichmann M, Brinkman R, Bruskevitz RC: Benign prostatic hyperplasia. endocrinal metab. Clin. North. Am. 23:795-807,1994.

38. Rosario DJ, Woo H, Potts KL, Cutinha PE, Hastier KI, Chapple CR: Safety and efficacy of transurethral needle ablation of the prostate for symptomatic outlet obstruction. *Br JUrol.* 80:579-586,1997.
39. Lawson RK, Ackerman R, Schroeder FB: Growth factors in benign prostatic hyperplasia. In new development of biosciences 5. Prostatic hyperplasia. Walter de Gruyter Berlin-Newyork. 73-81,1989.
40. Dawson RK: Growth Factors in Benign Prostatic Hyperplasia. In New Development of Biosciences Prostatic Hyperplasia. Walter de Gruyter Berlin-Newyork. 63-81,1999.
41. Haled T: Urodynamics in benign prostatic hyperplasia: A Survey. *The prostate supplement.* 2:69-67,1989.
42. McConnell ID: Why pressure flow studies should be optional and not mandatory studies for evaluating men with benign prostatic hyperplasia. *JUrol.* 44:156,1994
43. Chappell CR, Crowe R, Gilpin SA, Gosling I, Burnstock G: The enervation of the human prostate gland- the changes associated with benign enlargement. *J Urol.* 146:1637-1644,1991.
44. Chui TC, Bellville WD, Mc Guiro, EI, Nyquist L: Specificity of the american urological association voiding symptom index: Comparison of unselected and selected samples of both sexes. *JUrol.* 150:1710-1713,1993.
45. Kitted S, Ikea Y, Hausa Y, Nishi S, Yamaguchi T, Osaka Y: Bladder functions in elderly men with subclinical brain magnetic resonance imaging lesions. *JUrol.* 147:1507-1509,1992.
46. Christensen MM, Haggard I, Madsen PO: Transurethral resection versusu transurethral incision of the prostate: A ProspectIve Randomized Study. *JUrol. Clin. Nort. Am.* 17:621-630,1990.
47. Christensen MM, Bruskewitz, RC: Clinical manifestations of benign prostatic hyperplasia and indications of therapeutic intervention. *JUrol. Clin. Nort. Am.* 17:509-516,1990.

48. Chappell CR, Crowe R, Gilpin SA, Gosling I, Burnstock G: The innervation of the human prostate gland- the changes associated with benign enlargement. *J Urol.* 146:1637-1644,1991.
49. Rosario DJ, Woo H, Potts KL, Cutinha PE, Hastier KI, Chappell, CR: Safety and efficacy of transurethral needle ablation of the prostate for symptomatic outlet obstruction. *Br JUrol.* 80:579-586, 1997.
50. Chou I, Paulsen AL, Nordling, I: The anatomy of a prostate waiting list: a prospective study of 132 consecutive patients. *Br JUrol.* 74:57-60,1994
51. David B, Madersbacher S, Kinglir I, Marberger M: Urodynamic assessment of patients with acute urinary retention: Is treatment failure after prostatectomy predictable. *JUrol.* 158:1829-1833,1997.
52. Bruskewitz R, Jensen KM, Iverson P, Madsen PO: Predictive value of low maximum flow rate benign prostatic hyperplasia. *JUrol.* 27:56-59,1986.
53. McConnell ID: The epidemiology and pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. *Clinical Urology, Philadelphia, Current Medicine.* 1:1-11,1999.
54. Boyarsky S, Jones G, Paulson DF, Prout GRJ: A new look at bladder neck obstruction by the food and drug administration regulators: guidelines from investigation of benign prostatic hypertrophy. *Trans. Amer. Ass. Genito-Uri ve Surg.* 68:29-33,1977.
55. Madsen PO, Iverson P: A point system for selecting operative candidates. in. *Hyndman flr: benign prostatic hypertrophy.* New-York, Springer- Verlag, 762-765,1983.
56. Barry MJ, Fowler FJ, O'Leary MP, Bruskewitz KC, Outgrew HL, Mebust WK, Crockett AJK: The American urological association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *JUrol.* 148:1549-1557,1992.
57. Barry MJ, Crockett ATK, Holtgrewe HL, McConneII JD, Sihelknik SA, Winfield HN: Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. *JUrol.* 150:351-358,1993.

58. Chui TC, Bellville WD, McGuire EI, Nyquist L: Specificity of the American urological association voiding symptom index: Comparison of unselected and selected samples of both sexes. *JUrol.* 150:1710-1713,1993.
59. Roehrborn CG, Kurtz KH, Larches A: Diagnosis recommendations for clinical practice. Proceedings of the second international consultation of benign prostatic hyperplasia (BPH) jersey, scientific communication international. 271,1993.
60. Beak C, Steelier HJ, McDonnell J, Nibs HGT, Caprice AF, Janknegt, RA: Interpretation of uroflowmetry curves by urologists. *JUrol* 157:164-168,1997.
61. Arıkan N: Ürodinamik incelemeler. Güneş Kitabevi, 145-162,1990.
62. Millard RJ: The clinical significance of bladder speed. *Br JUrol.*, 56:165-167, 1984.
63. Bali AJ, Finely KCL, Abrams PH: The Natural History of Untreated Prostates. *Br JUrol.*53:613,1981
64. Abrams PH, Griffiths DJ: The assessment of prostatic obstruction. *JUrol.*56:63-69,1991.
65. Bruskewitz RC, Iverson P, Madsen PO: Value of postvoid residual determinations in evaluation of prostate. *JUrology*; 20:602-604,1982.
66. Madsen FA, Bruskewitz RC: Cystoscopy in the evaluation of benign prostate hyperplasia. *World JUrol*;13:14-19,1995.
67. Kojima M, Inui E, Ochoa A, Nays Y, Ukimura O, Watanabe B: Noninvasive quantitative estimation of infravesikal obstruction using ultrasonic measurement of bladder weight. *JUrol*;157:74-76,1997.
68. Mainer, Tuber C, Carter SSTC, Romano G, Troche A, Valenti MA: The diagnosis of bladder outlet obstruction in men by ultrasound measurement of bladder wall thickness. *JUrol.* 159:761-765,1998.
69. Greene DK, Equal S, Haldenstein DK: Sonographic measurements of transition zone of prostate in men with and without benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 36:92-93,1990.
70. Herrick H, Jeffrey KB, Dooks GC: Evaluation of prostate size: A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging. *JUrol. Radial*; 9:1-8,1987.

71. Leper B: Benign prostatic hyperplasia. *JUrol.* 153:1540-1542,1995.
72. McConnell ID: Why pressure flow studies should be optional and not mandatory studies for evaluating men with benign prostatic hyperplasia. *JUrol.* 44:51-56, 1994.
73. Roehrborn CG, Burkhardt FC, Bruskewitz KC, Isaac MM, Marrero RP, Nelson MJ, Shumaker RP: The effects of transurethral needle ablation and resection of the prostate on pressure flow urodynamic parameters: Analysis of the united states randomized studio. *JUrol.* 162:92-97,1999.
74. Wang MC, Valenzuela CA: Purification of a human PSA. *Invest. JUrol.* 17:51-59,1979.
75. Hara M, Kimura H: Two PSA, g-seminoprotein and b-microseminoprotein. *J Lab. Clin. Med.* 13:541-548,1989.
76. Sensabough GF, Blake ET: Seminal plasma protein p30; simplified purification and evidence for identify with PSA. *JUrol.*, 141:1070-1075,1989.
77. Braver M K, Kirbe RS: Prostate specific antigen. Health Press, Oxford. England 1999.
78. Kirby RS: An atlas of prostatic diseases. The parthenon publishing group press. London. 1997.
79. Moss DW, Henderson AR: Clinical enzymology. Tietz textbook of clinical chemistry. Burt's CA, Ashwood ER (Editors). WB Saunders company press. Philadelphia. 61:70-72, 1999.
80. Papsidero L, Kuriyama M, Walig M: Prostate antigen: A marker for human prostate epithelial cells. *JNCL* 66:37-42,1981.
81. Qui SD, Young CYF, Bilhartz DL: In situ hybridization of prostate specific antigen mRNA in human prostate. *JUrol.* 144:1550-1553,1990.
82. Sehaller J, Akiyama K, Tsuda R: Isolation, characterization and amino acid sequence of seminoprotein from human seminal plasma. *Eur J. Biochem.* 170: 111-115,1987.
83. Reference Manual: Automated chemiluminesance system. Reference Manual Ciba-earning 1995.

84. Chu TM, Wand MC, Papsidero L: Purified human prostate antigen. United States patent. 4:446-459,1984.
85. Filella X, Alcaver J, Molina R, Rodriguez A, Carretera P, Ballesta AM: Free and total PSA in the diagnosis of prostate cancer. *Tumor Biol.* 18:332 – 340,1997.
86. Gion M, Mione R, Barioli P, Barichello M, Zattoni F, Prayer-Galetti T, Plebani M: Percent free prostate-specific antigen in assessing the probability of prostate cancer under optimal analytical conditions. *J. Clinical Chemistry.* 44:2462-2470, 1998.
87. Jung K, Stephan C, Lein M, Henke W, Schon D: Analytical performance and clinical validity of two free prostate-specific antigen assays compared. *J. Clin Chem.* 42:1026-1033,1996.
88. Kochanska AA, Mielniczuk MR, Stojko A, Kaletka A: The clinical utility of measuring free-to-total prostate-specific antigen (PSA) ratio and PSA density in differentiating between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Br JUrol.* 81:834 – 838,1998.
89. Veltri RW, Miller MC: Free/total PSA ratio improves differentiation of benign and malignant disease of the prostate: critical analysis of two different test populations. *JUrol.* 53:736-745,1999.
90. Stenman UR, Leionen J, Alfthan H, Ranniko S: A complex between prostate specific antigen and alpha-1-antichymotrypsin is the major form of prostate specific antigen in the serum of patients with prostate cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity. *J. Cancer Res.* 51:222-226,1991.
91. Reiter W, Streber P, Sehmeller N, Nagel D, Jansen RM, Sehambeek C, Fabrieius PG: The ratio of free to total prostate speeifie antigen: An advantageous addition in the differential diagnosis of benign hyperplasia and eaneer of the prostate *Antieaneer Research.* 17:2987-2992,1997.
92. Wolff JM, Borchers H, Effert PJ, Habib FK, Jaske G: Free-to-total prostate specific antigen serum concentrations in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Br JUrol.* 78:409 – 413,1996.

93. Lilja H: Significance of different molecular forms of serum PSA. *Urol Clin N Amer.* 20:681-686,1993.
94. Catalina WJ, Partin AW, Slawin KM: Use of percentage of free prostate specific antigen to enhance the differentiation of prostate cancer from benign prostate disease. *JAMA* 279:1542-1547,1998.
95. Stone NN, De Antonio EP, Crawford ED: Screening for prostate cancer by digital rectal examination and prostate specific antigen: Results of prostate cancer awareness week. *Jurology.* 44:18-25,1994.
96. Ford Butcher DN, Masters JR W: Immunocytochemical localization of PSA specificity and application to clinical practice. *Br JUrol.* 57:50-55,1985.
97. Lemberger RJ, Bishop MC, Bates CP: Carcinoma of the prostate of ducal origin. *Br JUrol.* 56:706-709,1984.
98. Chan DW, Bruzek DJ, Oesterling JE: PSA as a marker of prostate cancer: A monoclonal and a polyclonal immunoassay compared. *J. Clin Chem.* 33:1916 – 1920,1987.
99. Hortin GL, Bahnson RR, Doft M: Differences in value obtained with 2 assays of PSA. *JUrol.* 139:762-765,1999.
100. Morote P, Ruibal A, Polov J: Evaluation of specific antigen and prostatic acid phosphatase specificity. Study of false values. *Int. J. Biol., Markers,* 1:141-146,1986.
101. Pepsidero LD, Kuriyoma M, Wang MC: Prostate antigen: A marker for human prostatic epithelial cells. *J. Natl. Cancer Inst.* 66:37-42,1981.
102. Lilia H: A Kallikrein- like serine protease in prostatic fluid leaves the predominant seminal vesicle protein. *J.Clin. Invest.* 76:98-99,1985.
103. Pepsidero LD, Kuriyoma M, Wang MC, Valansuela LA: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *J. Cancer Res.* 40:2428-2432,1980.
104. Oesterling JC, Christopher GC, Laurel AP: Natural history of BPH: Serum PSA concentration in an age stratified randomly sampled population, Influence of age and prostatic volume. *JUrol.* 149:145-250,1993.

105. Stamey TA, Yang N, Hay AR: PSA as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N. Engl. J. Med.* 317:910-916,1987.
106. Meister A: Glutathione ascorbate and cellcycle regulation *FEBBS letters.*1-4, 1994.
107. Southorn P, Powis G: Free radical in medecine I. Chemical nature and bidogical reactions. *J. Mayo Clin. Proc.* 63:381-388,1988.
108. Halliwell B, Gutteridge JMC: Lipid peroxidation oxygen radicals, cell domage and antioxidant therapy. *J. The lancet June.* 23:1396–1397,1984.
109. Hochstein P, Atallah AS: The nature of oxidant and antioxidant systems in the inhibition of mutation and cancer. *J. Mut. Res.* 202:363-375:1988.
110. Tappel AI: Lipid Peroxidation damage to cell components. *J. Fed. Proc.* 32: 1870-1874,1993.
111. Cros CE, Halliwell B, Borish ET: Oxigen radicals and human discase. *J. Annals. Int. Med.* 107:526-45,1997.
112. Brent JA, Rumack HH: Role of free radicals in toxic haptic injury. *J. Free Radical Chemistry. J. Clinical Toxicology.* 49:481-493,1993.
113. Dizdaroğlu M: Mechansms of oxidative dna damage; lesion and their measurement. *kluwer academic/plenum publihers.* 302:67-87,1999.
114. Dizdaroğlu M: Chemical Determination of Free Radical-Induced Damage to DNA. *J Free Radical Biology & Medicine.* 61:225–242,1993.
115. Wetberg AB, Weitzman SA, Clarck EP: Effets on antioxidants on antioxidant induce: sister chromatid exchange formation. *J. Clin. Invest.* 75:35-37,1985.
116. Slater TF: Free radical mechanismin tissue injury. *J. Biochem.* 222:1–15,1984.
117. Tappel AL, Dillard JC: Invivo lipid peroxidation measurement via exhaled pentane and protection by vitamin E. *J. Federation proceedings.* 40:174-178.1981.
118. Gutteridge JMC: Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *J. Clin Chem.* 42:18-19,1995.
119. Moncada S, Palmer RMJ, Higs EA: Nitric oxide. Physiology, patophysiology, and pharmacology. *J. Pharmacol Review;* 43: 109-137,1991.

120. Lancaster J. Nitric oxide, principles and actions. Copyright by Academic Press. Inc. California/USA. 1990.
121. Knowles RG, Moncada S: Nitric oxide synthase in mammals. *J. Biochem.* 298:249–258,1994.
122. Marletta MA: Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J. Biol. Chem.* 268:123–125,1993.
123. Myatt L, Rosenfield RB, Eis ALW: Nitrotyrosine residues in placenta: Evidence of peroxynitrite formation and action. *J. Hypertension.* 28:488-493, 1996.
124. Halliwell B: Oxygen is poisonous: The nature and medical importance of oxygen radicals. *J. Med Lab Sci.* 41:157-162,1984.
125. Canbaş A: Gıda Bilimi ve Teknolojisi. Ziraat Fakültesi Yayını No: 78, Ç. Ü. Adana.1983.
126. Sies H, De Groot H: Role of reactive oxygen species in toxicity. *J. Toxicology.* 64: 547–551,1992.
127. Halliwell B: Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease. *J. The American Journal of Medicine.* 91:14-22,1991.
128. Mead J: Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. Free radical in molecular biology. *J. Aging and disease.* 65: 53-66,1984.
129. Notarajan D: Oxidants and signal transduction in vasler endothelium. *J. Clin. Med.* 125:26-37,1994.
130. Logani MK, Davies RE. Lipid Oxidation: Biolojic effects and antioxidants *J. Lipids.* 15: 6-12,1985.
131. Reubset FAG, Veerkamp JH, Tirjbels JMF, Monnens LA: Total and peroxisomal oxidation of various saturated and unsaturated fatty acids in rat liver, heart. *J. M. Quadri ceps. Lipids.* 24:11–16,1992.
132. Arıcıoğlu A: Serbest oksijen radikalleri ve hücre hasarı. 2:139–242,1994.
133. Stevenson MA, Pollock SS, Coleman CN, Calderwood SK. *J. Cancer Res.* 54: 12–15,1994.

134. Ball S, Weindruch R, Walford L: Antioxidants and immun response. J. Free radicals, Aging and Dejenervative Diseases. 57:427-456,1986.
135. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. J. Nutr. 119:109-111, 1989.
136. Niki E: Antioxidants in retation to lipid peroxidation chemistry and physics of lipids. 44:227-253,1987.
137. Braughler M, Chose L, Pregenter F: Oxidation of ferraus iron during peroxidation of lipid substrates. J. Biochemica and Biohysica Acta. 921:457-464, 1987.
138. Ripine JE, Bast A: Oxidative strees in chronic obstructive pulmorary disease. J. Respir Crit Care Med. 156:341-347,1997.
139. 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. J. Biochem. 286:607-611,1992.
140. Mccord JM: Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. J. Clin Biochem. 26:351-357,1993.
141. Akkuş İ: Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 5:1-3,1995.
142. Halliwell B, Dizdaroglu M: Free radicals and the oxidant/antioxidant balance J. Free Radical Res. 16:75–87,1992.
143. Dizdaroglu M: DNA and free radicals. Ellis Horwood, Chichester. 19-39,1993.
144. Halliwell B: Aruoma OI. FEBS Lett. 281:9-19,1991.
145. Horwood E, Epe B: DNA and free radicals. J. Chichester. 41-65,1993.
146. Van den Akker E, Lutgerink JT, Laqueur MVM, Joenje H. Retel J: Mutat Res; 309:45-52,1994.
147. Steenken S: Purine bases, nucleosides, and nucleotides: aqueous solution redox chemistry and transformation reactions of their radical cations and e^- and OH adducts. J. Chem. Rev. 89:503–520,1989.
148. Dizdaroglu M: Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin. J. Mutat. Res. 275:331-342,1992.

149. Aruoma OI, Halliwell B: DNA and free radicals: Techniques mechanisms and applications. OICA International. 25:3-26,1998.
150. Totter J, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77:1763–1767,1980;.
151. 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 36:33-6,1998.
152. Ceballos L, Triver JM, Nicole A: Age corralated modifications of cupper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activies in human erythrocytes. J. Clin. Chem. 36:66-70,1992.
153. Smith EL, Hill RL, Lehmal R: Principle of biochemistry. 7th cd- McBraw Hill, inc. USA. 382-383,1983.
154. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harpers biochemistry. 2nd edition. Typo. 1991.
155. Anderson ME, Meister A. Glutathione moesters. J. Anal. Biochem. 183:16-20, 1989.
156. Burton G, Traber M: Antioxidants action of carotenoids. J. Nutr. 119:109-11, 1989.
157. Berger SJ, Gosky D, Zberowska E. Sensitive enzymatic cycling in diabetes. J. Diabetes 46:405-12,1991.
158. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. J. Clinical Biochemistry 2004;37:112– 9.
159. Erel O: A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. J. Clinical Biochemistry 47:119-29, 2005.
160. Harma M. Harma M. Kocyigit A. Erel O: Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. J. Mutation Research. 583:49-54,2005.
161. Sabitha KE, Shyamaladevi CS: Oxidant and antioxidant activity changes in patients with oral cancer and treated with radiotherapy. Oral Oncol. 35:273-277 1999.

162. Olusi SO: Obesity is an independent risk factor plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 26:1159-1164,2002.
163. Ray G, Batra S, Shukla NK, Deo S, Raina V, Ashok S, d Husain SA: Lipid peroxidation free radical production and antioxidant status in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 59:163-170:2000.
164. Fenn WO, Gerschman R, Gilbert DC: Mutagenic effects of high oxygen tension on *E.coli* . *Proc Notl Acad Sc* 43:1027-1032,1997.
165. Rikans LE, Hornbrook LR: Lipid peroxidation, antioxidant and aging *Biochim Biophys Acta* 1362:116-127,1997.
166. Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N: *Temel Üroloji*, 835-837,1988.
167. Srivastava RD: Mittal Free radical injury and antioxidant status in patients with benign prostate hyperplasia and prostate cancer *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* 20:162-165,2005.
168. Aydin A, At al: Oxidative stress and antioxidant status in non-metastatic prostate cancer and benign prostatic hyperplasia *Clinical Biochemistry.* 39:176-179,2006.
169. Olinski R, Zastawny TH, Foksinski M, Barecki A, Dizdaroglu M: DNA base modifications and antioxidant enzyme activities in human benign prostatic hyperplasia *Free Radical Biology and Medicine* 18:807-813,1995.
170. Dogru-Abbasoglu S, Aykaç-Toker G, Koçak T, Ünlüer E, Uysal M: Antioxidant enzyme activities and lipid peroxides in the plasma of patients with benign prostatic hyperplasia or prostate cancer are not predictive *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* 125:402-404,1999.