

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**TURP VE HOLEP UYGULANAN BPH HASTALARINDA PREOPERATİF
VE POSTOPERATİF DNA HASARI, OKSİDATİF STRES VE
İNFLAMASYON MARKERLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emin Cenan COŞKUN

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Habib Akbulut

Yardımcı Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Fatih Gevher

OCAK 2025

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**TURP VE HOLEP UYGULANAN BPH HASTALARINDA PREOPERATİF
VE POSTOPERATİF DNA HASARI, OKSİDATİF STRES VE
İNFLAMASYON MARKERLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emin Cenan COŞKUN

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Habib Akbulut

Yardımcı Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Fatih Gevher

OCAK 2025

BEYAN

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Turp ve Holey Uygulanan BPH Hastalarında Preop ve Postop DNA Hasarı, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Markerlarının Karşılaştırılması” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Habib Akbulut ve yardımcı tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Fatih Gevher sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Emin Cenani COŞKUN

TEŞEKKÜR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi'ndeki ilk günümünden itibaren bana her türlü desteği sağlayan tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Habib AKBULUT'a ve yardımcı tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Fatih GEVHER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mesleğimi hakkıyla öğrenmemde hem cerrahi hem de akademik anlamda yardımlarını esirgemeyen kıymetli abilerim; Doç. Dr. Abdullah İLKTAÇ, Prof. Dr. Aslan Demir, Dr. Öğr. Üyesi Bayram DOĞAN, Doç. Dr. Cevper ERSÖZ, Op. Dr. İbrahim OLĞUN, Doç. Dr. Muzaffer AKÇAY, Doç. Dr. Senad KALKAN, Doç. Dr. Serkan AKINCI ve Op. Dr. Seyidali HAMİDLİ'ye en içten teşekkürlerimi sunarım. Tecrübe, paylaşım ve karakteri ile eğitim hayatıma olan katkılarından dolayı Prof. Dr. Recai GÜRBÜZ, Prof. Dr. İlhan GEÇİT ve ana bilim dalı başkanımız kıymetli hocam Prof. Dr. Yusuf Özlem İLBEY'e teşekkürlerimi sunarım.

Gerek öğrencilik gerek de asistanlık süreci boyunca bana hem abilik hem de hocalık yapan, tezimi yazmamda büyük emek sarf eden, çok değerli bilim adamı Prof. Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT hocama da ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecini beraber geçirdiğim ve kendilerinden çok şey öğrendiğim kıymetli asistan kardeşlerim: Dr. Bedriye Müge KAYNAR, Dr. Yıldırım ÖZER, Dr. Cuma ACER, Dr. Kerem KARA, Dr. Umut YILMAZ, Dr. Selin Ayten AKOK 'a teşekkür ederim. Eğitim hayatım boyunca beraber çalıştığım; hemşirelerimiz Volkan KAYNAR, Erkut ÇELİK ve ameliyathane personellerimiz Ercan AYDIN, Ümit AKYAZI olmak üzere birlikte çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri (BAP) birimine de 20230903 no'lu projeme maddi katkılarından ötürü teşekkür ederim.

Son olarak da bu seviyelere gelmemde maddi manevi en çok emeği geçen annem Dr. Dolunay COŞKUN ve babam Op. Dr. Aytekin COŞKUN başta olmak üzere aileme teşekkürlerimi sunuyorum. Asistanlık hayatımın her anında yanımda olan, desteğini her daim hissettiğim ve bana dünyanın en güzel hediyelerini veren ebedi hayat arkadaşım Dr. Nurenda COŞKUN'a ve Rabbimin bana emaneti minik yavrularıma sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 Benign Prostat Hiperplazisi	4
2.1.1 Benign Prostat Hiperplazisi Etiyolojisi-Epidemiyolojisi	4
2.1.2 Benign Prostat Hiperplazisine Tanısal Yaklaşım.....	8
2.1.3 Benign Prostat Hiperplazisinden Tedavi.....	10
2.1.3.1 Farmakolojik Tedavi	11
2.1.3.2 Cerrahi Tedavi	15
2.2 Oksidatif stres.....	24
3.MATERYEL ve METOD.....	27
3.1 Ölçülen parametreler	29
3.2 Uygulanan cerrahi yöntemler	33
4.BULGULAR.....	34
5.TARTIŞMA.....	44
6.SONUÇ	49
7.KAYNAKÇA	50

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 AÜSS semptomlarının sınıflandırılması	4
Tablo 2.2 Ülkemizde bulunan alfa blokerler ve bazı özellikleri	12
Tablo 4.1 Hastaların bazı temel özellikleri	35
Tablo 4.2 Çalışma grupları ve kontrol grubunda preoperatif bakılan parametreler ve istatistiksel değerleri	36
Tablo 4.3 Her iki grupta da preoperatif, postoperatif 24.saat ve postoperatif 21.günde bakılan parametreler ve istatistiksel değerleri	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Kronik inflamasyon varlığında BPH lehine devam eden kısır döngü	8
Şekil 2.2 BPH tedavi algoritması	11
Şekil 2.3 TUR-P öncesi ve sonrası prostat loju	16
Şekil 2.4 Sagittal eksenden prostat ve komşu anatomik yapıların görünümü.....	17
Şekil 2.5 TUIP cerrahisi	18
Şekil 2.6 Transvezikal prostatektomi cerrahisi	19
Şekil 2.7 HoLEP cerrahisinden görseller	21
Şekil 2.8 Özetle cerrahi tedavilerin algoritması	24
Şekil 3.1 ELISA yöntemi	29
Şekil 3.2 TAS ölçümü esnasındaki renk değişimi	30
Şekil 3.3 TOS ölçümü esnasındaki renk değişimi	30
Şekil 4.1 IL-6'nın zamanlara göre her iki gruptaki değişim grafiği	37
Şekil 4.2 8-OHdG'nin zamanlara göre her iki gruptaki değişim grafiği.....	38
Şekil 4.3 Total Thiol'un zamanlara göre her iki gruptaki değişim grafiği.....	39
Şekil 4.4 TOS'un zamanlara göre her iki gruptaki değişim grafiği	40
Şekil 4.5 TAS'ın zamanlara göre her iki gruptaki değişim grafiği	41
Şekil 4.6 OSI'nin zamanlara göre her iki gruptaki değişim grafiği	42

KISALTMALAR

- BPH:** Benign Prostat Hiperlazisi
TUR-P: Prostatın transüretral rezeksiyonu
HoLEP: Holmium lazer ile prostat enükleasyonu
8-OHdG: 8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin
TAS: Total antioksidan seviye
TOS: Total oksidan seviye
OSI: Oksidatif stres indeksi
IL: İnterlökin
PSA: Prostat spesifik antijen
AÜSS: Alt üriner sistem semptomları
ROS: Reaktif oksijen türleri
DHT: Dihidrotestosteron
SHBG: Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
FGF: Fibroblast Growth Factor
TGF-B: Transforming Growth Factor
DRM: Dijital rektal muayene
USG: Ultrason
IPSS: Uluslararası Prostat semptom skoru
DM: Diyabetes Mellitus
PMRİ: Post-miksiyonel rezidüel idrar
EAU: Avrupa Üroloji Derneği
Qmax: İşeme esnasındaki en hızlı akım
5-ARİ: 5-alfa redüktaz inhibitörleri
PDE-5İ: Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri
DAA: Detrusör aşırı aktivitesi
İYE: İdrar yolu enfeksiyonu
TUİP: Prostatın transüretral insizyonu
ThuLEP: Thulium lazer ile prostat enükleasyonu
BipoLEP: Bipolar prostat enükleasyonu

Ho: YAG: Holmiyum: itriyum-alüminyum-garnet lazer

Tm: YAG: Thulium: itriyum-alüminyum-garnet lazer

TUNA: Transüretral iğne ablasyonu

PU lift: Prostatik üretral lift

HT: Hipertansiyon

VKİ: Vücut kitle indeksi

H₂O₂: Hidrojen peroksit

Fr: French

W: Watt

Preop: Preoperatif

Postop1: Postoperatif 24.saat

Postop2: Postoperatif 21.gün

MDA: Malondialdehit

NRF-2: Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2

TURP VE HOLEP UYGULANAN BPH HASTALARINDA PREOPERATİF VE POSTOPERATİF DNA HASARI, OKSİDATİF STRES VE İNFLAMASYON MARKERLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

AMAÇ: Benign prostat hiperplazisi (BPH) olup, cerrahi endikasyonu bulunan hastalarda uygulanacak olan iki cerrahi yöntemin [prostatın transüretal rezeksiyonu (TUR-P) ve holmium lazer ile prostat enükleasyonu (HoLEP)] hücresel düzeyde oluşturacağı sistemik stres yanıtı olan oksidatif stres, inflamasyon ve DNA hasarı üzerine etkileri araştırılarak iki yöntemin karşılaştırılması hedeflenmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2023 yılı eylül ayı ile 2024 yılı haziran ayı arasında BPH nedeniyle Bezmialem Vakıf Üniversitesi hastanesinde TUR-P ve HoLEP cerrahileri uygulanan hastalar prospektif olarak çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmamıza katılan toplam 75 kişinin 29'u HoLEP cerrahisi geçirmiş olup HoLEP grubunu oluşturdu. TURP cerrahisi geçiren 25 hasta da TURP grubunu oluşturdu. 21 adet de sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dâhil edildi. Cerrahi geçiren hastalardan ameliyat öncesinde, postoperatif 24.saatte ve postoperatif 21.günde olmak üzere 3 defa kan ve idrar örnekleri alındı. Kontrol grubundaki bireyler ise sadece bir defa idrar ve kan numuneleri verdi. Alınan tüm numuneler analiz için -80°C de depo edildi. Tüm numuneler toplandıktan sonra, idrardan oksidatif DNA hasarı için 8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) seviyeleri ELISA yöntemi ile analiz edildi. Alınan kan örneklerinden elde edilen serumdan total antioksidan seviyesi (TAS) ve total oksidan seviyesi (TOS) ve Total Thiol düzeyleri ticari kitler kullanılarak fotometrik yöntem ile analiz edildi ve oksidatif stres indeksi (OSI) hesaplandı. İnflamasyon biyobelirteci olarak serum IL(Interlökin)-6 seviyeleri de ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemi ile analiz edildi.

BULGULAR: HoLEP grubunun preoperatif PSA değerleri, PSA dansitesi, preoperatif prostat hacimleri, ameliyatta çıkartılan doku miktarı ve operasyon süreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı. Oksidatif DNA hasarı göstergesi olan 8- OHdG, kontrol grubuna kıyasla TUR-P ve HoLEP gruplarında anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,037). TOS ve OSI de kontrol grubuna kıyasla TUR-P ve HoLEP gruplarında yüksek bulundu fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. IL-6, her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde postoperatif 24.saatte

preoperatif seviyelere kıyasen artış göstermiş olup ($p<0,001$) sonrasında da düşüşe geçmiştir. Postoperatif 21.gündeki seviyeler de preoperatif seviyelere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu (TUR-P için $p=0,015$; HoLEP için $p=0,018$). Total Tiyol ve TAS seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim izlenmedi. 8- OHdG, postoperatif erken dönemde her iki grupta da anlamlı derecede düştü ($p<0,001$). Postoperatif 21.günde ise sadece HoLEP grubunda preoperatif seviyelere göre anlamlı bir düşüş izlendi ($p=0,005$). TOS düzeyleri de benzer şekilde her iki grupta da postoperatif erken dönemde anlamlı derecede düşüş gösterdikten sonra (TUR-P için $p=0,004$; HoLEP için $p<0,001$) sonrasında bir miktar artmıştır. Uzun dönem sonuçlarda sadece HoLEP grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlendi ($p=0,021$). Oksidatif stres indeksi ise her iki grupta da postoperatif 24.saatte preoperatif seviyelere göre anlamlı derecede düşmüş olup uzun dönem sonuçlarda ise sadece HoLEP grubundaki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,039$). Postoperatif 21.gün sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da antioksidanların HoLEP grubunda daha yüksek çıktığı, TOS ve OSI gibi oksidatif göstergelerin ise TUR-P'ye kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük çıktığı izlenmiştir.

SONUÇ: Çalışmamız, HoLEP ve TUR-P'nin oksidatif stres, inflamasyon ve DNA hasarı açısından karşılaştırıldığı literatürdeki ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Postoperatif dönemde her iki cerrahi prosedür de benzer etkilere yol açmış ve oksidatif stres ile oksidatif DNA hasarında azalma sağlamıştır. Postoperatif 24. saatte değerlendirilen parametreler açısından iki teknik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, uzun dönem sonuçlar değerlendirildiğinde, HoLEP'in oksidatif stres parametrelerini azaltmada TUR-P'ye kıyasla daha etkili olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızın, konuyla ilgili ileride gerçekleştirilecek daha geniş kapsamlı araştırmalara değerli bir referans sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Benign prostat hiperplazisi, Holmium laser ile prostat enükleasyonu, prostatın transüretal rezeksiyonu, oksidatif stres, DNA hasarı, inflamasyon

**COMPARISON OF PREOPERATIVE AND POSTOPERATIVE DNA
DAMAGE, OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATION MARKERS IN
PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA UNDERGOING
TURP AND HOLEP**

SUMMARY

OBJECTIVE: This study aims to compare the effects of two surgical techniques, transurethral resection of the prostate (TUR-P) and holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP), in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) requiring surgery, focusing on their impact on cellular-level systemic stress responses including oxidative stress, inflammation, and DNA damage.

MATERIALS AND METHODS: Between September 2023 and June 2024, patients undergoing TUR-P and HoLEP surgeries due to BPH at Bezmialem Vakif University Hospital were prospectively followed and examined. A total of 75 individuals were included in our study. 29 patients undergoing HoLEP surgery formed the HoLEP group, while 25 patients undergoing TURP surgery formed the TURP group. Additionally, 21 healthy individuals were included as a control group in the study. Blood and urine samples were taken three times from the patients scheduled for surgery: before surgery, 24 hours after surgery, and again at 21 days post-surgery. Individuals in the control group provided urine and blood samples only once. All samples were stored at -80°C for analysis. After all samples collected, urinary oxidative DNA damage was analyzed for 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) levels using the ELISA method. Total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), and total thiol levels were analyzed from serum obtained from blood samples using commercial kits with photometric methods, and the oxidative stress index (OSI) was calculated. Serum IL-6 levels were also analyzed as an inflammatory biomarker using commercial kits via the ELISA method.

RESULTS: Preoperative PSA levels, PSA density, preoperative prostate volumes, the amount of resected tissue during surgery, and operative times were significantly higher in the HoLEP group. The oxidative DNA damage marker 8-OHdG was found to be significantly higher in the TUR-P and HoLEP groups compared to the control group ($p=0.037$). TOS and OSI levels were also higher in the TUR-P and HoLEP

groups than in the control group; however, this difference was not statistically significant. IL-6 levels showed a statistically significant increase at the 24th postoperative hour compared to preoperative levels in both groups ($p < 0.001$) and subsequently began to decline. At the 21st postoperative day, IL-6 levels remained significantly higher than preoperative levels ($p = 0.015$ for TUR-P; $p = 0.018$ for HoLEP). No statistically significant changes were observed in total thiol and TAS levels. In the early postoperative period, 8-OHdG levels significantly decreased in both groups ($p < 0.001$). However, at the 21st postoperative day, a significant reduction compared to preoperative levels was observed only in the HoLEP group ($p = 0.005$). Similarly, TOS levels showed a significant decrease in both groups in the early postoperative period ($p = 0.004$ for TUR-P; $p < 0.001$ for HoLEP), followed by a slight increase thereafter. In the long-term outcomes, a statistically significant reduction was observed only in the HoLEP group ($p = 0.021$). The oxidative stress index (OSI) showed a significant reduction in both groups at the 24th postoperative hour compared to preoperative levels, but in the long-term follow-up, the reduction was statistically significant only in the HoLEP group ($p = 0.039$). Although not statistically significant, at the 21st postoperative day, antioxidant levels were higher in the HoLEP group, while oxidative markers such as TOS and OSI were significantly lower compared to TUR-P.

CONCLUSION: Our study is the first in the literature to compare HoLEP and TUR-P in terms of oxidative stress, inflammation, and DNA damage. In the postoperative period, both surgical procedures exhibited similar effects, leading to a reduction in oxidative stress and oxidative DNA damage. No statistically significant superiority was observed between the two techniques in terms of the studied parameters at the 24th postoperative hour. However, considering long-term outcomes, HoLEP appears to be more effective than TUR-P in reducing oxidative stress parameters. We believe that our study will serve as a valuable reference for future large-scale research on this topic.

Keywords: Benign prostatic hyperplasia, Holmium laser enucleation of prostate, Transurethral resection of prostate, Oxidative stress, DNA damage, Inflammation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Benign prostat hiperplazisi, prostat bezinin iyi huylu büyümesine verilen isimdir. BPH, Amerika Birleşik Devletleri'nde erkekleri etkileyen en yaygın benign lezyondur ve 70 yaşına kadar erkeklerin %75'ini etkiler [1]. 50 yaşın üstündeki erkeklerin %50-75'i ve 70 yaşın üstündeki erkeklerin %80'i BPH hastalığı ile karşılaşmaktadır. Ülkemizde yapılan prevelans çalışmalarında da 40 yaş ve üzeri erkeklerde BPH semptomlarının ortaya çıkma ihtimali %80-85 arasında saptanmıştır [2]. BPH, alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) neden olduğunda klinik olarak anlamlı hale gelir [3]. Hafif semptomları olan hastalarda bekle-gör yaklaşımı veya farmakolojik tedavi uygun bir seçenektir, ancak orta ve şiddetli semptomlarda farmakolojik tedavi yanında cerrahi tedavi de gündeme gelmektedir. BPH'tan dolayı sık enfeksiyon geçiren, taşma inkontinansı izlenen, kronik infravezikal obstrüksiyona bağlı mesanede taş veya divertikül; üst sistemde hidronefroz gözlenen, BPH'a bağlı persiste eden makroskopik hematürisi olan, postrenal akut böbrek yetmezliği gelişen, akut üriner retansiyona giren ve medikal tedaviden yeterli yanıt alamayan hastalarda cerrahi müdahale endikasyonu bulunmaktadır [4]. Tarihsel olarak, BPH için standart cerrahi tedavi, TUR-P cerrahisi çıkana dek açık prostatektomi operasyonuydu. Daha sonra yapılan çok sayıda çalışma ile TUR-P'nin, 30 mL ile 80 mL arasındaki prostatlar için açık cerrahiye etkili bir alternatif olduğu gösterildi [5]. Fakat açık prostatektomiden TUR-P'ye geçilmesi neredeyse bir yüzyıl sürdü [6]. TUR-P'nin açık prostatektomiye kıyasla daha az invazif olması, daha az postoperatif transfüzyon gerektirmesi, daha kısa postoperatif transüretal kateterizasyon gerektirmesi ve daha kısa hastanede kalış süresi gibi avantajları bulunmaktadır [7]. Günümüzde altın standart olarak kabul edilen ve uzun yıllardır uygulanan TUR-P ameliyatı bipolar veya monopolar enerji ile hiperplazik prostatik adenom dokusunun rezeksiyonu neticesinde obstrüksiyonun giderilmesine yöneliktir [4]. TUR-P, her ne kadar açık prostatektomiye kıyasla daha az invazif görünse de çeşitli klinik dezavantajlarından söz etmek mümkündür. Bunlar; postoperatif gelişebilen ve morbiditesi yüksek olan TUR sendromu, özellikle antikoagülan kullanan hastalarda postoperatif kanama riski ve > 80 mL büyük prostatlar için uzun cerrahi süresi ve buna bağlı gelişen komplikasyonlardır [8]. Dünya

nüfusunun sürekli yaşlanması ve yaşla birlikte BPH ve AÜSS prevalansının artmasıyla, daha az invazif tedavilere olan arayış artarak devam etmektedir [9]. Özellikle 1990'ların başlarında bu arayışlar hız kazanmıştır. Bu arayışın arkasındaki temel amaç, maliyeti düşürmek, komplikasyon riskini azaltmak ve yüksek cerrahi riskli hastaların yönetimine izin vermektir [6]. Son yıllarda lazer teknolojisindeki ilerlemelerle birlikte; BPH tedavisinde kullanılmak üzere Holmium: YAG lazer, önce ablasyon için, ardından da komplet enükleasyon için gündeme gelmiş ve sonrasında da morselasyon cihazlarının da geliştirilmesiyle, HoLEP cerrahisi günümüzde üroloji pratiğinde sıkça kullanılmaya başlanmıştır [10]. HoLEP cerrahisi, obstrüktif prostat adenom dokusu ile prostat kapsülü arasındaki planın Holmium: YAG lazer ile kesilmesi ve künt diseksiyonla birbirinden ayrılması prensibine dayanmaktadır [11]. HoLEP'in üroloji pratiğine girmesiyle de HoLEP üzerine yapılan çalışmalar hız kazanmıştır. TURP ile HoLEP'in kıyaslandığı çalışmalarda iki cerrahi teknik arasındaki 6 aylık takiplerde postoperatif fonksiyonel sonuçlar benzer bulunmuş ancak hastanede kalış süresi HoLEP cerrahisi geçiren hastalarda daha kısa saptanmış. Son zamanlarda artan çalışmalarla birlikte HoLEP'in BPH cerrahisinde yakın gelecekte yeni "altın standart" olup olamayacağı tartışılmaya başlanmıştır [12].

BPH'nin patogenezinin baktığımızda ise çok farklı teorilerin öne sürüldüğünü görmekteyiz. Fizyolojik bir prostat büyümesi ve gelişimi için androjenlerin önemli bir role sahip olması gerektiği gibi metabolik bozuklukların da prostat hiperplazisine yol açabileceğine dair kanıtlar vardır [13]. BPH, yaşlanmayla ilişkili bir hastalıktır. Yaşlanma ise genetik, moleküler, hücresel, organ ve sistem düzeylerinde bir organizmada ortaya çıkan karmaşık bir süreçtir. Temel mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, giderek artan kanıtlar yaşlanmanın temel belirleyicilerinden biri olarak reaktif oksijen türlerini (ROS) işaret etmektedir [14]. ROS metabolitleri olarak bilinen bu moleküller lipid, protein ve DNA gibi hücre bileşenlerine zarar verir. Aerobik organizmalarda serbest radikal oluşumunu kontrol etmek ve bu moleküllerin zararlı etkilerine engel olmak üzere antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Ancak bazı durumlarda mevcut antioksidan savunma sistemi serbest radikallerin zararlı etkilerini tamamen önleyemez ve oksidatif stres olarak adlandırılan durum ortaya çıkar. Bu durum "vücudun paslanması" olarak tanımlanabilir ve BPH patogenezi ile de ilişkilendirilebilir [15]. Oksidatif stres, oksidatif DNA hasar göstergesi olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin ile belirlenebildiği gibi; Erel tarafından geliştirilen yöntem ile numunelerin plazma total antioksidan

seviyeleri ve total oksidan seviyeleri de ölçülerek de hesaplanabilmektedir [16-17]. Oksidatif stresin, prostat kanseri ve BPH gibi yaşla ilişkili hastalıklarda önemli bir rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur [18-22]. Ayrıca çeşitli BPH cerrahilerini DNA hasarı ve oksidatif stres yönünden kıyaslayan çalışmalar da mevcuttur [23-24]. Fakat HoLEP ile bir başka BPH cerrahisinin oksidatif stres, DNA hasarı ve inflamasyon üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmaya literatürde rastlanılamamıştır. Bu proje ile oksidatif stres, inflamasyon ve oksidatif DNA hasarı açısından daha önceden çalışılmamış olan HoLEP ile üroloji pratiğinde en sık uygulanan cerrahi teknik olan TURP'nin karşılaştırılmalı analizinin yapılması hedeflenmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Benign Prostat Hiperplazisi

2.1.1 Benign Prostat Hiperplazisi Etiyolojisi-Epidemiyolojisi

Prostat bezi, yaş ilerledikçe yavaş yavaş büyüme meylindedir. Histopatolojik olarak BPH, prostatın periüretral bölgesindeki (transizyonel zon) stromal ve epitel hücrelerdeki artış ile tanımlanabilir. Bu patolojik süreç, hücre volümünde artma olmasından daha çok hücre sayısında artma olmasıyla karakterizedir. Bundan ötürü terminolojik açıdan doğru ifade “benign prostat hiperplazisi” olarak tanımlanmıştır. Yapılan otopsi serilerinde BPH'nin yaşla artan bir durum olduğu net bir şekilde ortaya konmuştur. BPH'nin histolojik prevalansı dördüncü dekattaki erkeklerde %10 civarında, beşinci dekatta %20, yedinci dekattaki erkeklerde %50-%60 civarında olup, sekizinci dekat ve sonrasındaki erkeklerde ise %80-%90 bandına kadar çıkabilmektedir [25]. Görülme oranlarında ufak tefek farklılıklar olsa da yapılan başka otopsi serilerinde yine benzer sonuçlar bulunmuştur [26]. BPH'nin erkeklerde klinik olarak anlamlı olması (klinik BPH) alt üriner sistem semptomları var olduğunda ortaya çıkar. AÜSS; depolama, boşaltım ve işeme sonrası semptomlar olarak sınıflandırılabilir [27]. Tablo 2.1'de AÜSS sınıflandırılması belirtilmiştir.

Tablo 2.1 AÜSS semptomlarının sınıflandırılması

Depolama semptomları	Boşaltma ve işeme sonrası semptomları
➤ Sıkışma hissi	➤ İşemeye başlamakta zorlanma
➤ Dizüri	➤ İdrar akışında zayıflama
➤ Noktüri	➤ İdrar akışında kesintiler olması
➤ Sık idrara çıkma	➤ İşeme sonrası idrar damlaması
	➤ Mesanenin tam boşalmadığı hissi

AÜSS aynı zamanda yaşlanma ile de güçlü bir şekilde ilişki içerisindedir ve hastalarda rahatsızlığa neden olarak yaşam kalitesini bozabilir [28-31]. AÜSS'nin en sık birlikte görüldüğü durum, histolojik olarak BPH varlığında hastada mesane çıkım obstrüksiyonun var olduğu durumdur [27,30]. Ayrıca, literatürde AÜSS'nin prostatla ilişkisi olmaksızın da ortaya çıkabildiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur [30, 32]. BPH'nin etiyojisi çok net bir şekilde anlaşılmış bir konu değildir. Etiyojide androjenler, östrojenler, stromal ve epitelyal hücreler arasındaki etkileşimler, normal bez yapısının sürdürülmesindeki programlı hücre ölümünün azalması, inflamasyon ve sitokinler, büyüme faktörleri ve genetik yapı gibi nedenler sorumlu tutulsa da BPH gelişimi için ilerlemiş yaş ve androjenlerin muhakkak gerektiği bilinmektedir [33].

Hormonların Rolü

Androjenler, prostat bezinin embriyonik gelişimi için ve ergenlik sonrası büyüüp fonksiyonlarını devam ettirmesi için gereklidir [34]. Prepubertal kastre edilen veya çeşitli genetik nedenlerden ötürü androjen aktivitesi yetersiz olan erkeklerde BPH görülmemektedir. Fakat BPH gelişiminin, androjenlerin serumda en yüksek seviyelerde olduğu dekatlarda değil de daha ileri dekatlarda ortaya çıkması, prostatın patolojik düzeyde büyümesinden sadece androjenlerin sorumlu tutulmaması gerektiğini göstermektedir [35]. Prostatın nükleer membrana bağlı olan 5 α -redüktaz enzimi, Testosteronu esas androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüştürmekle görevlendirilmiştir [36]. 5- α redüktazın iki tipi vardır. Tip-2 5 α -redüktaz prostat bezinin gelişiminden ve ilerki yaşlardaki büyümesinden sorumludur. Tip-1 ise karaciğer ve deri gibi dokularda daha yoğun olarak bulunur. Tip-2 5 α -redüktaz daha ziyade stromal hücrelerde bulunur. Bunun neticesinde, androjen bağımlı prostat büyümesinde stromal hücrelerin yer aldığı ve 5- α redüktazın da kilit bir role sahip olduğu görülmektedir [33]. Yaşlanan erkeklerde periferik testosteron düzeylerinin düşüş gösterdiği gösterilmiştir [37]. Serum testosteron seviyelerinin 40 yaşından itibaren istikrarlı bir şekilde azaldığını ve Total Testesteronda ortalama yıllık %0,8'lik bir azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [38]. Her ne kadar ileri yaşlı erkeklerde testosteron veya DHT'nin prostatın büyümesi için direkt olarak etki ettiği tam olarak gösterilemese de prostat bezindeki DHT ve androjen reseptör düzeylerinin yüksek seviyelerde kalması BPH gelişiminin ileri yaşlarda meydana gelmesini

açıklayan bir teori olarak göze çarpmaktadır. Testosteron aromataz enzimiyle periferik dokuda östradiole dönüştürülür. Östrojenler ise Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin (SHBG) üretimini artırır. Testosteron, östrojene kıyasla SHBG'ye afinitesi daha fazla olduğu için artan SHBG'ye daha yüksek miktarda bağlanır. Bu durum, serbest östradiol/serbest testosteron oranında bir artışa yol açar. Bu oransal artışın östrojenlerin androjenlerle beraber prostat volumünün artması üzerinde bir etkisi olduğu teorisini akla getirmektedir. Yine de tüm bu teoriler hala kesinlik kazanmamıştır ve östrojenlerin BPH üzerindeki rolü, androjenlerin rolü kadar net bir şekilde ortaya konulamamıştır [36].

Apoptozis

Programlanmış hücre ölümü (apoptozis), normal glandüler dengenin devamı için gerekli bir fizyolojik süreçtir. Apoptozisin BPH etiopatogenezinde rol aldığını düşündüren mekanizma ise apoptozis ve hücre proliferasyonu arasındaki dengesizlik ve apoptozis aleyhine dengenin bozulmasıdır. BPH'de asiner ve duktal hücrelerdeki anti-apoptotik genlerden olan Bcl-2'nin aktivitesinin yoğunluğu artar iken apoptotik genlerden olan Bax geninin aktivitesi ise artan prostat hacmiyle beraber azalır [39]. Bu durumla beraber programlı hücre ölümleri azalır ve proliferasyon lehine denge bozularak prostat hiperplazisine bir zemin hazırlanmış olması teorilerden bir diğeridir.

Genetik Faktörler

Etiyolojide üzerinde durulan konulardan birisi de genetik faktörlerin rolüdür. Mevcut verilerin ışığında BPH hastalarında çeşitli kromozomlarda anomalilerin varlığından bahsetmek mümkündür [40]. Bunun yanı sıra BPH, Y kromozomunun kaybından tek nükleotid polimorfizmlerine kadar farklı genetik risk faktörleriyle ilişkili olabilir [41]. Birinci derece yakınarda BPH varlığı daha büyük prostat volümüne sahip olmakla ilişkili bulunmuştur. BPH hastalarında ailesel özelliklerin etkin olması, hastalığın ortaya çıkmasında genetiğin önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir [33].

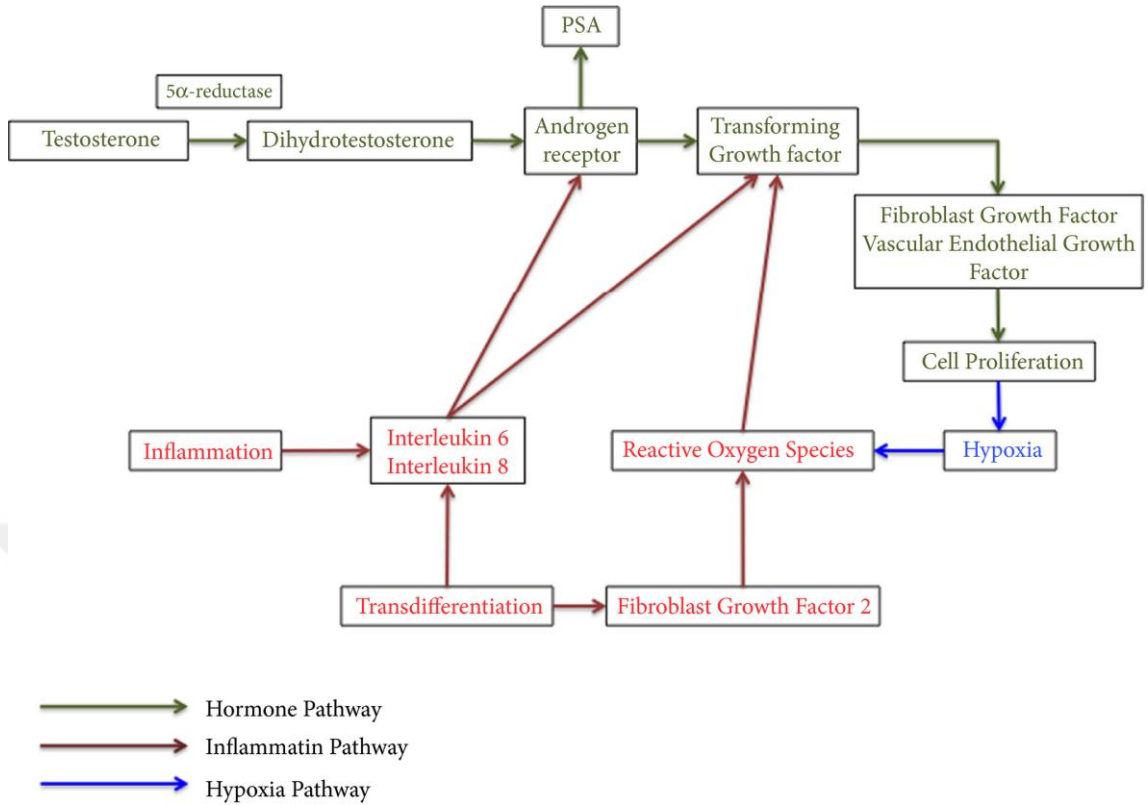
Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri hücre bölünmesini ve farklılaşmasını stimüle eden veya duruma göre bazen de inhibe eden küçük peptid moleküllerdir. Fibroblast Growth Factor (FGF)-1, FGF-2, FGF-7 gibi büyüme faktörlerinin yanı sıra IL-2, keratinosit büyüme faktörü, Transforming Growth Factor (TGF)- β 1 ve epidermal büyüme faktörünün de prostat büyümesinde rolü olduğu gösterilmiştir [42]. Özellikle de BPH'lı hastalarda FGF-2 seviyelerinde 2-3 kat artış olduğu gösterilmiş ve FGF-2'nin hem endotel hücrelerde hem de stromal hücrelerde proliferasyona neden olduğu belirtilmiştir [43].

İnflamasyon ve Sitokinler

Son çalışmalar, BPH'nin bağışıklık sistemi kaynaklı inflamatuvar bir hastalık olabileceği hakkında ipucu vermektedir. T hücre aktivitesi ve buna bağlı otoimmün reaksiyonun; epitel ve stromal hücre proliferasyonunu tetiklediği düşünülmektedir [44]. İnflamatuvar sürecin başlangıç uyarısının tam olarak nereden geldiği henüz bilinmemektedir; ancak bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, hormonal değişiklikler, prostat toplama kanallarına idrar reflüsü gibi çeşitli faktörlerin sürecin ilk tetikleyicisi olabileceği düşünülmektedir [41]. İlk baştaki uyarı, aktive olmuş T hücrelerinden sitokin ve interlökin salınmasına yol açar. Örneğin, stromal hücrelerde IL-15, bazal ve stromal hücrelerde interferon- γ ve epitel hücrelerinde IL-8 artışı gözlenir. IL-8'in, stromal ve epitel hücreler için önemli bir büyüme faktörü olan FGF-2'yi indüklediği düşünüldüğü için bu süreçte kilit bir rol oynadığı kabul edilir [45-47]. Lenfosit aktivasyonu, sitokin salınımı ve büyüme faktörü kaynaklı hiperplazi süreci, kronik inflamasyon ve prostat hacminde ilerleyici bir artışa yol açan kendini sürdüren bir döngü olarak işlev görür [41]. Bu duruma ek olarak, dokuda sıklıkla izlenen remodelling süreçleri lokalize bir hipoksik ortam oluşturur ve reaktif oksijen türlerinin salınımını teşvik eder. Bu da TGF- β 1 ve FGF-2, FGF-7 gibi büyüme faktörlerinin salınımını ve neovaskülarizasyonu tetikleyebilir [48]. İnflamatuvar sürecin IL-6 ve IL-8 üretimini teşvik etmesiyle interlökinler, DHT'den bağımsız olarak androjen reseptörlerini aktive edebilir ve aynı zamanda TGF sentezini uyarabilir. Bu nedenle, 5- α redüktaz inhibitörleri varlığında bile doku proliferasyonu devam edebilir. İlginç bir şekilde, proliferasyon ve hipoksi; ROS üretimini tetikleyerek "kısır döngü"ye yol açar [49]. Bu kısır döngü, Şekil 2.1'de gösterilmiştir.

Şekil 2.1: Kronik inflamasyon varlığında BPH lehine devam eden kısır döngü



Sonuç itibariyle BPH'li hastalarda inflamasyonun rolünün daha iyi anlaşılmasının ve bu inflamasyonun klinik olarak tespit edilmesinin, BPH patogenezinin ve hastalığın histolojik ve klinik ilerleyişinin daha iyi anlaşılmasını sağlayıp yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir [50].

2.2.2 BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNDE TANISAL YAKLAŞIM

Erkeklerde AÜSS birçok farklı nedene bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. BPH'ya bağlı gelişen AÜSS varlığında ayırıcı tanıların değerlendirilmesi çok önemlidir. Bundan ötürü BPH ön tanısı ile kliniğe başvuran hastaların başlangıç olarak değerlendirmesinde detaylı bir anamnez ve fizik muayene olmalıdır. Digital rektal muayene (DRM) ile prostat kanseri açısından şüpheli bir bulgu saptanırsa ona yönelik tetkikler yapılmalıdır. Şüpheli DRM bulgusu olan hastaların yaklaşık üçte birinde histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı konulduğu unutulmamalıdır [51]. DRM, prostatın hacmi hakkında da bir kanaat vererek tedavi kararında yardımcı olmaktadır. Basit bir DRM ile prostatın 50 mL'den büyük veya küçük olduğu hakkında çok kolay

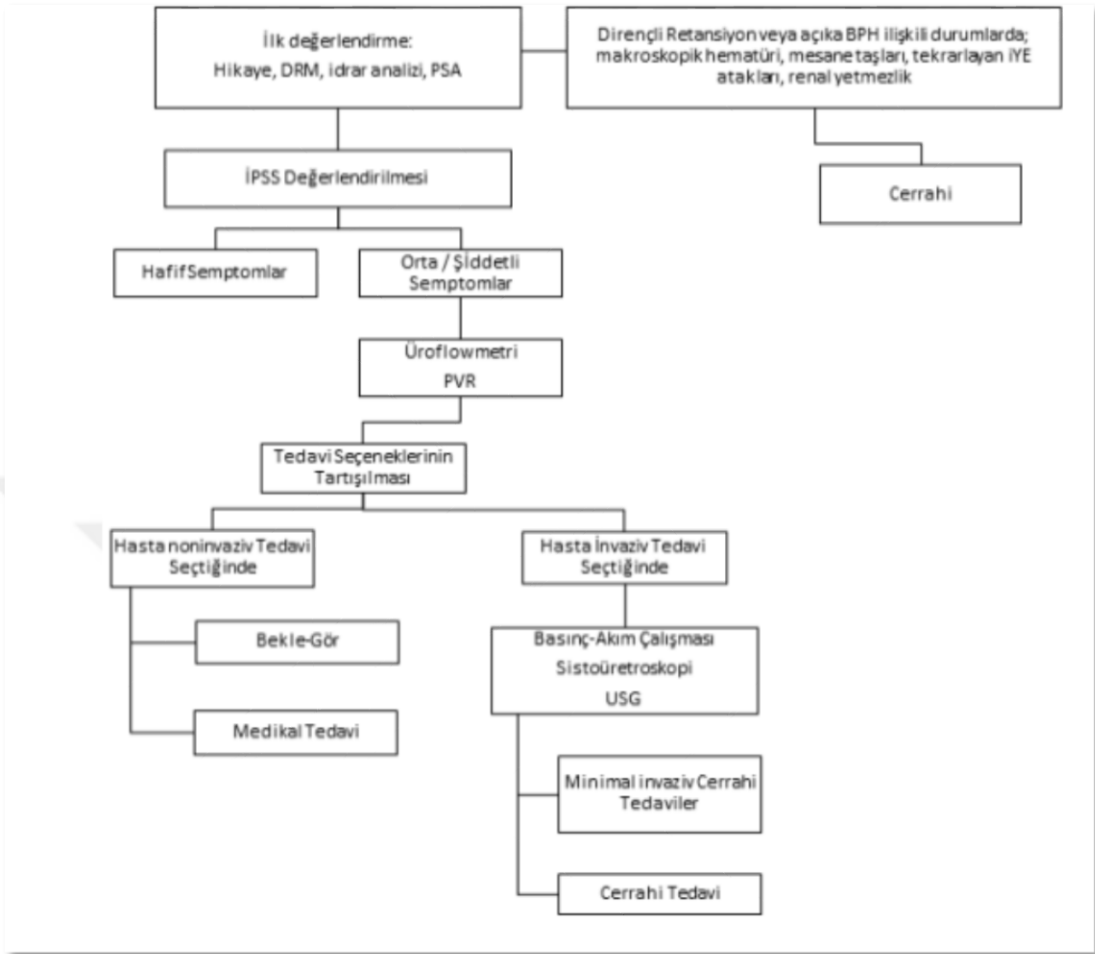
kanaat sahibi olunabilir. DRM'nin yanı sıra başlangıçta tanısız yaklaşımda hastanın kullandığı ilaçlar, ek hastalıklar ve yaşam tarzı da muhakkak değerlendirilmelidir. Değerlendirme sürecinin bir unsuru olarak, semptomları nesnel bir şekilde tanımlamak ve ölçmek için semptom anketinin kullanılması önerilmektedir. Bu amaçla en çok kullanılan anketlerden birisi Uluslararası Prostat semptom skorudur (IPSS). IPSS, mevcut alt üriner sistem semptomlarının şiddetini, yaşam kalitesini ne ölçüde etkilediğini belirlemede, tedavi planlamasında ve tedavi sonrası takibin yapılmasında oldukça faydalıdır [52]. Semptom skorlarını değerlendirirken yaş ve sosyokültürel faktörlerin göz önünde bulundurulması önemlidir. Özellikle yaşlı erkeklerde bu skorların daha az geçerli olduğu unutulmamalıdır. Noktüri, poliüri veya pollaküri olan hastalarda en az 3 günlük işeme günlüğü de tanı için çok değerli bilgiler sağlayabilir [53]. Laboratuvar tetkiki olarak da çeşitli tetkikler yapılmalıdır. Öncelikle; idrar yolu enfeksiyonu veya mikroskobik hematüri varlığını saptamak adına tam idrar analizi yapılmalıdır [54,55]. Mikroskobik hematüri AÜSS'ye sebep olan bir mesane tümörünün habercisi olabilmesi bakımından önemlidir ve bu nedenle kesinlikle atlanmamalıdır, risk faktörleri değerlendirilerek gerekli görüntülemeler yapılmalıdır. Tam idrar analizinde glukozüri varlığı da Diyabetes Mellitus (DM) saptanması açısından önem arz etmektedir. Böbrek fonksiyonu, serum kreatinin seviyesi veya tahmini glomerüler filtrasyon oranı ile değerlendirilebilir [56]. Artmış kreatinin seviyeleri ve eşlik eden hidronefroz varlığının tespit edilmesi, böbrek yetmezliğinin postrenal kaynaklı olabileceği konusunda önemli bir gösterge oluşturur. 10 yıldan daha fazla yaşam beklentisi olan hasta grubunda serum PSA seviyeleri değerlendirilir. Serum PSA seviyesi, prostat bezinin boyutuyla ilişkilidir ve BPH'nin ilerlemesi hakkında da bilgi verebilir. Yüksek PSA düzeylerinde prostatit ve prostat CA açısından ek değerlendirmeler yapılmalıdır [57]. Üroflovetri ve post-miksiyonel rezidüel idrar (PMRİ) tayini mesane çıkım obstrüksiyonu, üretral darlık ve hipoaktif detrusor gibi durumlar hakkında fikir verebilecek noninvazif tetkikler arasındadır. Üroflovetride düşük akım hızı ve obstrüktif patterne eşlik eden artmış PMRİ mesane çıkım obstrüksiyonuna neden olan BPH varlığını destekler [58]. Artmış PMRİ aynı zamanda mesane taşı oluşumu ve idrar yolu enfeksiyonu için de predispozan faktördür. Genç hastalarda, cerrahiden fayda görüp görmeyeceği konusunda şüphe duyulan çok yaşlı hastalarda, bilinen ya da şüpheli bir nörolojik hastalığı olanlarda ürodinamik inceleme düşünülmelidir [59]. BPH tanı algoritmasında üst üriner sistem görüntülemesi rutin olarak önerilmemektedir. Fakat yüksek miktarda artmış rezidüel

idrar, hematüri, üriner sistem taş hastalığı öyküsü olanlar ve böbrek yetmezliği gelişen hastalar istisnadır. Bu hastalarda üriner sistem ultrasonografi incelemesi başvurulacak başlangıç görüntüleme yöntemidir [59]. Yapılacak en ileri ve en invazif tanısal değerlendirme ise sistoskopedir. Sistoskopi, özellikle persiste eden hematürisi olanlarda, mesane tümörü hikâyesi olanlarda, üretral darlık ve mesane boynu darlığı düşünülen hastalarda önemlidir. Sistoskopi, hem prostat lojunun görsel olarak değerlendirilmesine imkân sağlar, hem de mesane çıkım tıkanıklığı varlığı ve prostat hacmi hakkında fikir verir. Sistoskopiye tespit edilen mesane trabekülasyonu ve büyümüş prostat da BPH ve buna bağlı mesane çıkım tıkanıklığının bir göstergesidir [60].

2.2.3 BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNDE TEDAVİ

AÜSS bulunan hastalarda semptomların derecesi ve hastada oluşturduğu rahatsızlık nisbetinde tedavi olanakları gündeme gelmektedir. Tedavide AÜSS'nin şiddetinin azaltılması (yaşam kalitesinin artırılması), mesane detrusör fonksiyonunu korunması, akut idrar retansiyonu ihtimalinin azaltılması veya tamamen önlenmesi, cerrahiye olan gereksinim azaltılması ve bu esnada da cinsel işlevlerin korunması hedeflenerek tedaviye bağlı yan etki oranlarının da az olması amaçlanır. Tedavi öncesinde IPSS skorlaması yapıp hastaların şikâyetleri hafif, orta ve şiddetli şeklinde gruplandırılmalıdır. Hafif semptomları olan hastalarda farmakolojik tedavi de başlanılabilir, bekle-gör yaklaşımıyla herhangi bir medikal tedaviye başlamadan takip de yapılabilir. Fakat orta riskli grupta bekle-gör yaklaşımı izlenirse ilerleyen süreçlerde cerrahi veya medikal tedavi gereksinimlerin ortaya çıkabileceğini unutmamak gerektir [61]. Orta ve şiddetli semptomları olan hastalarda uygun medikal veya cerrahi tedavi önerilmelidir. Kesin cerrahi endikasyonu olan hastalarla cerrahi tedavi seçenekleri konuşulmalıdır. Şekil 2.2'de tedavi algoritması özetlenmiştir [62].

Şekil 2.2: BPH tedavi algoritması



2.2.3.1 FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Alfa Blokerler

Alfa blokörler, alfa-1 adrenajik reseptörlerini inhibe ederek prostat, mesane boynu, seminal veziküller ve vaz deferensin düz kaslarında gevşemeye neden olarak etkisini gösterir ve esas olarak mesane çıkım obstrüksiyonunu azaltmaya yöneliktir [63]. Alfa blokerler temel olarak selektif ve non-selektif olarak iki ayrılır. Terazosin, doksazosin ve alfuzosin non-selektif alfa-1 reseptör blokörleri iken; tamsulosin ve silodosin prostata özgü alfa-1A reseptörlerine resektiftir. Fakat alfuzosin yarılanma ömrü nedeniyle diğer non-selektiflerden farklı olarak klinikte selektif gibi değerlendirilir. Silodosin de en selektif alfa bloker olarak göze çarpmaktadır. BPH dolayısıyla ortaya çıkan AÜSS'nin tedavisinde uzun süreli etkinlik bakımından alfa blokerler birbirine

üstün değildir [64]. Genel manada alfa1-blokerlerin IPSS'yi %30-40 oranında azalttığından ve işeme esnasındaki en hızlı akımı (Qmax) %20-25 oranında artırdığından bahsetmek mümkündür [65]. Tablo 2.2'de ülkemizde bulunan alfa-blokerler gösterilmiştir.

Tablo 2.2: Ülkemizde bulunan alfa blokerler ve bazı özellikleri

	Selektivite	Hipertansiyonda kullanım	Günlük Doz
Silodosin	☺	X	8 mg
Tamsulosin	☺	X	0,4 mg
Alfuzosin	X	X	10 mg
Terazosin	X	☺	5 mg
Doksazosin	X	☺	4 mg / 8 mg

Alfa blokerlerin başlıca yan etkileri: baş dönmesi, asteni, nazal konjesyon, ortostatik hipotansiyon, senkop ve retrograd ejakülasyondur. Vazodilatör etkiler en çok doksazosin ve terazosin ile ortaya çıkar [66]. Alfa-1 A selektif blokerler, alfa-1A reseptörüne daha fazla afiniteyle bağlandığı için blokajın bir yan etkisi olan retrograd ejakülasyon daha fazla izlenir [67]. Netice itibariyle EAU kılavuzlarına göre orta ve şiddetli AÜSS'si olan hastalarda alfa blokerler güçlü düzeyde önerilmektedir [4].

5-Alfa Redüktaz İnhibitörleri

5-alfa redüktaz inhibitörleri (5-ARİ), testosteronu dihidrotestosterona çeviren 5-alfa redüktaz enzimini bloke ederek etki gösterirler [68]. Finasterid ve Dutasterid olmak üzere iki çeşit 5-ARİ vardır. Dutasterid ve Finasteridin birbirine üstünlüğü bulunmamaktadır [69]. 5-ARİ'lerin yaklaşık 1 yıllık bir tedavi olarak kullanılması sonucunda prostat volümünde %28'lere varan bir azalma görülebilenken aynı zamanda PSA seviyelerinde de yaklaşık %50'lik bir düşüş gözlenebilmektedir [70]. Bu nedenle, 1 yıldan fazla süredir 5-ARİ kullanan hastalarda tedavi sonrası PSA seviyelerini doğru değerlendirmek ve tedavi öncesi düzeylerle karşılaştırmak için PSA düzeyini iki katıyla çarpmak gerektir. İlacın etkinliği en az altı aylık tedaviden sonra ortaya

çıkılmaktadır. Yaklaşık iki-dört yıllık tedaviden sonra IPSS'nin %15-30 oranında iyileştiği, Qmax'ın ise 1.5-2.0 mL/s arttığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir [71-74]. İlaçların başlıca yan etkileri; erektil disfonksiyon, azalmış libido, azalmış ejakülat volümü ve jinekomasti olarak sıralanabilir. Bu yan etkiler çoğunlukla %5 veya daha az oranda görülmektedirler [75]. Ayrıca prostat kaynaklı hematüriyi azalttığı için TUR-P ameliyatından önce başladığında operasyon esnasındaki kanama miktarını azaltabilir [76]. Özetle; orta ve şiddetli AÜSS'si olan ve özellikle de 40 mL ve üzeri büyüklüğünde prostatı olan erkeklerde 5-ARİ'ler tedavide düşünülmelidir. Akut üriner retansiyon riskini azalttığı ve ameliyat ihtiyacını önleyebileceği unutulmamalıdır [77].

Fosfodiesteraz 5 İnhibitörleri (PDE-5İ)

PDE-5İ'lerin hücre içi siklik guanozin monofosfatı düzeylerini artırıp detrusör, prostat ve üretra düz kaslarının relaksasyonunun azalmasına ve bölgedeki kan akımı ve oksijenasyonun artmasına etki ettiği düşünülmektedir. Ayrıca spinal korddaki refleks yollarını değiştirmesi de bir diğer muhtemel etki mekanizmasıdır [78,79]. Günümüzde erektil disfonksiyon (ED) olsun veya olmasın BPH tedavisinde kullanımı onaylanan tek etken molekül tadalafil 5mg/gün'dür. Wang ve arkadaşlarının [80] yaptığı bir meta-analizde PDE-5İ'lerin IPSS'si skorunu azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir. Fakat kombinasyon tedavilerinin bir parçası olarak kullanıldığında yalnızca alfa bloker kullanılara kıyasen IPSS ve Qmax'da anlamlı düzelmeler sağladığı gözlenmiştir [81]. Yan etki profiline bakıldığında ise flushing, gastroözofageal reflü, dispepsi, sırt ve baş ağrısı ve nazal konjesyon göze çarpmaktadır [82]. Sonuç olarak günlük 5 mg tadalafil orta-ileri AÜSS'si olan erkeklerde erektil disfonksiyon olsun veya olmasın önerilebilir [51]. Ancak maliyet analizi ve yan etki profili iyi gözden geçirilmelidir. Genç, düşük vücut kitle indeksi ve ileri AÜSS'si olan erkekler bu tedaviden en fayda görecektir grubu oluştururlar.

Beta-3 Agonistler

Esas olarak aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılan mirabegron mesane düz kas hücrelerinde baskın olarak bulunan beta-3 adrenoseptörleri uyararak, detrusör relaksasyonu sağlamaktadır [83]. Sebastianelli ve arkadaşlarının [84] yapmış olduğu

meta-analizde, mirabegron tedavisinin hastaların işeme sıklığını ve urge şikâyetlerini azalttığı ayrıca işeme hacminde artışa ve noktürde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşmeye yol açtığı bulunmuştur. Mirabegron kullanan hastalarda gözlenen en yaygın yan etkiler hipertansiyon, baş ağrısı ve nazofarenjit olarak sıralanabilir [85,86]. Özellikle, kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda kontrendikedir. EAU kılavuzlarına göre orta ve şiddetli AÜSS'si olan ve baskın depolama semptomları olan hastalarda önerilmektedir [4].

Anti Kolinergikler

BPH'ye sekonder AÜSS olan hastalarda %40-70 oranında detrusor aşırı aktivitesi (DAA) görülmektedir. Detrusor aşırı aktivitesinin sebep olduğu depolama semptomları baskın hastalarda muskarinik reseptör antagonistlerinin kullanılması önerilmektedir [51]. DAA'yı baskılama amacıyla ruhsatlandırılmış olan antikolinergikler: darifenasin, fesoterodin, oksibutinin, propiverin, solifenasin, tolterodin ve trospiyumdur. Antikolinergik moleküllerin AÜSS tedavisinde birbirlerine üstünlüğü yoktur. En sık görülen yan etkiler %16 ile ağız kuruluğudur, sonrasında %4 ile kabızlık, baş dönmesi (%2-5) ve en az sıklıkla da nazofarenjit (%1-3) görülebilmektedir. Özellikle tedavinin başında ölçülen PMRİ hacminin 150 ml ve üstü olduğu durumlarda artan akut üriner retansiyon riski nedeniyle antikolinergik monoterapi önerilmez [4].

Alfa Bloker + 5-Alfa Redüktaz Kombine Tedavi

Alfa bloker ve 5-ARİ kombinasyonu verilen hastalar ile yapılan iki önemli çalışmada kombinasyon tedavisinin akut üriner retansiyon gelişme riskini ve cerrahi girişim ihtiyacını azaltarak işeme semptomlarında ve Qmax'ta sağladığı düzelmelerin monoterapiye kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiştir [87,88]. Kombinasyon tedavisinden daha çok PSA'sı 1.5µg/L'den fazla ve prostatı 40 gramdan büyük olan hastalar fayda görürler [59]. BPH progresyonu için risk faktörleri olan büyük hacimli prostat, yüksek PSA değeri, yaşlı hasta, düşük Qmax ve yüksek IPSS skoru olan hastalarda kombine tedavi iyi bir alternatiftir.

Alfa Bloker + Anti-Kolinerjik Kombine Tedavi

Alfa blokör ve antikolinerjik kombinasyonu; yaşam kalitesinde, IPSS skorunda ve özellikle depolama semptomlarındaki düzelmede monoterapiye kıyasla daha iyi sonuçlar alındığı gözlenmiştir [89,90]. BPH'ye bağlı işeme semptomları olan erkeklerde eğer urge hissiyatı ve pollaküri gibi aşırı aktif mesane semptomları ağırlıklı ise alfa blokörler her zaman yeterli gelmeyebilirler, bu hastalarda tedaviye antikolinerjik eklenmesi fayda sağlayabilir [91].

2.2.3.2 CERRAHİ TEDAVİ

AÜSS'si olan BPH hastalarından bazıları cerrahiye adaydır. Bunlar: medikal tedaviye yanıtız hastalar, medikal tedaviyi istemeyen hastalar ve mutlak cerrahi endikasyon koyulan hastalardır. Sık enfeksiyon geçiren, tekrarlayan veya sürekli devam eden makroskobik hematürisi olan, kronik infravezikal obstrüksiyona bağı mesanede taş oluşumu gözlenen, postrenal akut böbrek yetmezliğı gelişen veya akut üriner retansiyona giren hastalarda cerrahi müdahale endikasyonu bulunmaktadır [4]. BPH cerrahi seçenekleri 5 başlık altında toplanılabilir.

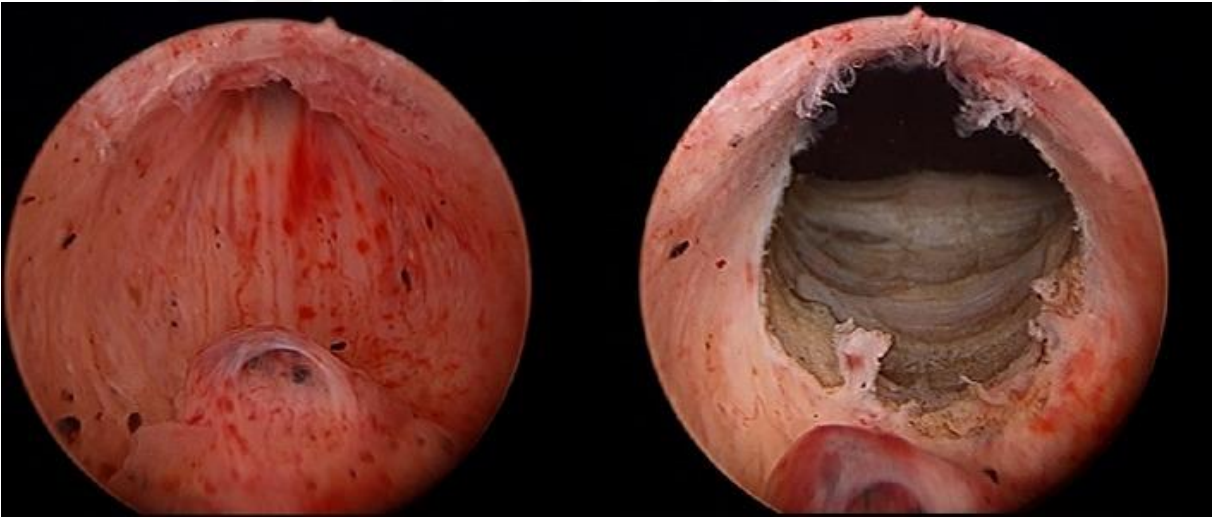
- Rezeksiyon
- Enükleasyon
- Ablasyon
- Vaporizasyon
- Diğer alternatif yöntemler.

Bu cerrahi yöntemlerden hangisinin uygulanacağı prostat hacmi, hastanın komorbiditeleri, hastanın anestezi alabilme durumu ve anti-koagulan kullanma durumuna bağıdır. Olası yan etkilerin gözden geçirilmesi ve hastanın tercihinin de göz önüne alınarak değerlendirilme yapılması uygun olacaktır. Cerrahin hangi yöntemde tecrübeli olduğunun ve elindeki imkânların ne olduğu da önem arz etmektedir.

TRANSÜRETRAL PROSTAT REZEKSİYONU

Günümüzde altın standart olarak kabul edilen ve uzun yıllardır uygulanan TUR-P ameliyatı bipolar veya monopolar elektrokoter ile hiperplazik prostatik adenom dokusunun transizyonel zondan başlanarak rezeksiyonu neticesinde obstrüksiyonun giderilmesine yöneliktir [4]. TUR-P’de, mesane boynu ile verumontanum arasında kalan dokular çıkarılır. Periüretal (medyan) lob varsa rezeke edilir. Transizyonel zonun rezeke edilmesi amaçlanır ve bunun neticesinde prostat loju açılarak obstrüksiyon ortadan kalkar. Rezeksiyon esnasında özellikle büyük medyan loblu prostatlarda, bilateral üreter orifislerine azami dikkat etmek gerektir. Bir başka dikkat edilmesi gereken yer de prostatın apeksidir. Bu bölge eksternal sfinktere yakın olduğu için sfinktere zarar vermeden yeterli rezeksiyon yapılarak işlem tamamlanmalıdır. Şekil 2.3’te TUR-P öncesi ve sonrası prostat loju gösterilmiştir [92].

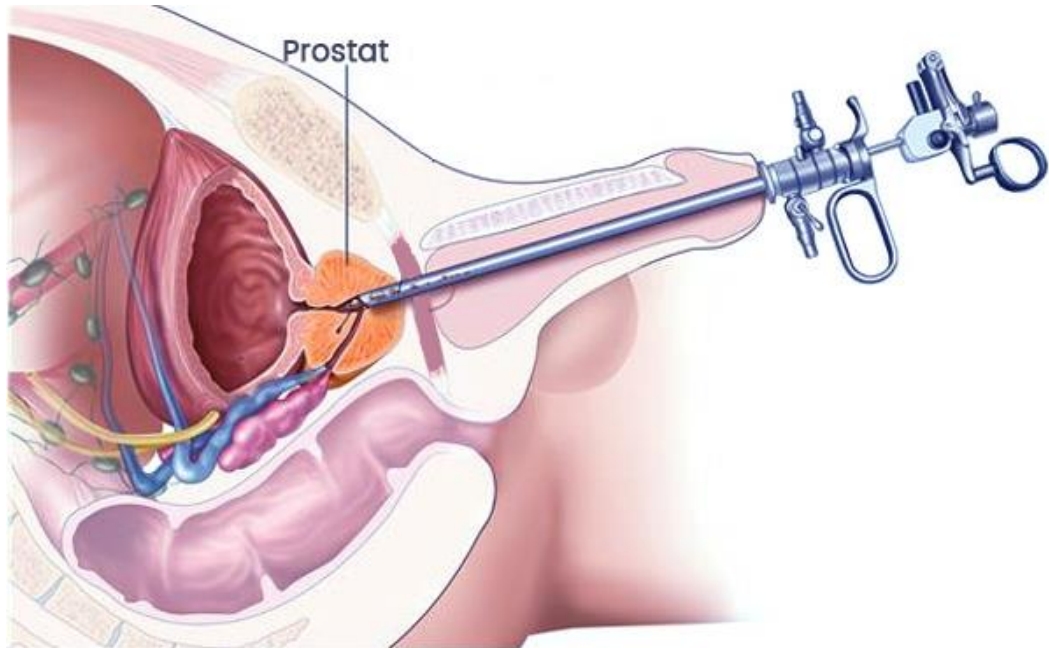
Şekil 2.3: TUR-P öncesi ve sonrası prostat loju



5 yıla kadar takip edilen TUR-P yapılmış olan hastaların incelendiği bir meta-analizde TUR-P cerrahisi geçirmiş olan BPH’lı erkeklerde ortalama Qmax’da %162 artış, IPSS’de ortalama %70 azalma ve PMRİ’de yaklaşık %77 düşüş bildirilmiştir [93]. Monopolar TUR-P cerrahisinde elektrik akımı, loopdan doku boyunca topraklama plağındaki dönüş elektroduna taşınır. Bunun için akımın loopdan hasta vücudu boyunca seyrederek topraklama plağı elektroduna taşınması için mannitol, glisin, sorbitol vb. non-iyonik bir solüsyon kullanılması gerekir. Bu iyonik olmayan solüsyonlar hipoozmolardır ve açılmış olan prostat sinüsleri yoluyla sistemik dolaşıma

katılabilir ve bu da akut dilüsyonel hiponatremiye (TUR sendromu) yol açar. Bipolar TUR-P cerrahisinde ise özel olarak tasarlanmış elektrotlar kullanılarak, bipolar devre yerel olarak tamamlanır; enerji, rezektoskop ucunda veya kılıfta bulunan bir aktif bir de pasif iki yakın kutup arasında oluşur, dolayısıyla enerji tüm vücutta dolaşarak deriye ulaşmaz [94]. Bu tekniğin en önemli avantajı cerrahi esnasındaki hipoozmolar sıvı gereksinimini ortadan kaldırır ve izotonik irrigasyon sıvılarının kullanılmasına olanak sağlar. Bipolar TUR-P'de izo-ozmolar salin kullanımı, TUR sendromu insidansını azaltır [95]. Cornu ve arkadaşlarının [93] derlediği bir meta analizde TUR-P cerrahisinin kısa-orta vadeli komplikasyonları: transfüzyon gerektiren kanama ortalama %2, TUR sendromu ortalama %0,8, akut üriner retansiyon ortalama %4,5, hematom ortalama %4,9 ve idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ortalama %4,1 olarak sıralanabilir. Uzun vadeli komplikasyonlar ise üriner inkontinans, üriner retansiyon, İYE, mesane boynu kontraktürü, üretral darlık, retrograd ejakülasyon ve ED olarak sıralanabilir [96]. Cerrahi teknik açısından monopolar ve bipolar TUR-P arasında herhangi bir fark yoktur. Etkinlikler açısından da teknikler aralarında anlamlı fark yoktur [97-99]. Fakat TUR sendromu göz önüne alındığında bipolar TUR-P daha güvenli bir cerrahi olarak göze çarpmaktadır. Şekil 2.4'te transüretral yerleştirilmiş olan rezektoskop ve anatomik yapılar sagittal ekseninde gösterilmiştir [100].

Şekil 2.4: Sagittal eksenden prostat ve komşu anatomik yapıların görünümü

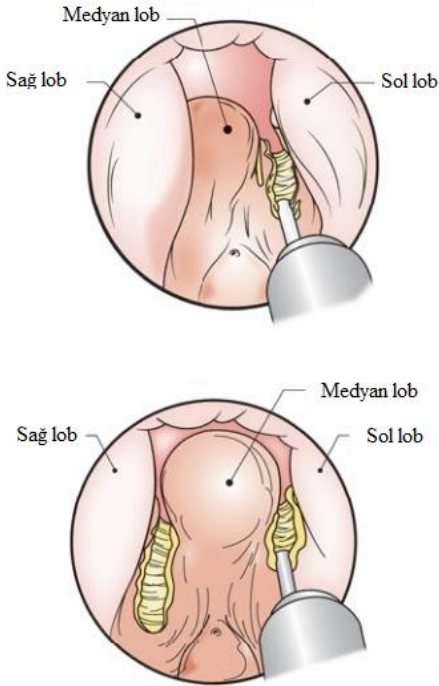


Özetle, prostatın transüretal rezeksiyonu BPH nedenli orta ve şiddetli AÜSS'si olan erkekler için etkili ve güvenli bir tedavi metodudur. TUR-P için uygun prostat hacmi 30-80 mL arasındadır. Prostat boyutu arttıkça muhtemel cerrahi süre uzayacak ve komplikasyon oranları da artacaktır, cerrahi 90 dakikadan daha az bir sürede tamamlanırsa daha güvenlidir [101,102]. Fakat prostat volümü için belirlenen bu üst sınır cerrahın deneyimine bağlı olarak değişebilmektedir.

Prostatın Transüretal İnsizyonu [TUIP]

TUIP operasyonu doku rezeksiyonu yapılmadan şekil 2.5'te gösterildiği gibi [103] mesane boynunun medyan lob laterallerinden saat 5 ve 7 hizasından bipolar/monopolar enerji veya lazer enerjisiyle insize edilerek mesane çıkım tıkanıklığının çözülmesi prensibine dayanır [104]. Eğer medyan lob yoksa saat 6 hizasından insizyon yapılır. Bu teknik, medyan lobu çok büyük olmayan, özellikle 30 mL ve daha küçük prostatlarda önerilmektedir [105]. Orta ve şiddetli semptomları olan uygun hastalarda TUR-P ile kıyaslandığında benzer etkinlik ve güvenlik gösterir [4].

Şekil 2.5: TUIP cerrahisi



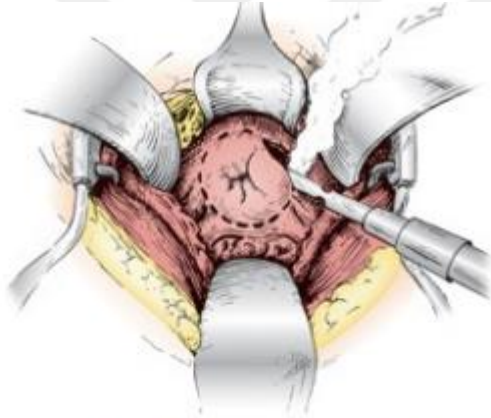
PROSTAT ENÜKLEASYONU

Prostat enükleasyonu tanımı, prostatın rezeke edilmeden transüretal yoldan girilip daha sonrasında da dokunun mesane içerisinde morsele edilerek çıkarıldığı işlemleri [HoLEP, Thulium lazer ile prostat enükleasyonu (ThuLEP), Bipolar prostat enükleasyonu (BipoLEP)] veya laparaskobik basit prostatektomi ve açık prostatektomi gibi transüretal olmayan cerrahi prosedürleri kapsar.

Açık Prostatektomi

Açık prostatektomi, BPH cerrahi tedavi modaliteleri içerisinde en eski ve uzun zamandır uygulanmakta olan yöntemdir. Yaygın olarak transvezikal veya retropubik (Millin tekniği) yaklaşımla prostatın kapsül içerisinde el yordamıyla enükle edilmesi prensibine dayanmaktadır (şekil 2.6) [103].

Şekil 2.6: Transvezikal prostatektomi cerrahisi



Transvezikal yaklaşımda prostat mukozası çizilirken



Prostatın kapsül içerisinde el yordamıyla enükleasyonu esnasında

Açık prostatektomi ameliyatı, minimal invazif yaklaşımların artmasıyla zamanla daha da az uygulanır hale gelmiştir. Fakat 80 ml ve üzeri büyük prostatlarda HoLEP ve diğer enükleasyon yöntemlerine alternatif olarak hala kılavuzlarda önerilmektedir [4]. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar ile BipoLEP ve HoLEP gibi diğer enükleasyon yöntemleri ile karşılaştırılmış olup postoperatif yapılan takiplerde PMRİ, PSA, IPSS ve Qmax açısından benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir [106-109].

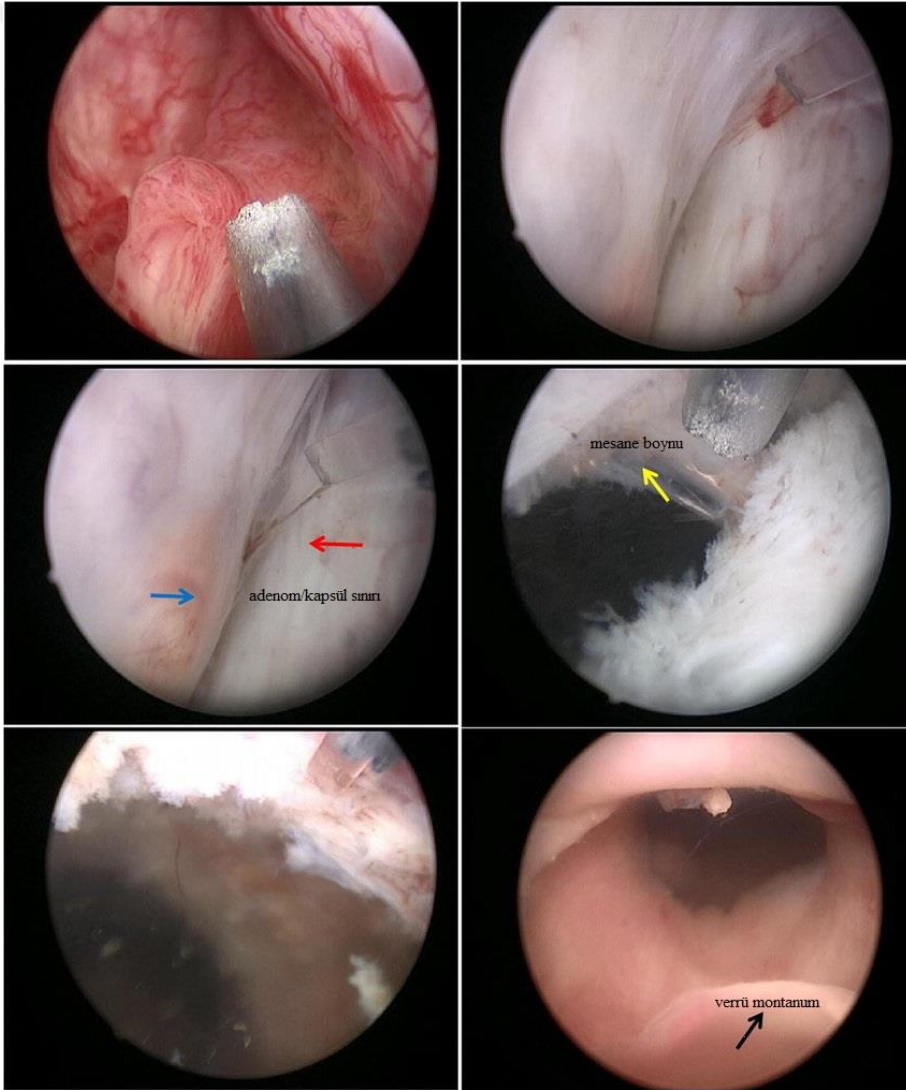
HOLMIUM LAZER İLE PROSTAT ENÜKLEASYONU

Holmiyum: itriyum-alüminyum-garnet (Ho: YAG) lazer, su ve muhtevasında su olan dokularca absorbe edilebilen, 2140 nm'de ışık yayan darbeli katı hal lazeridir. Dokular da esas olarak sudan oluştuğu için holmiyum enerjisinin büyük bir kısmı yüzeysel olarak emilir ve bu da dokuda yalnızca yüzeysel bir kesme veya ablasyon etkisine sebep olur [110]. İlk olarak HoLEP ameliyatı, 1998'de Peter Gilling tarafından tanıtılmıştır [111]. Cerrahi teknik olarak trilober, en-blok, at nalı insizyon ile enükleasyon, erken apikal serbestleme vb. gibi farklı teknikler tanımlanmıştır. Genel anlamdaki amaç 550-µm fiber kullanılarak öncelikle mukozada insizyon yapılarak prostat adenom dokusu ile cerrahi kapsül arasına girilip lazerin kesme ve blast etkisinden yararlanarak klivaj oluşturmak ve prostat adenomunu tamamen enükle edip mesane içerisine atmaktır. Sonrasında ise morselasyon cihazı ile mesane içerisindeki dokuların tamamı çıkartılmaktadır. Eğer morselasyon cihazına erişim mümkün değilse dokular suprapubik küçük bir insizyon yapılarak da transvezikal olarak çıkartılabilir. HoLEP ile birlikte prostatın transüretal enükleasyonunun tüm prostat boyutlarına uygun minimal invaziv bir yaklaşım olarak kullanılması büyük bir heyecan başlatmıştır [112]. Şekil 2.7'deki resimde enükleasyon öncesi, prostat adenom dokusu ile cerrahi kapsül klivajı, mesane boynu saat 12 hizası, enükleasyon sonrası perioperatif ve operasyon sonrası 3. ayda prostat lojlarının HoLEP cerrahisi esnasındaki görselleri gösterilmiştir [113]. Bu cerrahinin en önemli dezavantajı, yaklaşık 20-30 vakalık bir öğrenme eğrisine sahip olmasıdır.

HoLEP, BPH cerrahisinde gittikçe popülerlik kazanmaktadır ve son yıllarda birçok çalışmada özellikle TUR-P ile karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda TUR-P ile benzer etkinliğe sahip olduğu; hatta kısa vadede Qmax ve IPSS parametreleri açısından daha iyi sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir [114,115]. Prostat

hacmi 80 mL'den yüksek hastalarda HoLEP ve TUR-P'nin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada IPSS ve Qmax açısından belirgin bir fark olmadığı; ancak α -blokerlere tekrar ihtiyaç duyulma ve re-operasyon oranlarının HoLEP grubunda daha az olduğu gösterilmiştir [116]. HoLEP'in antikoagülan kullanan hastalarda da başarıyla kullanılabilceğinden bahsetmek mümkündür [117]. TUR-P'ye kıyasen HoLEP; daha uzun operasyon süresine, daha kısa hospitalizasyona ve benzer komplikasyon oranlarına sahiptir [118]. Özetle HoLEP, orta/şiddetli AÜSS'si olan 80 ml ve üzeri prostatı hastalarda minimal invazif yaklaşımlar içerisinde açık prostatektomiye alternatif olarak ön planda önerilmektedir [4].

Şekil 2.7: HoLEP cerrahisinden görseller



Thulium Lazer ile Prostat Enükleasyonu

ThuLEP, Thulium: itriyum-alüminyum-garnet lazer (Tm: YAG) lazer kullanılarak yapılan enükleasyon tekniğidir. Kısa, orta ve uzun vadede BipoLEP, HoLEP ve TUR-P ile karşılaştırıldığında benzer etkinliğe sahiptir [4].

Bipolar Transüretal Prostat Enükleasyonu

BipoLEP, bipolar teknoloji prensipleri kullanılarak obstrüktif prostatik adenom dokusunun transüretal yaklaşımla enükle edilmesi prensibine dayanır. Yapılan meta-analizlerde 12 aylık takiplerde TUR-P ile kıyaslandığında benzer postoperatif etkinlik bildirilmiştir [119].

PROSTATIN ABLASYONU

Transüretal İğne Ablasyonu (TUNA)

TUNA ısıya dayalı tedavilerden biridir. Radyofrekans enerjisinin ortaya çıkardığı ısı ile prostat parankiminde koagülasyon nekrozuna yol açar. İşlem esnasında neredeyse sıcaklık 100°C'nin üzerine çıkar. İşlem lokal anestezi, periprostatik blok ve bazen sedasyon altında da uygulanabilir. İşlem sonrası ek tedaviye olan ihtiyaç TUR-P'den daha fazladır [120].

Konvektif Su Buharı Enerjisi (Wave) Ablasyonu: Rezum Sistemi

Rezumda su buharı şeklinde termal enerji ortaya çıkarmak için radyofrekans gücü kullanılır, biriken termal enerji doku aralıkları boyunca dağılır ve hücre nekrozuna sebep olur. Rezum lokal anestezi altında ofis şartlarında uygulanabilir. İşlem esnasında nekroze olmuş hücrelerin dökülmesi ve prostat lojunun açılması 3 ayı bulabilmektedir.

Görüntü Kılavuzluğunda Robotik Su Jeti Ablasyonu: Aquabeam

AquaBeam, robotik teknolojinin de kullanıldığı ısı ortaya çıkarmayan basınçlı bir su jeti kullanarak prostat dokusunu keser bu esnada kan damarları ve prostat kapsülü gibi

kollajen yapıları korur. 50-80 mL aralığında prostat hacmine sahip BPH'lı erkeklerde TUR-P'ye eşdeğer etkinlikte olduğu gösterilmiştir [121].

PROSTATIN VAPORİZASYONU

Prostatın Bipolar Transüretal Vaporizasyonu

Bipolar transüretal prostat vaporizasyonu bipolar elektrot ve yüksek frekanslı bir jeneratör kullanılarak prostat adenom dokusunu buharlaştırabilen yüksek bir plazma etkisi ile çalışır [122]. Böylece doğrudan dokuya temas edilerek sınırlı bir alanda yüzeysel prostat dokusu buharlaştırılır. Altta yatan dokular etkilenmez ve dokuda TUR-P'deki rezeksiyon benzeri bir boşluk bırakır [123]. Güncel EAU rehberlerinde prostat hacmi 30-80 mL arası olan erkeklerde orta-şiddetli AÜSS'nin cerrahi olarak tedavisinde TUR-P'ye bir alternatif olarak zayıf derecede önerilir [4].

DiĞER ALTERNATİF YÖNTEMLER

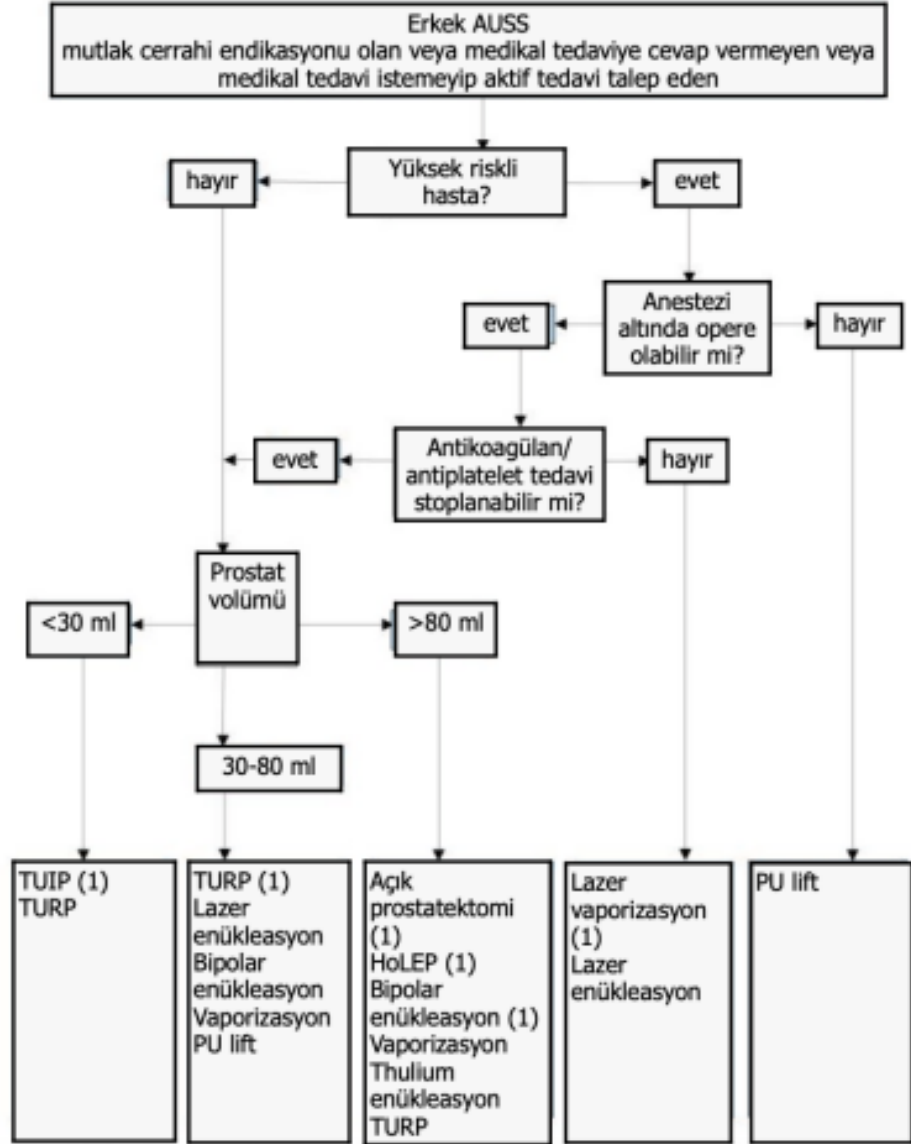
Prostatik Stentler

İlk olarak 1980'li yıllarda tanıtılmıştır. Kalıcı ve geçici prostat stentleri olmak üzere iki çeşittir. Kalıcı olanlar üretra içine gömülerek epitelize olur. Geçici stentler de 6 aya kadar üretrada kalabilmektedir. Günümüzde stentlerin kullanımı, minimal invazif tedavi yaklaşımlarındaki ilerlemeler nedeniyle oldukça kısıtlıdır.

Prostatik Üretral Lift (PU Lift)

PU Lift, lokal veya genel anestezi altında, sistoskopi kılavuzluğu (Urolift®) altında lateral lobların kalıcı sütür bazlı implantlar tarafından sıkıştırılması ve nihayetinde mesane boynundan verru montanuma kadar uzanan prostatik lojun açılması prensibine dayanır. Büyük medyan lobu olanlarda tedavide kullanımına ait sınırlı veri vardır [124]. Şekil 2.8'deki görselde [4] cerrahi tedaviler algoritması özetlenmiştir.

Şekil 2.8: Özetle cerrahi tedavilerin algoritması



(1) İlk önerilen tedavi.

2.2 OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin birikmesi nedeniyle prooksidan-antioksidan denge bozulduğu zaman ortaya çıkan durumun adıdır. Aerobik organizmalarda serbest radikal oluşumunu kontrol etmek ve bu moleküllerin zararlarına engel olmak üzere antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Ancak bazı zamanlarda mevcut antioksidan savunma sistemi serbest radikallerin zararlı etkisini tamamen önleyemez

ve oksidatif stres olarak adlandırılan durum ortaya çıkar. Bu durum vücudun paslanması diye de tanımlanabilir [15].

Temel mekanizmaları henüz tam olarak anlayamamış olmasına rağmen, giderek artan kanıtlar yaşlanmanın temel belirleyicilerinden biri olarak reaktif oksijen türlerini işaret etmektedir [14]. ROS metabolitleri olarak bilinen bu moleküller lipid, protein ve DNA gibi hücre bileşenlerine zarar verir. Ayrıca ROS'un ciddi birikimi, hücrenin düzenli işlevlerini onarılamaz bir şekilde kesintiye uğratarak sistemin tamamını etkileyebilir [125]. Yaşlanma ile birlikte özellikle antioksidan enzim aktivitelerinin düşmesine bağlı antioksidan/oksidan dengesinin oksidanlar lehine bozulması, oksidatif strese bağlı çeşitli organ ve dokularda hasar meydana getirebilir ve bu da BPH patogenezi ile ilişkilendirilebilir [15]. Erel [17] tarafından geliştirilen yöntem ile numunelerin TAS ve TOS seviyeleri ölçülerek de oksidatif stres hesaplanabilmektedir.

Total Tiyol

İndirgeyici yeteneğe sahip sülfidril (-SH) grubu içeren tiyoller, hücrelerdeki antioksidan savunma sistemlerini koordine etmede önemli bir rol oynayan organik bileşiklerdir [126]. Tiyoller antioksidan özelliklerinin yanı sıra protein sentezi ve yapısı, sinyal iletimi, hücre büyümesi ve çoğalması, hücre ölümünün düzenlenmesi, bağışıklığın düzenlenmesi gibi işlevlere sahiptir [127]. Eksojen veya endojen kaynaklı olabilen oksidanları ve bunların vücutta oluşturacağı hasarı engellemek amacıyla tiyoller oksidanları bağlar ve bundan dolayı antioksidan kaskadın önemli üyeleridir [128]. Toplam tiyol seviyelerinin ölçümü hem fizyolojik hem de patolojik koşullarda ROS oluşup oluşmadığını değerlendirmek için kullanılabilir [129].

DNA Hasarı

Hücrelerin normal yaşamlarında sıkça gördüğümüz DNA hasarı; yaşlanma, kanser, mutasyon ve hücre ölümü gibi durumlarla sıklıkla iç içedir. ROS ve ekzojen ajanların DNA yapısına zarar vermesi neticesinde dejenerasyon ve yaşlanma ortaya çıkmaktadır [130]. DNA onarım bozukluğu ve vücudun antioksidan sistemindeki bozukluklar arttıkça oksidatif mekanizmalar yüzünden DNA hasarında da gittikçe artış meydana

gelmektedir. Vücutta bulunan tüm hücrelerde, serbest radikallerden dolayı ortaya çıkan DNA hasarı ve bu ortaya çıkan DNA hasarının tamir edilmesi arasında bir denge ve istikrar bulunmaktadır. Radikallerin en sık hasara uğrattığı, oksidatif strese oldukça duyarlı ve oksidatif DNA hasarının en sık ölçülen belirteci 8- OHdG'dir [131].

Interlökin-6

IL-6, farklı hücre tiplerinde bulunan çeşitli biyolojik faaliyetlerde yer alan çok işlevli bir sitokindir. IL-6, T hücreleri, B hücreleri, fibroblastlar, monositler ve diğer bazı hücreler tarafından üretilen tek zincire sahip bir proteindir. Temel görevi antikor üreten hücrelerin olgunlaşmasıdır ve bundan ötürü B hücresi farklılaşma faktörü olarak da tanımlanır. Ayrıca IL-6'nın T hücreleri, nöronlar ve vasküler yapılar olmak üzere geniş bir etki alanının olduğu ve diğer sitokinlerle de yakın bir ilişki içerisinde olduğu belirlenmiştir [132]. Yapılan bazı çalışmalarda yüksek IL-6 miktarı ile çeşitli malign hastalıklar ve bunların evreleri ile anlamlı ilişkiler saptanmıştır [133,134]. Bundan ötürü bazı hastalıklarda medikal tedavinin ayrılmaz bir parçası yüksek miktarda üretilen IL-6'nın blokasyonudur. IL-6'nın en önemli sistemik etkilerinden birisi de çeşitli yollarla immun yanıt oluşturularak akut faz cevabının indüklenmesidir. IL-6, lökosit aktivasyonu ile pro-inflamatuar etkiye, çeşitli yollarla da anti-inflamatuar etkiye katkı sağladığı gösterilmiştir. Pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar etkiler arasındaki homeostaz kronik inflamasyon ve hastalıkların ortaya çıkmasında önemli bir yere sahiptir. Dolayısıyla akut inflamasyonun kronik inflamasyona dönüşümünde de IL-6 kritik bir işlev görmektedir [135]. Çok fazla biyolojik aktiviteye sahip IL-6'nın yüksek miktardaki konsantrasyonları travmada, sepsiste ve cerrahilerde de artmaktadır. Bazı çalışmalarda gösterildiği üzere sepsisin ciddiyeti ve cerrahi stresin büyüklüğü ile orantılı olarak IL-6 seviyeleri daha yüksek saptanmıştır [136-138].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı kliniğine 2023 yılı eylül ayı ile 2024 yılı haziran ayı arasında başvuran; klinik BPH tanısı nedeniyle cerrahi endikasyon konulan, bundan dolayı TUR-P (n=25) ve HoLEP (n=29) cerrahileri geçiren, 50-80 yaş aralığındaki gönüllü erkek hastalar (n=54) ve BPH tanısı olmayan aynı yaş aralığında ve aynı demografik verilerde gönüllü sağlıklı kontrol gurubu (n=21) prospektif olarak dâhil edilmiştir.

Çalışmanın etik kurul onayı 24.07.2023 tarihinde Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na E.116138 numaralı karar ile alınmıştır. Çalışmaya dâhil olan tüm kişiler bilgilendirildikten sonra "Bilgilendirilmiş Onam Formu" onayı alınmıştır. Hastaların adı-soyadı, yaşı, DM ve hipertansiyon (HT) tanısı olup olmadığı sorgulandı ve antikoagülan ilaç kullanıp kullanmadığı not edildi. Ayrıca hastaların Vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Preoperatif ml cinsinden prostat hacmi, perioperatif çıkartılan doku miktarı, ameliyat süreleri ve ameliyat öncesi ng/dl cinsinden PSA değerleri kaydedildi.

Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- 50 – 80 yaş aralığında; BPH nedeniyle TUR-P veya HoLEP cerrahisi geçiren ve patolojik kesin tanısı da BPH ile uyumlu gelen erkek hastalar

Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

- Aktif enfeksiyonu olan hastalar
- Chron, psöriasis, romatoid artrit vb. bir enflamatuvar hastalığı olanlar
- Bilinen herhangi bir malignitesi olan hastalar
- Cerrahi sonrası patoloji spesmeninde prostat kanseri çıkan hastalar
- 50 yaşından az ve 80 yaşından fazla olanlar

Power Analiz

Çalışmanın güç analizinde, daha önceki çalışmalar referans alınarak [15] % 95 güven düzeyinde, %80 güç (0.30 birimlik ortalama fark 0.29 birimlik standart sapma) ile

bakıldığında her grup(3) için minimum 20'şer hasta gerektiği hesaplanmıştır ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS statistics 28.0. (IBM; Chicago, ABD) programı ile analiz edilmiştir. Değişkenlerde normal dağılım olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile ölçüldü. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki dağılımına ki-kare veya fisher's exact testi ile bakıldı. Normal dağılım gösteren bağımsız sayısal değişkenlerin ikili karşılaştırmaları için Student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız değişkenlerden oluşan çoklu karşılaştırmalar için ise varyans analizi (ANOVA) veya Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Birden fazla parametrik bağlı değişkenlerin karşılaştırılmaları Repeated ANOVA ile birden fazla non-parametrik bağlı değişkenlerin karşılaştırılmaları ise Friedman testi ile yapılmıştır. Birden fazla parametrik bağlı değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında Bonferonni düzeltmesi yapılmıştır. Bağımsız sayısal değişkenlerin ikili korelasyonları için Spearman korelasyon testi yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma, medyan değer ve kartiller (q1 ve q3) verilecektir. Anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ kabul edildi.

Kanların ve İdrarların Toplanması

Cerrahi geçirecek olan hastalardan preoperatif, postoperatif 24.saatte ve postoperatif 21.günde olmak üzere 3 defa kan ve idrar örnekleri alındı. Kontrol grubundaki bireylerden ise sadece bir defa idrar ve kan numuneleri alındı. Alınan kan numuneleri 1500 x g de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve analize kadar -80°C'de bekletildi. İdrar numuneleri de aynı şekilde saklandı. Tüm numuneler toplandıktan sonra, alınan idrar numunelerinden oksidatif 8-OHdG seviyeleri ve inflamasyon biyobelirteci olarak serum IL-6 seviyeleri şekil 3.1'de gösterildiği üzere ELISA yöntemi ile analiz edildi. Alınan kan örneklerinden elde edilen serumdan TAS ve TOS düzeyleri fotometrik yöntemlerle analiz edildi ve oksidatif stres indeksi hesaplandı. Total Tiyol düzeylerinin belirlenmesi için ticari bir metabolizma kiti kullanıldı ve ölçümler üretici talimatlarına uygun şekilde fotometrik olarak gerçekleştirildi.

Şekil 3.1: ELISA yöntemi

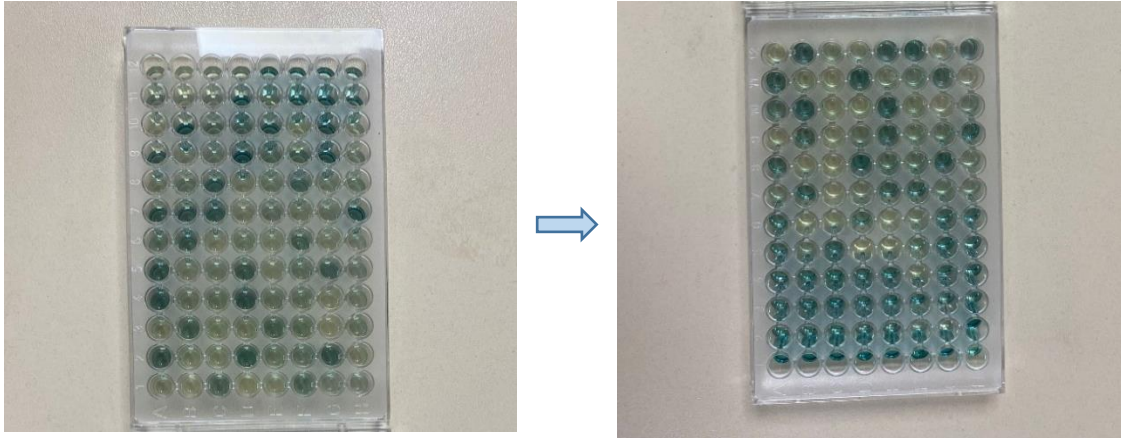


3.1: ÖLÇÜLEN PARAMETRELER

Total Antioksidan Seviye

Numunelerin plazma total antioksidan kapasite düzeyleri, Erel tarafından geliştirilen yöntem ile çalışılmıştır [17]. Testin prensibi 2,2'-azinobis-3- ethylebenzothiazoline-6-sulfonate (ABTS)+ radikalini oluşturduğu mavi-yeşil rengin ortama ilave edilen örnekteki antioksidanlar ile azalması esasına dayanmaktadır. ABTS, ABTS+ radikalini oluşturmak üzere bir peroksidaz olan metmiyoglobin (HX-Fe+) ve H₂O₂ ile inkübe edilir. Oluşan ferrilmiyoglobin ABTS ile ABTS+ radikalini oluşturmak üzere reaksiyona girer. ABTS+ radikali kısmen stabil, mavi-yeşil renktedir. İlave edilen örnekteki antioksidanların oranına göre renk oluşumu inhibe olur (Şekil 3.2). Bu renk değişimi Varioskan Multimode Reader (Thermoscientific) ile 600 nm'lik dalga boyunda ölçülür. TAS hesaplanmasında Askorbik asit standart olarak kullanılmıştır.

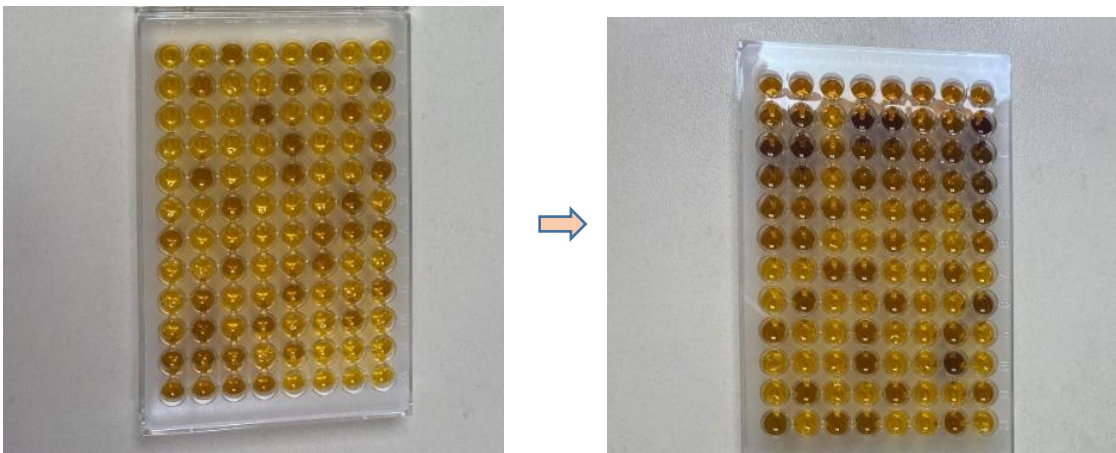
Şekil 3.2: TAS ölçümü esnasındaki renk değişimi



Total Oksidan Seviye

TOS, Erel tarafından geliştirilen yenilikçi ve otomatik bir analiz yöntemi kullanılarak ölçülmüştür [17]. Bu yöntemde, oksidanlar o-dianizidin bileşiklerindeki ferroz iyonları $[Fe^{2+}]$ ferrik iyonlara $[Fe^{3+}]$ okside eder. Oksidasyon sonucu, asidik bir ortamda xlenol orange ile ölçülebilen renkli kompleksler oluşur; bu renk yoğunluğu oksidan düzeyi ile doğru orantılıdır (Şekil 3.3). Bu renk değişimi Varioskan Multimode Reader (Thermoscientific) ile 530 nm'lik dalga boyunda ölçülmüştür. Bu çalışmada, analiz sisteminin kalibrasyonu için hidrojen peroksit (H_2O_2) referans olarak kullanılmıştır. Bulgular H_2O_2 eşdeğeri mikromol/L cinsinden rapor edilmiştir.

Şekil 3.3: TOS ölçümü esnasındaki renk değişimi



OSI (Oksidatif Stres İndeksi)

OSI, oksidatif stres düzeyini gösteren bir oran olarak tanımlanır. Plazma TOS'un, TAS'a oranıyla elde edilir. Bu oran $OSI = [TOS / TAS]$ formülü ile belirlenir.

Total Tiyol

Total tiyol ölçümü için ticari olarak kit temin edildi. Serum örneklerindeki total tiyol grupları, (Elabscience, Elabscience Biotechnology, ABD) tarafından sağlanan kolorimetrik bir yöntem kullanılarak ölçüldü. Analiz, 96 kuyucuklu bir plaka üzerinde numunelere veya standartlara kolorimetrik bir probun eklenmesiyle gerçekleştirildi. Bu prob, sülfhidril gruplarıyla kovalent olarak etkileşime girerek bir kromoforun salınmasına neden oldu. Numunelerin absorbansı daha sonra 450 nm'de ölçüldü. Kitin analiz aralığı 9.91-1000 $\mu\text{mol/L}$ ve hassasiyet 9.91 $\mu\text{mol/L}$ 'dir.

Deney prosedürü

1. Standart kuyucuk: Her bir konsantrasyon için 40 μL standart çözeltisi ilgili kuyucuklara eklendi. Örnek kuyucuk: her örnekten 40 μL ilgili kuyucuklara eklendi. Kontrol kuyucuk: her örnekten 40 μL ilgili kuyucuklara eklendi.
2. Her bir kuyucuğa 150 μL tampon çözeltisi eklendi, sonra standart ve örnek kuyucuklarına 10 μL kromojenik ajan eklendi.
3. Kontrol kuyucuklarına 10 μL saf etil alkol eklendi.
4. Tüm kuyucuklar iyice karıştırılıp ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. Ardından, her bir kuyucuğun OD değeri Varioskan Multimode Reader (Thermoscientific) okuyucu ile 450 nm'de ölçüldü.

İnterlökin-6

IL-6 düzeylerini belirlemek amacıyla ticari kit (Elabscience, Elabscience Biotechnology, ABD) temin edildi. Kitin analiz aralığı 1.56-100 pg/mL ve hassasiyet 0.94 pg/mL 'dir.

Deney prosedürü

1. Kit protokol kitapçığı içerisinde yer alan talimatlara göre hazırlanan standartlardan (0-100 pg/mL) ve çalışılacak serum örneklerinden 100'er μL mikropilaya kuyucuklarına eklendi ve plaka inkübatör içerisinde 37 °C'de 90 dakika inkübe edildi.

2. İnkübasyon sonrası kuyucuklar aspire edildi ve tüm kuyucuklara 100 µL Biotinylated Antibody solüsyonu (ilgili solüsyon kit içerisinde hazır olarak bulunmaktadır) eklendi, 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.
3. Kuyucuklar aspire edildi ve 3 defa yıkama cihazı ile yıkandı (Yıkama cihazına eklenen yıkama solüsyonu kit prospektüsüne uygun olarak hazırlanmıştır).
4. Tüm kuyucuklara 100'er µL HRP-Streptavidin Conjugate solüsyonu (ilgili solüsyon kit prospektüsüne uygun olarak hazırlanmıştır) eklendi. Plaka 37 °C'de 30 dakika ışıktan korunarak inkübe edildi.
5. Kuyucuklar aspire edildi ve her kuyucuk için 5 defa yıkama yapılacak şekilde yıkama cihazı ile yıkandı. Karanlık ortamda tüm kuyucuklara 90 µL substrat solüsyonu eklendi ve etüv içerisinde 37 °C'de 15 dakika inkübe edildi.
6. İnkübasyon sonunda oluşan mavi renk yoğunluğu kontrol edildi ve tüm kuyucuklara 50 µL Stop solüsyonu eklendi ve son olarak Varioskan Multimode Reader (Thermoscientific) ile 450 nm'de plaka kuyucuk absorbansları ölçülerek sonuçlar standart eğri grafiğine göre hesaplandı.

8-Hidroksi-2'-Deoksiguanozin Ölçümü

İdrar örneklerinden 8-OHdG ölçümünde ticari kit (Elabscience, Elabscience Biotechnology, ABD) temin edildi. Kitin analiz aralığı 1.56-100 ng/mL ve hassasiyet 0.94 ng/mL'dir.

Deney prosedürü

1. Kit protokol kitapçığı içerisinde yer alan talimatlara göre hazırlanan standartlardan (0-100 pg/mL) ve çalışılacak idrar örneklerinden 50'er µL mikrolaka kuyucuklarına eklendi.
2. Üzerine 50 µL Biotinylated Antibody solüsyonu eklendi ve plaka inkübatör içerisinde 37 °C'de 45 dakika inkübe edildi.
3. Kuyucuklar aspire edildi ve 3 defa yıkama cihazı ile yıkanarak tüm kuyucuklara 100 µL HRP-Conjugate solüsyonu eklendi, 37 °C'de 60 dakika inkübe edilerek kuyucuklar aspire edildi ve 5 defa yıkama cihazı ile yıkandı. Ardından karanlık ortamda tüm

kuyucuklara 90 µL substrat solüsyonu eklendi ve etüv içerisinde 37 °C’de 15 dakika inkübe edildi.

4. İnkübasyon sonunda oluşan mavi renk yoğunluğu kontrol edildi ve tüm kuyucuklara 50 µL Stop solüsyonu eklendi. Ve son olarak Varioskan Multimode Reader (Thermoscientific) ile 450 nm’de plaka kuyucuk absorbansları ölçülerek sonuçlar standart eğri grafiğine göre hesaplandı.

3.2 UYGULANAN CERRAHİ YÖNTEMLER

Cerrahi öncesi steril idrar kültürü olan hastalar vakaya alındı. Cerrahiler aynı cerrahi ekip tarafından, genel anestezi altında litotomi pozisyonunda uygulandı.

TUR-P

TUR ameliyatı 26 French (Fr) Olympus rezektoskop (Olympus Europe, Hamburg, Almanya) kullanılarak bipolar enerjiyle uygulandı. Prostatın hiperplazik adenom dokusu rezeke edilerek prostatik loj açıldı. 120 Watt (W) rezeksiyon için, 100 W da koagülasyon için kullanıldı. Peroperatif mesaneye izotonik salin irrigasyonu devam etti. Tüm hastalara postoperatif 22 Fr 3 yollu sonda tatbik edildi. Hastaların postoperatif 18. saatte irrigasyon sıvısı stoplandı ve 24. saatte idrar ve kan numuneleri toplanarak taburcu edildi.

HoLEP

HoLEP cerrahisi için 150 W holmium: YAG laser (Cyber Ho; Quanta, Milano, İtalya) cihazı kullanıldı. Devamlı akış sağlayan 26 Fr rezektoskopun içerisinde gönderilen 550-µm fiber (Boston Scientific Co, Massachusetts, ABD) ile prostatik adenom dokuları trilober teknikle enükle edilerek mesaneye atıldı. Enükleasyon 75 W (50 Hz, 1,5 Joule) enerji ile; koagülasyon 25 W enerji ile yapıldı. Ameliyat boyunca mesaneye izotonik salin irrigasyonu devam etti. Ardından mesaneye atılan enükle edilmiş prostat dokuları 30 Fr nefroskop içerisinde gönderilen Hawk ® JAWS (Hawk, Minitex Co, Çin) morselatör ile morsele edildi. Tüm hastalara postoperatif 22 Fr 3 yollu sonda tatbik edildi. Hastaların postoperatif 18. saatte irrigasyon sıvısı stoplandı ve 24. saatte idrar ve kan numuneleri toplanarak taburcu edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızdaki 75 kişinin yaş ortalamaları $64,85 \pm 7,58$ idi. TUR-P opere olan hastaların yaş ortalaması $64,52 \pm 8,02$ iken; HoLEP grubunda $65,21 \pm 7,03$ idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise $64,76 \pm 8,12$ idi. Toplamda bu üç grup arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p=0,946$). Çalışmaya katılan kişilerin Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması $27,76 \pm 3,65$ idi. HoLEP grubundaki hastaların ortalaması VKİ $27,44 \pm 3,85$, TUR-P grubunun $27,93 \pm 3,82$ ve kontrol grubunun ortalaması $27,99 \pm 3,30$ kg/m^2 idi. Gruplararası anlamlı bir fark yoktu ($p=0,838$). Cerrahi geçirmiş olan toplam 54 BPH hastasının preoperatif bakılan PSA değerleri ise ng/ml cinsinden TUR-P ve HoLEP grubunda sırasıyla $2,26 \pm 1,61$; $4,69 \pm 3,29$ idi. İki grup arası istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0,005$). BPH hastalarının preoperatif abdominal USG ile ölçülen prostat hacimleri TUR-P ve HoLEP grubunda sırasıyla $64,88 \pm 38,13$; $86,86 \pm 31,61$ ml idi. İki grup arası istatistiksel anlamlı bir fark vardı ($p=0,004$). Perioperatif patoloji spesmeni olarak çıkartılan doku miktarı HoLEP grubunda $61,27 \pm 38,22$ ml, TUR-P grubunda ise $38,68 \pm 36,10$ ml idi. Gruplar arası istatistiksel anlamda farklılık mevcuttu ($p=0,010$). Çıkartılan doku miktarı ile postoperatif erken ve geç dönemde çalışılan parametreler arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi. TUR-P grubunun PSA dansitesi $0,037 \pm 0,024$ idi. HoLEP grubunun ise PSA dansitesi $0,053 \pm 0,031$ idi. İki grup arası anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,053$). Opere olan hastaların ortalama ameliyat süreleri hesaplandı. TUR-P gurubunda bu süre $66,96 \pm 30,73$ dk iken; HoLEP gurubunda $109,17 \pm 45,14$ dk idi. İki grup arası istatistiksel anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$). TUR-P opere olan gruptan 8 hastada; HoLEP opere olan gruptan 7 hastada ve kontrol grubundan ise 6 hastada DM mevcut idi. Gruplar arası anlamlı bir fark yoktu ($p=0,812$). TUR-P opere olan gruptan 12 hastada; HoLEP opere olan gruptan 14 hastada ve kontrol grubundan ise 10 hastada HT mevcut idi. Gruplar arası anlamlı bir fark yoktu ($p=0,562$). TUR-P opere olan gruptan 8 hastada; HoLEP grubundan 9 hastada ve kontrol grubundan ise 8 hastada antikoagülan ilaç kullanımı mevcut idi. Gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,859$). Tablo 4.1’de hastaların temel özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hastaların bazı temel özellikleri

	Kontrol grubu [n=21]	TUR-P grubu [n=25]	HoLEP grubu [n=29]	<i>p</i> değeri
	**X±SS	X±SS	X±SS	
Yaş	64,76 ± 8,12	64,52 ± 8,02	65,10 ± 6,94	<i>p</i> =0,946
VKİ	27,99 ± 3,30	27,93 ± 3,82	27,44 ± 3,85	<i>p</i> =0,838
PSA [ng/ml]	*	2,26 ± 1,61	5,07 ± 3,69	<i>p</i> =0,005
Preoperatif prostat hacmi (ml)	*	64,88 ± 38,13	86,86 ± 31,61	<i>p</i> =0,004
Ameliyatta çıkartılan doku (ml)	*	38,68 ± 36,10	61,27 ± 38,22	<i>p</i> =0,010
PSA dansitesi	*	0,037 ± 0,024	0,053 ± 0,031	<i>p</i> =0,053
Operasyon süresi [dk]	*	66,96 ± 30,73	109,17 ± 45,14	<i>p</i> <0,001
DM varlığı	6	8	7	<i>p</i> =0,812
HT varlığı	10	12	14	<i>p</i> =0,562
Antikoagülan kullanımı	8	8	9	<i>p</i> =0,859

*Veri yok **X±SS (ortalama ± standart sapma)

Preoperatif bakılan IL-6; TUR-P grubunda $1,13 \pm 0,69$ pg/ml, HoLEP grubunda $1,50 \pm 1,52$ pg/ml, kontrol grubunda ise $1,32 \pm 1,74$ pg/ml olarak hesaplandı. Gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,854$). Preoperatif bakılan Total tiyol; TUR-P grubunda $223,54 \pm 97,41$ $\mu\text{mol/L}$, HoLEP grubunda $211,50 \pm 104,04$ $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda ise $221,81 \pm 38,62$ $\mu\text{mol/L}$ olarak hesaplandı. Gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,342$). Preoperatif bakılan 8-OHdG; TUR-P grubunda $23,23 \pm 13,69$ ng/ml, HoLEP grubunda $25,38 \pm 12,97$ ng/ml, kontrol grubunda ise $16,70 \pm 6,04$ ng/ml olarak hesaplandı. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0,037$). Preoperatif bakılan TAS; TUR-P grubunda $6,00 \pm 0,70$ Askorbik Asit Equiv. mmol/L, HoLEP grubunda $5,82 \pm 0,75$ Askorbik Asit Equiv. mmol/L, kontrol grubunda ise $5,72$

$\pm 0,74$ Askorbik Asit Equiv. mmol/L olarak hesaplandı. Gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,415$). Preoperatif bakılan TOS; TUR-P grubunda $12,11 \pm 6,76$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L, HoLEP grubunda $13,25 \pm 7,74$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L, kontrol grubunda ise $9,54 \pm 3,98$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L olarak hesaplandı. Gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,268$). Preoperatif hesaplanan OSI; TUR-P grubunda $2,06 \pm 1,23$, HoLEP grubunda $2,40 \pm 1,58$, kontrol grubunda ise $1,71 \pm 0,78$ idi. Gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,485$). Preoperatif bakılan 8- OHdG, IL-6, TAS, TOS, OSI, Total Tiyol seviyeleri Tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2: Çalışma grupları ve kontrol grubunda preoperatif bakılan parametreler ve istatistiksel değerleri

	Kontrol[n=21]	TUR-P[n=25]	HoLEP[n=29]	<i>p</i> değeri
	**X+SS	X+SS	X+SS	
8- OHdG [ng/ml]	16,70 \pm 6,04	23,23 \pm 13,69	25,38 \pm 12,97	$p=0,037$
IL-6 [pg/ml]	1,32 \pm 1,74	1,13 \pm 0,69	1,50 \pm 1,52	$p=0,854$
TAS [Askorbik Asit Equiv. mmol/L]	5,72 \pm 0,74	6,00 \pm 0,70	5,82 \pm 0,75	$p=0,415$
TOS [$\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L]	9,54 \pm 3,98	12,11 \pm 6,76	13,25 \pm 7,74	$p=0,268$
OSI	1,71 \pm 0,78	2,06 \pm 1,23	2,40 \pm 1,58	$p=0,485$
Total Tiyol [$\mu\text{mol/L}$]	221,81 \pm 38,62	223,54 \pm 97,41	211,50 \pm 104,04	$p=0,342$

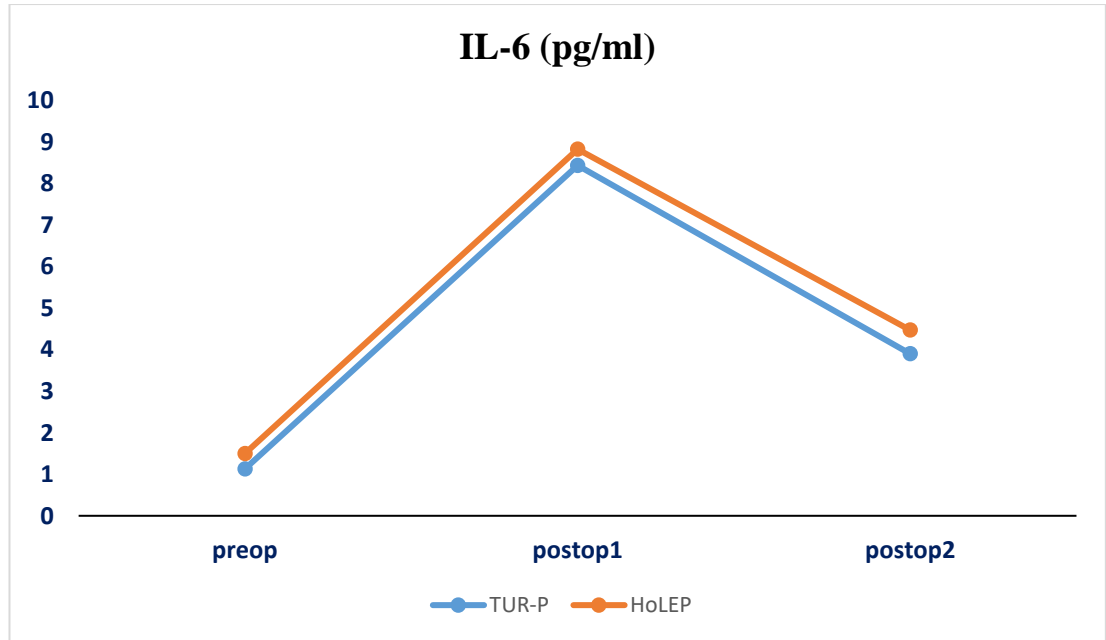
**X+SS (ortalama \pm standart sapma)

Interlökin-6

Preoperatif (preop), postoperatif 24.saat (postop1) ve postoperatif 21.gün (postop2) analiz edilen IL-6, TUR-P grubunda sırasıyla $1,13 \pm 0,70$; $8,44 \pm 6,85$ ve $3,90 \pm 4,01$ [pg/ml] olarak hesaplandı. Preoperatif medyan değer $1,07[0,66-1,48]$, postoperatif

24. saatteki medyan değer 7,57[2,80-12,52], postoperatif 21. gündeki medyan değer ise 2,32[0,72-6,98] idi. TUR-P grubunda da üç farklı zamanda ölçülen IL-6 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılaşma gösterdi ($p<0,001$). Hem postop1 hem de postop2'de bakılan IL-6 seviyeleri preoperatif seviyeye göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdi (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,015$). Preop, postop1 ve postop2'de analiz edilen IL-6 HoLEP grubunda sırasıyla [pg/ml] cinsinden $1,50 \pm 1,52$; $8,83 \pm 11,84$ ve $4,47 \pm 5,46$ olarak hesaplandı. Preop medyan değer 1,01[0,44-2,09], postop1'deki medyan değer 4,54[1,62-10,17], postop2'deki medyan değer ise 2,30[1,07-5,40] idi. HoLEP grubunda bu üç vakitte ölçülen IL-6 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılaşma gösterdi ($p<0,001$). Hem postoperatif 24. saatte hem de postoperatif 21. günde bakılan IL-6 seviyeleri preoperatif seviyeye göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdi (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,018$). Ayrıca iki grubun zamanlar arasındaki değişimleri de kıyaslandığında TUR-P ve HoLEP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi (sırasıyla preop&postop1, preop&postop2; $p=0,298$, $p=0,952$). Şekil 4.1'de ameliyat sonrası IL-6'nın değişimleri gösterilmiştir.

Şekil 4.1: IL-6'nın zamanlara göre her iki gruptaki değişim grafiği*

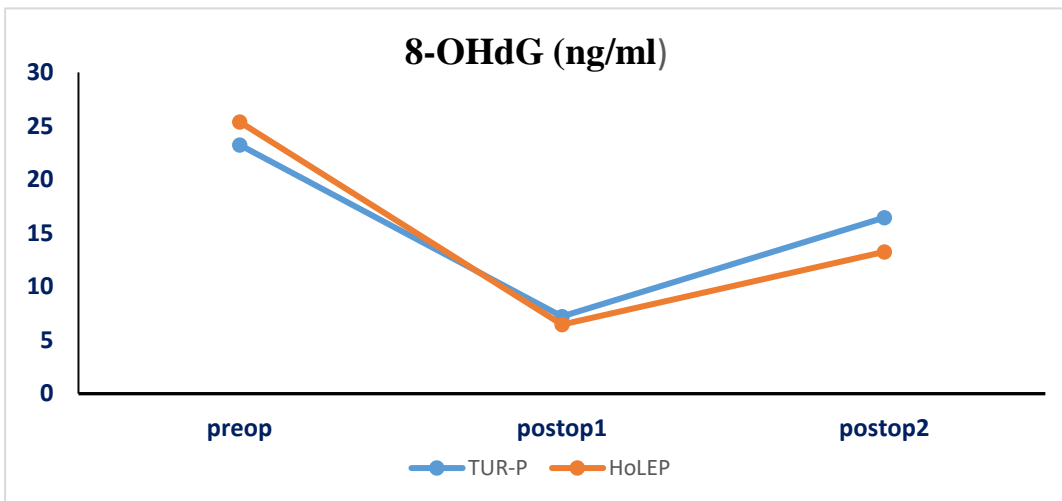


*ortalama(mean) değerler referans alınmıştır

8-OHdG

Preop, postop1 ve postop2’de bakılan 8-OHdG seviyeleri TUR-P grubunda sırasıyla $23,23 \pm 13,69$; $7,21 \pm 6,04$ ve $16,44 \pm 10,57$ [ng/ml] olarak hesaplandı. Preop medyan değer $21,24$ [$15,45-31,19$], postop1’deki medyan değer $5,56$ [$2,59-9,46$] ve postop2’deki medyan değer ise $14,12$ [$8,79-25,27$] idi. TUR-P grubunda da bu üç farklı vakitte ölçülen 8-OHdG seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılaşma gösterdi ($p<0,001$). HoLEP grubunda ise preop & postop1 ve postop2’de ölçülen 8-OHdG seviyeleri sırasıyla $25,38 \pm 12,97$; $6,45 \pm 7,84$ ve $13,24 \pm 11,24$ ng/ml idi. Medyan değerler de sırasıyla $23,04$ [$16,95-31,75$]; $2,52$ [$0,61-11,12$] ve $10,68$ [$3,22-23,91$] ng/ml olarak hesaplandı. HoLEP grubunda da bu üç farklı vakitte ölçülen 8-OHdG seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılaşma gösterdi ($p<0,001$). Her iki grupta da operasyondan sonraki 24.saatte bakılan 8-OHdG seviyeleri ameliyat öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterdi (her iki grupta da $p<0,001$). TUR-P grubunda postop2 değerlerinde preop değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş izlendi ($p=0,104$). HoLEP grubunda ise postop2 değerlerde preop değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlendi ($p=0,005$). Postoperatif 21.gündeki 8-OHdG değerleri kendi içinde kıyaslandığında HoLEP grubunun daha düşük olduğu tesbit edilmiş olsa da; bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,215$). Şekil 4.2’de 8-OHdG’nin zamanlara göre her iki gruptaki değişim grafiği gösterilmiştir.

Şekil 4.2: 8-OHdG’nin zamanlara göre her iki gruptaki değişim grafiği*

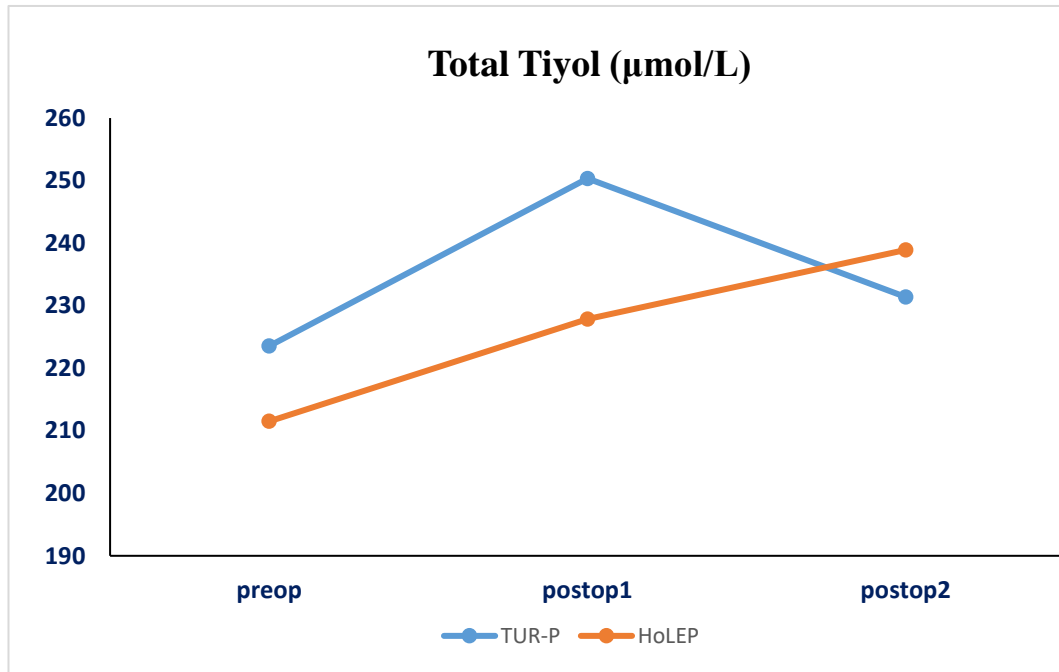


*ortalama(mean) değerler referans alınmıştır

Total Tiyol

Preoperatif, postoperatif 24.saat ve postoperatif 21.gün bakılan Total Tiyol TUR-P grubunda sırasıyla [$\mu\text{mol/L}$] cinsinden $223,54 \pm 97,41$; $250,34 \pm 125,84$ ve $231,41 \pm 116,19$ idi. Preop medyan değer $218,74$ [$146,97$ - $275,01$], postop1'deki medyan değer $231,50$ [$152,54$ - $335,59$] ve son olarak da postop2'deki medyan değer ise $218,48$ [$146,50$ - $282,52$] idi. TUR-P grubunda kendi içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim izlenmedi ($p=0,468$). Preop, postop1'de ve postop2'de bakılan Total Tiyol HoLEP grubunda sırasıyla $211,50 \pm 104,09$; $227,87 \pm 119,11$ ve $238,91 \pm 130,53$ idi. Preop medyan değer $188,47$ [$126,70$ - $258,30$], postop1'deki medyan değer $189,29$ [$154,58$ - $262,91$] ve son olarak da postop2'deki medyan değer ise $195,17$ [$159,42$ - $258,06$] idi. HoLEP grubunda da grup içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,114$). Postoperatif 21. gündeki sonuçlar kendi arasında kıyaslandığında HoLEP gurubunda Tiyol seviyeleri daha yüksek izlendi fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,801$). Şekil 4.3'te total tiyolun zamanlara göre her iki gruptaki değişim grafiği gösterilmiştir.

Şekil 4.3: Total tiyolun zamanlara göre her iki gruptaki değişim grafiği *

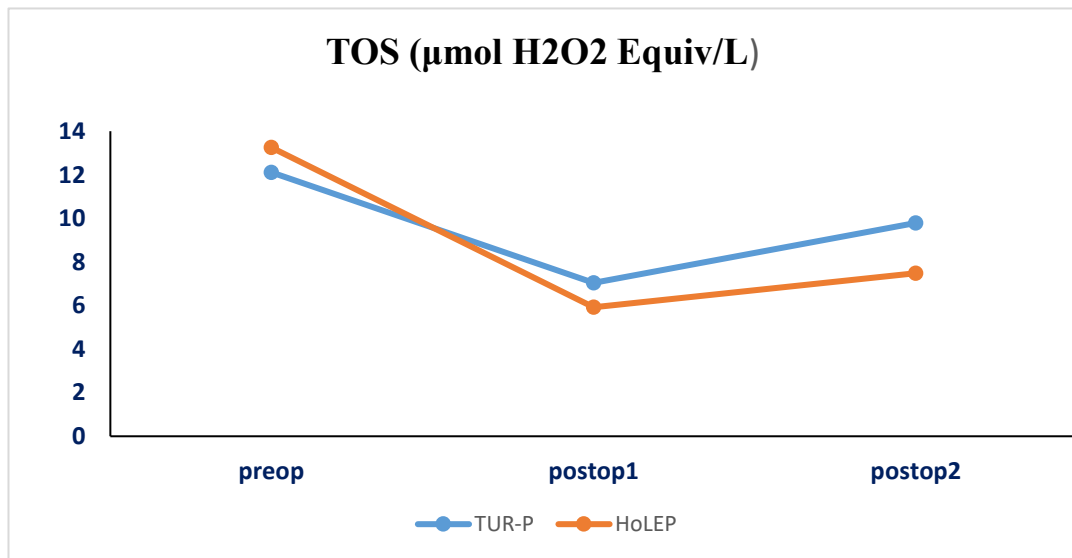


*ortalama(mean) değerler referans alınmıştır

Total Oksidan Seviye

Preop, postop1 ve postop2’de bakılan TOS, TUR-P grubunda sırasıyla [$\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L] cinsinden $12,11 \pm 6,76$; $7,04 \pm 3,84$ ve $9,79 \pm 2,82$ olarak hesaplandı ve üç vakitte ölçülen TOS seviyeleri anlamlı bir farklılaşma gösterdi ($p < 0,001$). TUR-P grubunda medyan değerler de sırasıyla $12,64[6,09-15,23]$, $5,99[5,36-6,87]$ ve $9,07[7,13-12,57]$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L olarak hesaplandı. Postop1’de bakılan TOS seviyeleri preop’a göre anlamlı düşüş gösterirken ($p=0,004$); postop2’de bakılan TOS seviyelerinde preop seviyelere göre azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,603$). HoLEP grubunda da preop, postop1 ve postop2’de bakılan TOS, sırasıyla [$\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L] cinsinden $13,25 \pm 7,74$; $5,92 \pm 2,43$ ve $7,48 \pm 3,25$ olarak hesaplandı ve üç vakitte ölçülen TOS seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdi ($p=0,006$). HoLEP grubunda medyan değerler sırasıyla $12,72[5,91-18,91]$; $5,92[4,79-7,37]$ ve $6,88[5,46-8,09]$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L olarak hesaplandı. Postop1’de bakılan TOS seviyeleri preoperatife göre anlamlı düşüş gösterirken ($p < 0,001$); postop2’de bakılan TOS seviyelerinde preoperatife göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p=0,021$). Postoperatif 21. gündeki değerler kendi içinde kıyaslandığında HoLEP grubunun TOS seviyeleri TUR-P grubuna kıyasen anlamlı olarak daha düşük izlendi ($p=0,004$). Şekil 4.4’te TOS’un zamanlara göre her iki gruptaki değişim grafiği gösterilmiştir.

Şekil 4.4: TOS’un zamanlara göre her iki gruptaki değişim grafiği*

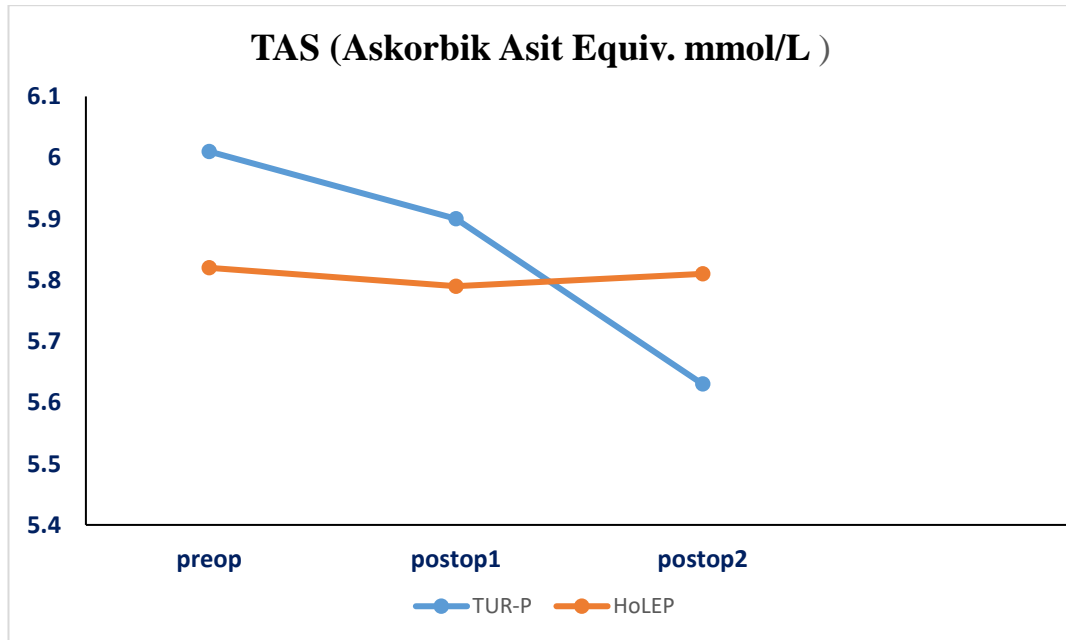


*ortalama(mean) değerler referans alınmıştır

Total Antioksidan Seviye

Preop, postop1 ve postop2’de bakılan TAS, TUR-P grubunda sırasıyla [Askorbik Asit Equiv. mmol/L]cinsinden $6,00 \pm 0,70$; $5,90 \pm 0,78$ ve $5,63 \pm 0,57$ olarak hesaplandı ve üç vakitte ölçülen TAS seviyeleri istatistiksel olarak kendi içinde anlamlı bir farklılaşma göstermedi ($p < 0,064$). TUR-P grubunda medyan değerler de sırasıyla $6,01[5,63-6,59]$, $5,90[5,48-6,43]$ ve $5,68[5,27-6,08]$ Askorbik Asit Equiv. mmol/L olarak hesaplandı. HoLEP grubunda da preop, postop1 ve postop2’de bakılan TAS, sırasıyla [Askorbik Asit Equiv. mmol/L]cinsinden $5,82 \pm 0,75$, $5,79 \pm 0,71$ ve $5,81 \pm 0,65$ olarak hesaplandı ve üç vakitte ölçülen TAS seviyeleri istatistiksel olarak kendi içinde anlamlı bir fark göstermedi ($p = 0,971$). HoLEP grubunda medyan değerler de sırasıyla $6,07[5,33-6,29]$, $5,81[5,26-6,25]$ ve $5,69[5,30-6,17]$ Askorbik Asit Equiv. mmol/L olarak hesaplandı. Ayrıca postoperatif 21.gündeki değerler kendi içerisinde kıyaslandığında iki grup arası anlamlı fark izlenmedi ($p = 0,293$). Şekil 4.5’te TAS’un zamanlara göre her iki gruptaki değişim grafiği gösterilmiştir.

Şekil 4.5: TAS’ın zamanlara göre her iki gruptaki değişim grafiği*

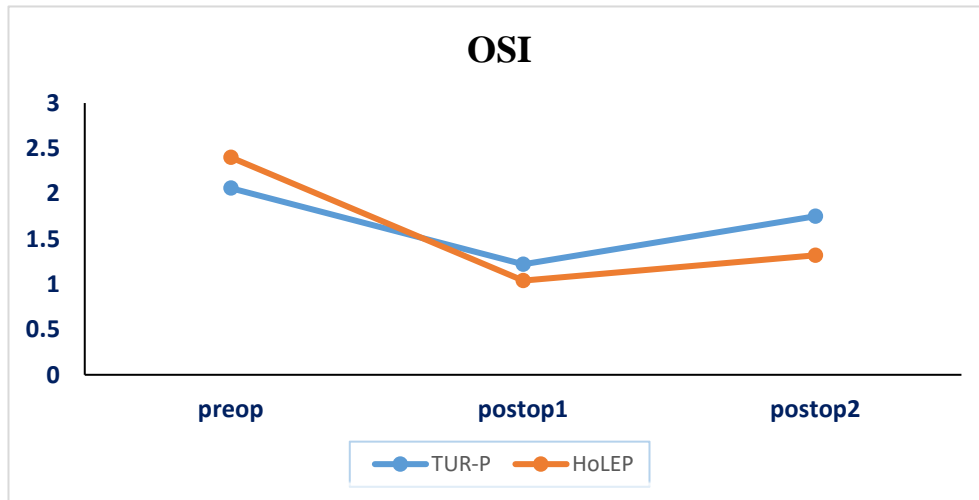


*ortalama(mean) değerler referans alınmıştır

Oksidatif Stres İndeks

Preop, postop1 ve postop2’de bakılan OSI, TUR-P grubunda sırasıyla $2,06 \pm 1,23$, $1,22 \pm 0,67$ ve $1,75 \pm 0,50$ olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak kendi içinde anlamlı bir farklılaşma gösterdi ($p=0,003$). TUR-P grubunda medyan değerler de sırasıyla $2,01[1,01-2,50]$, $0,99[0,90-1,32]$ ve $1,61[1,33-2,25]$ olarak hesaplandı. Postop1 ve preop OSI değerleri kıyaslandığında TUR-P grubunda anlamlı bir düşüş izlendi ($p=0,012$). HoLEP grubunda da preop, postop1 ve postop2’de hesaplanan OSI değerleri sırasıyla $2,40 \pm 1,58$; $1,04 \pm 0,48$ ve $1,32 \pm 0,66$ idi ve istatistiksel olarak kendi içinde anlamlı bir fark gösterdi ($p=0,015$). HoLEP grubunda medyan değerler de sırasıyla $2,13[0,97-3,80]$; $0,95[0,80-1,40]$ ve $1,16[0,99-1,51]$ olarak hesaplandı. Postop 24.saat ve preop OSI değerleri kıyaslandığında HoLEP grubunda da istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlendi ($p=0,001$). Postop2’deki değerler preop değerlere kıyas edildiğinde HoLEP grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenirken ($p=0,039$); TUR-P grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,459$). Ayrıca iki grubun zamanlar arasındaki değişimleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi (sırasıyla preop&postop1, preop&postop2; $p=0,362$, $p=0,075$). Fakat postop2’deki değerler kıyaslandığında HoLEP gurubundaki OSI değerleri TUR-P gurubuna kıyasla anlamlı derecede düşük izlenmiştir ($p=0,003$). Şekil 4.6’da OSI’nin zamanlara göre her iki gruptaki değişim grafiği gösterilmiştir.

Şekil 4.6: OSI’nin zamanlara göre her iki gruptaki değişim grafiği*



*ortalama(mean) değerler referans alınmıştır

Tablo 4.3'te her iki grupta da preoperatif, postoperatif 24.saat ve postoperatif 21.günde bakılan parametreler ve istatistiksel değerleri gsterilmiřtir.

Tablo 4.3: Her iki grupta da preoperatif, postoperatif 24.saat ve postoperatif 21.günde bakılan parametreler ve istatistiksel değerleri

Parametre	Grup	Preop Medyan [Q ₁ –Q ₃]	Postop1 Medyan [Q ₁ –Q ₃]	Postop2 Medyan [Q ₁ –Q ₃]	<i>p değeri</i>
IL-6	HoLEP	1,01[0,44-2,09]	4,54[1,62-10,17]*	2,30[1,07-5,40]*	<i>p</i> <0,001
	TUR-P	1,07[0,66-1,48]	7,57[2,80-12,52]*	2,32[0,72-6,98]*	<i>p</i> <0,001
T.Tiyol	HoLEP	188,47[126,70-258,30]	189,27[154,58-262,91]	195,17[159,42-258,06]	<i>p</i> =0,114
	TUR-P	218,74[146,97-275,01]	231,50[152,54-335,59]	218,48[146,50-282,52]	<i>p</i> =0,468
8-OHdG	HoLEP	23,04 [16,95-31,75]	2,52[0,61-11,12]*	10,68[3,22-23,91]*	<i>p</i> <0,001
	TUR-P	21,24[15,45-31,19]	5,56[2,59-9,46]*	14,12[8,79-25,27]	<i>p</i> <0,001
TOS	HoLEP	12,72 [5,91-18,91]	5,92[4,79-7,37]*	6,88[5,46-8,09]*	<i>p</i> =0,006
	TUR-P	12,64[6,09-15,23]	5,99[5,36-6,87]*	9,07[7,13-12,57]	<i>p</i> <0,001
TAS	HoLEP	6,07[5,33-6,29]	5,81[5,26-6,25]	5,69[5,30-6,17]	<i>p</i> =0,971
	TUR-P	6,01[5,63-6,59]	5,90[5,48-6,43]	5,68[5,27-6,08]	<i>p</i> =0,064
OSI	HoLEP	2,13[0,97-3,80]	0,95[0,80-1,40]*	1,16[0,99-1,51]*	<i>p</i> =0,015
	TUR-P	2,01[1,01-2,50]	0,99[0,90-1,32]*	1,61[1,33-2,25]	<i>p</i> =0,003

*preoperatif seviyeye kıyasla istatistiksel anlamlı olarak değişim

5.TARTIŞMA

BPH, üroloji kliniğinde sıklıkla karşılaşılan, ülkemizde 40 yaş ve üzeri erkeklerde %80-85 prevalansa sahip bir hastalıktır [2]. BPH, orta ve şiddetli AÜSS'ye sebep olduğunda cerrahi tedavi seçenekler arasında gündeme gelmektedir. Bizim çalışmamıza 50-80 yaş aralığındaki 54 BPH hastası ve aynı yaş aralığından 21 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edilmişti. Hastaların 25'i TUR-P, 29'u HoLEP ameliyatı oldu. HoLEP olan hastaların preop prostat hacimleri TUR-P grubuna göre anlamlı derecede yüksekti, bunun sebebi daha büyük prostatı olan hastalara HoLEP'i önermemizden kaynaklanmaktadır. TUR-P'nin cerrahi süresinin 90 dakikadan daha az bir sürede tamamlanmasının, cerrahi sürenin uzamasına bağlı olarak komplikasyon oranlarını arttırabileceğinden ötürü daha güvenli olacağını düşündük [101,102]. EAU rehberlerinin önerdiği gibi 80 ml ve üzeri hacme sahip prostatı olan hastalarda çoğunlukla HoLEP tercih edildi. Daha yüksek volümlü prostatı olan hastalar tercih edildiği için preoperatif PSA değerlerinin de HoLEP grubunda anlamlı derecede daha yüksek çıkması literatüre paralel olarak beklenen bir bulgudur [139,140]. PSA dansitesini hesaba aldığımızda bu anlamlı farkların ortadan kalktığını görmekteyiz. Yine literatüre paralel olarak büyük hacimli prostatların seçilmesinden kaynaklı HoLEP ameliyatının daha uzun sürdüğünü gördük [118]. BPH'nin patogenezi baktığımızda çok farklı teorilerin öne sürüldüğünü ve BPH'nin yaşlanmayla ilişkili bir hastalık olduğunu görmekteyiz. Giderek artan kanıtlar yaşlanmanın temel belirleyicilerinden biri olarak reaktif oksijen türlerini işaret etmektedir [14]. Bununla birlikte, ROS düşük seviyelerde fizyolojik sinyal yollarında önemli rol oynar. Örneğin, hücre çoğalması, immün yanıt ve apoptoz gibi süreçlerde ROS'un düzenleyici bir etkisi vardır. Bu düşük seviyeler, vücudun doğal oksidatif metabolizmasının bir sonucudur ve normal şartlarda zararlı değildir [141]. Antioksidan mekanizmalar, genellikle ROS'un zararlı seviyelere ulaşması durumunda aktive olur. Yaşlanma ile birlikte özellikle antioksidan enzim aktivitelerinin düşmesine bağlı antioksidan/oksidan dengesinin oksidanlar lehine bozulması, oksidatif strese bağlı çeşitli organ ve dokularda hasar meydana getirebilir ve bu da BPH patogenezi ile ilişkilendirilebilir [15,21-22]. Aryal ve arkadaşları [19] BPH hastalarında hücre

membranındaki lipidlerin oksidatif hasarını gösteren Malondialdehit (MDA)'nın sağlıklı bireylerden anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Ahmad ve arkadaşları [20] da yaptığı çalışmada MDA ve lenfosit DNA hasarının BPH'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek derecede bulunduğunu; prostatektomi sonrası 7. günde hem lenfosit DNA hasarının hem de MDA'nın anlamlı derecede düştüğünü göstermiştir. Geçit ve arkadaşları [15] ise hem TOS'un hem de lenfosit DNA hasarının BPH hastalarında kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuştur. Farelerle yapılan başka bir deneysel çalışmada da parsiyel mesane çıkım tıkanıklığı oluşturulmuş deneklerde idrarda 8-OHdG'nin arttığı gözlenmiştir [142]. Bizim çalışmamızda da oksidatif DNA hasarı göstergesi olan 8-OHdG; çalışma gruplarında kontrol grubuna göre literatüre paralel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Diğer oksidatif stres parametrelerinden TOS ve OSI de kontrol grubunda BPH'li olan hasta grubuna nisbetle daha düşük seviyelerde bulunmuştur fakat bu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde çıkmamıştır. Diğer parametrelerden IL-6, Total Tiyol ve TAS'ta kontrol grubunda ve çalışma gruplarındaki preoperatif ölçülen değerlerde anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

Literatürde farklı BPH cerrahilerinin oksidatif stres üzerine etkilerinin kıyaslandığı çalışmalara fazla rastlanılmamıştır. Ruzic ve arkadaşları [24]; TUIP, TUR-P ve transvezikal açık prostatektomiye inflamasyon ve sistemik stres yanıtı açısından ameliyat öncesi ve sonrası kıyaslamıştır. Postoperatif akut inflamasyon belirteci CRP ve akut inflamasyona sekonder anti-inflamatuar sistemik stres belirteci olan kortizolun ameliyat sonrası en fazla açık prostatektomide; sonra TUR-P'de, sonra da TUIP'te arttığını bulmuştur. Bizim çalışmamızda da postoperatif 24. saatte bakılan IL-6 seviyelerinde her iki grupta da anlamlı derecede artış izlenmiştir. Bunun cerrahi travma sonrası akut inflamasyona bağlı olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda postop1'de artan IL-6'nın 21 gün sonraki seviyelerinde düşüşe geçmesi, akut inflamasyonun kronikleşmediğini göstermektedir. Bu da dokularda iyileşmenin başladığı, inflamasyonun kontrol altında olduğu ve vücudun iyileşme sürecine adapte olduğu anlamında yorumlanmıştır. Çünkü bilindiği üzere akut inflamasyonun kronik inflamasyona dönüşümünde de IL-6 kritik bir işlev görmektedir [135]. Postop2'de bakılan IL-6 seviyelerinin preoperatif değerlere nazaran istatistiksel olarak her iki grupta da anlamlı artış göstermesi de henüz iyileşme sürecinin tamamen bitmediği olarak yorumlanmıştır. Çalışmamıza benzer bir çalışmada prostat CA nedeni radikal prostatektomi yapılan hastalarda postoperatif 3.gün bakılan IL-6 seviyeleri

preoperatife göre anlamlı derecede artmış olup bizim çalışmamızdaki bulguları desteklemektedir [143]. Yine başka çalışmalarda açık ve laparoskopik cerrahiler kıyaslanmış olup, postop dönemlerde IL-6 artışının açık cerrahide istatistiksel olarak laparoskopik cerrahiden daha fazla olduğu gösterilmiştir [137,144]. Kashiwabara ve arkadaşlarının [136] çalışmasında ise majör, minör ve orta dereceli ameliyatlar olmak üzere üç grup cerrahi vaka kıyaslanmış olup vaka büyüklüğü arttıkça ameliyat sonrası IL-6 artışının o nisbette daha fazla olduğu ifade edilmiştir. IL-6'nın postop artışları yine çalışmamızla paralellik göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise TUR-P ve HoLEP grubu benzer davranışlar gösterip iki grup arasında inflamasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

8-OHdG seviyelerine bakıldığında postoperatif 24. saatte analiz edilen seviyelerin her iki grupta da anlamlı derecede düştüğü gözle çarpmış olup postoperatif 21. günde bir miktar tekrar arttığı görülmüştür. Preoperatif değer ile postoperatif 21.gün kıyaslandığında iki grupta da benzer şekilde totalde düşüş izlenmiştir; fakat HoLEP grubundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı iken TUR-P grubunda istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu hususta HoLEP'in 8-OHdG'yi düşürmede TUR-P'den daha üstün olduğundan bahsetmek mümkündür. Ayrıca iki grubun postop2'deki seviyeleri kıyaslandığında HoLEP grubunun 8-OHdG seviyelerinin daha düşük olduğu fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığını da eklemek gerekir. Literatürdeki başka bir çalışmada BPH'li hastalarda serum 8-OHdG'nin sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek çıktığı ve BPH cerrahisinden sonra 8-OHdG'nin anlamlı derecede düştüğü çalışmamıza paralel olarak gösterilmiştir [23]. Prostat dışında başka ürolojik cerrahilerde de postoperatif 8-OHdG'nin düşebileceği gösterilmiştir [145].

İndirgeyici yeteneğe sahip sülfidril (-SH) grubu içeren tiyoller, hücrelerdeki antioksidan savunma sistemlerini koordine etmede önemli bir rol oynayan organik bileşiklerdir [126]. Eksojen veya endojen kaynaklı olabilen oksidanları bağlar ve bundan dolayı antioksidan kaskadın önemli üyeleridir [128]. Bizim çalışmamıza benzer bir çalışmada prostatektomi öncesi ve sonrası Total Tiyol düzeyleri karşılaştırılmış ve ameliyat sonrası düzeylerin arttığı gözlenmiş, bu artış istatistiksel olarak anlamlı izlenmemiş [146]. Yine başka bir çalışmada Beyaztaş ve arkadaşları [147] radikal prostatektomi öncesi ve sonrası Total Tiyol seviyelerini karşılaştırmış, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde Tiyol seviyelerinin postop arttığını göstermişler.

Bizim çalışmamızda her iki grupta da üç farklı zamanda ölçülen Total Tiyol sonuçlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. TUR-P grubunda postop erken dönemde hafif artış olup sonrasında preoperatif seviyeye gelmiştir. HoLEP grubunda ise postop1 ve postop2’de tedrici bir artış söz konusu olmuştur fakat bu artış da istatistiksel olarak anlamdı düzeyde değildi.

TOS seviyelerine baktığımızda postop1’de her iki grupta da preop seviyelere oranla anlamlı düşüş izlendi. Postop2’de bakılan değerlerde ise postop erken döneme oranla bir miktar artış olmakla birlikte preoperatif değerlere kıyasen daha düşük izlendi; fakat bu düşüş sadece HoLEP grubunda da anlamlı düzeydeydi. 8-OHdG gibi TOS’un da her iki grupta ameliyat sonrası 24.saatteki analizlerdeki düşüşünün iki sebebi olabilir: Birincisi, oksidatif stresin kaynaklarından biri olan BPH’nin -vücuttan dokuların uzaklaştırılarak- tedavi edilmesine bağlı vücudun oksidatif yükten kurtulması; ikincisi ve üzerinde daha çok düşünülmesi gereken sebep ise akut inflamasyonun başlamasıyla ortaya çıkan serbest radikaller ve buna bağlı ortaya çıkan oksidatif stresin endojen bir mekanizma olan Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2 (NRF-2) yolağıyla dengeye getirilmesidir [148]. NRF-2 hücrel antioksidan yanıtın düzenlenmesinde kilit rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür ve bu yolak oksidatif stresi dengeleyen en önemli endojen koruma mekanizması olarak tanımlanmaktadır [141,149]. NRF-2, inflamasyon veya travma sonrası akut oksidatif strese karşı antioksidan gen indikasyonu yaparak protein ekspresyonunu düzenler ve böylece artan antioksidanlar serbest radikalleri bağlayarak oksidatif stresi azaltır [150]. Akut inflamatuvar sürecin hızlı bir şekilde başlayıp sonradan azalması NRF-2 mekanizması üzerinden antioksidan sistem üzerindeki indüklenmeyi kaldırdığı için travma sonrası dönemde TOS ve 8-OHdG gibi oksidatif stres belirteçleri bir miktar tekrardan artabilir. Literatürde peroperatif veya ameliyat biter bitmez hemen serum örneği alınanlarda analiz edilen TOS düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir [151,152]. Bir çalışmada da cerrahi öncesinde, postoperatif 1., 6. ve 24.saatlerde TOS bakılmış, preop döneme göre 1. saatte anlamlı bir artış olduktan sonra 6. saatte TOS’ta düşüş başlamış ve postoperatif 24.saatte preoperatif seviyelerin de altına inmiştir [153]. Cerrahi sonrası 24.saatte veya 1.ayda analiz edilen TOS seviyelerinde ise anlamlı düşüşler gözlenmiş olup bizim çalışmamızla paralellik arz etmektedir [147,154,155]. Laparoskopik ve açık cerrahinin kıyaslandığı Aktimur ve arkadaşlarının [154] çalışmasında da postoperatif 24. saatte bakılan TOS’un

laparoskopik cerrahide daha dramatik olmak üzere her iki grupta da düştüğü tesbit edilmiş olup bu ortaya çıkan farkın; açık cerrahinin, cerrahi travmaya bağlı serbest oksijen radikallerini daha fazla arttırmasına dayandırılmıştır. Çalışmamızda kıyasladığımız iki cerrahi de benzer davranış patterni göstererek preop sonuçlara kıyasen hem postoperatif 24.saatte hem de postoperatif 21.günde TOS'u düşürmüştür. Fakat postoperatif 21.günde analiz edilen TOS seviyelerinde iki grup arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş olup TOS, HoLEP grubunda daha düşük saptanmıştır.

TAS değerlendirildiğinde ise her iki grupta istatistiksel anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Literatürde, yapılan cerrahilere bağlı postop farklı zamanlarda ölçülen TAS sonuçlarında farklı sonuçlara rastlamak mümkündür. Ruzic ve arkadaşları [24] prostatektomi sonrası TAS'ın anlamlı derecede arttığını bulmuşlardır. Başka bir çalışmada ise prostatektomi öncesi ve sonrası TAS seviyelerini karşılaştırılıp istatistiksel olarak anlamlı düzeyde TAS seviyelerinin postop arttığı gösterilmiştir [147]. Başka çalışmalarda ise cerrahi sonrası 24. saatte ve cerrahi biter bitmez analiz edilen TAS sonuçlarında preoperatif sonuçlara göre düşüş belirtilmiştir [152-154]. Literatürde bulunan çelişkili sonuçlar nedeniyle TAS hakkında çalışmamızla ilgili çok net bir yorum yapılamamıştır. Fakat uzun dönem sonuçlara bakıldığında antioksidan seviyenin HoLEP grubunda değişmediği, TUR-P grubunda ise hafif düştüğü görülmüştür. Bu sonuçlar da TUR-P'nin aleyhine olarak yorumlanmıştır. OSI hesaplamasında da TOS ile benzer sonuçlar bulunmuş olup postoperatif 21.gündeki OSI, HoLEP grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük çıkmıştır.

BPH cerrahisi sırasında perioperatif veya postoperatif dönemde preventif antioksidan tedavinin herhangi bir faydası olup olmadığı tartışma konusudur. Küçük ve arkadaşları [156] radikal prostatektomi öncesi antioksidan takviyesi kullanmış ve olumlu sonuçlar elde etmişlerdir. İtalya'dan yapılan bir çalışmada ise BPH hastalarında antioksidan takviyenin klinik anlamda faydalı olabileceğinden bahsedilmiştir [157]. Fakat endojen NRF-2 kaskadının dışardan verilen antioksidanlarla bloke olduğu düşünülürse [148], postoperatif erken dönemde antioksidan takviyenin çok da gerekli olmadığını düşünmekteyiz.

Netice itibariyle HoLEP'in 8-OHdG'yi, TOS'u ve OSI'yi post operatif 21.günde istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde düşürmesinden TUR-P'ye kıyasla uzun dönem sonuçlarında daha başarılı olduğundan bahsetmek mümkündür. Yine

uzun dönem sonuçlarına baktığımızda HoLEP grubunda antioksidan seviyelerin TUR-P grubundan yüksek çıkması da HoLEP lehine yorumlanmıştır. Bu farkın; çıkartılan doku miktarı ile postoperatif erken ve geç dönemde çalışılan parametreler arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı için farklı enerji mekanizmaları kullanılmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bipolar TUR-P'de elektrotlarla yerel bir devre oluşturulur ve enerji, rezektoskop ucunda veya kılıfta bulunan bir aktif bir de pasif iki yakın kutup arasında oluşarak dokuda rezeksiyon yapılır [94]. HoLEP'te ise su ve muhtevasında su olan dokularca absorbe edilebilen Ho: YAG lazer sayesinde yüzeysel bir kesme veya ablasyon etkisi ortaya çıkar. Dokular esas olarak da sudan oluştuğu için enerjinin büyük bir kısmı yüzeysel olarak emilir [110]. Ayrıca HoLEP'te lazeri dokuya tam temas ettirmeden lazerin blast etkisinden yararlanarak prostat adenom dokusu ile cerrahi kapsül arasına girilerek klivaj oluşturma söz konusudur. Kullanılan enerji ve teknik farkların oksidatif stres parametrelerini etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın limitasyonlarına gelince, oksidatif stresi etkileyebilecek DM, HT ve koroner arter hastalıkları [158] gibi toplumda çok sık görülen hastalıkları dışlayamadık. Fakat hem kontrol grubunda hem de hasta gruplarında bahsi geçen hastalıkların benzer sıklıklarla görüldüğünü tesbit ettiğimiz için sonuçlarımızı etkilemediği kanaatindeyiz. Ayrıca çalışma örnekleminizin de sayı itibariyle daha fazla olması durumunda daha net sonuçlara ulaşabileceğimizi düşünmekteyiz, bunu da çalışmamızın bir diğer limitasyonu olarak değerlendirmek mümkündür.

6.SONUÇ

Çalışmamız, HoLEP ve TUR-P'nin oksidatif stres, inflamasyon ve DNA hasarı açısından karşılaştırıldığı literatürdeki ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Postoperatif dönemde her iki cerrahi prosedür de benzer etkilere yol açmış ve oksidatif stres ile oksidatif DNA hasarında azalma sağlamıştır. Postoperatif 24. saatte değerlendirilen parametreler açısından iki teknik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, uzun dönem sonuçlar değerlendirildiğinde, HoLEP'in oksidatif stres parametrelerini azaltmada TUR-P'ye kıyasla daha etkili olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızın, konuyla ilgili ileride gerçekleştirilecek daha geniş kapsamlı araştırmalara değerli bir referans sağlayacağını düşünmekteyiz.

7.KAYNAKÇA

- 1- Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2005;173(4): 1256-1261.
- 2- Lekili M, Müezzinoğlu T. Benign Prostate Hyperplasia: Epidemiology and Natural History. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci*. 2005;1(1):15-23.
- 3- Egan KB. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia associated with lower urinary tract symptoms: prevalence and incident rates. *Urol Clin North Am*. 2016;43(3):289-297.
- 4- Cornu N, Gacci M, Hashim H, Herrmann TR, Malde S, Netsch C, et al. Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan March 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
- 5- Cornu N, Ahyai S, Bachmann A et al. A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: an update. *Eur Urol*. 2015;67(6):1066-1096.
- 6- Shvero A, Calio B, Humphreys MR, Das AK. HoLEP: the new gold standard for surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Can J Urol*. 2021 Aug;28(S2):6-10.
- 7- Gratzke C, Schlenker B, Seitz M et al. Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multicenter study. *J Urol*. 2007;177(4): 1419-1422.
- 8- Parsons JK, Dahm P, Köhler TS et al. Surgical management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA guideline amendment 2020. *J Urol* 2020;204(4):799-804.
- 9- Kupelian V, Wei JT, O'Leary MP et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Arch Intern Med*. 2006;166(21):2381-2387.
- 10- Fraundorfer MR, Gilling PJ. Holmium:YAG laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation: preliminary results. *Eur Urol*. 1998;33(1):69-72.
- 11- Gazel E, Tunç L. BPH Tedavisinde HoLEP. *Endoüroloji Bülteni*. 2016;9:51-55.
- 12- Zhang Y, Yuan P, Ma D, et al. Efficacy and safety of enucleation vs. resection of prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019;22(4):493-508.
- 13- Savas M, Verit A, Ciftci H, Yeni E, Aktan E, Topal U, et al. Oxidative stress in BPH. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2009;48: 41-5.

- 14- Halliwell B. Antioxidant defense mechanisms: from the beginning to the end of the beginning. *Free Radic Res.* 1999;31:261–72.
- 15- Gecit I, Meral I, Aslan M, Kocyigit A, Celik H, Taskin A et al. Peripheral mononuclear leukocyte DNA damage, plasma prolidase activity and oxidative status in patients with benign prostatic hyperplasia. *Redox Rep.* 2015;20(4):163-9.
- 16- Eken A. Rat Kan ve Doku Örneklerinde Oksidatif Stres Parametreleri. *Journal of Clinical and Analytical Medicine.* 2012;(suppl.):69-73.
- 17- Erel, O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry.* 2004;37(2):112–19.
- 18- Arsova-Sarafinovska Z, Eken A, Matevska N, Erdem O, Sayal A, Savaser A, et al. Increased oxidative/nitrosative stress and decreased antioxidant enzyme activities in prostate cancer. *Clin Biochem.* 2009;42:1228–35
- 19- Aryal M, Pandeya A, Bas BK, Lamsal M, Majhi S, Pandit R, et al. Oxidative stress in patients with benign prostate hyperplasia. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2007;46:103-6
- 20- Ahmad M, Suhail N, Mansoor T, Banu N, Ahmad S. Evaluation of oxidative stress and DNA damage in benign prostatic hyperplasia patients and comparison with controls. *Indian J Clin Biochem.* 2012 Oct;27(4):385-8.
- 21- Aydin A, Arsova-Sarafinovska Z, Sayal A, Eken A, Erdem O, Erten K, et al. Oxidative stress and antioxidant status in non-metastatic prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Clin Biochem.* 2006;39:176–9.
- 22- Kaya E, Ozgok Y, Zor M, Eken A, Bedir S, Erdem O, Ebiloglu T, Ergin G. Oxidative stress parameters in patients with prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and asymptomatic inflammatory prostatitis: A prospective controlled study. *Adv Clin Exp Med.* 2017 Oct;26(7):1095-1099.
- 23- Ercan M, Alp HH, Kocaturk H, Bakan N, Gul M. Oxidative stress before and after surgery in benign prostatic hyperplasia patients. *Andrologia.* 2019 Sep;51(8):e13326.
- 24- Ruzic B, Tomaskovic I, Trnski D, Kraus O, Bekavac-Beslin M, Vrkic N. Systemic stress responses in patients undergoing surgery for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2005 Jan;95(1):77-80.
- 25- Roehrborn C G. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Reviews in urology.* 2005;7 Suppl 9(Suppl 9):3–14.
- 26- Gu FL, Xia TL, Kong XT. Preliminary study of the frequency of benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer in China. *Urology.* 1994 Nov;44(5):688- 91.
- 27- Abrams P. et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21:167.
- 28- Martin SA, et al. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. *World J Urol.* 2011;29: 179.
- 29- Chapple C, Abrams P. (2013) Société Internationale d’Urologie (SIU), Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS): An International Consultation on Male LUTS.

- 30- Gravas S, Kyriazis I, Klausner AP. Lower Urinary Tract Symptoms Including Bladder Outlet Obstruction: What's New in Diagnostics? *Eur Urol Focus*. 2018 Jan;4(1):14-16.
- 31- Agarwal A, et al. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women. *Eur Urol*. 2014;65:1211-7.
- 32- Chapple CR, et al. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. *Eur Urol*. 2008;54:563.
- 33- Adanur Ş, Demirdöğen ŞÖ. (2022) Benign Prostat Hiperplazisinde Etiyoloji, Doğal Seyir ve Tanı. Editörler: Kadioğlu A, Seçkiner İ, Demirel HC, Şenel S, Sandıkçı F. Güncel Üroloji. Genişletilmiş ve Güncellenmiş 3.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri. s 513-525.
- 34- Marcelli M, Cunningham GR. Hormonal signaling in prostatic hyperplasia and neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Oct;84(10):3463-8.
- 35- Bağbancı ŞM. (2024) BPH Etiyolojisi ve Patofizyolojisi. Editör: Tarhan H. Ürolojik Cerrahi Kitabı. Genişletilmiş Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri. s 1075-84.
- 36- Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Differentiation*. 2011 Nov-Dec;82(4-5):184-99.
- 37- Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1991;73:1016–1025.
- 38- Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:589–598.
- 39- Saker Z, Tsintsadze O, Jiqia I, Managadze L, Chkhotua A. Importance Of Apoptosis Markers (Mdm2, Bcl-2 And Bax) In Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer. *Georgian Medical News*. 2015 Dec(249):7-14.
- 40- Balachandar V, et al. Identification of chromosome aberrations among benign prostatic hyperplasia patients in Tamilnadu, Southern India. *International Journal of Human Genetics* 2010;10(1-3):159-164.
- 41- Devlin CM, Simms MS, Maitland NJ. Benign prostatic hyperplasia - what do we know?. *BJU Int*. 2021;127(4):389-399.
- 42- Story, M.T., Regulation of prostate growth by fibroblast growth factors. *World J Urol*. 1995;13(5):297-305.
- 43- Begun FP, et al. Regional concentration of basic fibroblast growth factor in normal and benign hyperplastic human prostates. *J Urol*. 1995;153(3 Pt 1):839-43.
- 44- Bostanci Y, Kazzazi A, Momtahan S, Laze J, Djavan B. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation. *Curr Opin Urol*. 2013;23(1):5-10.

- 45- Handisurya A, Steiner GE, Stix U et al. Differential expression of interleukin-15, pro-inflammatory cytokine and T-cell growth factor and its receptor in human prostate. *Prostate*. 2001;49:251–62.
- 46- Royuela M, de Miguel MP, Ruiz A et al. Interferon- gamma and its functional receptors overexpression in benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma: parallelism with c-myc and p53 expression. *Eur Cytokine Netw*. 2000;11:119–27.
- 47- Giri D, Ittmann M. Interleukin-1alpha is a paracrine inducer of FGF7, a key epithelial growth factor in benign prostatic hyperplasia. *Am J Pathol*. 2000;157:249–55.
- 48- Wang L, Yang JR, Yang LY, Liu ZT. Chronic inflammation in benign prostatic hyperplasia: implications for therapy. *Med Hypotheses*. 2008;70: 1021–3.
- 49- Ficarra V, Rossanese M, Zazzara M, et al. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy. *Curr Urol Rep*. 2014;15(12):463.
- 50- Lloyd GL, Marks JM, Ricke WA. Benign Prostatic Hyperplasia and Lower Urinary Tract Symptoms: What Is the Role and Significance of Inflammation?. *Curr Urol Rep*. 2019;20(9):54.
- 51- Gravas S, Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Mamoulakis C, et al. EAU guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *EAU Guidelines*. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3
- 52- Barry MJ, Fowler FJ Jr, O’Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The measurement committee of the American Urological Association. *J Urol*. 1992;148:1549-1557.
- 53- Yap, TL, Cromwell DC, Emberton M. A systematic review of the reliability of frequency-volume charts in urological research and its implications for the optimum chart duration. *BJU Int*. 2007;99:9-16.
- 54- Foster HE, Barry MJ, Dahm P, et al. Surgical management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: Aua Guideline. *J Urol*. 2018;200:612-619.
- 55- Abrams P, Chapple C, Khoury S, Roehrborn C, de la Rosette J; International Consultation on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Diseases. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. *J Urol*. 2013 Jan;189(1 Suppl):S93-S101.
- 56- Mebust, W.K., et al. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J Urol*. 1989;141(2):243-7.
- 57- Bohnen AM, Groeneveld FP, Bosch JL. Serum Prostate-Specific Antigen as a Predictor of Prostate Volume in the Community: The Krimpen Study. *Eur Urol* 2007;51:1645-1652.

- 58- Oelke M, Hofner K, Jonas U, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive tests to evaluate bladder outlet obstruction in men: detrusor wall thickness, uroflowmetry, postvoid residual urine, and prostate volume. *Eur Urol.* 2007;52:827-834.
- 59- McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al. Update on AUA Guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2011;185:1793-1803.
- 60- el Din KE, de Wildt MJ, Rosier PF, et al. The correlation between urodynamic and cystoscopic findings in elderly men with voiding complaints. *J Urol.* 1996;155:1018-1022.
- 61- Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, Anderson RJ, Abdellatif M, Bruskewitz RC. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol.* 1998 Jul;160(1):12-6; discussion 16-7.
- 62- Ayhan L. (2023) 150 cc'den Büyük Prostat Volümü Olan Benign Prostat Obstruksiyonu Tanılı Hastalarda HoLEP ve Açık Prostatektominin Karşılaştırılması. (Tıpta Uzmanlık Tezi) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana.
- 63- Michel MC, Vrydag W. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol.* 2006;147(Suppl 2):88-119.
- 64- Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2004;(6):1081-8.
- 65- Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU, Goepel M. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998 Dec;1(6):332-335.
- 66- Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract.* 2008 Oct;62(10):1547-59.
- 67- Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, Corona G, Serni S, Shariat SF, et al. Impact of Medical Treatments for Male Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia on Ejaculatory Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med.* 2014;11(6):1554-66.
- 68- Andriole GL, Bruchovsky N, Chung LW, Matsumoto AM, Rittmaster R, Roehrborn C, et al. Dihydrotestosterone and the Prostate: The Scientific Rationale for 5alpha-Reductase Inhibitors in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol.* 2004;172(4):1399-403.
- 69- Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int.* 2011;108(3):388-94.
- 70- Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther.* 2007;29(1):17-25.
- 71- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The

long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003;349(25):2387-98.

72- Marberger MJ. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. PROWESS Study Group. *Urology.* 1998 May;51(5):677-86.

73- Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, et al. CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol.* 2008 Feb;179(2):616-21.

74- Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G, et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2002 Sep;60(3):434-41.

75- Corona G, Tirabassi G, Santi D, Maseroli E, Gacci M, Dicuio M, et al. Sexual Dysfunction in Subjects Treated with Inhibitors of 5alpha-Reductase for Benign Prostatic Hyperplasia: A Comprehensive Review and Meta-Analysis. *Andrology.* 2017;5(4):671-78.

76- Donohue JF, Sharma H, Abraham R, Natalwala S, Thomas DR, Foster MC. Transurethral Prostate Resection and Bleeding: A Randomized, Placebo Controlled Trial of Role of Finasteride for Decreasing Operative Blood Loss. *J Urol.* 2002;168(5):2024-6.

77- McConnell JD, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med.* 1998;338:557.

78- Giuliano F, Uckert S, Maggi M, Birder L, Kissel J, Viktrup L. The Mechanism of Action of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol* 2013;63(3):506-16

79- Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Mancina R, Gacci M, et al. Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med.* 2011 Oct;8(10):2746-60.

80- Wang Y, Bao Y, Liu J, Duan L, Cui Y. Tadalafil 5 Mg Once Daily Improves Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Low Urin Tract Symptoms.* 2018;10(1):84-92.

81- Pattanaik S, Mavuduru RS, Panda A, Mathew JL, Agarwal MM, Hwang EC, Lyon JA, Singh SK, Mandal AK. Phosphodiesterase Inhibitors for Lower Urinary Tract Symptoms Consistent with Benign Prostatic Hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11): CD010060.

82- Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Use of Phosphodiesterase 5 Inhibitors Alone or in Combination with Alpha-Blockers for Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol.* 2012;61(5):994-1003.

- 83- Andersson, K.E. On the Site and Mechanism of Action of beta3-Adrenoceptor Agonists in the Bladder. *Int Neurourol J*, 2017. 21: 6.
- 84- Sebastianelli A, et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol*. 2018;25:196.
- 85- Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambroner J, Høye K, Milsom I, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol*. 2013;63(2):283-95.
- 86- Herschorn S, et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta(3) adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology*. 2013;82:313.
- 87- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. The Long-Term Effect of Doxazosin, Finasteride, and Combination Therapy on the Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2387-98.
- 88- Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I, et al. The Effects of Combination Therapy with Dutasteride and Tamsulosin on Clinical Outcomes in Men with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results from the Combat Study. *Eur Urol*. 2010;57(1):123-31.
- 89- Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and Tamsulosin for Treatment of Men with Lower Urinary Tract Symptoms and Overactive Bladder: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2006;296(19):2319-28.
- 90- van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T, Klaver M, Sokol R, Speakman M, et al. Combination Therapy with Solifenacin and Tamsulosin Oral Controlled Absorption System in a Single Tablet for Lower Urinary Tract Symptoms in Men: Efficacy and Safety Results from the Randomised Controlled Neptune Trial. *Eur Urol*. 2013;64(6):1003-12.
- 91- MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, Armstrong RB, Orman C, Aquilina JW, et al. Efficacy and Safety of Extended-Release Oxybutynin in Combination with Tamsulosin for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Men: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(9):1002-10.
- 92- Brousil P, Hussain M, Lynch M, Laing RW, Langley SE. Modified transurethral resection of the prostate (TURP) for men with moderate lower urinary tract symptoms (LUTS) before brachytherapy is safe and feasible. *BJU Int*. 2015;115(4):580-586.
- 93- Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, de la Rosette J, Gilling P, Gratzke C, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update. *Eur Urol*. 2015;67:1066.
- 94- Issa MM. Technological advances in transurethral resection of the prostate: bipolar versus monopolar TURP. *J Endourol*, 2008;22(8):1587-95.

- 95- Mamoulakis C, Ubbink DT, de la Rosette JJ. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol.* 2009;56(5):798-809.
- 96- Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU Int.* 1999;83(3):227-37.
- 97- Giulianelli R, Albanesi L, Attisani F, Gentile BC, Vincenti G, Pisanti, et al. Comparative randomized study on the efficaciousness of endoscopic bipolar prostate resection versus monopolar resection technique. 3 year follow-up. *Arch Ital Urol Androl.* 2013;85(2):86-91.
- 98- Fagerström T, Nyman CR, Hahn RG. Complications and clinical outcome 18 months after bipolar and monopolar transurethral resection of the prostate. *J Endourol.* 2011;25(6):1043-9.
- 99- Chen Q, Zhang L, Fan QL, Zhou J, Peng YB, Wang Z. Bipolar transurethral resection in saline vs traditional monopolar resection of the prostate: results of a randomized trial with a 2-year follow-up. *BJU Int.* 2010 Nov;106(9):1339-43.
- 100- Resectoscope during TURP. (2024). Erişim tarihi (20.11.24) <https://www.aasthakidneyhospital.com/service/holap-turp/>.
- 101- Riedinger CB, Fantus RJ, Matulewicz RS, Werntz RP, Rodriguez JF, Smith ND. The impact of surgical duration on complications after transurethral resection of the prostate: an analysis of NSQIP data. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019;22(2):303-8.
- 102- Reich O, Gratzke C, Bachmann A, Seitz M, Schlenker B, Hermanek P, et al. Urology Section of the Bavarian Working Group for Quality Assurance. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *J Urol.* 2008;180(1):246-9.
- 103- Thomas EK, Graham SD. (2016) Glenn's Urologic Surgery. 8th Edition. Wolters Kluwer Health.
- 104- Bansal A, Sankhwar S, Kumar M, Jhanwar A, Purkait B, Aeron R, et al. Holmium Laser vs Monopolar Electrocautery Bladder Neck Incision for Prostates Less Than 30 Grams: A Prospective Randomized Trial. *Urology.* 2016;93:158-63.
- 105- Lourenco T, Shaw M, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J, Pickard R. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials. *World J Urol.* 2010;28(1):23-32.
- 106- Naspro R, Suardi N, Salonia A, Scattoni V, Guazzoni G, Colombo R, et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates >70 g: 24-month follow-up. *Eur Urol.* 2006;50(3):563-8.
- 107- Chen S, Zhu L, Cai J, Zheng Z, Ge R, Wu M, et al. Plasmakinetic enucleation of the prostate compared with open prostatectomy for prostates larger than 100 grams: a randomized noninferiority controlled trial with long-term results at 6 years. *Eur Urol.* 2014;66(2):284-91.
- 108- Ou R, Deng X, Yang W, Wei X, Chen H, Xie K. Transurethral enucleation and resection of the prostate vs transvesical prostatectomy for prostate volumes >80 mL: a prospective randomized study. *BJU Int.* 2013;112(2):239-45.

- 109- Lin Y, Wu X, Xu A, Ren R, Zhou X, Wen Y, et al. Transurethral enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Urol.* 2016;34(9):1207-19.
- 110- Sandhu AS, Srivastava A, Madhusoodanan P, Sinha T, Gupta SK, Kumar A, et al. Holmium : YAG Laser for Intra Corporeal Lithotripsy. *Med J Armed Forces India.* 2007;63(1):48-51.
- 111- Gilling PJ, Kennett K, Das AK, Thompson D, Fraundorfer MR. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) combined with transurethral tissue morcellation: an update on the early clinical experience. *J Endourol.* 1998;12(5):457-9.
- 112- Elshal AM, Soltan M, El-Tabey NA, Laymon M, Nabeeh A. Randomised trial of bipolar resection vs holmium laser enucleation vs Greenlight laser vapo-enucleation of the prostate for treatment of large benign prostate obstruction: 3-years outcomes. *BJU Int.* 2020;126(6):731-738.
- 113- Tang M, Wang C, Li P, Zhang Q, Qian J, Meng X. Efficacy and outcome of holmium laser enucleation of prostate in patients with urinary retention due to advanced prostate cancer. *Lasers Med Sci.* 2020;35(6):1307-13.
- 114- Yin L, Teng J, Huang CJ, Zhang X, Xu D. Holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endourol.* 2013;27(5):604-11.
- 116- Tan A, Liao C, Mo Z, Cao Y. Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for symptomatic prostatic obstruction. *Br J Surg.* 2007;94(10):1201-8.
- 117- El Tayeb MM, Jacob JM, Bhojani N, Bammerlin E, Lingeman JE. Holmium Laser Enucleation of the Prostate in Patients Requiring Anticoagulation. *J Endourol.* 2016;30(7):805-09.
- 118- Heidar NA, Labban M, Misrai V, Mailhac A, Tamim H, El-Hajj A. Laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: perioperative outcomes from the ACS NSQIP database. *World J Urol.* 2020;38(11):2891-97.
- 119- Arcaniolo D, Manfredi C, Veccia A, Herrmann TRW, Lima E, Mirone V, et al. EAU Section of Uro-Technology (ESUT) Research Group. Bipolar endoscopic enucleation versus bipolar transurethral resection of the prostate: an ESUT systematic review and cumulative analysis. *World J Urol.* 2020;38(5):1177-86.
- 120- Hill B, Belville W, Bruskewitz R, Issa M, Perez-Marrero R, Roehrborn C, Terris M, Naslund M. Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomized, multicenter clinical trial. *J Urol.* 2004;171(6Pt1):2336-40.
- 121- Gilling P, Barber N, Bidair M, Anderson P, Sutton M, Aho T, et al. WATER: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Aquablation® vs Transurethral Resection of the Prostate in Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol.* 2018;199(5):1252-61.

- 122- Botto H, Lebret T, Barré P, Orsoni JL, Hervé JM, Lugagne PM. Electrovaporization of the prostate with the Gyrus device. *J Endourol.* 2001;15(3):313-6.
- 123- Bucuras V, Bardan R. Bipolar vaporization of the prostate: is it ready for the primetime? *Ther Adv Urol.* 2011;3(6):257-61.
- 124- Rukstalis D, Grier D, Stroup SP, Tutrone R, deSouza E, Freedman S, et al. Prostatic Urethral Lift (PUL) for obstructive median lobes: 12 month results of the MedLift Study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019;22(3):411-19.
- 125- Halliwell B, Gutteridge E. (2015) *Free radicals in biology & medicine.* 5th ed. Oxford University Press.
- 126- Ulrich K, Jakob U. The role of thiols in antioxidant systems. *Free Radic. Biol. Med.* 2019;140:14–27.
- 127- Nyui M, Shoji Y, Ueno M, Nakanishi I, Matsumoto KI. Reduction of molecular oxygen by redox active thiols: comparison of glutathione, N- acetylcysteine, cysteine, and homocysteine. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2019;65(3):185–192.
- 128- Eren Y, Dirik E, Neşelioğlu S, Erel Ö. Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: cross-sectional study. *Acta Neurol Belg.* 2015;115(4):643-9.
- 129- Pasaoglu H., Sancak B., Bukan N. Lipid peroxidation and resistance to oxidation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med.* 2004;203:211–18.
- 130- Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Unsal-Kaçmaz K, Linn S. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annu Rev Biochem.* 2004;73:39-85.
- 131- De Martinis BS, Bianchi MDLP. Methodology for urinary 8- hydroxy-2'-deoxyguanosine analysis by HPLC with electrochemical detection. *Pharmacological research,* 2002;46(2):129-131.
- 132- Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood.* 1995;86(4):1243-54.
- 133- Tjong MY, van der Vange N, ten Kate FJW, Tjong-A-Hung SP, ter Schegget J, Burger PM et al. Increased IL-6 and IL-8 Levels in Cervicovaginal Secretions of Patients with Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology.* 1999;73(2):258-291
- 134- Conze D, Weiss L, Regen PS, Bhushan A, Weaver D, Johnson P, Rincón M. Autocrine production of interleukin 6 causes multidrug resistance in breast cancer cells. *Cancer Res.* 2001;61(24):8851-8.
- 135- Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(Suppl 2):3.
- 136- Kashiwabara M, Miyashita M, Nomura T, Makino H, Matsutani T, Kim C, et al. Surgical trauma-induced adrenal insufficiency is associated with postoperative inflammatory responses. *Journal of Nippon Medical School.* 2007;74(4):274-83

- 137- Yahara N, Abe T, Morita K, Tangoku A, Oka M. Comparison of interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte colony–stimulating factor production by the peritoneum in laparoscopic and open surgery. *Surgical endoscopy*. 2002;16:1615-9.
- 138- Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franchimont P, et al. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Annals of surgery*. 1992;215(4):356.
- 139- Hochberg DA, Armenakas NA, Fracchia JA. Relationship of prostate-specific antigen and prostate volume in patients with biopsy proven benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2000;45:315-19.
- 140- Mochtar CA, Kiemeny LA, van Riemsdijk MM, Barnett GS, Laguna MP, Debruyne FM, et al. Prostate-specific antigen as an estimator of prostate volume in the management of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2003;44:695-700.
- 141- Itoh K, Ishii T, Wakabayashi N, Yamamoto M. Regulatory mechanisms of cellular response to oxidative stress. *Free Radic Res*. 1999 Oct;31(4):319-24.
- 142- Lin, W. Y., Chen, C. S., Wu, S. B., Lin, Y. P., Levin, R. M., & Wei, Y. H. (2011). Oxidative stress biomarkers in urine and plasma of rabbits with partial bladder outlet obstruction. *BJU International*, 107(11), 1839–1843.
- 143- Iacopino F, Pinto F, Bertaccini A, Calarco A, Proietti G, Totaro A, Martorana G, Bassi P, Sica G. Soluble E-cadherin and IL-6 serum levels in patients affected by prostate cancer before and after prostatectomy. *Oncol Rep*. 2012 Jul;28(1):370-4.
- 144- Martinschek A, Stumm L, Ritter M, Heinrich E, Bolenz C, Trojan L. Prospective, Controlled Study of Invasiveness and Post-Aggression Metabolism in Patients Undergoing Robotic-Assisted Radical Prostatectomy. *Urol Int*. 2017;99(2):201-206.
- 145- Chen SS, Huang WJ, Chang LS, Wei YH. Attenuation of oxidative stress after varicocelectomy in subfertile patients with varicocele. *J Urol*. 2008;179(2):639-42.
- 146- Hanikoglu F, Hanikoglu A, Kucuksayan E, Alisik M, Gocener AA, Erel O, Baykara M, Cuoghi A, Tomasi A, Ozben T. Dynamic thiol/disulphide homeostasis before and after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *Free Radic Res*. 2016;50(sup1):79-84.
- 147- Beyaztas H, Ersoz C, Ozkan BN, Olgun I, Polat HS, Dastan AI et al. The role of oxidative stress and inflammation biomarkers in pre- and postoperative monitoring of prostate cancer patients. *Free Radic Res*. 2024;58(2):98-106.
- 148- Done AJ, Traustadóttir T. Nrf2 mediates redox adaptations to exercise. *Redox Biol*. 2016;10:191-99. doi: 10.1016/j.redox.2016.10.003.
- 149- Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, Donato R. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2018;1865(5):721-733.

- 150- Mutter FE, Park BK, Copple IM. Value of monitoring Nrf2 activity for the detection of chemical and oxidative stress. *Biochem Soc Trans* 2015;43(4):657–662.
- 151- Söylemez H, Bozkurt Y, Penbegül N, Sancaktutar AA, Altunoluk B, Atar M, et al. Time-dependent oxidative stress effects of percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis*. 2013 Feb;41(1):65-71.
- 152- Baysal Z, Togrul T, Aksoy N, Cengiz M, Celik H, Boleken ME et al. Evaluation of total oxidative and antioxidative status in pediatric patients undergoing laparoscopic surgery. *J Pediatr Surg*. 2009 Jul;44(7):1367-70.
- 153- Kurban S, Mehmetoglu I, Ege E. Effect of preoperative atorvastatin therapy on paraoxonase activity and oxidative stress after coronary artery bypass grafting. *Perfusion*. 2009 Jul;24(4):271-6.
- 154- Aktimur R, Gokakin AK, Deveci K, Atabey M, Topcu O. Oxidative stress markers in laparoscopic vs. open appendectomy for acute appendicitis: A double-blind randomized study. *J Minim Access Surg*. 2016;12(2):143-7.
- 155- Tabur S, Aksoy ŞN, Korkmaz H, Ozkaya M, Aksoy N, Akarsu E. Investigation of the role of 8-OHdG and oxidative stress in papillary thyroid carcinoma. *Tumour Biol*. 2015 Apr;36(4):2667-74.
- 156- Kucuk O, Sarkar FH, Sakr W, Djuric Z, Pollak MN, Khachik F, et al. Phase II randomized clinical trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 Aug;10(8):861-8.
- 157- Cicero AFG, Allkanjari O, Busetto GM, Cai T, Larganà G, Magri V, Perletti G, Robustelli Della Cuna FS, Russo GI, Stamatiou K, Trinchieri A, Vitalone A. Nutraceutical treatment and prevention of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Arch Ital Urol Androl*. 2019 Oct 2;91(3).
- 158- Altiparmak IH, Erkus ME, Gunebakmaz O. Oxidative stress is associated with not only coronary artery disease on statin therapy but also diabetes mellitus and hypertension. *Indian Heart J*. 2016 Mar-Apr;68(2):194-5.