

ARAŞTIRMA  
MAKALESİ

Nuri Orhan<sup>1</sup>  
Muhammet Engin Özcan<sup>1</sup>  
Ramazan Memişoğulları<sup>1</sup>  
Taner Uçgun<sup>1</sup>  
Muhammet Ali Kayıkcı<sup>2</sup>,  
Hilmi Demirin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya AD. Düzce

<sup>2</sup>Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Uroloji AD. Düzce

**Yazışma Adresi:**

Dr. Muhammet Engin Özcan  
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya AD. Düzce  
Tel: 03805421390  
Fax: 03805421387  
Email: [drenginozcan@hotmail.com](mailto:drenginozcan@hotmail.com)

Geliş Tarihi: 11.07.2014  
Kabul Tarihi: 20.08.2014

Konuralp Tıp Dergisi  
e-ISSN1309-3878  
konuralptipdergi@düzce.edu.tr  
[konuralpgetip@gmail.com](mailto:konuralpgetip@gmail.com)  
[www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr](http://www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr)

## Prostat Kanseri Hastalarda Oksidatif Stres ve Paraksonaz Aktivite Azalması

### ÖZ

**Amaç:** Prostat kanseri, kansere bağlı ölümlerin önemli nedenlerinden biridir. Oksidatif DNA hasarının prostat kanseri gelişmesine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir. Paraoksonaz (PON), insan vücudundaki endojen antioksidanlardan biridir. Çalışmamızda yeni tanı almış prostat kanserli hastalarda ve sağlıklı kontrollerde serum örneklerinde lipid parametreleri, total oksidan ve antioksidan kapasite (TOK, TAK), oksidatif stres indeksi (OSİ), paraoksonaz (PON1) ve arilesteraz (ARE) aktiviteleri ve PON1 fenotip dağılımı saptanarak iki grup arasında karşılaştırılması amaçlandı.

**Yöntem:** Çalışma, prostat kanseri grubunda (PK) ve sağlıklı kontrol grubunda prospektif olarak yapıldı. Serum PON1 ve ARE aktiviteleri ile diğer parametreler her iki gruptaki 40 katılımcıda ölçüldü. PON1 fenotip dağılımı PON1/ARE aktivitelerine göre belirlendi. İstatistiksel değerlendirmeler *Student t* testi ve *Pearson* korelasyon analizi ile yapıldı.

**Bulgular:** TKOL ve LDL-K düzeyleri PK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,044$ ;  $p=0,026$ ). OSİ değerleri hastalarda kontrollerden yüksekti ( $p=0,029$ ). PON1 ve ARE değerleri hastalarda kontrollerden düşüktü ( $p=0,040$ ;  $p=0,027$ ). PON1 aktivitelerine göre her iki grupta üç fenotip belirlendi. PK grubunda *Hardy-Weinberg* dağılımından sapma olduğu gözlemlendi.

**Sonuç:** Sonuçlarımız oksidatif stresin lipid peroksidasyonu aracılığıyla prostat kanserinin gelişiminde önemli rol oynayabileceğini ve PON1 ile PON1 fenotiplemesinin prostat kanseri için prediktif değer taşıyabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Oksidatif Stres, Lipid Peroksidasyonu, Paraoksonaz, Malondialdehit, Prostat Kanseri

## Oxidative Stress and Decrease of Paroxonase Activity in Patients whit Prostate Cancer

### SUMMARY

**Objective:** Prostate cancer is the leading cause of cancer-related deaths. Oxidative DNA damage may contribute to the prostate cancer. The paraoxonase (PON1) is an endogenous antioxidant in the human body. The aim of our study was to determine whether lipid parameters, total oxidant capacity (TOC), total antioxidant capacity (TAC), oxidative stress index (OSİ), serum paraoxonase (PON1) and arylesterase (ARE) levels and phenotypes distribution alter new diagnosis in patients with prostate cancer and to compare the values with those of healthy controls.

**Methods:** The study was performed prospective which consist of the prostate cancer group (PC) and healthy control group. Serum PON1, ARE activities, and other parameters were measured in 40 subjects in both groups. The PON1 phenotypes were defined according to the ratio of serum PON1/ARE activity. In statistical evaluation of data was performed by Student t test and Pearson's correlation analysis.

**Results:** TKOL and LDL-K levels were found to be lower in the patients compared to controls ( $p=0,044$ ;  $p=0,026$ ). OSİ levels in patients was higher than the controls ( $p=0,029$ ). PON1 and ARE activities were found to be lower in patients compared to the controls ( $p=0,040$ ;  $p=0,027$ ). PON1 enzyme activity was determined as three different phenotypes in both groups. In PC group, significant deviation of PON1 phenotype frequencies from *Hardy-Weinberg* equilibrium was found.

**Conclusion:** The results of our study suggest that oxidative stress, through lipid peroxidation may play an important role for the development of prostate cancer and that PON1, and PON1 phenotyping may be predictive for prostate cancer.

**Keywords:** Oxidative Stress, Lipid Peroxidation, Paraoxonase, Malondialdehyde, Prostate Cancer

## GİRİŞ

Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun birçok hastalığın patogenezinde rol aldığını göstermektedir (1,2). Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederek yapılarının bozulmasına neden olurlar. Biyolojik sistemlerdeki serbest oksijen radikalleri (SOR) ve diğer serbest radikaller oksidatif stresin en önemli nedenlerinden birini oluştururlar (3). Serbest radikallerin ve oksidatif stresin artması mutasyon ve onkogenik dönüşüm hızını artırıp DNA hasarlanması yaparak tümör gelişimine de neden olabilir (4). Ayrıca hücre proliferasyonu, hücrel remodeling, apoptozis ve yaşlanma gibi hücrel fonksiyonlara da etki ederek kanser ve metastaz gelişimine yol açabilirler (5). Tümör gelişimine yol açan doku hasarında SOR'nin artması yanında antioksidan aktivitenin azalması da önemli rol oynamaktadır. Endojen ve ekzojen antioksidanlar, kansere neden olan SOR'ni nötralize ederek veya etkisini engelleyerek kanser gelişimini önleyebilmektedirler (6).

Paraoksonaz (PON), yüksek dansiteli lipoproteine (HDL) bağlı karaciğerde ve serumda bulunan lipofilik bir antioksidandır (7). PON'un bu antioksidan rolü, düşük dansiteli lipoproteini (LDL) oksidasyondan koruyucu etkisinden dolayıdır (8). Prostat kanseri, özellikle sanayileşmiş ülkelerde yaygın olarak görülen ve dünya çapında insidans oranlarının yüksek olduğu bir sağlık sorunudur (9). Bu nedenle prostat kanserinin özellikle erken tanısında yardımcı olabilecek ileri testlere ve prognostik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, prostat kanseri etiolojisinde oksidan ve antioksidan durumdaki değişimlerin etkili olabileceği düşünülerek prostat kanserli hastalarda oksidan ve antioksidan seviyelerinin ölçülmesi, paraoksonazın bu duruma etkisinin araştırılması ve paraoksonaz aktivitesini etkileyen PON1 192Q/R polimorfizmi için fenotipleme yapılarak bu işlemin prostat kanseri tanısı için prediktif değeri olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Prospektif olarak yapılan çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'na başvuran prostat kanseri tanısı almış 40 erkek hasta ile benzer yaşta sağlıklı 40 erkek birey dâhil edildi. Hasta grubunda histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı almış olmak, yeni tanı almış olmak, cerrahi tedavi, kemoterapi, radyoterapi almamış olmak, sistemik ve kronik başka bir hastalığı bulunmamak, serum analizlerini etkileyecek diyet uygulaması ve ilaç kullanımının olmaması, sigara ve alkol kullanılmaması şartları arandı. Kontrol grubunda ise sistemik ve kronik bir hastalığı bulunmamak, serum analizlerini etkileyecek diyet uygulaması ve ilaç kullanılmaması ve sigara ve alkol kullanılmaması şartları arandı.

Hastalardan en az 12 saatlik açlık sonrası kan alınmıştır. Paraoksonaz aktivite ölçümünde

substrat olarak kullanılan paraoksonun enzimatik hidrolizi sonucu oluşan p-nitrofenolün oluşturduğu absorbansın kinetik yöntemle fotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanan yöntemi kullanan Rel-Assay diagnostic paraoksonaz aktivite ölçüm kiti kullanılmıştır. Serum arilesteraz ölçümünde substrat olarak kullanılan fenilasetatin enzimatik hidrolizi sonucu oluşan fenolün fotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanan metodu kullanan Rel-Assay diagnostic arilesteraz ölçüm kiti kullanılmıştır. Serum total oksidan kapasite ölçümünde numunedeki oksidanların ferröz iyon şelatör kompleksini ferrik iyonuna dönüştürmesi ve asidik ortamda kromojen ile oluşan rengin absorbansının fotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanan metodu kullanan Rel-Assay diagnostic firmasına ait kit kullanılmıştır. Serum total antioksidan kapasite ölçümünde örnekte bulunan antioksidanların mavi-yeşil renkli ABTS+ [2, 2'-azino-bis (3-etilbenz-tiazolin-6-sulfonik asit)] radikalini renksiz ABTS formuna dönüştürmesi esasına dayanan Rel-Assay diagnostic firmasına ait kit kullanılmıştır. Serum MDA seviyelerinin ölçümü serum örneklerinde 1.1.3.3-tetraethoksiopropanın standart olarak kullanıldığı tiyobarbitürik asit (TBA) testi ile belirlenmiştir.

Oksidatif stres indeksinin hesaplanmasında "OSİ = [TOK (µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eq/L) / TAK (µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eq/L)] x 100" formülü kullanılmıştır. PON1 fenotiplemesi Echerson ve ark.'nın belirlediği yöntemle dual substrat metoduna göre belirlenmiştir (10). Total Kolesterol (TKOL), HDL kolesterol (HDL-K), LDL kolesterol (LDL-K) seviyelerinin ölçümü roche diagnostik firmasına ait ticari kitler kullanılarak yapılmıştır.

Hesaplamalarda PASW (SPSS ver. 18) programı kullanılmış ve istatistik anlamlılık düzeyi olarak p<0.05 kabul edilmiştir. Elde edilen ölçümlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama±SD olarak verilmiştir. Ölçümlerin normallik testinde Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmış ve her iki grupta da dağılımların normal dağılım olduğu belirlenmiştir. Bu sonuca göre bağımsız iki grup örnek ortalamasının karşılaştırmasında Student t testi kullanılmıştır. Ayrıca değişkenler arası korelasyonlar her iki grupta ayrı ayrı Pearson Korelasyon Analizi ve çoklu doğrusal regresyon modeli ile de incelenmiştir. Gruplara ait PON1 fenotiplemesinde Hardy-Weinberg dağılımına uygunluk değerlendirmesi yapılmıştır.

## BULGULAR

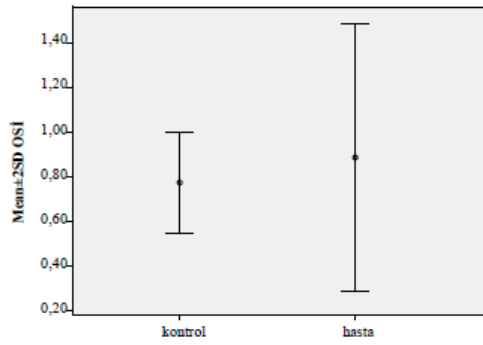
Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubuna dâhil erkek bireylerin TKOL, LDL-K, HDL-K, TOK, TAK, PON, ARE, MDA, OSİ düzeylerinin ortalama standart sapma sonuçları hesaplanarak gruplar arasında bu değerler karşılaştırıldı (tablo 1). Serum TKOL düzeyleri kontrol grubunda (199,65±41,47 mg/dL), hasta grubundan (180,87±40,73 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0,05). Serum HDL-K düzeylerinde ise kontrol grubu (42,67±12,75 mg/dL) ile hasta grubu

(43,22±17,34 mg/dL) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,872$ ). Serum LDL-K düzeyleri kontrol grubunda (129,25±38,01 mg/dL),

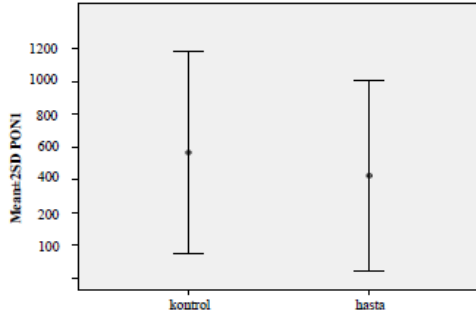
hasta grubundan (110,10±36,37 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p<0,05$ ).

**Tablo 1.** Kontrol ve hasta grubunun VKİ ve biyokimyasal parametrelerin düzeyleri

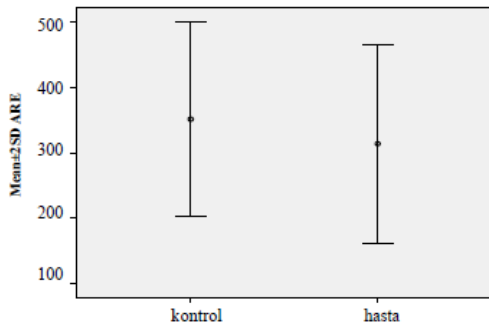
	Kontrol (n=40)	Hasta (n=40)	p
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Yaş	68,7±8,522	68,1±8,045	0,757
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26,71±3,10	26,33±3,15	0,590
TK (mg/dL)	199,65±41,47	180,87±40,73	<b>0,044</b>
LDL-K (mg/dL)	129,25 ±38,01	110,10±36,37	<b>0,026</b>
HDL-K (mg/dL)	42,67±12,75	43,22±17,34	0,872
TOS (µmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eq/L)	14,43±1,74	16,19±6,60	0,110
TAS (mmolTrolox Eq/L)	1,87±0,16	1,81±0,14	0,081
OSİ	0,77±0,11	0,885±0,30	<b>0,029</b>
PON (U/L)	565,65±310,86	424,67±262,23	<b>0,040</b>
ARE (U/L)	351,85±74,04	314,15±75,93	<b>0,027</b>
MDA (nmol/mL)	1,49±0,48	1,62±0,59	0,282



**Şekil 1.** Hasta ve kontrol grubunun OSI seviyelerinin karşılaştırılması



**Şekil 2.** Hasta ve kontrol grubunun PON1 seviyelerinin karşılaştırılması



**Şekil 3.** Hasta ve kontrol gruplarında ARE seviyelerinin karşılaştırılması

Serum TOK düzeyleri açısından kontrol grubu (14,43±1,74 µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eq/L) ve hasta grubu

(16,19±6,60 µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eq/L) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,110$ ). Ancak hasta grubunda kontrol grubuna göre biraz daha yüksek olduğu gözlemlendi. Serum TAK düzeyleri ise kontrol grubunda (1,87±0,16 mmolTrolox Eq/L), hasta grubunda (1,81±0,14 mmolTrolox Eq/L) göre daha yüksek bulunsun da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,081$ ). Serum TOK ve TAK düzeyleri açısından istatistiksel fark olmamasına rağmen, OSİ düzeyleri kontrol grubunda (0,77±0,11) hasta grubundan (0,885±0,30) istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşüktü. ( $p=0,029$  şekil 1). Serum PON düzeyleri kontrol grubunda (565,65±310,86 U/L), hasta grubuna (424,67±262,23 U/L) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,040$ , şekil 2). Serum ARE düzeyleri kontrol grubunda (351,85±74,04 U/L), hasta grubuna (314,15±75,93 U/L) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,027$ , şekil 3).

Dual substrat metodu ile kontrol ve hasta gruplarında PON1/ARE oranları saptandığında her iki grupta da bu oranların trimodal dağılıma sahip olduğu belirlenmiştir. Bu dağılıma göre PON1'in 192Q/R polimorfizmi için fenotipleme yapıldığında her iki grupta da homozigot AA (düşük aktivite), heterozigot AB (orta düzey aktivite), homozigot BB (yüksek aktivite) olmak üzere üç farklı fenotip belirlenmiştir ve fenotiplerin dağılımı ile frekansları Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Kontrol ve hasta gruplarında PON1 fenotiplerinin dağılımı ve fenotip frekansları

FENOTİPLER (aktivite)	KONTROL		HASTA	
	Sayı	%	Sayı	%
AA (düşük)	12	30	23	57,5
AB(heterozigot)	23	57,5	12	30
BB (yüksek)	5	12,5	5	12,5

Kontrol ve hasta gruplarının her ikisinde de PON1/ARE oranları 0,50-1,00 arasında olanlar AA; 1,00-2,50 arasında olanlar AB; 2,5-3,5 arasında olanlar BB fenotipi olarak belirlenmiştir. PON ile HDL, MDA, LDL, TKOL, TOS, OSİ ve TAS ilişkileri çoklu doğrusal regresyon analizi ile incelenmiş ancak hem sağlıklı kontrollerde hem de hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki

bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). ARE ile HDL, MDA, LDL, TKOL, TOS, OSİ ve TAS ilişkileri çoklu doğrusal regresyon analizi ile incelenmiş ancak sağlıklı kontrol bireylerinde hem de hastalarda anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Kontrol grubuna dâhil bireylerin fenotip dağılımı %30 AA, %57,5 AB, %12,5 BB şeklindedir ve bu dağılım Hardy-Weinberg dengesine uygun olarak bulunmuştur ( $p=0,067$ ). Hasta grubundaki bireylerin fenotip dağılımı %57,5 AA, %30 AB, %12,5 BB şeklindedir ve bu dağılım Hardy-Weinberg dengesine uygun değildir ( $p<0,001$ ). Hasta grubunda Homozigot AA düşük aktivite fenotipine sahip bireylerin frekansı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fazladır.

#### TARTIŞMA

Bu çalışmada serum TOK düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek, TAK düzeyleri ise düşük bulunsada her iki parametre açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,110$  ve  $p=0,081$ ). Ancak hasta grubunun OSİ oranları kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0,029$ ). Bu sonuçlar oksidan ve antioksidan parametrelerin tek başına etkilerinden çok, bunların beraber değerlendirilmesinin daha doğru olduğunu göstermektedir. OSİ'nin hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olması, prostat kanserinde oksidatif stresin rolü olabileceğini göstermektedir.

Srivastava D ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hasta grubunda serum MDA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuşken ( $p<0,001$ ) antioksidan enzimlerden GSH ve GPx, kontrol grubunda hasta grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$  ve  $p<0,005$ ). Bu çalışmada oksidatif stresin artışına bağlı olarak meydana gelen MDA'nın prostat kanseri gelişimi için önemli olduğu vurgulanmıştır (11). Bulgularımıza göre serum MDA düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hasta grubunda oksidatif stresin daha yüksek bulunmasına rağmen bu sonuca ulaşılması çalışmamızın limitasyonlarına bağlı olabilir. Prostat dokusu hacminin küçük olması nedeniyle sirkülasyondan nispeten az etkilenen bir organdır. Bu yüzden ileriki çalışmalarda MDA'nın dokuda kümelenmesini araştırmak için deneysel çalışmalarla doku MDA bakılabileceği gibi çalışmamıza benzer şekilde yapılacak çalışmalarda eritrosit MDA ve plazma MDA düzeylerinin de çalışılması uygun olabilir. Çalışmamızda serum PON1 ve ARE düzeylerini hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ( $p=0,040$  ve  $0,027$ ). Bu sonuçlar paraoksonaz kanser ilişkisini araştıran birçok çalışma ile paralellik göstermektedir. İki grup arasındaki bu fark gruplar arasında HDL-K seviyeleri anlamlı farklı olmadığı için HDL kolesterol düzeylerine bağlanamaz. Çalışmamızda ayrıca PON1 ile TAK, TOK, OSİ, MDA arasında anlamlı korelasyon bulundu.

Literatürde prostat kanserinde PON1 ile bu parametrelerin birlikte çalışıldığı ve aralarındaki ilişkinin araştırıldığı başka bir çalışma bulunamadı.

Ayrıca PON1 ile HDL-K seviyeleri arasında da anlamlı korelasyon saptanamadı. Elkıran ve ark. (12) ile Akcay ve ark., (13,14) çeşitli kanser türlerinde bu parametreler açısından anlamlı pozitif korelasyon bulmuşlardır. Prostat kanserli hastalarda PON1 düşüklüğünün nedeni bu enzimin aktivitesinin çok fazla varyasyon göstermesi ve regülasyonunun karmaşık olmasından dolayı tam olarak anlaşılmalıdır. Ancak muhtemel neden oksidatif strese bağlı lipid peroksidasyonunun artması ve bu lipid peroksidatların PON1'in serbest sülfidril gruplarına bağlanarak enzimin aktivitesini inhibe etmesi olabilir. Bir diğer mekanizma ise süperoksit anyon radikalının PON1'in protein yapısını değiştirmek suretiyle onun inaktivasyonuna yol açması olabilir (15).

Başka bir mekanizma IL-1, TNF- $\alpha$  gibi mediatörler tarafından PON1 aktivitesinin azaltılmasıdır (16). IL-1 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin kanserli hastalarda arttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (17). Bir diğer mekanizma kanserli hastalardaki inflamatuvar yanıtla bağlı olarak PON1 aktivitesinin düşmesidir. Van Lenten ve ark. akut faz yanıt sürecinde HDL'deki PON1 aktivitesinin kaybına bağlı olarak HDL'nin proinflamatuvar hale geldiğini bildirmişlerdir (18).

Literatürde prostat kanserinde PON1 fenotiplemesinin yapıldığı bir çalışmaya rastlanılmadı. Ancak çeşitli kanser türlerinde PON1 fenotiplemesinin yapıldığı çalışmalar literatürde mevcuttur. Bunlardan birisi akciğer kanserli Türk hastalarda ve sağlıklı kontrollerde yapılan bir çalışmadır. Bu çalışmada PON1 192Q/R polimorfizmi için AA düşük aktivite fenotipi hastalarda kontrollere göre anlamlı daha fazla bulunmuşken, BB yüksek aktivite fenotipi kontrollerde hastalara göre anlamlı daha fazla bulunmuştur. Çalışmada PON1 aktivitesi açısından AA fenotipine sahip olmanın akciğer kanseri açısından artmış riskle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (12). Meme kanserli hastalarda serum PON1 aktivitesi ve 192Q/R polimorfizmi için PON1 fenotiplemesinin yapıldığı başka bir çalışmada hasta grubunda PON1 aktivitesi sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük bulunmuş. Fenotipleme sonucunda ise hasta grubunda AA fenotipi, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara göre düşük aktiviteli AA fenotipinin hastalarda yüksek olmasıyla PON1 aktivitesinin düşmesinin meme kanseri gelişme riskiyle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (19).

Kontrol grubunda PON1 192Q/R polimorfizmi için PON1 fenotiplemesi yaptığımızda fenotip frekanslarının Hardy-Weinberg dengesinden sapma göstermediğini saptandı ( $p=0,067$ ). Hasta grubunda ise PON1 fenotip frekanslarının, Hardy-Weinberg dengesinden AA düşük aktiviteli fenotip yönünde sapma gösterdiğini gözlemlendi ( $p<0,0001$ ). Bu

aynı zamanda hasta grubunda düşük aktiviteye sahip AA fenotip frekansının kontrol grubundaki AA fenotip frekansına göre anlamlı olarak yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda oksidatif strese bağlı olarak gelişen lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu rol oynadığı bilinen paraoksonazın 192 Q/R polimorfizminin, prostat kanserli hastalarda bu enzimin aktivitesinin düşmesine neden olarak prostat kanseri gelişimi ile ilişkili olabileceği söylenebilir.

Prostat kanserli hastalarda Echerson ve ark.'nın yöntemine göre yapılan PON1 fenotiplemesinin, ileri araştırmalarla birlikte bu hastalığın gelişimini önceden saptamak için prediktif değeri olabilir. Ancak yine de daha büyük hasta kohortuyla ileri çalışmalar yapılarak çalışmanın verilerinin desteklenmesi gerekmektedir. Serum PON1 ve ARE aktiviteleri hasta grubunda

kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. PON1, sentezlenmesi ve aktivitesi oksidatif stresin düzeyine bağlı olarak değişim gösteren bir enzim olduğu için ileri çalışmalarla etki mekanizmasının daha iyi anlaşılmasıyla birlikte birçok kanser türünde olduğu gibi prostat kanserinde de ihtiyaç duyulan prediktif değere sahip belirteçlerden birisi olabilir. PON1 fenotiplemesi de bu enzimin aktivitesi açısından önemli olan 192 Q/R polimorfizmini taşıyan bireylerin belirlenmesi açısından ileriki yıllarda önem kazanacak ucuz ve kolay işlemlerden birisi olabilir.

**Bilgi ve teşekkür:** Çalışmamız Düzce Üniversitesi tarafından bilimsel araştırma projeleri kapsamında desteklenmiştir.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

## KAYNAKLAR

1. Engin A, Altan N. Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells. *Hematologia*. 2000;30(2):91-6.
2. Yardım-Akaydin S, Sepici A, Özkan Y, Torun M, Şimşek B, Sepici V. Oxidation of Uric Acid in Rheumatoid Arthritis: Is Allantoin a Marker of Oxidative Stress? *Free Radic Res*. 2004;38(6):623-8.
3. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med*. 2000;109(1):33-44.
4. Jackson AL, Loeb LA. The contribution of endogenous sources of DNA damage to the multiple mutations in cancer. *Mutat Res* 2001; 477(1-2):7-21.
5. Behrend L, Henderson G, Zwacka RM. Reactive oxygen species in oncogenic transformation. *Biochem Soc Trans*. 2003; 31(Pt 6):1441-4.
6. Cobanoglu U, Demir H, Duran M. Erythrocyte catalase and carbonic anhydrase activities in lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010; 11(5):1377-82.
7. Blatter MC, James RW, Messmer S, Barja F, Pometta D. Identification of a distinct human high-density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein, K-45. Identity of K-45 with paraoxonase. *Eur J Biochem*. 1993; 211(3):871-9.
8. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett*. 1991; 286:152-4.
9. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin*. 2000; 50(1):7-33.
10. Echerson HW, Wytte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet*. 1983; 35(6):1126-38.
11. Srivastava D, Mittal RD. Free radical injury and antioxidant status in patients with benign prostate hyperplasia and prostate cancer. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2005; 20(2):162-5.
12. Elkiran TE, Mar N, Aygen B, Gursu F, Karaoglu A, Koca S. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population. *BMC Cancer*. 2007; 16:7-48.
13. Akcay MN, Polat MF, Yilmaz I, Akcay G. Serum paraoxonase levels in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 2003; 50(2):225-7.
14. Akcay MN, Polat MF, Yilmaz I, Akcay G. Serum paraoxonase levels in gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2003; 50(2):273-5.
15. Başkol M, Başkol G, Koçer D. Mide kanserli hastalarda oksidan ve antioksidan parametreler ve birbiriyle ilişkileri. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2007; 5(3):83-9.
16. Kumon Y, Nakauchi Y, Suehiro T. Proinflammatory cytokines but not acute phase serum amyloid A or C-reactive protein, downregulate paraoxonase 1 (PON1) expression by HepG2. *Amyloid*. 2002; 9(3):160-4.
17. Macri A, Versaci A, Loddo S. Serum levels of interleukin 1beta, interleukin 8 and tumour necrosis factor alpha as markers of gastric cancer. *Biomarkers*. 2006; 11(2):184-93.
18. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza infection. *Circulation*. 2001;103(18):2283-8.
19. Kaya MO, Meme kanserli olgularda paraoksonaz (PON1) fenotiplerinin belirlenmesi. Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü Uzmanlık Tezi, Balıkesir 2009.