



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HİPERTANSİF RETİNOPATİSİ OLAN HASTALARDA SERULOPLAZMİN DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Betül YILMAZ

Antalya, 2018



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

HİPERTANSİF RETİNOPATİSİ OLAN HASTALARDA SERULOPLAZMİN DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Betül YILMAZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Erkan ÇOBAN

Antalya, 2018

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim boyunca ilimlerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender Terzioğlu olmak üzere tüm hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisinden öğrendiğim her kelimenin hayatıma kattığı önemi asla unutmayacağım, yanında çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. ERKAN ÇOBAN'a tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı ayrıca çok teşekkür ederim

Tüm zorlukları benimle birlikte göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan canım aileme, sevgili dostlarıma ve yoğun çalışma dönemimde anlayış gösteren eşim ve biricik kızıma teşekkürlerimi sunarım.

Tanımaktan ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma değerli uzman hekimlere, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	ii
Şekiller Dizini	iii
Tablolar Dizini	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipertansiyon	3
2.1.1. Epidemiyoloji	5
2.1.2. Tanı	6
2.1.3. Klinik Belirti ve Bulgular	7
2.1.4. Komplikasyonlar	7
2.1.4.1. Vasküler Komplikasyonlar	8
2.1.4.2. Kardiyak Komplikasyonlar	8
2.1.4.3. Serebral Komplikasyonlar	9
2.1.4.4. Renal Komplikasyonlar	9
2.1.4.5. Göz Komplikasyonları	10
2.2. Hipertansif Retinopati	10
2.3. Seruloplazmin	13
2.3.1. Seruloplazminin Yapısı ve Fonksiyonları	13
2.4. Oksidatif Stres	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1. Hasta Seçimi ve Veri Toplanması	17
3.2. Fundoskopik muayene	18
3.3. Biyokimyasal Ölçümler	18
3.4. İstatistiksel Analiz	18
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	22
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	24
7. ÖZET	25
8. ABSTRACT	26
9. KAYNAKLAR	27

SİMGELER ve KISALTMALAR

ALT	Alanin Aminotransaminaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
BUN	Kan Üre Nitrojeni
ESH/ESC	European Society of Hypertension/European Society of Cardiology
Fe⁺²	Ferröz Demir
Fe⁺³	Ferrik Demir
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HR	Hipertansif Retinopati
kDa	Kilodalton
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
NO	Nitrik Oksit
SVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Seruloplazmin molekülünün yapısı (her bir domain farklı renk ile temsil edilmiştir)	14
4.1. Serum seruloplazmin seviyeleri ve hipertansif retinopati evreleri arasındaki korelasyon	21



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. ESH/ESC 2013 klavuzuna göre kan basıncı düzeylerinin tanımları ve sınıflandırılması	3
2.2. Hipertansiyonun etiyolojiye göre sınıflandırması	4
2.3. Keith, Wagener sınıflamasına göre hipertansif retinopati	12
4.1. Çalışma gruplarının demografik verileri ve laboratuvar sonuçları	19

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon, arteriyel sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı değerlerinin normal sayılan sınırların üzerinde seyretmesi durumudur. Sistemik hipertansiyon uzun dönemde ve özellikle tedavi edilmediğinde çok çeşitli komplikasyonlara neden olabilen bir hastalıktır. Hipertansiyonun neden olduğu komplikasyonları vasküler komplikasyonlar, kardiyak komplikasyonlar, serebral komplikasyonlar, renal komplikasyonlar ve göz komplikasyonları olarak sınıflandırmak mümkündür. Ülkemizde hipertansiyon prevalansına yönelik gerçekleştirilen PATENT çalışması (Prevalance, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Turkey) verilerine göre 18 yaş üstü erişkinlerde hipertansiyon prevalansı %31,8 iken, geriyatrik yaş grubunda erkeklerde %67,2, kadınlarda ise %81,7 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak hipertansiyon yüksek prevalansı ve yol açtığı mortalite ve morbidite nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en önemli toplum sağlığı sorunlarından birisidir.

Oksidatif stres; herhangi bir nedenle oksidan üretiminde artış ve/veya antioksidan mekanizmalarda yetersizlik nedeniyle aradaki bu dengenin bozulması sonucunda birçok biyolojik makromolekülün okside olması ve bunun sonucu oluşan hasar olarak tanımlanabilir. Serbest radikaller hipertansiyon dahil pek çok hastalığın (diyabet, koroner arter hastalığı, romatoid artrit, kanser vb) patogeneğinde önemli rol oynarlar. Birçok çalışmada, hipertansiyonda oksidatif stresin mikrovasküler düzeyde arttığı gösterilmiştir. Hipertansiyonda, serbest radikallerin yol açtığı nitrik oksit yıkımı kritik rol oynar.

Seruloplazmin, 1970 yılında Sonderman ve Nomato tarafından keşfedilmiş olan, yaklaşık 132 kDa molekül ağırlığına sahip bir metalloproteindir. Seruloplazmin karaciğerde sentez edilmektedir ve plazma konsantrasyonu yaklaşık 30 mg/dl civarındadır. Yarılanma süresi ise yaklaşık 27 saat olarak bildirilmiştir. Seruloplazminin metabolizmada görev aldığı pek çok fizyolojik olay vardır. Bunları; akut faz proteini işlevi, nitrik oksidin oksidasyonu, antioksidan ve pro-oksidan aktivitesi, plazma ferrooksidaz aktivitesi ile demir homeostazisinin sağlanması, organik substratların yıkımı, askorbat oksidaz aktivitesi ve bakır taşınması ve depolanması olarak sıralamak mümkündür.

Yapılan alışmalar artmış serum seruloplazmin düzeylerinin oksidatif stresin bir göstergesi olduğunu göstermiştir.

Hipertansiyonun, bilinen en yaygın göz komplikasyonu retinopatidir. Hipertansif retinopati (HR), hipertansiyonun mikrovasküler komplikasyonlarından birisidir ve eğer tedavi edilmezse retinal vasküler tıkanıklıklara, retinal tromboza, iskemik optik nöropatiye ve vitröz hemorajiye yol açabilmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda yüksek kan basıncı yanında endotel disfonksiyonu, artmış platelet aktivasyonu, inflamasyon ve oksidatif stresin HR ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

Hipertansif retinopati ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi değerlendiren sınırlı sayıda yayın mevcuttur. Spesifik olarak HR ile oksidatif stresin bir belirteci olan seruloplazmin arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendiren bir çalışmaya ise literatürde saptamadık. Bundan dolayı, bu çalışmadaki amacımız oksidatif stresin bir belirteci olan seruloplazmin düzeyleri ile HR arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktı. Buna yönelik olarak, bu çalışma şu sorulara cevap bulmak amacıyla yapıldı;

(i) HR'de seruloplazmin düzeyleri değişir mi ?

(ii) HR evresi ile seruloplazmin düzeyleri arasında bir ilişki var mıdır?

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

Arteriyel sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı değerlerinin normal sayılan sınırların üzerinde seyretmesi durumuna *hipertansiyon* denir. Hipertansiyon, kardiyovasküler-serebrovasküler morbidite ve mortalitede önemli rol oynayan bir faktördür. Kan basıncında meydana gelen artış, kardiyak yapı ve fonksiyonları etkileyerek sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı ve ventriküler aritmi sıklığını artırır (1). Bunlara ek olarak, inme, böbrek yetmezliği, aort anevrizması ve periferik damar hastalığı gibi pek çok hastalığın etiyolojisinde hipertansiyon rol oynamaktadır.

Günümüzde, farklı zamanlarda en az üç kez ölçülen sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde olması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (2-4).

Hipertansiyonda limit değerlerinin kullanılması, günlük pratikte tanı ve tedavi yaklaşımlarını kolaylaştırmaktadır. 2013 ESH/ESC (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology) kılavuzuna kan basıncı düzeylerinin tanımları ve sınıflandırması Tablo 2.1 de gösterilmiştir (5).

Tablo 2.1. ESH/ESC 2013 kılavuzuna göre kan basıncı düzeylerinin tanımları ve sınıflandırılması

Kategori	Sistolik (mm-Hg)		Diyastolik (mm-Hg)
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	ve	<90

Hipertansiyonun diğerk bir sınıflaması etiyolojiye göre yapılmaktadır. Bu açıdan hipertansiyon; herhangi bir sebebin gösterilemediğı primer (esansiyel) hipertansiyon ve bir bozukluğa bağılı olarak meydana gelen sekonder (ikincil) hipertansiyon olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Hipertansiyonun etiyolojiye göre sınıflandırması (6)

Primer (Esansiyel) Hipertansiyon	Sekonder (İkincil) Hipertansiyon
Nedenleri: -Genetik yatkınlık -Aşırı tuz tüketimi -Obezite -Sempatik sinir sisteminin fazla çalışması -Tuz atılımında renal bozukluk -İntraselüler sodyum ve kalsiyum artışı -Aceleci, stresli, sabırsız kişilik yapısı Artıran faktörler: Aşırı alkol tüketimi, sigara, sedanter hayat, nonsteroidal antiinflamatuvarlar, polistemi, düşük potasyum alımı	A. Renal Nedenler -Akut ve kronik glomerülonefrit -Kronik piyelonefrit -Renal arter darlığı -Arteriolar nefroskleroz -Diyabetik nefropati -Renin salgılayan tümörler B. Endokrin Nedenler -Oral kontraseptivler -Adrenokortikal hiperfonksiyon a. Cushing sendromu b. Primer hiperaldosteronizm c. Konjenital adrenal hiperplazi -Feokromositoma -Miksödem -Akromegali -Hipotroidi, hipertiroidi -Hiperparatiroidi C. Uyku apnesi sendromu D. Nörolojik nedenler E. Aorta koarktasyonu

Hipertansiyon nedenleri yaşa bağılı olarak değişim gösterebilmektedir. Erişkinlerde primer hipertansiyon daha sık iken çocukluk yaş grubunda sekonder hipertansiyon daha sık görülmektedir. Süt çocukları ve küçük çocuklarda doğuştan böbrek hastalıkları veya kalp damar sistemi ile ilgili sebepler hipertansiyonun başta gelen nedeni iken daha büyük çocuklarda reflü nefropatisi ve kronik glomerülonefritler daha ön plandadır (7). Yine yaşlı hasta grubunda, artmış ateroskleroz ve bunun sonucunda azalmış arteriyel kompliyans nedeniyle izole sistolik hipertansiyon daha sık olarak görülmektedir.

2.1.1. Epidemiyoloji

Günümüzde bir toplum sağlığı sorunu olarak ele alınan hipertansiyon, kardiyovasküler risk faktörlerinin başında gelmektedir ve hipertansif hasta sayısı her geçen gün biraz daha artmaktadır (8).

Hipertansiyon prevalansı, yaş, ırk ve beslenme alışkanlıklarına göre değişkenlik göstermektedir (9, 10). Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Anketi (National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000) sonuçlarına göre, 35 yaş üstü yetişkin Amerikan halkında hipertansiyon prevalansı % 29'dur. Hastaların % 70'i hastalığının farkında ve % 59'u antihipertansif tedavi almaktadır, antihipertansif tedavi alanların da yalnızca % 34'ünde kan basıncı değerlerinin 140/90 mmHg altında olduğu bildirilmiştir (11). Avrupa'nın bazı ülkelerinde yapılan çalışmalarda 35 yaş üstü olan yetişkinlerde hipertansiyon prevalansı % 44 ve kan basıncı 140/90 mmHg altında olan hipertansif hasta oranı % 10'un altında bulunmuştur (12). Asya ülkelerinden olan Kore'de yapılan bir çalışmaya göre (ANSAN), hipertansiyon prevalansı %33.7, 75 yaş üstü toplumda ise %71.9 olarak saptanmıştır. Antihipertansif tedavi alanların oranı %78.6 olarak hesaplanmış ve bunların sadece %24.3'ünün kan basıncının kontrol altında olduğu tespit edilmiştir (13).

Ülkemizde yapılan ilk prevalans çalışmasına göre (TEKHARF) hipertansiyon prevalansının % 33.7 olduğu, yaş ilerledikçe prevalansın arttığı, ülkemizin kuzeyinde % 40'ların üzerine çıktığı, güney kesimlerde ise % 30'ların altına indiği görülmüştür (14). Yine ülkemizde Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği'nin, 2003 yılında 18-80 yaş arası yaklaşık 5000 bireyin katılımıyla gerçekleştirmiş olduğu PATENT (Prevalance, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Turkey) çalışmasına göre hipertansiyonun prevalansı % 31.8 olarak bulunmuştur ve hastaların % 40.7'sinin hastalıklarının farkında olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak, hipertansiflerin sadece % 8.1 ve antihipertansif tedavi alanların ise % 20.7'sinde kan basıncının kontrol altında olduğu görülmüştür (15). 2108 erkek ve 2151 kadın katılımcı ile gerçekleştirilen METSAR çalışması verilerine göre ise, ülkemizde yetişkinlerde hipertansiyon prevalansı %41.7 iken hasta grubunda tedavi ile kontrol oranı %6 olarak tespit edilmiştir (16).

2.1.2. Tanı

Hipertansiyonda tanıya yönelik işlemlerin amacı, doğru ölçüm teknikleri ile kan basıncının devamlı yüksek olduğunu belirlemek, sekonder hipertansiyonun olup olmadığını saptamak varsa altta yatan sebebi belirlemek, hedef organ hasarlarını, başka risk faktörlerini, eş zamanlı hastalıkları ve kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirmektir (17).

Hipertansiyonda tanı için anamnez, fizik muayene, tekrarlı kan basıncı ölçümleri ve laboratuvar değerlendirmeleri gerekmektedir.

Hipertansif kişinin değerlendirilmesinde anamnez alınırken; kan basıncı yüksekliğinin süresi ve daha önceki düzeyleri, daha önce uygulanan antihipertansif tedavinin sonuçları ve yan etkileri, sekonder hipertansiyon nedenlerine yönelik semptomları ve kan basıncını arttırması olası ilaç ve madde kullanımı (oral kontraseptifler, meyan kökü, kokain, amfetaminler, steroidler, steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar gibi), hastanın eşlik eden hastalıklarının olup olmadığı ve bu hastalıklara yönelik almakta olduğu tedaviler, aile öyküsünde yer alan kronik hastalıklar, hastanın yaşam biçimi alışkanlıkları (sigara içiyorsa süresi ve miktarı, alkol kullanım miktarı, diyetteki yağ cinsi ve ilave tuz kullanımı, fizik aktivite düzeyi, erken erişkin yaşamda başlayan kilo alımı), hipertansiyonun seyri ve sonuçlarına etki edebilecek kişisel psikososyal ve çevresel faktörler (örneğin çalışma ortamı, öğrenim durumu, sosyokültürel ve sosyoekonomik yapısı gibi), uyku apne sendromuna yönelik horlama durumu sorgulanmalıdır (18, 19).

Hipertansif hastanın fizik muayenesinde kan basıncı ölçümüne ek olarak, kişinin bel çevresi, boy ve kilosu ölçülmeli ve vücut kitle indeksi hesaplanmalıdır (18, 19). Buna ek olarak, ayrıntılı bir kardiyovasküler sistem muayenesi yapılmalı, akciğer ralleri kontrol edilmeli, tiroid büyümesi olup olmadığına bakılmalı, ekstremitelerin periferik arter nabız açısından kontrolü yapılmalı, iskemik deri lezyonları, ödem olup olmadığı kontrol edilmeli, batin muayenesi sırasında böbreklerde büyüme, anormal palpasyon ve pulsasyon olup olmadığı, göz dibi muayenesinde fundoskopik anormallik olup olmadığı tespit edilmelidir.

Hipertansif kişilerde yapılacak laboratuvar incelemeleri, risk düzeyinin saptanmasına ve sekonder hipertansiyonun ve hedef organ hasarının olup

olmadığının belirlenmesine yöneliktir. Hipertansif kişilerde incelenmesi gereken rutin testler açlık plazma glukozu, açlık lipid profili (serum total kolesterol, serum LDL-kolesterol, serum HDL-kolesterol, açlık serum trigliseridleri), serum potasyum, serum ürik asit, serum kreatinin, tahmini kreatinin klirensi veya glomerüler filtrasyon hızı, hemoglobin ve hematokrit, tam idrar incelemesi, elektrokardiyogramı içermelidir (18,19).

2.1.3. Klinik Belirti ve Bulgular

Hipertansiyonda, kan basıncının yükselmesi uzun bir süreç içinde gerçekleşmişse, hastanın hiçbir şikayeti olmayabilir. Eğer hastanın şikayetleri mevcutsa, hipertansiyonun en çok etkilediği ve hipertansiyonda hedef organ olarak bilinen kalp, beyin, gözler ve böbreklere ait şikayetler olması olasıdır. Hipertansiyon vasküler sistemin hastalığı olduğundan damarca zengin olan organlar daha fazla etkilenirler.

Hastaların genel yakınmalarına bakıldığında, en yaygın olarak kan basıncı seviyesinin yüksekliğinden kaynaklı baş ağrısı, çarpıntı, kalbin etkilenmesiyle dispne ortopne, beynin etkilenmesine bağlı geçici paresteziler, mental bozukluklar, dalgınlık, kusma, renal lezyonlara bağlı olarak poliüri, tekrarlayan üriner enfeksiyonlar görülür. Ayrıca retina lezyonları, görme bozuklukları ve körlüğe neden olabilmektedir.

2.1.4. Komplikasyonlar

Sistemik hipertansiyon uzun dönemde ve özellikle tedavi edilmediğinde çok çeşitli komplikasyonlara neden olabilen bir hastalıktır. Hipertansiyonda özellikle küçük arter ve arteriollerde meydana gelen dejeneratif değişiklikler bir çok organı hedef durumuna getirir. Hipertansiyonun neden olduğu komplikasyonları vasküler komplikasyonlar, kardiyak komplikasyonlar, serebral komplikasyonlar, renal komplikasyonlar ve göz komplikasyonları olarak sınıflandırmak mümkündür.

2.1.4.1. Vasküler Komplikasyonlar

Hipertansiyonun vasküler yapıda oluşturduğu değişiklikler hedef organlarda ortaya çıkan komplikasyonların fizyopatolojik temelini oluşturmaktadır. Primer hipertansiyon, geleneksel patogenik tanımlamada, kan dolaşımında vazokonstriktör ve vazodilatör ajanlar arasında dengesizlikten kaynaklanan nöroendokrin bir bozukluk olarak bilinmektedir.

Hipertansiyonlularda, hipertansif nöroretinopati gibi klinik olarak da izlenebilen, farklı arteriyel alanlarda farklı mekanizmalarla gerçekleşen mediada hipertrofi, damar duvar ve/veya lümen çapında azalma, ekstrasellüler matrikste artış ve mikrovasküler oklüzyonla seyreden bir damar biçimlenmesinin olduğu bilinmektedir. Hipertansiyonda damarların yeniden biçimlenmesi sonucu oluşan değişiklikler, damar duvarlarını vazokonstriktif streslere karşı daha duyarlı hale getirmektedir.

Hipertansiyon, artmış damar oksidatif stresi ile ilişkilidir. Tüm damar sisteminin iç yüzeyini örten endotel tabaka da hipertansiyondan etkilenmektedir ve endotelyal disfonksiyon olarak adlandırılan durum ortaya çıkmaktadır. Endotelyal disfonksiyonu karmaşık bir patofizyolojiye sahiptir. Azalan endotel fonksiyon varlığında, Nitrik oksit seviyesinin düşüklüğüne literatürde sıkça değinilmiştir. Oksidatif stres sonucunda meydana gelen endotel hasarı, kardiyovasküler sistemde nitrik oksitin biyoyararlanımını azaltır ve damarlarda vazokonstriksiyona yol açarak kan basıncının artışına sebep olur.

2.1.4.2. Kardiyak Komplikasyonlar

Hipertansiyon, miyokard enfarktüsü ve ani ölüm dahil olmak üzere semptomatik koroner arter hastalıkları riskini iki kattan fazla, konjestif kalp yetmezliği riskini ise üç kattan fazla artırmaktadır (20).

Hipertansiyonun en sık görülen kardiyak komplikasyonu olan sol ventrikül hipertrofisi (SVH), sol ventrikül mutlak ağırlığının 200 gr/m^2 'nin üzerinde olmasıdır. Hipertansif bireylerde prevalansı %50' lere kadar ulaşan SVH'nin tanısında elektrokardiyografi, telekardiyografi ve ekokardiyografi yöntemlerinden faydalanılmaktadır (21). SVH, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Kan basıncı yüksekliğinin süresini ve şiddetini

yansıtan SVH, periferik. direnç ve kardiyak iş yükü artışına cevap olarak gelişmektedir (22). SVH'nin. iki önemli sonucu iskemi. ve aritmidir. SVH'nin önlenmesi için en temel faktör, hipertansiyonun kontrol altına alınmış olmasıdır.

Ateroskleroza hızlandıran kan basıncı artışının yarattığı mekanik travmaya bağlı, aterosklerotik plaktaki fibröz başlığın yırtılması sonucu lipid çekirdeği ile kanda bulunan protrombotik faktörler teması geçer. Lipid çekirdeğinin güçlü trombojenik yapısından ötürü plak üzerinde trombüs oluşur ve akut koroner sendrom gelişir. Hipertansiflerde, koroner arter hastalığı sıklığının sağlıklı bireylere göre 5 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (23).

2.1.4.3. Serebral Komplikasyonlar

Sistolik ve diyastolik kan basıncı ile inme insidansı arasında korelasyon olduğu bilinmektedir (24, 25). Hipertansiyona bağlı ölümlerin %20'sinden inmeler sorumludur. Hipertansiflerde, inmelerin yaklaşık % 80 kadarı iskemi veya arteriyal tromboz ve emboliye, yaklaşık % 15'i intraparaklimal, % 5'i ise subaraknoid kanamaya bağlıdır (26). Yetersiz kan akımıyla oluşan ve 24 saatten az süren fokal serebral veya görsel işlev kaybı olarak tanımlanan geçici iskemik ataklar, koroner arter hastalığı varlığı ile yakın ilişki göstermektedir.

2.1.4.4. Renal Komplikasyonlar

Böbrek, hipertansiyonun önemli hedef organlarından birini oluşturmaktadır. Hipertansiyona bağlı ölümler % 10-15 oranında renal nedenlerden kaynaklanmaktadır (27). Türk Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Derneği 2014 raporuna göre ülkemizde de son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında hipertansiyon ikinci sırada yer almaktadır (28).

Hipertansif kişilerde böbreklerde hem yapısal ve hem de fonksiyonel bozuklukların oluşabileceği gösterilmiştir (29). Kan basıncı şiddeti ile ilişkili olan böbrek bozulmaları, hipertansiyonun süresi ve eşlik eden metabolik bozukluklar ile artmaktadır (30). Hafif ve orta düzeyde hipertansiyona sahip olanlarda bile dahi, afferent arteriolün duvarında hiyalinizasyon ile belirlenen hipertansif nefroskleroz gözlenebilmektedir.

Başlangıçta kan basıncı artışının glomerüllere aktarılması, artmış afferent arterioller direnç ile engellenmektedir. İleri dönemde bu otoregülasyonun kaybıyla, afferent arterioller vazodilatasyon oluşarak, sistemik hipertansiyon glomerül içinde de etkili olur. Oluşan glomerül içi basınç artışı ile hipertansiyon tek nefron glomerüler filtrasyon hızı artmakta, filtrata protein ve mezengial makromolekül geçiş artışı ile renal hasar hızlanmaktadır (31).

Renal tutulum genelde asemptomatiktir ve ilk objektif bulgusu mikroalbüminüri olarak ortaya çıkar. Mikroalbüminüri yalnızca ilerleyici renal hastalığın değil aynı zamanda kardiyovasküler morbiditenin de bir göstergesidir (32). Buna ek olarak, hipertansiflerde nefrotik ölçüde ağır proteinüri ile de karşılaşılabilir. Hipertansif hastalarda albümin atılımındaki artışın intraglomerüler basınç artışı ve glomerüler bariyerdeki filtrasyon değişikliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

2.1.4.5. Göz Komplikasyonları

Hipertansiyonda, en yaygın bilinen göz komplikasyonu retinopatidir. Buna ek olarak, retinal ven ve retinal arter oklüzyonları, retinal emboli, iskemik optik nöropati ve hipertansif korioidopati de hipertansiyona eşlik edebilir.

Hipertansif hastada göz dibi muayenesi, hem hipertansiyonun şiddetini hem de prognozunu belirlemek açısından önemlidir. Göz dibi, vücutta arter ve arteriyollerin görülebildiği tek yerdir. Bu nedenle hipertansiyonun yarattığı mikrovasküler hasarı doğrudan değerlendirme imkanı verir.

2.2. Hipertansif Retinopati

HR ilk olarak 1859'da Leibreich tarafından "artmış sistemik kan basıncı sonucu gelişen hedef organ hasarı" şeklinde tanımlanmıştır (33). Yine 19. yy içerisinde Marcus Gunn adlı araştırmacı, retinal mikrovasküler değişimler ile renal ve serebrovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (34, 35). Keith ve arkadaşları ise, 1939 yılında hipertansif kişilerde retinopatinin mortalite oranını artış yönünde etkileyen bir etmen olduğuna değinmişlerdir (36).

HR hipertansiyonun mikrovasküler komplikasyonlarından birisidir ve eğer tedavi edilmezse retinal vasküler tıkanıklıklara, retinal tromboza, iskemik

optik nöropatiye ve vitröz hemorajiye yol açabilmektedir (37). HR retinal dolaşımında oluşan hasarı gösterdiğinden ötürü, hipertansiyonun hemodinamik patofizyolojik sonuçlarının değerlendirilmesinde önemlidir. HR hipertansiyonlu hastalarda retinal vasküler bulgularla karakterizedir ve genellikle asemptomatik seyirlidir (38, 39).

Populasyon bazlı çalışmalardan elde edilen veriler retina fotoğraflarından tanımlanan HR belirtilerinin 40 yaş ve üstü yetişkin bireylerin %3-14'ünde görüldüğünü göstermektedir (40).

HR'nin patofizyolojisi şu şekilde açıklanabilir: Hipertansiyonda retinal kan akımı perfüzyon basıncı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Ancak otoregülasyon sayesinde değişen perfüzyon basınçlarına rağmen dokulara giden kan akımı sabit olarak tutulmaktadır. İnsanda retinal sirkülasyondaki kan akımı, ortalama arterial kan basıncı bazal değerinin %40'ından fazla artsa bile sabit kalmaktadır. Retinadaki perfüzyon basıncı intraoküler basıncın ortalama arteriyal basıncın 2/3'ünden çıkartılması ile hesaplanır. Bu durumda, ortalama arteriyal kan basıncındaki yükselmeler perfüzyon basıncına daha yüksek oranda yansır. Eğer otoregülasyon bozulursa retinal kan akımı artmakta, damar duvarına karşı basıncın da (Wall shear stress) artmasına yol açmaktadır. Bu basıncın artması deneysel hipertansiyon modellerinde de gösterildiği gibi endotel ve perisitlerin hasarına yol açmaktadır. Bu durumda otoregülasyon da bozulmakta ve retinal damar yapısında oluşan hasar kısır döngüye girmektedir. Hipertansiyon ve artan retinal kan akımı kapiller hipertansiyona yol açmaktadır. Çünkü otoregülasyon bozulduğu zaman artan hidrostatik basınç daha kolay bir şekilde küçük damarlara iletilmektedir. Bir damardaki küresel basınç perfüzyon basıncı ve çap ile doğru orantılı, damar kalınlığı ile ters orantılıdır. Küresel basınç sonucu, damarlarda mikro ve makro anevrizmalar oluşabilmektedir. Kapiller hipertansiyon ve endotelyal hücre hasarı retinal kapiller sıvı sızmasını artırmaktadır. Bu durum retinal eksüda ve ödeme yol açmaktadır (41, 42).

Hipertansif retinopati lezyonları otoregülasyonun bozulmadığı ve bozulduğu dönemler olmak üzere iki bölüme ayrılır. Hipertansiyonun gözdeki etkileri anatomik olarak hipertansif retinopati, hipertansif koroidopati ve

hipertansif nöropati olarak üç bölümde incelenir. Ancak HR dendiği zaman hipertansiyonun gözde yapmış olduğu tüm etkilenme kastedilmektedir (41).

Genel olarak HR teşhisi, sistemik hipertansiyon tanısı varlığında geniş bir fundoskopik muayene ile konur (43). Tedavisi ise, ilaç ve yaşam tarzı değişikliklerinin kombinasyonu ile tansiyonu kontrol etme ve düşürmeyi kapsar.

Günümüzde, HR'nin sınıflandırılmasında 1939 yılında Keith, Wagener'in önerdiği sınıflandırma halen geçerliliğini korumaktadır (36, 43). Keith-Wagener sınıflandırmasında (Tablo 2.3), klinik bulgular ile aterosklerozisi beraber değerlendirilir. Keith- Wagener Sınıflaması' na göre tarif edilen hipertansif göz dibi değişikliklerinden, günümüz klinik pratiğinde hastaların büyük çoğunluğunun erken dönemde başvurması nedeniyle hemoraji eksüda, ve papil ödeme nadiren rastlanmaktadır (44).

Tablo 2.3. Keith-Wagener sınıflamasına göre hipertansif retinopati sınıflaması

EVRE	ÖZELLİKLER
Evre 1	Retina arteriollerinde jeneralize, orta dereceli daralma vardır. Daralma özellikle küçük damarlarda belirgindir.
Evre 2	Evre 1'de görülen yaygın arterioller daralma belirginleşmiştir. Buna ilave olarak damar boyunca lokal daralmalar izlenir ve arter-ven çaprazlaşma bölgelerinde arterin altındaki venin yön degistirdiği (Salus belirtisi) görülür.
Evre 3	Arterioller bakır tel görünümünü almıştır. Arter-ven çaprazlaşma bölgelerinde altta kalan venin ezildiği (Gunn belirtisi), distaldeki venin genişlediği (Bonnet belirtisi), görülür. Retina yüzeyine yayılmış hemorajiler yumuşak ve sert eksüdalar evre 2 deki görünüme ilave olmuştur.
Evre 4	Bu evrede retina bulgularına ilave olarak optik diskte belirgin ödem vardır. Arterioller gümüş tel görünümünü almıştır. Sistemik hipertansiyonda koroidde iskemik infarktlar (Elschnig Spot), retinada arterial makroanevrizmalar ve iskemik optik nöropati gelişebilir.

Hollanda'da yapılan Hoorn Çalışmasında abdominal obezite, diyabetik olmayan populasyonda bağımsız bir şekilde retinal kanamalar, mikroanevrizmalar, sert eksüdatlar ve pamuk lekeleri ile ilişkili bulunmuştur (45). ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında, HR abdominal obezitenin bir göstergesi olan geniş bel çevresiyle ilişkili bulunmuştur (46). ARIC çalışması ve diğer bazı çalışmalarda retinal arteriyoller daralma ve arteriyovenöz çentiklenme ile inflamasyon biyobelirteçleri ve endotel disfonksiyonu arasında

Çapraz ilişkiler olduğu bildirilmiştir (47, 48). Bu  alışmalar HR'nin tipik belirtilerinin y uksek kan basıncı yanında vasküler süreçlerle de ilişkili olabileceğini göstermektedir.

2.3. Seruloplazmin

Seruloplazmin, 1970 yılında Sonderman ve Nomato tarafından keşfedilmiş olan (49), yaklaşık 132 kilodalton (kDa) molekül ağırlığına sahip bir metalloproteindir. Seruloplazmin karaciğerde sentez edilmektedir ve plazma konsantrasyonu yaklaşık 30 mg/dl civarındadır. Yarılanma süresi ise yaklaşık 27 saat olarak bildirilmiştir (50).

2.3.1. Seruloplazminin Yapısı ve Fonksiyonları

Ferröz demirin ferrik demire oksidasyonu ve periferik dokulara bakır taşınmasında rol oynayan seruloplazminin ağırlığının yaklaşık % 0.27'sini bakır oluşturmaktadır. Bir seruloplazmin molekülünde 6 adet bakır atomu ve terminal uçta sialik asit ihtiva eden tek bir polipeptit zinciri bulunmaktadır. Seruloplazmin, tek bir polipeptit zincirinden meydana gelen bir α -2 globulindir. Molekül toplamda 9-10 adet heterosakkarit zincirden oluşmaktadır (şekil 2.1).

Plazmadaki mevcut bakırın %90'ı seruloplazmin tarafından, geri kalanı ise albumin tarafından taşınmaktadır. Seruloplazmin içeriğinde bakır bulundurmasından dolayı mavi renktedir.

Bakır içermeyen seruloplazmine *Aposeruloplazmin* denir. Bakır bağlı serüloplazmin ise *Holoseruloplazmin* olarak adlandırılmaktadır.

Yalnızca karaciğer tarafından üretilen ve plasentadan geçişi olmayan seruloplazminin, kordon kanındaki seviyesi gestasyonel yaş ile orantılı olarak artmaktadır. Doğumda düşük olan seruloplazmin seviyesi, erken çocukluk çağına doğru gidildikçe artış gösterir.

Seruloplazmin seviyesinin düşüşüne yol açan etkenler; kalıtsal aseruloplazminemi, karaciğer yetmezlikleri, protein kaybına yol açan enteropatiler, Menkes hastalığı ve bakırın dokularda birikmesi sonucu sinir dokusu ve karaciğere zarar vermesiyle oluşan Wilson hastalığıdır. Seruloplazmin

seviyesini yükselten etkenler ise; inflamasyon, östrojen kullanımı, oral kontraseptifler ve gebelik halidir.



Şekil 2.1. Seruloplazmin molekülünün yapısı (her bir domain farklı renk ile temsil edilmiştir) (51)

Seruloplazminin metabolizmada görev aldığı pek çok fizyolojik olay vardır. Bunları; akut faz proteini işlevi, nitrik oksidin oksidasyonu, antioksidan ve pro-oksidan aktivitesi, plazma ferrooksidaz aktivitesi ile demir homeostazisinin sağlanması, organik substratların yıkımı, askorbat oksidaz aktivitesi ve bakır taşınması ve depolanması olarak sıralayabiliriz (52, 53).

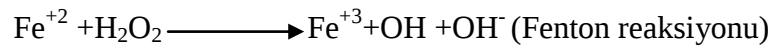
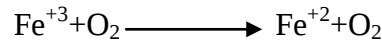
Seruloplazmin, akut faz proteini işleviyle, immün sistemi kuvvetlendirmektedir. Yara, enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında seruloplazmin seviyesindeki yükseliş bu durumu destekler niteliktedir. İnflamasyonun başlangıcından 15 saat sonra kanda seruloplazmin seviyesinin arttığı bilinmektedir (54). Buna ek olarak seruloplazminin hematopoetik sistemi desteklediği, doku hipoksisini azalttığı ve solunum ile dolaşım sistemlerini regüle ettiği bilinmektedir (55).

Ekstrasellüler ortamda antioksidan savunmasında E ve C vitaminleri, albumin, bilirubin, transferrin, haptoglobülin, β -karoten ve seruloplazmin görev almaktadır (56). Seruloplazmin, askorbik asitte olduğu gibi, hem antioksidan hem

de pro-oksidan aktivitesine sahiptir. Seruloplazmin seviyesi, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit gibi oksidasyon ürünlerinin sentezlenmesiyle plazmada artış gösterir ve serbest radikallere karşı bir bariyer işlevi görür (57). Seruloplazminin bir diğer antioksidan işlevi, fenton reaksiyonunu önlemesidir (58). Ayrıca, DNA hasarını da engellemektedir (59).

Nitrik oksidin nitrozotiyol ürünleri, nitrik oksit taşıyıcıları işlevi görerek, intraselüler ve hücreler arası sinyal transdüksiyonundan sorumludurlar. Nitrik oksit, seruloplazminin direkt mavi bakır bölgelerine bağlanabilen tek susbstratıdır (60). Tip-1 bakıra bağlanmış hücrelerden salgılanan nitrozonyuma okside olan nitrik oksit, sonrasında tiyoller ile tepkimeye girer. Seruloplazminin, damar tonusunu düzenlenme üzerindeki etkisinin de nitrik oksit sentaz fonksiyonunu kontrol etmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (61).

Seruloplazminin ferroksidaz aktivitesi vardır ve bu sayede ferröz demirin (Fe^{+2}), ferrik demire (Fe^{+3}) oksidasyonunu katalizler. Bu sayede, demirin taşıyıcı proteini olan transferrine ve depo proteini olan ferritine bağlanmasını kolaylaştırır. Daha öncede değinildiği gibi, seruloplazmin antioksidan işleviyle fenton reaksiyonunu da önlemektedir. Fenton reaksiyonu, Fe^{+3} 'ün süperoksitle indirgenip, Fe^{+2} olması ve Fe^{+2} 'nin de H_2O_2 ile reaksiyona girerek hidroksil radikalini oluşturmastır.



Seruloplazmin geninde mutasyon meydana geldiğinde, sistemik hemosiderozis (demir birikimi) oluşur (62).

Seruloplazmin, ferroksidaz aktivitesinin yanı sıra, askorbik asit oksidaz etkisine sahiptir. Askorbik asit, bakırın bağırsaklardan emilimini inhibe eder. Bu nedenle, askorbik asit eksikliği vücutta bakırın artışına neden olur. Seruloplazminin askorbik asit oksidaz aktivitesi nedeniyle C vitamini ile arasında negatif bir korelasyondan söz etmek mümkündür (63).

Ortamda seruloplazminin varlığı nedeniyle okside olan geniş bir organik substrat grubu mevcuttur. Bunlara, aminofenoller, p-fenilendiaminleri ve katekoller örnek olarak gösterebiliriz. Seruloplazminin enzimatik aktivitesiyle

amin gruplarının oksidasyonu gerçekleştiğinde; nitrozaminler ve başka tehlikeli reaktif metabolitler oluşup ve kan plazmasına karışabilmektedir. Amin oksidazlar, fazla nörotransmitterlerin ve adrenal n gibi hormonların atılımına yardımcı olurlar (64). Daha önceden yapılan çalışmalar artmış serum seruloplazmin düzeylerinin oksidatif stresin bir göstergesi olduğunu göstermiştir (65-67).

2.4. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, herhangi bir nedenle oksidan üretiminde artış ve/veya antioksidan mekanizmalarda yetersizlik nedeniyle aradaki bu dengenin bozulması sonucunda birçok biyolojik makromolekülün okside olması ve bunun sonucu oluşan hasar olarak tanımlanabilir (68, 69). Serbest radikaller hipertansiyon dahil pekçok hastalığın (diyabet, koroner arter hastalığı, romatoid artrit, kanser vb) patogenezinde önemli rol oynarlar (70, 71). Birçok çalışmada, hipertansiyonda oksidatif stresin mikrovasküler düzeyde arttığı gösterilmiştir (72-74). Hipertansiyonda, serbest radikallerin yol açtığı nitrik oksit yıkımı kritik rol oynar (75).

Literatürde oksidatif stres ile diyabetik retinopati arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi (76-78) diabetik retinopatide spesifik olarak oksidatif stresin bir belirtici olan seruloplazmin düzeylerini değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Nowak ve arkadaşları'nın, 76 tip-1 diyabetes mellitus hastası ile yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarına göre; diyabetik retinopatisi olan grupta seruloplazmin aktivitesi retinopatisi bulunmayan gruba göre daha yüksek çıkmıştır (79). Liu ve arkadaşları'nın diyabetik ratlar üzerinde yaptėı çalışmaya göre ise, retinada seruloplazminin overekspresyonu olduğu saptanmıştır (80). Kaur ve arkadaşları diyabetik retinopatisi bulunan hastalarda serum seruloplazmin seviyesini, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır (81).

Literatürde HR ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi değerlendiren kısıtlı sayıda çalışma olduğu gibi (82-84) spesifik olarak HR'li hastalarda seruloplazmin düzeylerini değerlendiren bir çalışma da bulamadık. Bundan dolayı, bu çalışmada HR ile seruloplazmin arasında bir ilişki olup olmadėıını araştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Veri Toplanması

Bu çalışma kesitsel ve kontrollü olarak planlanmıştır. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır (Tarih:08/02/2017, Karar No:69). Tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve "Hasta Onam Formu" imzalatılmıştır.

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Dahiliye Polikliniği'ne hipertansiyon nedeniyle başvurup Keith-Wagener sınıflamasına göre evre 1 ve evre 2 HR tanısı saptanmış olup, çalışmanın dışlama kriterlerine sahip olmayan 18-65 yaş aralığındaki hastalar alınmıştır. Evre 1 hipertansif retinopatisi olan hastalar Grup 1, evre 2 hipertansif retinopatisi olan hastalar ise Grup 2 olarak sınıflandırılmıştır. Grup 1 ve Grup 2 için 45'er hasta alınması planlanmıştır. Kontrol grubu olarak polikliniğimize genel sağlık kontrolü için başvuran, yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından hipertansif gruba benzer 45 sağlıklı kişi alınmıştır.

Çalışmamızın dışlama kriterleri:

- 2013 ESH/ESC (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology) kılavuzuna göre evre 2 ve evre 3 hipertansiyonu olan hastalar
- Evre 3-4 HR'si olan hastalar
- Sol ventrikül hipertrofisi, mikroalbuminüri veya belirgin proteinüri olan hastalar
- Bilinen kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalığı olanlar
- Bilinen sistemik hastalığı olanlar
- Dislipidemisi olan hastalar
- Diyabetes mellitusu olan hastalar
- Son 3 ay içinde geçirilmiş ciddi hastalık veya operasyon öyküsü

Kan basıncı ölçümleri ve değerlendirmesi 2013 ESH/ESC kılavuzu esas alınarak yapıldı. Evre 1 hipertansiyonu olan hastalar ($SKB \geq 140-159$ mmHg veya $DKB \geq 90-99$ mmHg) çalışmaya alındı. Vücut kitle indeksi: ağırlık (kg)/boyun karesi (m^2) formülü ile hesaplandı.

Dislipidemi şu koşullardan en az birinin olması olarak tanımlanmıştır;

- * serum trigliserid düzeyinin >200 mg/dl olması
- * total kolesterol düzeyinin>200 mg/dl olması
- * LDL-kolesterol düzeyinin >130 mg/dl olması
- * HDL-kolesterol düzeyinin erkekler için <40 mg/dl ve kadınlar için <50 mg/dl olması

3.2. Fundoskopik muayene

Pupil dilatasyonu sonrası direkt ve indirektoftalmoskopi tüm olgularda yapılarak HR varlığı ve evresi belirlendi. HR evrelemesi Keith- Wagener sınıflamasına göre belirlendi. Evre 1 ve evre 2 HR saptanan hastalar çalışma kapsamına alındı.

3.3. Biyokimyasal Ölçümler

Kan örnekleri diurnal varyasyon farklılıklarından kaçınmak için, hastalar bir gece aç kaldıktan sonraki gün 08:30 ve 09:00 saatleri arasında, antekubital damardan alınmıştır. Lipid profili ve açlık glukoz ölçümleri için enzimatik kolorimetrik analiz yöntemi (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Almanya) kullanılmıştır.

Seruloplazmin ölçümü için hastalardan alınan kan biyokimya tüpüne konuldu. Tüpe konulan kanlar 4000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra plazmalar ayrıldı. Numuneler yeterli çalışma sayısına ulaşınca kadar -80°C’de bekletildi. Daha sonra tüm numuneler SIEMENS BCS XP cihazında immunotürbidimetrik metod kullanılarak seruloplazmin seviyesi ölçüldü.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL,USA) paket programı kullanıldı. $\alpha = 0.05$ ve %80 power ile gerçek farklılığı tespit edebilmek için her grupta en az 36 katılımcı olması gerektiğı saptandı. Değışkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Grupların karşılaştırmasında one-way ANOVA testi (post-hoc test olarak Bonferroni testi) kullanıldı. Seruloplazmin düzeyi ile HR

evresi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon testi kullanıldı. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.



4. BULGULAR

Grupların demografik verileri ve laboratuvar değerleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik verileri ve laboratuvar sonuçları

Parametre	Grup 1 (evre 1 HR, n=45)	Grup 2 (evre 2 HR, n=45)	Kontrol grubu (n=45)
Yaş	54±3	53±8	54±2
Cinsiyet (erkek/kadın)	19/26	20/25	18/27
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	25,9±3,44	25,5±3,26	25,7±3,32
Sistolik kan basıncı (mmHg)	151±4,62**	150±4,93†	128±4,86
Diastolik kan basıncı (mmHg)	98±5,34**	98±5,62†	80±5,74
Hipertansiyon süresi (yıl)	13,7±5,91	12,9±6,14	-
Hemoglobin (gr/dl)	14,07±0,65	14,19±0,64	13,96±0,64
Açlık glikozu (gr/dl)	84,71±5,61	84,58±5,15	84,12±5,17
ALT (U/l)	20,33±6,05	21,86±5,67	20,82±5,38
AST (U/l)	21,73±5,39	22,13±5,38	21,87±5,92
BUN (mg/dl)	15,25±4,19	15,24±4,25	15,25±4,18
Kreatinin (mg/dl)	0,76±0,13	0,77±0,12	0,75±0,12
LDL-kolesterol	112,16±8,29	113,46±9,74	115,47±8,86
Trigliserid	119,41±20,29	119,81±21,35	118,46±21,78
Seruloplazmin (mg/dl)	29,54±3,05*	32,06±4,88***,†	27,31±2,61

ALT: Alanin aminotransaminaz, AST: aspartat aminotransferaz, BUN: kan üre nitrojeni

Grup 1 kontrol grubuna göre, *p<0,005, ** p<0,001

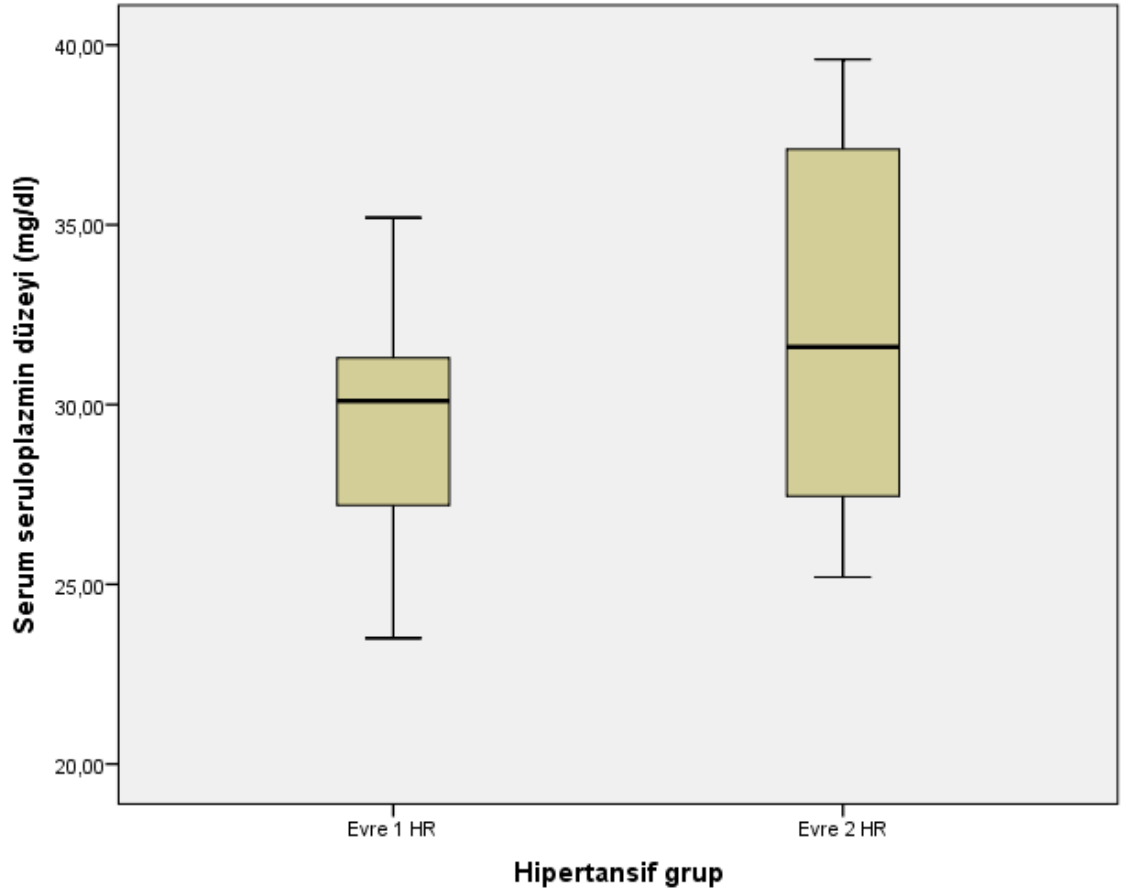
Grup 2 grup 1 e göre, *** p<0,05

Grup 2 kontrol grubuna göre, † p<0,001

- Çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet dağılımı ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı bir fark yoktu (p> 0.05).
- Benzer şekilde gruplar arasında hemoglobin düzeyi, açlık glukozu, kreatinin, ALT, AST ve lipid profili açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p> 0.05).
- Sistolik ve diastolik kan basınç düzeyleri hipertansif gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.001). Bununla birlikte kan basınçları ve bilinen hipertansiyon süresi açısından hipertansif gruplarda

anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Ayrıca hipertansif gruplar arasında kullanılan antihipertansif ilaçların dağılımı açısından da anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

- Grup 2'deki seruloplazmin düzeyleri Grup 1'e göre ($32,06 \pm 4,88$ karşı $29,54 \pm 3,05$, $p < 0.05$) ve kontrol grubuna göre ($32,06 \pm 4,88$ karşı $27,31 \pm 2,61$, $p < 0,001$) anlamlı olarak yüksek saptandı.
- Grup 1'deki seruloplazmin düzeyleri kontrol grubuna göre ($29,54 \pm 3,05$, $27,31 \pm 2,61$, $p < 0,005$) anlamlı olarak yüksekti.
- Hipertansif grubun tamamında yapılan değerlendirmede HR evresi ve serum seruloplazmin düzeyleri arasında anlamlı ve pozitif korelasyon saptandı ($r = 0,299$, $p = 0,005$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Serum seruloplazmin seviyeleri ve hipertansif retinopati evreleri arasındaki korelasyon

5. TARTIŞMA

Hipertansiyon yüksek prevalansı ve yol açtığı mortalite ve morbidite nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en önemli toplum sağlığı sorunlarından birisidir. HR, hipertansif hastalarda önemli bir hedef organ hasarıdır. Bununla birlikte, sadece yüksek KB, HR'nin gelişimini tam olarak açıklayamamaktadır. Yüksek KB'nın sürmesine rağmen retinopatinin çözüldüğü olgular vardır. Bu süreçte endotel disfonksiyonu, artmış platelet disfonksiyonu, inflamasyon, oksidatif stres gibi farklı patolojik mekanizmalar rol oynayabilir. Diyabetik retinopatisi olan hastalarda serum seruloplazmin düzeylerini araştıran çalışmalar olmakla beraber, literatürde HR ile seruloplazmin arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma saptamadık. Çalışmamızda HR'si olan gruplarda oksidatif stresin bir belirteci olan seruloplazmin düzeylerini yüksek saptadığımız gibi seruloplazmin düzeyleri ile HR evresi arasında pozitif korelasyon saptadık. Öte yandan çalışmamızda evre 1 HR'si olan grupla evre 2 HR'si olan grup arasında kan basınçları arasında anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen seruloplazmin düzeyleri evre 2 HR'si olan grupta evre 1 HR'si olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ki bu sonuç HR gelişiminde oksidatif stresin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan anjiogenezis ve koagülasyon hipertansiyon komplikasyonlarının patogeneğinde rol oynamaktadır. Seruloplazminin temel fonksiyonlarından biri de anjiogenezis ve koagülasyonda rol oynamasıdır (85).

Literatürde HR ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştıran kısıtlı sayıda çalışma vardır. Bir çalışmada HR'si olan hastalarda oksidatif stresin bir belirteci olan GGT düzeyleri normotensive sağlıklı gruba göre yüksek saptanmış, ayrıca GGT düzeyleri ile HR evresi arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (84). Başka bir çalışmada ise HR'si olan hastalarda oksidatif stresin bir belirteci olarak kabul edilen ferritin düzeyleri normotensive sağlıklı gruba göre yüksek saptanmış, ayrıca ferritin düzeyleri ile HR evresi arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (83). Bir diğer çalışmada Minuz ve arkadaşları ilerlemiş HR'si olan hastalarda oksidatif stresin arttığını göstermişlerdir. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler önceki bu çalışmalarının sonuçlarını desteklemektedir (82).

Sonuç olarak, çalışmamızdan elde edilen veriler, HR'in gelişiminde altta yatan patolojik mekanizmalarından birisinin oksidatif stres olabileceğini desteklemektedir.

Bununla birlikte, çalışmamızın temel sınırlayıcı faktörü kesitsel vaka-kontrol çalışması olmasıdır. Bu nedenle verilerimiz hastaların uzun dönemdeki durumunu yansıtmayabilir ve sebep-sonuç ilişkisi kurulamaz. Ayrıca evre 1-2 hipertansif retinopati bulguları sadece hipertansiyona özgü değildir. Bu kısıtlayıcı faktörlere rağmen, çalışmamız bu konuda yapılacak çalışmalar açısından yol gösterici olacaktır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda oksidatif stresin bir belirteci olan seruloplazmin düzeylerinin hipertansif retinopatili hastalarda artmış olması ve seruloplazmin düzeyleri ile HR evresi arasında pozitif korelasyon bulunması, HR'nin altta yatan patolojik mekanizmalarından birisinin de oksidatif stres olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte çalışma dizaynımızın kesitsel vaka-kontrol çalışması olmasında dolayı bir neden-sonuç ilişkisi kurulamaz Bu konuda daha geniş hasta gruplarında ve farklı oksidatif stress belirteçleri ile prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.



7. ÖZET

Daha önceden yapılan çalışmalar artmış serum seruloplazmin düzeylerinin oksidatif stresin bir göstergesi olduğunu göstermiştir. Hipertansiyon, kardiyovasküler risk ve sistemik hedef organ hasarı ile ilişkilidir Hipertansif retinopati (HR) hipertansiyonun en sık görülen göz komplikasyonudur. HR'nin patofizyolojik mekanizmaları henüz tam olarak belirlenememiştir. Kan basıncı yüksekliği retinopatinin patogenezi tek başına tamamen açıklayamaz, oksidatif stres gibi diğer patofizyolojik mekanizmalar da ilgili olabilir.

Bundan dolayı, bu çalışma şu sorulara cevap bulmak amacıyla yapıldı;

(i) HR'de seruloplazmin düzeyi değişir mi ?

(ii) HR evresi ile seruloplazmin düzeyleri arasında bir ilişki var mıdır?

Bu çalışmaya HR'si olan 90 hipertansiyon hastası alındı. Hipertansif hastalar Keith- Wagener sınıflandırmasına göre iki gruba ayrıldı. Grup 1 evre 1 HR'si olan 45 hastadan, Grup 2 evre 2 HR'si olan 45 hastadan oluşturuldu. Kontrol grubu olarak, yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından benzer 45 sağlıklı kişi alındı. Grup 2'deki seruloplazmin düzeyi Grup 1'dekinden ($32,06 \pm 4,88$ karşı $29,54 \pm 3,05$, $p < 0,005$) ve kontrol grubundan ($32,06 \pm 4,88$ karşı $27,31 \pm 2,61$, $p < 0,001$) anlamlı olarak daha yüksekti. Grup 1'deki seruloplazmin düzeyi de kontrol grubundan daha yüksekti ($29,54 \pm 3,05$ karşı $27,31 \pm 2,61$, $p < 0,005$). Ayrıca, hipertansif grupta seruloplazmin düzeyleri ile HR evresi arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($r = 0,299$, $p = 0,005$). Bizim çalışmamız oksidatif stresin bir belirteci olan seruloplasmin ile HR arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, hipertansif retinopati, seruloplazmin, oksidatif stres

8. ABSTRACT

Previous studies have shown that elevated serum ceruloplasmin levels are indicative of oxidative stress. Hypertension is associated with cardiovascular risk and systemic target organ damage. Hypertensive retinopathy (HR) is the most common eye complication of hypertension. The pathophysiologic mechanism of HR is not fully established. Elevated blood pressure alone does not fully account for the extent of retinopathy, other pathogenic mechanisms may be involved, such as oxidative stress.

Therefore, this study was designed to answer the following questions;

- (i) Do ceruloplasmin levels change in HR?
- (ii) Is there any relation between degree of HR and ceruloplasmin levels?

This study included 90 hypertensive patients with HR. The hypertensive patients were divided into two groups according to the Keith-Wagener classification. Group 1 comprised 45 patients with grade I HR, and Group 2 comprised 45 patients with grade II HR. We selected 45 healthy subjects matched for age, sex, and body mass index for control group. The level of ceruloplasmin in Group 2 was significantly higher than in group 1 ($32,06 \pm 4,88$ vs $29,54 \pm 3,05$, $p < 0,005$) and control group ($32,06 \pm 4,88$ vs $27,31 \pm 2,61$, $p < 0,001$), it was also higher in group 1 than in control group ($29,54 \pm 3,05$ vs $27,31 \pm 2,61$, $p < 0,005$). Also, ceruloplasmin showed positive correlations with degree of HR ($r = 0.299$, $p = 0,005$). Our study suggests that there is a relationship between ceruloplasmin, a marker of oxidative stress, and HR.

Key Words: Hypertension, hypertensive retinopathy, ceruloplasmin, oxidative stress

9. KAYNAKLAR

1. Krezesinski JM, Rorive G, Cauwenberge H. Hypertension and left ventricular hypertrophy. *Acta Cardiologica* 1996; Vol L1 2 pp:143-54.
2. Abegaz TM, Tefera YG, Abebe TB. Antihypertensive drug prescription patterns and their impact on outcome of blood pressure in Ethiopia: a hospital-based cross-sectional study. *Integrated Pharmacy Research & Practice* 2017; 6(29):29-35.
3. Kaplan NM. Systemic hypertension mechanisms and diagnosis. In: Braunwald E (ed). *Hearth Disease*. 5th ed. Philedelphia: W.B.Saunders Co.; 1997. s. 807-839.
4. Hall WD. Diagnostic evaluation of the patient with systematic hypertension. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, (eds.). *Hurst's The Hearth* 9th ed. New York: Mc Graw.Hill Companies; 1998: 1651-1672.
5. ESH, Avrupa Hipertansiyon Derneği, and Avrupa Kardiyoloji. "2013 ESH/ESC Arteriyel Hipertansiyon Kılavuzu." (2012).
6. Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon hekim için tanı ve tedavi rehberi, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2011.
7. The World Health Report 2002. World deaths in 2000 attributable to selected leading risk factors. World Health Organization 2002, Geneva, Switzerland.
8. Palatini P, Mormino P, Santonastaso M, Mos L, Dal Follo M, Zanata G, Pessina AC. Target-organ damage in stage I hypertensive subjects with white coat and sustained hypertension. *Hypertension* 1998; 31(1): 57-63.
9. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25(3):305-13.
10. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *New England journal of medicine* 2001; 344(1):3-10.
11. Blumenfeld JD, Laragh JH. Hypertension and the kidney. In: Brenner BM (Ed). *Brenner & Rector's The Kidney*. 8 th ed. Philedelphia: Saunders Co; 2008. p. 1465-527.
12. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense H-W, Joffres M et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European Countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363-9.
13. Jo I, Ahn Y, Lee HK, Shin C. Prevalence, awareness, treatment, control and risk factor of hypertension in Korea: the Ansan study. *Journal of Hypertension* 2001, 19:1523-1532.
14. Onat A, Türkmen S, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V. Türk Yetişkinlerinde Hiperkolesterolemi ve Hipertansiyon Birlikteliği: Sıklığına ve KDH Riski Öngördürmesine ilişkin TEKHARF Çalışması verileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2004; 32; 533-541.
15. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, Sindel S, Erbay B, Hasanoğlu E, Çağlar S. For the Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of

- hypertension in Turkey (The PatenT study) in 2003. *J of Hypertension* 2005; 23(10): 1817-23.
16. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol C, Öngen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61:548-53.
 17. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *New England Journal of Medicine* 2001; 345(7): 479- 86.
 18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206- 1252.
 19. Mancia G, Backer G, Dominiczak A, et al. The Task Force for the management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105- 1187.
 20. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571–6.
 21. Watchell K, Bella JN, Liebson PR, Gerdtz E, Dahlöf B, Aalto T et al. Impact of different partition values on prevalences of left ventricular hypertrophy and concentric geometry in a large hypertensive population. *Hypertension* 2000; 35:6-12.
 22. Black HR, Bakris GL, Elliot WJ. Hipertansiyon: Epidemiyoloji, patofizyoloji, tanı ve tedavi. (Çeviri: Saçıkara A). Esen AM (editör). *Hurst's The Heart Türkçe*. İstanbul: And Yayıncılık; 2002. s.1553-604.
 23. Koylan N. Lipoprotein (a) ve ateroskleroz. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27: 483-90.
 24. Progress Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 368: 1033-41.
 25. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis, *Lancet* 2001; 358:1305-15.
 26. Bogousslavsky J, Castillo V, Kumral E, et al. Stroke subtypes and hypertension. *Arch Neurol* 1996; 53: 265-269.
 27. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et al. Blood pressure and end stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-18.
 28. Türk Nefroloji Derneği. Hemodiyaliz. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N (Editörler). *Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2014*. Ankara: Türk Nefroloji Derneği Yayınları; 2015. s.5.
 29. Şen S. Primer hipertansiyonda endotelial etkilenme milenyum kitabı. Sağlıkler Y (Editör). *III.Milenyumda hipertansiyon ve modern tedavisi’nde*. Adana: Akgün Matbaası; 1999. s.72-82.
 30. Şen S, Çeçen S, Sevinir Ş, Çiftçi Ş, Çiftçi Ş. Esansiyel hipertansiyonda erken renal etkilenme göstergeleri. *Türk Nefrol Diyal Transplant* 1999; 8:147-151.
 31. Navar LG. The kidney in blood pressure regulation and development on hypertension. *Medical Clinics of North America* 1997; 81: 1165-1198.
 32. Pontremoli R, Leoncini G, Viazzi F, Ratto E, Vaccaro V, Falqui V et al. Evaluation of subclinical organ damage for risk assessment and treatment in

- the hypertensive patient: Role of Microalbuminuria. *J Am Soc Nephro* 2006; 17:112–4.
33. Liebreich R. Opthalmoskopischer Befund bei Morbus Brightii. Albercht von Graefes *Arch Ophthalmol* 1859;5(2):265-8.
 34. Gunn MR. On Opthalmoscopic Evidence of General Arterial Disease. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1898; 18: 356-81.
 35. Gunn MR. Opthalmoscopic Evidence of (1) arterial changes associated with chronic renal disease and (2) of increased arterial tension *Trans Ophthalmol Soc UK* 1892; 12: 124-5.
 36. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension; their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 197: 332-43.
 37. Chen X, Meng Y, Li J, She H, Zhao L, Zhang J, ... & Yang W. Serum uric acid concentration is associated with hypertensive retinopathy in hypertensive chinese adults. *BMC ophthalmology* 2017; 17(1): 83.
 38. Walsh JB. Hypertensive retinopathy: description, classification, and prognosis. *Ophthalmology* 1982;89:1127-31. 10.1016/S0161-6420(82)34664-3.
 39. Bhatti AB, Ali F, Satti SA. Relationship of Hypertensive Retinopathy with Mean Platelet Volume Among Hypertensive Patients. *Cureus* 2015; 7: (12).
 40. Sharp PS, Chaturvedi N, Worwald R, mcKeigue PM, Marmot MG, Young SM. Hypertensive retinopathy in Afro-Caribbeans and Europeans. Prevalence and risk factor relationship. *Hypertension* 1995; 25: 1322- 1325.
 41. Swales JD. *Textbook of Hypertension*. Oxford 1994; 1015-1025.
 42. Lanigan LP, Birche R, Clark CV, Hill DW. The effect of cervical sympathectomy on retinal vessel responses to systemic autonomic stimulation. *Eye* 1990; 4(1): 181-189.
 43. Harjasouliha A, Raiji V, Gonzalez JMG. Review of hypertensive retinopathy. *Disease-a-Month* 2017; 63(3): 63-69.
 44. Van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ* 2005; 331: 73.
 45. Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, et al. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn Study. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 245–51.
 46. Wong TY, Duncan BB, Golden SH, Klein R, Couper DJ, Klein BE, et al. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 2949–54.
 47. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Chambless LE, Cooper LS, Hubbard LD, et al. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis? The Atherosclerosis in Communities Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1644–50.
 48. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, et al. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 2129–34.
 49. Conner JG, Eckersall PD. Acute phase response in the dog following surgical trauma. *Res Vet Sci* 1988; 45: 107-110.

50. Hamer CJA, Morrel AG, Scheinberg IH. Physical and Chemical Studies on Ceruloplasmin. From the Department of Medicine, Albert Einstein College of Medicine, New York, New York 1970.
51. DeLano WL. The PyMOL Molecular Graphics System 2002. DeLano Scientific, San Carlos, CA, USA. <http://www.pymol.org>.
52. Mateescu M, Chahine R, Roger S, Atanasiu R, Yamaguchi N, Lalumie`re G, Nadeau R. Protection of myocardial tissue against deleterious effects of oxygen free radicals by ceruloplasmin. *Arzneimittel-Forsch Drug Research* 1995; 45: 476–480.
53. Richardson DR. Role of ceruloplasmin and ascorbate in cellular iron release. *J Lab Clin Med*. 1999 Nov; 134 (5): 454-65.
54. Milanino R, Marella M, Moretti U, Concari E, Velo GP. Copper and zinc status in rats with acute inflammation. Focus on the inflamed area. *Agents Action* 1988; 24: 356-64.
55. Musci G, Di Marco S, Bonaccorsi di Patti MC, Calabrese L. *Biochemistry*, 1991; 30: 9866 – 72.
56. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med*. Sep 1991; 30: 91(3C):14-22.
57. Aouffen M, Paquin J, De Grandpré E, Nadeau R. And Mateescu MA. Deglycosylated ceruloplasmin maintains its enzymatic, antioxidant, cardioprotective, and neuroprotective properties. *Biochem. Cell Biol* 2001; 79: 489- 497.
58. Fox PL, Mukhopadhyay C, Ehrenwald E Structure, oxidant activity and cardiovascular mechanisms of human ceruloplasmin. *Life Sci* 1995; 56 (21): 1749- 58.
59. Park YS, Suzuki K, Taniguchi N, Gutteridge. Glutathione peroxidase-like activity of ceruloplasmin as an important lung antioxidant *J.M.C. F.E.B.S. Lett* 1999; 458, 13-136
60. Musci G, Di Marco S, Bonaccorsi di Patti MC, Calabrese L. *Biochemistry*, 1991; 30: 9866 – 72.
61. Floris G, Medda R, Padiglia A, Musci G. The physiopathological significance of ceruloplasmin. A possible therapeutic approach. *Biochem. Pharmacol* 2000; 60: 1735-41.
62. Harris ZL, Durley AP, Man TK, Gitlin JD. Targeted gene disruption reveals an essential role for ceruloplasmin in cellular iron efflux. *Med Sci* 1999; 96: 10812-7.
63. Erel Ö, Koçyiğit A, Vural H, Avcı Ş, Aktepe N. Sıtma hastalarında bakır metabolizmasının oksidatif etkiye yönelik değişimi. *Genel Tıp Derg* 1997; 7 (4): 171-176.
64. Namlı F. Kuş Besleyenlerde Oksidatif Stres Parametreleri ve Seruloplazmin Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa 2013, sf. 29.
65. Shukla N, Maher J, Masters J, Angelini GD, Jeremy JY. Does oxidative stress change ceruloplasmin from a protective to a vasculopathic factor? *Atherosclerosis*. 2006; 187:238-50.
66. Inoue K, Sakano N, Ogino K, Sato Y, Wang DH, Kubo M, Takahashi H, Kanbara S, Miyatake N. Relationship between ceruloplasmin and oxidative

- biomarkers including ferritin among healthy Japanese. *J Clin Biochem Nutr.* 2013; 52:160-6.
67. Turgut A, Özler A, Görük NY, Tunc SY, Evliyaoglu O, Gül T. Copper, ceruloplasmin and oxidative stress in patients with advanced-stage endometriosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Jun; 17(11):1472-8.
 68. Karaca B. Oksidatif Stres ve Kardiyovasküler Hastalıklar. *Biyokimya Anabilim Dalı Bitirme Ödevi.* Kayseri 2011.
 69. Şeyhanlı M. Yeni Tanı Primer Hipertansif Hastalarda Oksidatif DNA Hasarı Göstergesi Olan 8-Hidroksi-2'Deoksiguanozin (8-OHdG) Düzeyleri Ve Angiotensin II (AT1) Reseptör Antagonisti Olmesartan Tedavisinin 8-OHdG Üzerine Akut Etkisi, Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin 2008; 8, 19-21, 26-29, 45-5.
 70. Ullah A, Khan A, Khan I. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review *Saudi Pharmaceutical Journal.*2016; 24:547-553 .
 71. Shah AM, Channon KM. Free radicals and redox signalling in cardiovascular disease. *Heart* 2004; 90: 486-487.
 72. Portaluppi F, Boari B, Manfredini R. Oxidative stress in essential hypertension. *Curr Pharm Des.* 2004; 10(14):1695-8.
 73. González J, Valls N, Brito R, Rodrigo R. Essential hypertension and oxidative stress: New insights *World J Cardiol.* 2014 Jun 26; 6(6):353-66.
 74. Rodrigo R, Prat H, Passalacqua W, Araya J, Guichard C, Bächler JP. Relationship between oxidative stress and essential hypertension. *Hypertens Res.* 2007; 30(12):1159-67.
 75. Thuraisingham RC, Yaqoob MM. Oxidative consumption of nitric oxide: A potential mediator of uremic vascular disease *Kidney Int Suppl.* 2003;(84):S29-32.
 76. Kowluru RA, Mishra M. Oxidative stress, mitochondrial damage and diabetic retinopathy. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852:2474-83.
 77. Wu Y, Tang L, Chen B. Oxidative stress: implications for the development of diabetic retinopathy and antioxidant therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev.* 2014; 2014:752387.
 78. Hartnett ME, Stratton RD, Browne RW, Rosner BA, Lanham RJ, Armstrong D. Serum markers of oxidative stress and severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2000; 23:234-40.
 79. Nowak M, Wielkoszyński T, Marek B, Kos-Kudła B, Świętochowska E, Siemińska L, Nowak K. Antioxidant potential, paraoxonase 1, ceruloplasmin activity and C-reactive protein concentration in diabetic retinopathy. *Clinical and experimental medicine* 2010; 10: (3), 185-192.
 80. Liu Y, Costa MB, Gerhardinger C. IL-1 β is upregulated in the diabetic retina and retinal vessels: cell-specific effect of high glucose and IL-1 β autostimulation. *PloS one* 2012; 7(5):e36949.
 81. Kaur S, Singh P, Grewal RK, Kaur N, Agarwal A. Serum Haptoglobin, Ceruloplasmin and CRP Levels: Markers of Diabetic Retinopathy. *Global Journal of Medical Research* 2012; 12: 7-9.
 82. Minuz P, et al. Determinants of platelet activation in human essential hypertension. *Hypertension* 2004; 43(1): 64-70.
 83. Coban E, et al. Serum ferritin levels correlate with hypertensive retinopathy. *Med Sci Monit.* 2010 Feb;16(2):CR92-5.

84. Karaca M, Coban E, Felek R, Unal M. The association of oxidative stress with hypertensive retinopathy. Clin Exp Hypertens 2013; 35(1):16-9.
85. Prabhu K, Sharma D, Belle VS, Sundaram M, Gyawali P, Thakur RK. Diabetes with Complication-Scope of Serum Ceruloplasmin as a Biomarker. Journal of International Academic Research for Multidisciplinary 2014; 2(5): 841-846.

