



T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

HİPERTANSİYON VE OKSİDATİF STRES
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ayşe Nur MYUMYUN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN

2021- AFYONKARAHİSAR

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

HİPERTANSİYON VE OKSİDATİF STRES
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Ayşe Nur MYUMYUN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN

2021-AFYONKARAHİSAR

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Yüksek Lisans Öğrencisinin

Danışmanın

Adı Soyadı: Ayşe Nur MYUMYUN

Ünvanı, Adı Soyadı: Prof. Dr. Ahmet
KAHRAMAN

İmza:

İmza:

KABUL VE ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN danışmanlığında Ayşe Nur Myumyun tarafından hazırlanan “Hipertansiyon Ve Oksidatif Stres Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında **yüksek lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

27/07 / 2021

JÜRİ:

Başkan: Prof. Dr. Ahmet Kahraman
(Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi)

.....

Üye: Doç. Dr. Ömer Hazman
(Afyon Kocatepe Üniversitesi)

.....

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Erhan Bozkurt
(Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi)

.....

ONAY :

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... / /

Prof. Dr. Özal ÖZCAN

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Öncelikle bana Tıbbi Biyokimyada yüksek lisans yapma şansı veren değerli hocalarıma teşekkür ederek başlamak istiyorum. Akabinde desteğini hiç esirgemeyen danışmanım Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN'a minnetimide dile getirmek isterim. Her türlü zorlukta beni motive edip, bana azmetmeyi, iyi düşünmeyi, başarmak için sıkı çalışmam gerektiğini öğreten kıymetli danışmanıma teşekkürü borç bilirim. Ayrıca Klinik bilgileriyle bizi yetiştiren, bize biyokimyanın klinik bilgi birikimini aktaran saygıdeğer hocam Prof. Dr. Tülay KÖKEN'e, laboratuvarının kapılarını bizlere ardına kadar açan, desteğini, bilgisini ve muhabbetini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Sefa ÇELİK'e çok teşekkür ederim.

Hocalarımla yanında en büyük destekçim laboratuvar çalışmalarında birbirimize katkı sağladığımız, öğrenmekten ve çalışmaktan yılmayan arkadaşım Emira KURBASEVİC'e, bizden şefkatini ve merhametini esirgemeyen Uzm. Biyolog Keriman ÖZUĞUR'a, ayrıca numunelerimizi toplamak için yardım eden Dahiliye uzmanı Dr. Öğr. Üyesi Erhan BOZKURT'a ve Doç. Dr. Ayhan VURMAZ'a, ve ayrıca tüm Tıbbi Biyokimya çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Sonuçlarımızın istatistiksel analizini yapan Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İsmet DOĞAN'a çok Teşekkür ederim.

Son olarak tüm hayatım boyunca bana güvenen ve beni destekleyen babama, anneme ayrıca bu yüksek lisans serüvenimde manevi desteğini esirgemeyen eşime ve kardeşlerime de teşekkür etmek isterim.

Biyokimyager Ayşe Nur MYUMYUN
Afyonkarahisar, Haziran 2021

HİPERTANSİYON VE OKSİDATİF STRES ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ayşe Nur MYUMYUN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi
Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi

Haziran 2021

Danışman: Prof. Dr. Ahmet Kahraman

ÖZET

Hipertansiyon ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyle ilgili literatürde pek çok çalışma vardır, ancak tutarsız sonuçlar ve oksidatif stresin karmaşık etki mekanizması nedeniyle, hipertansiyon ile oksidatif stres parametreleri hala ilişkilendirilmeye çalışılmaktadır. Sistolik ve diastolik kan basıncı sırasıyla 140/90 mmHg'den büyük olan bireylere hipertansiyon tanısı konulmaktadır. Vücudumuzda savunma sistemi olarak radikaller dengeli bir şekilde oluşmakta ve ardından antioksidan mekanizma sayesinde zararsızlaştırılmaktadır. Fakat bu dengenin bozulmasıyla yani oksidanların aşırı üretimiyle oksidatif stres vücutta çeşitli hasarlara ve patolojilere neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda hipertansiyon tanısı almış ve bunun yanında diyabet, enfeksiyon bulgusu, romatolojik hastalığı, malignitesi, kronik böbrek yetmezliği, geçirilmiş miyokart enfarktüsü, kalp yetmezliği olmayan 18-80 yaş aralığında 46 hasta serumlarında oksidatif stres belirteçleri olarak malondialdehit (MDA), karbonil grubu, indirgenmiş glutatyon (GSH) ve sülfidril (SH) grupları tayin edilmiştir. Aynı belirteçler romatolojik hastalığı, malignitesi, kronik böbrek yetmezliği, geçirilmiş miyokart enfarktüsü, kalp yetmezliği olmamasının yanı sıra hipertansiyonu olmayan 32 kontrol grubunda da çalışılmıştır.

Bu çalışmalar sonucunda MDA düzeyleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen ($p<0,005$) GSH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermemiştir ($p>0,05$). SH gruplarının düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Karbonil gruplarının düzeyleri de beklenmedik şekilde hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Bu çalışmada hipertansiyonlu hastalarda lipid peroksidasyon belirteci MDA düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti. Bunun yanında protein hasarını ölçmek için kullandığımız karbonil grubu düzeyleri iki grup arasında beklediğimiz sonuçları vermedi. Antioksidan mekanizmayı temsil eden indirgenmiş glutatyon düzeyleri de hipertansiyonlu hastalarda kontrol grubundan farklı değildi. Antioksidan kapasitenin bir belirteci olarak SH grupları düzeylerinin hasta grubunda düşmesi hipertansiyonun oksidatif stres ile ilişkisininin MDA'dan sonraki bir diğer kanıtıdır.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Oksidatif Stres, MDA, GSH, karbonil ve sülfidril grubu

**THE EVALUATION OF RELATION
BETWEEN HYPERTENSION AND OXIDATIVE STRESS**

Ayşe Nur MYUMYUN

**Afyonkarahisar University of Health Sciences Institute of Graduate Education
Department of Medical Biochemistry Master's Degree Thesis**

June 2021

Supervisor: Prof. Dr. Ahmet Kahraman

ABSTRACT

There are many studies in the literature on the relationship between hypertension and oxidative stress, but due to inconsistent results and the complex mechanism of action of oxidative stress, it is still tried to correlate hypertension with oxidative stress parameters. Individuals with systolic and diastolic blood pressures greater than 140/90 mmHg, respectively, are diagnosed with hypertension. As a defense system in our body, radicals are formed in a balanced way and then they are rendered harmless by the antioxidant mechanism. However, with the disruption of this balance, that is, with the excessive production of oxidants, oxidative stress causes various damages and pathologies in the body. In our study, malondialdehyde (MDA), carbonyl group, reduced glutathione (GSH) and sulfhydryl (SH) groups as oxidative stress markers were found in the sera of 46 patients aged 18-80 years who were diagnosed with hypertension and had no diabetes, signs of infection, rheumatological disease, malignancy, chronic kidney failure, previous myocardial infarction, heart failure. The same markers were also studied in 32 control groups without rheumatologic disease, malignancy, chronic renal failure, previous myocardial infarction, heart failure, as well as hypertension.

As a result of these studies, although MDA levels were found to be statistically significant between the two groups ($p < 0.005$), GSH levels did not yield statistically significant results ($p > 0.05$). The levels of SH groups were found to be statistically significantly lower in the patient group compared to the control group ($p < 0.05$). Unexpectedly, the levels of carbonyl groups were found to be significantly lower in the patient group compared to the control group ($p < 0.05$).

In this study, lipid peroxidation marker MDA levels were higher in patients with hypertension compared to the control group. In addition, the carbonyl group levels we used to measure protein damage did not yield the results we expected between the two groups. The reduced glutathione levels, which represent the antioxidant mechanism, were also not different from the control group in patients with hypertension. The decrease in the levels of SH groups, as a marker of antioxidant capacity, in the patient group is another proof after MDA of the relationship between hypertension and oxidative stress.

Keywords: Hypertension, Oxidative Stress, MDA, GSH, carbonyl and sulfhydryl group

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kan Basıncı Ölçümü	3
2.1.1. Ofis Dışı Kan Basıncı Ölçümü	4
2.1.1.1. Evde Kan Basıncı Ölçümü (EKBÖ)	4
2.1.1.2. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü (AKBÖ).....	4
2.2. Beyaz Önlük Hipertansiyonu.....	5
2.3. Maskeli Hipertansiyon.....	5
2.4. Hipertansiyon Tanısı	5
2.5. Hipertansiyonun Sınıflandırması.....	6
2.6. Vasküler Duvar Bileşenleri	7
2.7. Hipertansiyon Patofizyolojisi	9
2.7.1. Sempatik Sinir Sistemi (SSS)	9
2.7.2. Renin-anjiotensin-aldosteron Sistemi (RAAS)	11
2.7.3. Endotel İşlev Bozukluğu	12
2.7.4. Vazoaktif Maddeler.....	13
2.8. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri (ROS)	14
2.8.2. Süperoksit Anyon Radikali (O_2^-).....	16
2.8.2.1. NADPH Oksidaz.....	16
2.8.2.2. Ksantin Oksidaz (XO)	17

2.8.3.	Hidroksil radikalleri (HO $\cdot$)	17
2.8.4.	Nitrik Oksit Radikalleri (NO $\cdot$).....	18
2.8.5.	Hidrojen Peroksit (H $_2$ O $_2$)	19
2.8.6.	Peroksinitrit (ONOO $^-$).....	20
2.8.7.	Glutasyon.....	21
2.9.	Serbest Radikal Oluşumunda Mitokondrinin Rolü	22
2.10.	Oksidatif Stresin Protein, Karbohidrat ve Lipidler Üzerine Etkileri	23
2.10.1.	Oksidatif Stresin Proteinler Üzerine Etkileri	23
2.10.2.	Oksidatif Stresin Lipitler Üzerine Etkileri	25
2.10.3.	Oksidatif Stresin Karbohidratlar Üzerine Etkileri.....	25
2.11.	Oksidatif Stres İlişkili Belirteçler	25
2.11.1.	Karbonil Grubu	26
2.11.2.	Malondialdehid (MDA)	27
2.11.3.	Redükte Glutasyon	27
2.12.	Antioksidanlar.....	28
2.12.1.	İlk Antioksidan Savunma Hattı.....	28
2.12.1.1.	Süperoksit Dismutaz (SOD, EC 1.15.1.1).....	29
2.12.1.2.	Katalaz (CAT, EC 1.11.1.6)	30
2.12.1.3.	Glutasyon Peroksidaz (G-Px, EC 1.11.1.9)	30
2.12.2.	İkinci Antioksidan Savunma Hattı.....	31
2.12.3.	Üçüncü Antioksidan Savunma Hattı.....	31
2.12.4.	Dördüncü Antioksidan Savunma Hattı	31
2.13.	Hipertansiyon ve Oksidatif Stres İlişmesine Yönelik Yapılan <i>İn Vivo</i> ve <i>İn Vitro</i> Çalışmalar	31
2.13.1.	Mitokondriyal ROS Mekanizmasının Hipertansiyona Etkileri.....	32
2.13.2.	Peroksinitrit İle Hipertansiyon İlişkisi	33
2.13.3.	Hipertansiyon ile NO $\cdot$ ilişkisi	34
2.14.	Hipertansiyonda Antioksidan Tedavisinin Etkinliği	34
2.15.	Diyetle Hipertansiyonun İlişkisi	36
3.	MATERYAL METOD	38
3.1.	Çalışma grubu.....	38
3.2.	MDA düzeylerinin ölçülmesi	38
3.3.	Karbonil grupları tayini	39

3.4. İndirgenmiş Glutasyon (GSH) Tayini.....	39
3.5. SH Tayini	40
3.6. İstatistiksel Analiz	40
4. SONUÇLAR.....	41
4.1. MDA Düzeyleri.....	41
4.2. Karbonil Grubu Düzeyleri.....	42
4.3. Redükte GSH Düzeyleri.....	42
4.4. SH Grubu Düzeyleri.....	43
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
7. KAYNAKLAR.....	48
EKLER.....	58
EK-1 : ETİK KURUL ONAYI	58
ÖZGEÇMİŞ	59

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

Simgeler Dizini

$O_2^{\cdot-}$: Süperoksit anyon radikali

H_2O_2 : Peroksit

$NO^{\cdot}$: Nitrik oksit radikali

NO : Nitrik oksit

$NO_2^{\cdot}$: Nitrojen dioksit radikali

O_2 : Oksijen molekülü

$OH^{\cdot}$: Hidroksil radikali

$ONOO^{\cdot}$: Peroksinitrit

$ONOOOCO_2^-$: Nitrozoperoksikarbonat

SO_2H : Sülfirik

SO_3^{-2} : Sülfir

SO_3H : Sülfirik

Kısaltmalar Dizini

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

AGE: İleri glikasyon son ürünleri

AKBÖ: Ambulatuvar kan basıncı ölçümü

ALT: Alanin aminotransferaz

ANP: Ateriyal natriüretik peptid

AST: Aspartat aminotransferaz

AT-II: Anjiotensin II

ATP: Adenozin trifosfat

BH4: Tetrahidrobiopterin

BMI: Vücut kitle endeksi

CARDIA: Genç Yetişkinlerde Koroner Arter Risk Gelişimi

CAT: Katalaz

cGMP: Siklik guanozin monofosfat

Cys: Sistein

Cyt c³⁺ : Sitokrom c

DASH: Hipertansiyonu Durdurmak için Diyet Yaklaşımları

DKB: Diastolik kan basıncı

DNP: 2,4-dinitrofenilhidrazin

DOCA: :Deoksikortikosteron asetat

DTNB: 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoik asit)

EKBÖ: Evde kan basıncı ölçümü,

eNOS: Endotel nitrik oksit sentaz

EPC: Endotelyal progenitör hücreler

ESC: Kardiyoloji Avrupa Topluluğu

ESH: Avrupa Hipertansiyon Topluluğu

ET-1: Endotelin-1

ETC: Elektron transport zinciri

FMD: Akış aracılı dilatasyon

G-Px: Glutasyon peroksidaz

Grx: Glutaredoksin

GSH: İndirgenmiş glutasyon

GSH-Rd: Glutasyon reduktaz

GSH-ST: Glutasyon S-transferaz

GSSG: Oksitlenmiş glutasyonun

HNE: 4-hidroksi-2-nonenal

HT: Hipertansiyon

iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz

JMC-7: Joint National Committee

MDA: Malondialdehit

MEPP: Mitokondriyal enerji üretim yolu

MESA: Ateroskleroz Multietnik Çalışması

MLCK: Miyozin hafif zincir kinaz

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

NICE: Ulusal Sağlık ve Bakım İyileştirme Enstitüsü

nNOS: Nöronal NOS

NOX: NADPH oksidaz

NPR-A: Guanilat siklaz bağlı reseptör

O-GlcNAc: O-bağlı N-asetilglukozamin

Patent: Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey

PRx: Peroksiredoksin

PVAT: Perivasküler yağ dokusu

RAAS: Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi

RAGE: İleri glikasyon son ürünleri reseptörleri

RAS: Reaktif azot türleri

ROS: Reaktif oksijen türleri

SD: Standart sapma

SDS: Sodyum Dodesilsülfat

SKB: Sistolik kan basıncı

SOD1: Süperoksit dismutaz 1

SOD2: Süperoksit dismutaz 2

SPSS: Sosyal bilimler için istatistiksel paket

SSS: Sempatik sinir sistemi

TBA: Tiyobarbitirik asit

TCA: Trikarboksilik asit

TBARS: Tiobarbiturik asit reaktif madde

THURP: Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu

Trx: Tiyoredoksin

Tyr: Tirozin

uNOS: Eşlenmemiş nitrik oksit sentaz

VSMC: Vasküler düz kas hücreleri

XO: Ksantin oksidaz



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Ofis ve ofis dışı kan basıncı ölçüm değerlerine göre hipertansiyon tanısı	4
Tablo 2.2: Hipertansiyon çeşitleri	5
Tablo 2.3: Hipertansiyonun evreleri	6
Tablo 4.1: MDA düzeyleri	41
Tablo 4.2: Karbonil grubu düzeyleri	42
Tablo 4.3: GSH düzeyleri	42
Tablo 4.4: SH grubu düzeyleri	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Damar katmanları ve bileşenleri	8
Şekil 2.2: Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi.....	11
Şekil 2.3: Yaygın serbest radikal ve reaktif oksijen türlerinin sınıflandırılması.....	15
Şekil 2.4: Hidrojen peroksit ve NO radikalının oksidatif hasarları.....	19
Şekil 2.5: Peroksinitrit oluşumu ve mitokondride aşırı süperoksit radikali oluşumunun sonuçları.....	21
Şekil 2.6: Mitokondriyel hidrojen peroksit ve süperoksit anyon radikali kaynakları	23
Şekil 2.7: Proteinlerin oksidatif stresle oluşan son ürünleri.....	24
Şekil 2.8: Enzimatik antioksidan mekanizması	29
Şekil 4.1: MDA düzeyleri	41
Şekil 4.2: Karbonil grubu düzeyleri	42
Şekil 4.3: GSH düzeyleri	43
Şekil 4.4: SH grubu düzeyleri	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon sistolik kan basıncı (SKB) ≥ 140 mmHg veya diastolik kan basıncı (DKB) ≥ 90 mmHg olarak tanımlanır (Whelton ve ark., 2018). Klinik çalışmalar hipertansiyonda artmış reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) üretildiğini göstermiştir. Hipertansiyonda oksidatif stresin temel neden olup olmadığı hala belirsizdir (Simic ve ark., 2006). Arteriyel hipertansiyon; renal hastalık, serebrovasküler hastalıklar ve koroner kalp rahatsızlıklarıyla ilişkisinden dolayı ana ölüm ve hastalık nedenidir (Kuhn, 2018). Amerikada yapılan bir çalışmaya göre hipertansiyonun neden olduğu felç ve miyokardiyal infarktüstten yıllık ölüm oranları 250 000'in üzerindedir (Kuhn, 2018). Diyabet, dislipidemi ve obezite gibi metabolik bozukluklar da hipertansiyona yani artmış arteriyel kan basıncına neden olmaktadır (Baradaran ve ark., 2014). Hatta diyabet hastalarının %30-60'ında hipertansiyon görülmektedir (Baradaran ve ark., 2014). Ayrıca hipertansif hastalar yüksek lipid hidroperoksit üretimine de sahiptir (Baradaran ve ark., 2014). Endojen ve ekzojen antioksidanların antihipertansif rolü ayrıca bunların kan damarlarının fonksiyonunu değiştirme gücü ve hipertansiyon patofizyolojisini içeren ana redoks reaksiyonlarına katkısı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (González ve ark., 2014).

Literatürde hipertansiyon ile oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişki tam olarak kanıtlanamamıştır. Çalışmamızın hipertansiyon ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi aydınlatmasına katkıda bulunacağına, literatürde görülen sonuçlara açıklık getireceğine inanmaktayız. Bunun yanında hipertansiyon ve oksidatif stres arasındaki ilişkiye göre antioksidan kullanımıyla kimyasal ilaçların kullanılması azalabilir. Bu durum hastalar için tedaviyi destekleyici bir faktör olabilir. Çalışmamızın sonuçlarının ayrıca Afyonkarahisar özelinde literatüre katkı sağlayacağına inanıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

Dünya genelinde yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre yetişkinlerde hipertansiyon görülme oranı %25-35 civarındadır (Altun ve ark., 2005). 2003-2012 yılları arasında Türkiye’de yapılan hipertansiyon görülme sıklığı çalışması 1 ve 2 PatenT (Prevalence awareness and treatment of hypertension in Turkey) yaşla birlikte hipertansiyon yüzdesinin artışı göstermektedir (Altun ve ark., 2005). Hatta 18 yaş ve üzeri nüfusta her 3 kişiden birinin hipertansiyon olduğu görülmüştür (Altun ve ark., 2005). Bu verilere göre 50 yaş üzeri bireylerde her iki kişiden biri hipertansif iken, 70 yaş sonrası %70 dolaylarında hipertansiyon görülmektedir (Altun ve ark., 2005). Yaşla birlikte özellikle 50 yaş üstü bireylerde sistolik kan basıncı artmıştır (Franklin ve ark., 2001). Diastolik kan basıncı artışı ise 50 yaşından önceki bireylerde görülmekte hatta bu artışın görülmesi kardiyovasküler risk oluşturmada sistolik basınca göre daha fazla etkilidir (Franklin ve ark., 2001). 2021 yılında yayınlanan TC Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığına göre 2019 yılında 15 yaş ve üzeri kişilerin % 16,4’üne hipertansiyon tanısı koyulmuştur. 2017 yılında ise bu oran %7,1 idi. Bu iki yıl içinde kadınların yüzdesinin erkeklerden daha fazla olduğu görülmektedir.

Joint National Committee (JNC-7)’nin raporuna göre hipertansiyon tanısı konulan hastalar için, sekonder nedenlerini ve organ hasarını araştırmak için laboratuvar testlerine başvurulmaktadır. Her hasta için tam kan sayımı, açlık glukoz düzeyleri, lipid, kreatinin, sodyum, potasyum ve ürik asit düzeyleri ve glomerüller filtrasyon hızı kanda bakılmalıdır. Ayrıca tam idrar incelemesi de yapılmalıdır. Organ hasarı için elektrokardiyografi sonuçları, Alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri ve idrar albümin atılım oranı incelenmelidir.

TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünce hazırlanan Hipertansiyon klinik protokolü Version 1.0’a göre (2020), %10-20 oranındaki hastalarda hipertansiyon nedenleri sekonderdir. Yapılan rutin testler sonucunda bu sekonder nedenlere yönelik tedaviler hipertansiyonu ekarte edebilmektedir. Başlıca hipertansiyon nedenleri şunlara bağlıdır: Renal, endokrin, vasküler, nörolojik ve ilaç kullanımı. Hipertansiyon hastalarının hepsinde tüm bu nedenleri değerlendirmek maddi anlamda büyük bir

yüktür. Bu bakımdan klinik muayene ve fiziksel ipuçlarıyla sekonder hipertansiyon nedenlerini hekimler tespit edebilmekte veya sekonder bir nedenin etkisinden klinik öykü ışığında şüphelenebilmektedir. Başlıca sekonder hipertansiyon şüphesi olan hastalarda şu öykülere rastlanabilir:

- a. Farklı sınıf üç adet antihipertansif ilaç kullanımına rağmen kan basıncının kontrol edilememesi,
- b. Tedavi esnasında ani kan basıncı yükselmeleri görülmesi
- c. Ailede öyküsü ve obezitesi olmayıp 30 yaş öncesi hipertansiyon varlığı
- d. Puberteden önce hipertansiyon gelişmesi
- e. Kalp yetmezliği, akut böbrek yetmezliği ve nörolojik bozuklukları

2.1. Kan Basıncı Ölçümü

Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu (THURP 2019)'na göre kan basıncını etkileyen pek çok durum olması sebebiyle, hipertansiyon tanısı için kan basıncını doğru bir şekilde ölçmek oldukça önemlidir. Kan basıncı ölçümünde kullanılan cihazların kalibrasyonu düzenli olarak kontrol edilmelidir. Ölçümden önce hasta sessiz, oda sıcaklığında 5 dakika dinlendirilmelidir. Ölçüm yapılırken hasta yaslanarak oturtulup ölçüm yapılacak kolu açık olmalıdır. Ölçüm sırasında hasta konuşmamalı ve bacak bacak üstüne atmamalıdır. Manşon kalp düzeyinde ve kolu destekleyecek şekilde kolu sarmalıdır. Stetoskop ölçüm çukurunda sıkışmadan serbest şekilde olmalıdır. Ölçüm yapılan kol için sistolik ve diyastolik basınçlar not edilmelidir. İlk muayene de iki koldan da kan basıncı ölçülerek bu iki değer aynı değilse ölçüm en az iki dakika sonra tekrarlanarak yüksek çıkan koldan kan basıncı ölçümü yapılmalıdır (THURP 2019).

TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünce hazırlanan Hipertansiyon klinik protokolü Version 1.0 de geçen 2018 Avrupa kılavuzuna göre ölçülen kan basıncı evre 1 düzeyinde olan hastalar 2-4 hafta içerisinde, evre 2 olanlar ise 1-2 hafta sonra doğru tanı konulabilmesi için ikinci muayeneye çağırılır. İkinci muayeneye kadar, ev veya ambulator kan basıncı ölçümleri ile hastanın doğru tanıya ulaşması sağlanmalıdır. Evre 3 hipertansiyon düzeyinde olanlar için ev veya ambulator kan basıncı ölçümleri önerilmeden, klinik muayene sonrası antihipertansif ilaç yazılmalıdır. Bunun yanı sıra hastalarda organ hasarı klinik ipuçları mevcutsa tedaviye hemen

başlanmalıdır (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kılavuzu, 2019).

2.1.1. Ofis Dışı Kan Basıncı Ölçümü

Ofis kan basıncı ölçümleri ne kadar standart şartlarda yapılmaya çalışılsa da beyaz önlük etkisi bireyin gün içi kan basıncı dalgalanmaları gibi nedenlerden dolayı ofis dışında evde ve ambulatuvar kan basıncı ölçümleri kullanılmaktadır. Bu iki ölçüm birbirinin tamamlayıcısıdır (NICE, 2019).

2.1.1.1. Evde Kan Basıncı Ölçümü (EKBÖ)

Evde kan basıncı ölçümü uygun tansiyon ölçüm aletiyle en az 5 gün yapılmalıdır. Beyaz önlük etkisi veya maskeli hipertansiyon şüphesi varsa mutlaka ev ölçümleri takip edilmelidir. Kan basıncı ölçümleri sabah ve akşam saatlerinde en az 5 dakika oturur vaziyette istirahat sonrası standart ölçüm yöntemleri dikkate alınarak yapılmalıdır. Ölçülen bütün değerlerin ortalaması 130/80 mmHg veya daha yüksekse hipertansiyon tanısı düşünülür (Hipertansiyon klinik protokolü, 2020).

2.1.1.2. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü (AKBÖ)

Kan basıncı ölçümü için hasta üzerine 24 saat boyunca taşınan bir cihaz yerleştirilir ve böylece gün boyu, uykuda bile kan basıncı kayıtları tutularak hipertansiyon tanısı ve takibinde bu ölçüm kullanılır. Bireyin uyanık olduğu saatlerdeki kan basıncı ölçümlerinin ortalaması 130/80 mmHg veya daha yüksekse hipertansiyon tanısı düşünülür. Tablo 2.1’de hipertansiyon tanısı için verilen sınır değerleri gösterilmiştir (Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018).

Tablo 2.1: Ofis ve ofis dışı kan basıncı ölçüm değerlerine göre hipertansiyon tanısı (Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018)

Kategori	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
Ofis Kan Basıncı	≥140	ve/veya	≥90
Ambulatuvar kan basıncı			
Gündüz	≥130	ve/veya	≥80
Gece	≥110	ve/veya	≥65
24 saat	≥125	ve/veya	≥75
Evde ölçülen kan basıncı	≥130	ve/veya	≥80

2.2. Beyaz Önlük Hipertansiyonu

Ofis ölçümleri yüksek olmasına rağmen evde ölçülen ve ambulatuvar kan basıncı 130 mmHg'nin altındaki kişilerde görülür. Ofis kan basıncı ölçümüyle beyaz önlük hipertansiyon tanısı koymak zordur. 24 saatlik gündüz kan basıncı ve ambulatuvar kan basıncı ortalaması normalken, en az üç ofis kan basıncı ölçümleri 140/90 mmHg üstündeyse beyaz önlük hipertansiyonu tanısı koyulur. Beyaz önlük hipertansiyonu belirlendikten sonra metabolik bozukluk veya organ hasarı olup olmadığı belirlenmelidir. Yapılan çalışmalara göre tedavi için ilk aşamada yaşam tarzı değişikliğiyle kan basıncı seviyelerinin normale düştüğü görülmüştür. Ancak bu yeterli değilse ilaç tedavisi başlanmalıdır (Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018).

2.3. Maskeli Hipertansiyon

Maskeli hipertansiyon tanısı koyulurken ofis ölçümlerinin normal ama evde ölçülen veya ambulatuvar kan basıncının 130/80 mmHg üzerinde olması durumudur. Normal ofis kan basıncı ölçümlerinden dolayı muayene sırasında tanı koymak daha zordur. Bu yüzden Prehipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi/hedef organ hasarı, anne ve babasında hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık için çoklu risk faktörleri, obstrüktif uyku apnesi, kan basıncında “zaman zaman” yükselme, kronik böbrek yetmezliği, egzersiz ile kan basıncının “aşırı” yükselmesi gibi belirtileri olan hastaların araştırılması gereklidir. Maskeli hipertansiyon görülme sıklığı yetişkinlerde %10 dolaylarındadır. Maskeli hipertansiyon ve beyaz önlük hipertansiyonunun kan basıncına göre değerlendirilmesinde Tablo 2.2 kullanılabilir (Hipertansiyon Klinik Protokolü, 2020).

Tablo 2.2: Hipertansiyon çeşitleri (Hipertansiyon Klinik Protokolü, 2020).

	Ofis Kan Basıncı Ölçümü	
Ofis Dışı Kan Basıncı Ölçümü	<140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg
EKBÖ <130/80 mmHg AKBÖ <130/80 mmHg	Normal Kan Basıncı	Beyaz Önlük Hipertansiyon
EKBÖ ≥130/80 mmHg AKBÖ ≥130/80 mmHg	Maskeli Hipertansiyon	Hipertansiyon

EKBÖ: Evde kan basıncı ölçümü, AKBÖ: Ambulatuvar kan basıncı ölçümü

2.4. Hipertansiyon Tanısı

2018 Kardiyoloji Avrupa Topluluğu (ESC) ve Avrupa Hipertansiyon Topluluğu (ESH) klavuzunda, tekrarlanan ofis ölçümleri sonucunda 18 yaşından büyük tüm yetişkinlerde

sistolik kan basıncının 140 ve üzerinde olması veya diastolik kan basıncının 90 veya daha yüksek olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. 120/80 mmHg'nın altındaki değerler normal kabul edilir. Sistolik kan basıncının 120 mmHg'den ve diastolik basıncın 80 mmHg'den yüksek olması artmış kan basıncı olarak değerlendirilir (Tablo 2.3). Kan basıncı sınıflandırmasını tabloda görebilirsiniz (ESC ve ESH, 2018).

Tablo 2.3: Hipertansiyonun evreleri. ESC/ESH (2018) kılavuzundan alınmıştır.

Kategori	Sistolik (mmHg)	ve	Diastolik (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Artmış Kan Basıncı	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 HT	160-169	ve/veya	100-109
Evre 3 HT	≥180	ve/veya	≥110
HT: hipertansiyon			

Normal kişilerde ölçülen ambulatuvar kan basıncı ölçümleriyle, kan basıncının sabah saatlerinde en yüksek değerlerdeyken gün içinde yavaşça azalarak gece boyunca en düşük değerlerine ulaştığı görülmüştür. Kan basıncındaki bu sirkadiyen ritim yeni bir sınıflandırma açığa çıkarmıştır. Bu sınıflamaya göre gece ölçülen kan basıncı ile gündüz ölçülen kan basıncına göre %10 ya da daha fazla bir azalma olması dipper hipertansiyon olarak adlandırılmış, %10'dan daha az bir azalma olması ise non-dipper hipertansiyon olarak tanımlanmıştır. Non dipper HT hastalarda serebrovasküler hastalık ve sol ventrikül kütlesi, kardiyovasküler mortalite ve morbiditede görülme sıklığı yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Birkenhager ve Van Den Meiracker, 2007). Diyabetes mellitus, obezite, obstrüktif uyku apnesi, fazla tuz alımı, ortostatik hipotansiyon, otonomik işlev bozukluğu ve kronik böbrek yetmezliği gibi nedenlerin non-dipper hipertansiyonu kaynaklı olduğu bulunmuştur (Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018).

2.5. Hipertansiyonun Sınıflandırması

Hipertansiyon primer (esansiyel) hipertansiyon ve sekonder hipertansiyon olarak sınıflandırılabilir (Carretero ve Oparil, 2000). Hipertansiyon hastalarının %95'i esansiyel hipertansiyon sınıfındayken, %5'i sekonder hipertansiyon sınıfındadır (Carretero ve Oparil, 2000). Esansiyel hipertansiyonun etiyolojisi bilinmese de, genelde

artmış tuz alımı, obezite, aile öyküsü ve genetik yatkınlık gibi sebeplerle 50'li 60'lı yaşlarda başlar (Weber ve ark., 2014). Bunun aksine renal arter stenozu, kronik böbrek hastalığı, uyku apnesi ve adrenal hastalıklar gibi belirlenebilir nedenler sekonder hipertansiyona eşlik eder (Perkovic ve ark., 2007). Çoğu kılavuz 40 yaşından daha küçük hastalarda sekonder nedenlerin araştırılmasını önermektedir (Poulter ve ark., 2015). Fakat primer yani esansiyel hipertansiyon orta veya ileri yaşlarda yaşam stili ve genetik faktörlerin etkileşimiyle açığa çıkar (Poulter ve ark., 2015).

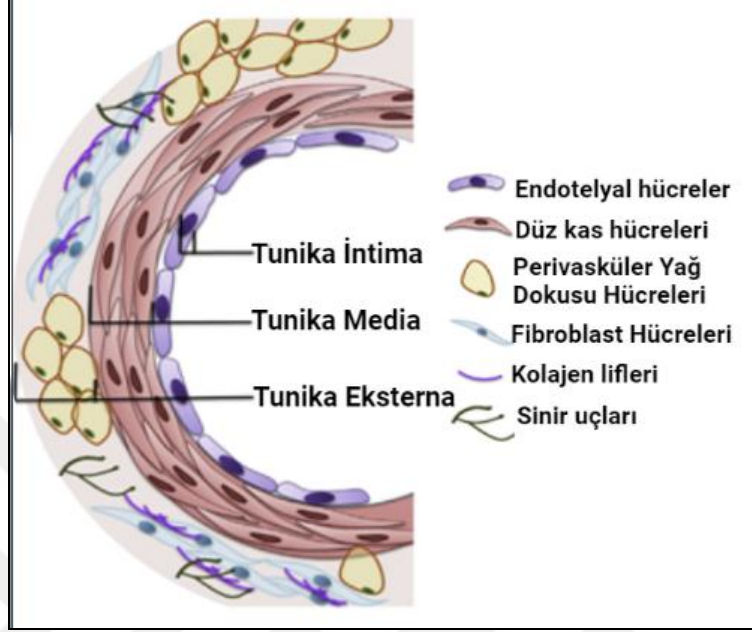
Her iki senaryodaki ortak fenomen normal kan basıncının sürdürülmesini içeren birden fazla mekanizmanın düzensizliğidir. Sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), endotel fonksiyon ayrıca sodyum ve su tutulumu gibi parametreler hastalığın gelişiminde rol onayan mekanizmaları belirlemek için ayrıntılı olarak çalışılmaktadır (Delacroix ve ark., 2014).

Primer hipertansiyon, tüm hipertansiyonların %80-90'ını oluşturur. Birçok patofizyolojik mekanizma primer hipertansiyon oluşumunda rol oynar. Genetik yatkınlık, artmış sempatik aktivite, sodyum tutulumunu arttıran hormonların fazla üretimi ve vazokonstrüksiyon, uzun süreli-yüksek miktarda sodyum, düşük miktarda potasyum ve kalsiyum alımı, renin salınım fazlalığına bağlı olarak artan anjiyotensin II ve aldosteron fazlalığı, prostasiklin, nitrik oksit ve natriüretik peptidler gibi vazodilatatörlerin azalmış üretimi, vasküler tonu arttıran kallikrein-kinin sisteminin aktive olması, damarlarda direnç artışı, diabetes mellitus, insulin direnci, obezite, vasküler büyüme faktörleri, kalbi etkileyen adrenerjik reseptörlerin artışı gibi değişik patolojik durumlar primer hipertansiyonun ortaya çıkmasında rol oynayan mekanizmalardan bazılarıdır (Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018).

2.6. Vasküler Duvar Bileşenleri

Kan damarları üç katmandan oluşur: Endotel hücrelerinin intima tek tabakası, media vasküler düz kas ve adventisya veya tunika eksterna (Şekil 2.1) (Aaronson ve ark., 2012). Endotel hücrelerinin intima tek tabakası, kalpten en küçük kılcal damarlara kadar tüm vasküler bağlantıları kaplar, böylece bütün kan damarlarının iç yüzeyini oluşturur, bu da lümendeki kan ile çevre dokular arasında bir bariyer görevi görür (Shepherd ve Vanhoutte, 1979). Endotelyum, endotelden salgılanan nitrik oksit (NO) salınımıyla, kan

damarı çapının bazal ve dinamik düzenlenmesinde düzenleyici bir rol oynar (Loscalzo 2013).



Şekil 2.1: Damar katmanları ve bileşenleri (Zhao ve arkadaşlarından (2015) Trkeş­tirilmiştir.)

Vasküler düz kas tabakası, kan damarlarının daralmasına ve geniş­lemesine aracılık eder (Shepherd ve Vanhoutte, 1979). Vasküler düz kas hücrelerinin kasılmaları mekanik (lümen içi basınç, gerilme) veya farmakolojik aktivasyonla (yani ligandların hücre yüzey reseptörlerine bağlanmasıyla) başlatılabilir, bu da hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu var olan depolardan (sarkoplazmik retikulum) veya plazma membranındaki kalsiyum kanallarının açılmasının ardından hücreye akmasıyla meydana gelir (Devine ve ark., 1972; Ji ve ark., 2002).

İntrasellüler serbest kalsiyum iyonları kalmoduline bağlanır ve kalsiyum kalmodulin kompleksi miyozin hafif zincir kinazı (MLCK) aktive eder (Stull ve ark., 1991) MLCK'nın miyozin hafif zinciri fosforile etmesiyle düz kas hücreleri kasılır (Rembold ve Murphy, 1993).

Adventisya (Şekil 2.1) evreleyen organlara yapışmayı sağlayan sinir uçları, perivasküler yağ dokusu (PVAT) ve bağlayıcı elementler (fibroblastlar ve kollajen lifleri) içerir (Zhao ve ark., 2015). Adventisya bileşenleri ayrıca vasküler gelişim ve yeniden modelleme (Ruan ve ark., 2010), bağışıklık gözetimi ve enflamatuvar hücre

trafiği (Campbell ve ark., 2012) ve kan damarı ile içinde bulunduğu doku arasındaki sinyal alışverişinde rol oynar (Zhao ve ark., 2015).

Artmış kan basıncıyla birlikte arter duvar yapısındaki bir değişiklik, hipertansiyon araştırmalarında kaydedilen en eski bulgulardan biridir (Johnson 1868). Damar sisteminin prekapiller segmentinin proksimalinde bu yapısal değişiklik, arteriyel duvar kalınlığında artış, lümen çapına göre duvar kalınlığındaki ya kesin ya da göreceli bir artışı içerir (Hughes ve Schachter, 1994). Daha büyük kanal arterlerinde duvar / lümen oranındaki artış (> 300), bağ dokusundaki artışla birlikte arteriyel kas kütleindeki artışla sağlanır (Hughes ve Schachter, 1994). Hücre boyutundaki (hipertrofi) ve hücre sayısındaki (hiperplazi) artışlar hipertansiyonda gözlenmiştir (Owens 1989).

2.7. Hipertansiyon Patofizyolojisi

Normal kan basıncının sürdürülmesi kardiyak debi ve periferik vasküler direnç arasındaki dengeye bağlıdır. Esansiyel hipertansiyonlu hastaların çoğu normal kardiyak debiye sahip ama artmış periferik dirençle sahiptir. Periferik direnç geniş arterler tarafından veya kapillerler tarafından değil, duvarları düz kas hücreleri içeren küçük arteriyoller tarafından belirlenir (Beevers ve ark., 2001). Yaşlı hastalarda artmış sistemik vasküler direnç ve artmış damar sertliği baskın bir role sahipken, genç yaş grubunda sıklıkla kardiyak debi artmıştır. Hem sistemik vasküler dirençte bir artış hem de vasküler sertlikte bir artış, sol ventriküle yüklenen yükü artırır; bu, sol ventriküler hipertrofiye ve sol ventriküler diastolik işlev bozukluğuna neden olur. Gençlerde, sol ventrikülün ürettiği nabız basıncı nispeten düşüktür ve periferik damar sistemi tarafından yansıtılan dalgalar esas olarak sistolün bitiminden sonra meydana gelir, böylece diastolün erken döneminde basıncı artırır ve koroner perfüzyonu iyileştirir. Yaşlanmayla birlikte aortun sertleşmesi ve elastik arterler nabız basıncını artırır. Yansıyan dalgalar erken diastolden geç sistollere doğru hareket eder. Sol ventrikül hipertrofisine aşırı basınç neden olur (Foëx ve Sear, 2004).

2.7.1. Sempatik Sinir Sistemi (SSS)

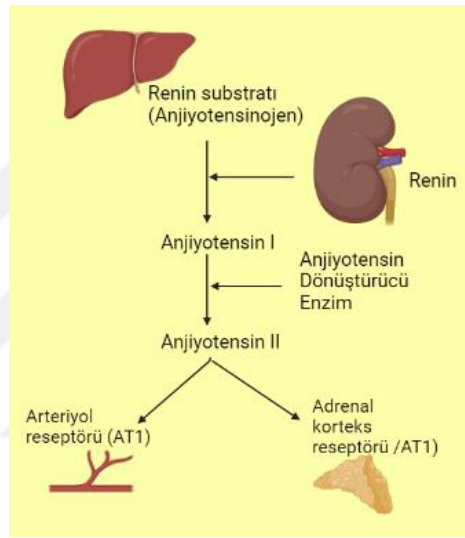
Son on yılda kan basıncının korunması kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır ve kalp, periferik damar sistemi ve böbreklerin sempatik uyarının artmış kalp debisi, artmış vasküler direnç ve ayrıca sıvı tutulmasına neden olduğu bu hastalığın gelişimi ve

sürdürülmesinde önemli olduğu tespit edilmiştir (Mark 1996). Genç Yetişkinlerde Koroner Arter Risk Gelişimi (CARDIA) çalışmasında kanıtlandığı gibi, aşırı sempatik artış genellikle durumu daha da kötüleştiren düşük parasempatik tonus ile birlikte görülür (Kim ve ark., 1999). Hipertansif hastalarda, hem artmış norepinefrin salımı hem de artmış periferik duyarlılık bulunabilir. Ek olarak, stresli uyaranlara karşı yanıt verme yeteneği artar. Arteriyel hipertansiyonun bir başka özelliği de baroreflekslerin sıfırlanması ve baroreseptör hassasiyetinin azalmasıdır (Foëx ve Sear, 2004).

Böbrek-SSS, iki yolla, yani efferent ve afferent yollarla kan basıncını etkileyen HT'nin geliştirilmesi ve sürdürülmesinde önemli bir etmendir. Efferent yol, SSS'den böbreğe sinyalleri taşır ve renin salınımını artırır, böylelikle renin anjiyotensin aldosteron sistemini (RAAS) aktive eder, sodyum ve su tutulmasını artırır, bunların tümü dolaşım hacminin artmasına ve dolayısıyla artan kan basıncına neden olur. Yukarıda bahsedilen işlemlere ek olarak, efferent yol ayrıca renal kan akışını azaltır ve perfüzyonu arttırmak için böbrek, aşırı sempatik aktiviteyi şiddetlendiren ve böylece yüksek kan basınçlarını koruyan SSS'ye sinyaller taşıyan afferent yolu tetikler (Delacroix ve ark., 2014).

2.7.2. Renin-anjiyotensin-aldosteron Sistemi (RAAS)

RAAS sistemi, normal kan basınçlarının korunmasında önemli bir rol oynar (Sarzani ve ark., 2008). RAAS, SSS'nin uyarılması ve perfüzyon altındaki glomerüller tarafından ikili etkiyle aktive edilir (Cody 1997). Bu uyarılar, anjiyotensinojeni inaktif anjiyotensin I'e dönüştüren jukstaglomerüler aparattan renin salınımını tetikler; anjiyotensin I, endotele bağlı anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından, bu kaskadın aktif bileşeni ve güçlü bir vazokonstriktörü olan anjiyotensin II'ye dönüştürür (Ferrario 2006) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi [Kan basıncı ve aldosteron salınımına etkisi şematize edilmiştir (Beever ve ark., 2001).]

Anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye bu dönüşümünün başlangıçta esas olarak akciğerlerde meydana geldiğine inanılmasına rağmen, o zamandan beri sürecin pratik olarak tüm dokularda meydana geldiği tespit edilmiştir (Atlas 2007). Azaltılmış tuz alımına yanıt olarak RAAS, adrenal bezlerden aldosteron salınımını tetikleyerek, su tutma ile birlikte tuzun yeniden emilimini artırarak kan basıncında daha fazla artışa neden olur (Simões ve ark., 2012).

Bu koşullar altında, HT'li hastaların her zaman dolaşımda yüksek renin ve anjiyotensin II seviyelerine sahip olması beklenir, ancak çalışmalar plazma renin aktivitesinin hastaların %15'inde arttığını, %60'ında normal olduğunu ve yaklaşık %25'inde de azaldığını göstermiştir (Mulatero ve ark., 2007).

2.7.3. Endotel İşlev Bozukluğu

Endotel işlev bozukluğunun hipertansiyonun bir nedeni mi yoksa bir etkisi mi olduğu tartışmalı olsa da, endotel işlev bozukluğunun hipertansiyonla ilişkilendiren önemli kanıtlar vardır (Panza ve ark., 1990, 1993). Özellikle, endotel işlev bozukluğunun derecesi ile hipertansiyonun şiddeti arasında pozitif bir ilişki olduğuna dair kanıtlar vardır (Taddei 2001). HT'de görülen endotel işlev bozukluğunun altında yatan ana mekanizma, bu hastalarda artmış oksidatif stresin bir sonucu olan NO mevcudiyetindeki azalmadır. Buna göre, etkili antihipertansif terapi bozulmuş nitrik oksit üretimini düzeltse de, endotelyuma bağlı vazorelaksasyon, HT olur olmaz geri döndürülemez bir seyir göstermektedir (Cardilo ve ark., 1998).

Endotel türevi nitrik oksit sentazın (eNOS) inhibisyonu insanlarda hipertansiyona neden olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra, endotel işlev bozukluğu da HT'nin başlamasında potansiyel bir etiyolojik faktör olarak gösterilmektedir (Sander ve ark., 1999). Öte yandan, Ateroskleroz Multi-etnik Çalışması (MESA), bozulmuş akış aracılı dilatasyonun (FMD), hipertansiyonun gelecekteki gelişiminin anlamlı bağımsız bir prediktörü olmadığını göstermiştir (Shimbo ve ark., 2010). Juonala ve arkadaşları (2006) ergenlik döneminde yüksek kan basıncı ile yetişkinlikte endotel işlev bozukluğu arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. NO'ya ek olarak, araziidonik asit metabolitleri, reaktif oksijen türleri (ROS), vazoaaktif peptidler ve endotel kaynaklı mikropartiküller gibi diğer damar gevşetici faktörler vasküler tonusun korunmasında önemli rol oynarlar (Delacroix ve ark., 2014). Ortaya çıkan veriler, bu faktörlerin aşırı vasküler oksidatif strese ve vasküler inflamasyona katkıda bulunduğunu ve bunun da endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğunu göstermektedir (Widlansky ve ark., 2003; Coca-Robinot ve ark., 2005).

Endotel fonksiyonunun hipertansiyonla ilişki düzeyleri önceleri koroner arterlerde asetilkolin veya diğer farmakolojik moleküller kullanılarak invaziv olarak ölçülürdü. Ancak günümüzde venöz pletismografi, dijital nabız tonometresi, lazer Doppler akışmetre ve en yaygın yüksek çözünürlüklü ultrason yeni mevcut metodolojiler arasında yer alır (Deanfield ve ark., 2005). Bu yöntemler sadece endotel işlev bozukluğunun erken tanımlanmasını mümkün kılmakla kalmamış ve aynı zamanda HT ve diğer kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda tedavinin etkinliğini belirleme ve prognozu değerlendirmede FMD ufkunu genişletmiştir (Delacroix ve ark., 2014).

2.7.4. Vazoaktif Maddeler

Güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin, vasküler tonusun korunmasında rol oynayan başlıca maddelerden biridir (Delacroix ve ark., 2014). Hickey ve arkadaşları tarafından 1985 yılında tanımlanan endotelin endotel hücreleri tarafından salgılanır ve etkilerini vasküler düz kas hücreleri üzerinde parakrin veya otokrin bir şekilde gösterir ve NO'nun gevşetici aktivitesine karşı koyar. Çalışmalar, hem hayvanlarda hem de insanlarda endotelin-1 (ET-1) infüzyonunun artmış kan basıncı ile sonuçlandığını (Vierhapper 1990) ve antagonistler kullanarak sistemi bloke etmenin fenomeni tersine çevirdiğini göstermiştir (Krum ve ark., 1998).

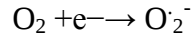
Bununla birlikte, temel hipertansiyonu olan hastalarda plazma ET-1 seviyeleri normaldir (Levin 1995), bu da bu sistemin aktivitesinin tüm HT tiplerinde değil, tuza duyarlı HT ve renal HT gibi spesifik hastalık durumlarında rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Delacroix ve ark., 2014).

Otokrin ve parakrin fonksiyonuna sahip vazodilatör bir peptid olan bradikinin, doğrudan damar genişletici etkilerinden ayrı olarak, prostaglandinler gibi diğer vazoaktif maddelerin salınımını uyardığından HT ile uzun süredir dolaylı bir ilişkiye sahiptir (McGiff ve ark., 1975). Kinin-kallikrein sisteminden gelen bu peptidin, hem NO hem de prostaglandin salınımının aracılık ettiği artmış renal kan akışı yoluyla elde edilen artmış natriürez ve diürezin yanı sıra vazodilatasyon yoluyla kan basınçlarını azalttığı gösterilmiştir (Linz ve ark., 1995).

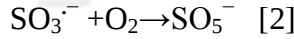
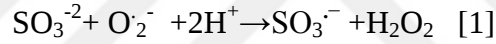
Ateriyal natriüretik peptid (ANP), kardiyorenal fonksiyonları olan yapısal ve fonksiyonel olarak ilişkili peptid hormonları ailesine aittir (Brenner ve ark., 1990). ANP, işlevlerine, hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) aracılı süreçleri daha da aktive eden, zara bağlı guanilat siklaz bağlı reseptör (NPR-A) aracılığıyla etki eder (Brenner ve ark., 1990). Hemodinamik aşırı yüklenmeden kaynaklanan atrial distansiyona yanıt olarak atriyumdan salınan ANP, natriürez ve diürece neden olur ve bu da, plazma renin ve aldosteronda eşzamanlı düşüşler ile kan basıncında orta düzeyde düşüşlere neden olur (Garcia ve ark., 1985). Böylece, natriüretik peptid sistemi periferik vasküler direnci azaltarak SSS ve RAAS sisteminin kan basınçlarını sürdürmedeki aktivitesini dengeler (Delacroix ve ark., 2014).

2.8. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

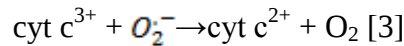
Dış yörüngelerinde eşlenmemiş tek elektron bulunan reaktif ve kısa ömürlü maddeler serbest radikal olarak tanımlanır (Zhang ve ark., 2016). Oksijen radikalleri olan hidroksil (OH.) ve süperoksit anyon radikalleri $O_2^{\cdot-}$ suyun radiolizisinden oluşur (Daniels ve ark., 1953).



1950'ler de yapılan çalışmalara göre biyolojik sistemlerde oksijen radikallerinin oluşumu endojen indirgeyicilerden elektron transferiyle oksijenin monovalent indirgenmesiyle başlayan hücre redoks metabolizmasıyla ilişkilidir (Zhang ve ark., 2016). Daha sonraki çalışmalarda $O_2^{\cdot-}$ 'in ksantin oksidaz (XO) aracılı sülfat (SO_3^{2-}) oksidasyonu ile güçlü bir radikal olan peroksimonosülfat radikali ($SO_3^{\cdot-}$) oluşturduğu bulunmuştur (Fridovich ve Handler, 1958).



Birkaç yıl sonra XO'nun $O_2^{\cdot-}$ bağımlı ferrik sitokrom c ($cyt\ c^{3+}$) yi indirgeyebildiği gösterilmiştir (Fridovich 1972).



Eşitlik 2 ve 3 de görüldüğü gibi $O_2^{\cdot-}$ bir elektron hem indirgeyebilir hem de yükseltgeyebilir (Zhang ve ark., 2016).

Biyolojik sistemlerde çok çeşitli serbest radikaller vardır ama bunlar oksijenden köken alırlar bu yüzden de reaktif oksijen türleri (ROS) olarak adlandırılmaktadırlar (Valko ve ark., 2007). Oksijen elektron yapısından dolayı serbest radikal oluşumundan sorumludur (Pham-Huy ve ark., 2008). Vücutta farklı reaksiyonlarla pek çok ROS üretilir (Alipoor ve ark., 2019). Oksidatif stres ROS üretimiyle biyolojik sistemlerin bunu nötralize veya inhibe edebilme yeteneği arasındaki dengesizliği yansıtır (Alipoor ve ark., 2019). Peroksinitrit, süperoksit, hidrojen peroksit ve nitrik oksit vasküler fizyoloji ve patolojide

rol oynayan reaktif oksijen türleri ve radikalleridir (Alipoor ve ark., 2019). ROS, aerobik metabolizmanın yan ürünleridir (Schieber ve Chandel, 2014). ROS, süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikallerini ($\cdot OH$) içerir; bunların tümü, farklı biyolojik hedeflere reaktivite kazandıran doğal kimyasal özelliklere sahiptir (Schieber ve Chandel, 2014). Neredeyse tüm vasküler hücre tipleri $O_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2 üretir (Alipoor ve ark., 2019). Hatta mitokondriyal ROS kaynaklarının yanında, $O_2^{\cdot-}$ veya H_2O_2 çeşitli enzimler tarafından da üretilir (Alipoor ve ark., 2019). Reaktif türler XO, eşlenmemiş nitrik oksit sentaz (uNOS) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz (NOX) tarafından enzimatik olarak üretimde rol oynayan enzimlerden yaygın olanlarıdır (Marrocco ve ark., 2017). Şekil 2.3'de serbest radikal ve reaktif oksijen türlerinin sınıflandırılmasını görebilirsiniz (Czerska ve ark., 2015).

Serbest Radikaller	Reaktif Oksijen Türleri
• Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) • Hidroksil radikali ($\cdot HO$) • Singlet oksijen (O_2) • Hidroperoksil radikali ($HOO\cdot$) • Peroksil radikali ($ROO\cdot$) • Alkoksil radikali ($RO\cdot$) • Nitrik oksit ($NO\cdot$)	• Hidrojen peroksit (H_2O_2) • Lipit hidroperoksit (LOOH) • Hipoklorit iyon (ClO^-) • Nitrit (NO_2^-) • Tiyo (RSH) • Peroksinitrit ($ONOO^-$)

Şekil 2.3: Yaygın serbest radikal ve reaktif oksijen türlerinin sınıflandırılması (Czerska ve ark (2015) ve Sies ve ark (2017) kullanılarak yeniden oluşturulmuştur).

$O_2^{\cdot-}$ süperoksit dismutaz enzimi tarafından hızla H_2O_2 ve O_2 'ye dönüştürülür ve bu daha sonra katalaz veya glutatyon peroksidaz ile H_2O 'ya dönüştürülür. $O_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2 'nin vasküler fonksiyon üzerindeki etkileri, üretim hızlarına kritik düzeyde bağlıdır (Deshpande ve ark., 2002).

Hücre içinde küçük miktarlarda oluştuklarında, ikincil hücre içi haberciler ve vasküler düz kas hücrelerinin (VSMC'ler) ve fibroblastların büyümesiyle sonuçlanan yollar olarak hareket edebilirler (Alipoor ve ark., 2019). Yüksek ROS konsantrasyonları, lipidlere, proteinlere ve DNA'ya zarar vererek çeşitli patolojilere yol açtığı düşünülmektedir (Cross ve ark., 1987). Bu durum endotel hücrelerinde ve düz kas

hücrelerinde kanıtlanmış olan DNA hasarına, önemli toksisiteye ve hatta apoptoza neden olabilir (Alipoor ve ark., 2019).

2.8.2. Süperoksit Anyon Radikali (O_2^-)

Oksijen molekülünün dış yörüngesindeki orbitallerinde eşlenmemiş iki elektron bulunur (Valko ve ark., 2007). Böylelikle elektron eklenmesiyle indirgenen oksijenden süperoksit anyonu ve singlet oksijen radikalleri kolayca oluşur (Pham-Huy ve ark., 2008). Oksijen kaynaklı radikaller ayrıca enzimle katalize edilen reaksiyonların kademeli olarak integral metabolitleri olarak üretilir. İyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmanın biyolojik sistemler içinde oksijen radikali oluşumunu radyoliz (radyasyon ve su etkileşimi) yoluyla teşvik ettiği iyi bilinmektedir. (Vile ve Tyrrell, 1995). Hücrelerdeki hipoksi ve/veya hiperoksi durumunda da çok sayıda oksijen türevi radikal ürettiği kaydedilmiştir (Ighodaro ve Akinloye, 2018).

Hücre içinde, O_2^- süperoksit dismutazlar 1 ve 2 (SOD1 ve SOD2) tarafından hızla H_2O_2 'ye dönüştürülür (Marrocco ve ark., 2017). SOD1 esas olarak sitozol ve mitokondriyal zarlar arası boşlukta bulunurken, SOD2 mitokondriyal matrikse yerleşir. SOD'ler, demir-kükürt kümeleri içeren proteinlere zarar verebilen ve inaktive edebilen süperoksit birikimini önler (Fridovich 1997).

Hücre içi O_2^- esas olarak enzimatik olarak NADPH'nin NOX enzimleri ya da XO'lar tarafından oksidasyon veya mitokondride aerobik solunumdan elektron sızıntısı ile üretilir (Schieber ve Chandel, 2014). Ayrıca endojen ve eksojen kaynaklar aracılığıyla sürekli oluşturulmuş süperoksit anyonu çeşitli zincir reaksiyonlarıyla çeşitli reaktif türlerin oluşumuna neden olur (Ighodaro ve Akinloye, 2018).

2.8.2.1. NADPH Oksidaz

NADPH oksidaz (NOX) protein ailesi biyolojik membranlara elektron transfer ederek ROS oluşumuna neden olur (Bedard ve Krause, 2007). NOX ailesi 7 izoforma sahiptir. NOX1, NOX2, NOX4 ve NOX5 vasküler dokularda ekprese edilir ve kardiyovasküler sistemde ana ROS kaynağıdır (Brandes ve Schröder, 2008). Ama çoğu vazoaktif hormonlar, ET-1, büyüme faktörleri ve kardiyovasküler risk faktörleri (oksitlenmiş

lipitler, yüksek kan basıncı ve sigara kullanımı gibi) tarafından regüle edilir (Briones ve Touyz, 2010).

Moleküler oksijen elektron donörü olan NADPH tarafından indirgenir ve böylece süperoksit oluşur. NOX damar sisteminde ana süperoksit kaynağıdır (Touyz 2014). Böbrek ve damar sistemi NOX'dan türemiş ROS kaynakları bakımından zengindir (Feairheller ve ark., 2009). Bu ROS renal disfonksiyon ve damar sistemine zarar vermekte ve çeşitli patolojiler oluşturmaktadır. Damar sisteminde NOX aktivasyonu hipertansiyon ile sıkı bir ilişki içindedir (Zou ve Cohen, 2004). NOX hipertansiyonda çeşitli humoral ve mekanik sinyallerle upregüle edilir. AT-II NOX aktivasyonunda en yaygın uyarıcıdır. Fakat ET-1 ve ürotensin II de ROS artışıyla sonuçlanan NADPH oksidaz aktivasyonuna katılabilir (Rodrigo ve ark., 2011).

2.8.2.2. Ksantin Oksidaz (XO)

XO vasküler endotelyumda diğer önemli bir ROS kaynağıdır. Pürin metabolizmasının son iki aşamasındaki hipoksantin-ksantin-ürik asit dönüşümlerini katalize eder. Bu işlem sırasında oksijen, süperoksite indirgenir. Bu enzimin hipertansiyonda rol oynadığını gösteren kanıtlar mevcuttur. Spontan olarak oluşmuş hipertansif sıçanlar, artmış arteriyolar tonus ile ilişkili olarak, yüksek seviyelerde endotelial XO ve artmış ROS üretimi gösterdi. Vasküler sistem üzerindeki etkilere ek olarak, XO hipertansiyonda hedef organ hasarına da neden olabilir (Viel ve ark., 2008). XO esas olarak endotelde ifade edilir ve AT-II tarafından aktive edilebilir (Landmesser ve ark., 2007). XO inhibisyonunun kan basıncının kendisi üzerindeki etkileri ile ilgili olarak, çoğu deneysel çalışma hipertansif hayvan modellerinde kan basıncında bir düşüş tanımlarken diğerleri için hiçbir etki bulamamıştır (Laakso ve ark., 1998).

2.8.3. Hidroksil radikalleri (HO[•])

Hidroksil radikalleri lipidleri, proteinleri ve DNA'yı ayırım gözetmeksizin okside eden, hasara veya genomik kararsızlığa neden olan son derece reaktif radikaldır (Dizdaroglu ve Jaruga, 2012). Tipik olarak, hidroksil radikalleri, demirli iyonların varlığında H₂O₂'den üretilir (örn. Fenton reaksiyonu) (Schieber ve Chandel, 2014). Peroksit değişimlerinin normalden yüksek olduğu, hücre içi oksitlenmiş glutatyonun (GSSG) indirgenmiş glutatyon (GSH) oranındaki (GSSG/GSH) veya NADPH'nin oksitlenmiş

NADP'a oranındaki önemli değişikliklerden anlaşılabilmektedir (Morgan ve ark., 2011).

$\cdot\text{OH}$, hücrelerde en tehlikeli serbest radikal ve serbest radikal aracılı toksisitede temel suçlanan moleküldür (Schieber ve Chandel, 2014). Hem O_2^- hem de $\cdot\text{OH}$ radikalleri lipid radikali oluşumunu tetikleyerek lipid membranları üzerinde etkilidirler (Ighodaro ve Akinloye, 2018). Bu radikaller, oksidatif stresin en yıkıcı etkisi olan membran lipid peroksidasyonunu başlatmak için lipid membranlara saldırır (Ighodaro ve Akinloye, 2018) (Şekil 2.5). Membranın peroksidasyonu, değişen membran geçirgenliği (Cheeseman, 1993), membran reseptörlerinin işlevsizliği (Farooqui ve Horrocks, 1998) membrana bağlı enzimlerin aktivitesinin azalması (Wills 1971) ve membran akışkanlığını azaltan membran sertliğinin artması (Byung ve ark., 1992) ile karakterize edilen hücrenin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünde büyük bir değişime neden olur. Serbest radikallerin doğrudan membran proteinlerine saldırması; lipid-lipid, lipid-protein ve protein-protein çapraz bağlanmalarını indükler (Sultana ve ark., 2006).

2.8.4. Nitrik Oksit Radikalleri (NO)

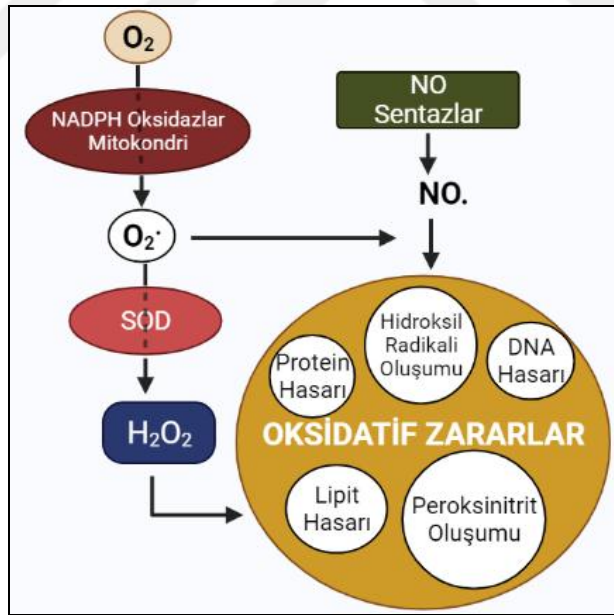
NO radikali doğası fizyolojik olarak ilk başlarda çok önemsenmemiştir. Daha sonra 1980'lerde, NO , redoks fizyoloji ve biyokimyanın birleşimiyle NO ve O_2^- birbiriyle reaksiyona girebildiğine dair veriler sağlanmışır (Blough ve Zafiriou, 1985). Küçük, nötr ve hidrofobik bir molekül olan nitrik oksit, hücre zarlarından geçebilir ve vasküler duvarda parakrin işlevlerini uygulamak için hücre bölmelerinden de geçebilmektedir. NO 'nun dokular arasında difüzyonu oksihemoglobin ile hızlıca reaksiyona girmesi nedeniyle sınırlıdır ve bu nedenle NO 'nun etkileri esas olarak bir doku içinde lokalizedir; tahmini biyolojik yarı ömür ve difüzyon mesafeleri sırasıyla 1-10 sn ve 50-1.000 μm arasındadır (Marletta 1994). NO 'nun vasküler sistemdeki temel biyolojik etkilerinin karakterize edilmesinden kısa bir süre sonra, kanıtlar, NO 'ın diğer doku ve organlarda fizyolojik bir aracı olabileceğini ve nörotransmisyon ve hücrel immün yanıtlarda rolü olabileceğini göstermiştir. NO 'nun çoğu biyolojik oluşumu, endotel NOS (eNOS), indüklenebilir NOS (iNOS) ve nöronal NOS (nNOS) şeklinde üç izoformu olan nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından katalizlenen enzimatik reaksiyonla sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir (Ignarro 1987).

NO genellikle vasküler endotelde endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) tarafından üretilir, ancak indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), iltihaplanma koşulları altında makrofajlarda ve düz kas hücrelerinde eksprese edilir (Alipour ve ark., 2019).

2.8.5. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

H_2O_2 , mitokondri ve NADPH oksidazlar tarafından üretilen süperoksitten üretilir (Davies 2016). Yüksüz bir molekül olan hidrojen peroksit birkaç istisna dışında nispeten yavaş şekilde reaksiyona girer (Marinho ve ark., 2014). Bu yavaş tepkime nedeniyle H_2O_2 belirli uzaklıktaki daha reaktif hedefe ulaşmak için olduğu alandan uzağa diffüze olabilirken $HO^\bullet$ gibi yüksek reaktif oksidanlar bunu yapamaz (Winterbourn 2013). H_2O_2 'nin temel redoks sinyalindeki bileşenleri Şekil 2.4'de şematize edilmiştir (Winterbourn 2013).

Demir ve bakır gibi geçiş metalleri varlığında H_2O_2 fenton reaksiyonu aracılığıyla oldukça reaktif olan $HO^\bullet$ oluşabilir (Marrocco ve ark., 2017).



Şekil 2.4: Hidrojen peroksit ve NO radikalinin oksidatif hasarları (Sies ve arkadaşlarından (2017) uyarlanmıştır.)

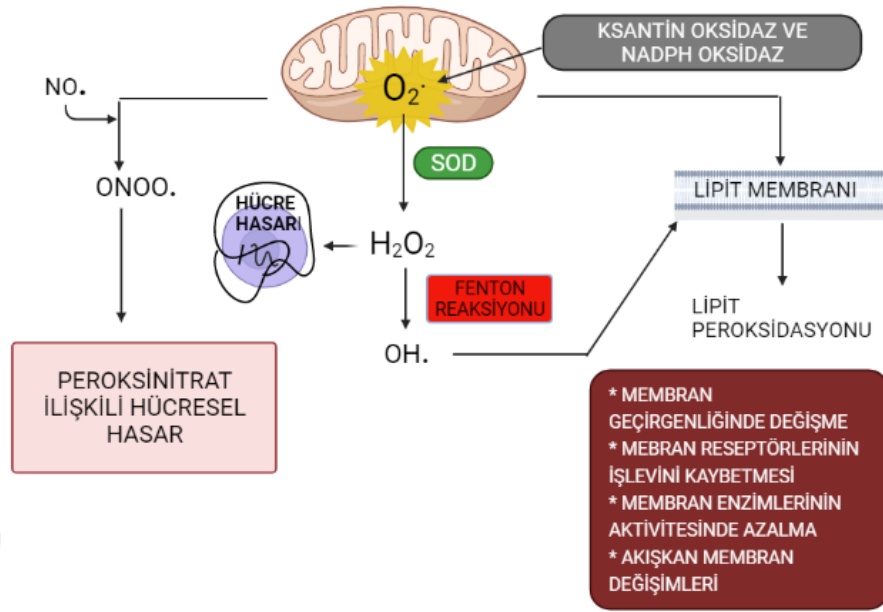
Sağlam organdaki H_2O_2 üretim oranları, gram başına dakikada 50 nmol H_2O_2 düzeyindedir, perfüze karaciğerde noninvaziv olarak test edilir ve bu, kararlı durumda toplam oksijen alımının yaklaşık %2'si kadardır (Oshino ve ark., 1973)

Düşük konsantrasyonlardaki H_2O_2 hücre ölümü, karbohidrat metabolizması ve platelet

aktivasyonu gibi bazı fizyolojik prosesleri düzenler fakat yüksek konsantrasyonlardaki miktarları hücrelere oldukça zararlıdır (Ighodaro ve Akinloye, 2018). H_2O_2 , redoks biyolojisini başlatmak için proteinler üzerindeki sistein kalıntılarını oksitleyebilir (Schieber ve Chandel, 2014). Alternatif olarak H_2O_2 , peroksiredoksinler (PRx), glutatyon peroksidaz (G-Px) ve katalaz (CAT) gibi hücrel antioksidan proteinler tarafından H_2O 'ya dönüştürülebilir (Schieber ve Chandel, 2014). H_2O_2 seviyeleri kontrolsüz bir şekilde arttığında, hücrel makromoleküllere geri dönüşü olmayan bir şekilde zarar verir (Schieber ve Chandel, 2014). Ayrıca H_2O_2 , Fe^{+2} varlığında zararlı $HO\cdot$ 'ya Fenton reaksiyonu aracılığıyla dönüştürülür (Dringen ve ark., 2005). Bu reaksiyon katalaz aracılığıyla, peroksiti su ve moleküler oksijene peroksizomlarda parçalar (Dringen ve ark., 2005). Fakat katalaz mitokondride bulunmaz bu yüzden H_2O_2 'in su ve lipid peroksitlere indirgenmesi G-Px tarafından gerçekleştirilir (Dringen ve ark., 2005).

2.8.6. Peroksinitrit ($ONOO^-$)

Peroksinitrit ($ONOO^-$) arginin ve NADPH oksidaz varlığında süperoksit ile NO 'nun tepkimeye girmesiyle oluşan güçlü bir oksidandır (Şekil 2.5). Peroksinitrit lipid peroksidasyonuna, protein oksidasyonuna, protein nitrasyonuna ve enzim inaktivasyonuna neden olan zararlı bir oksidandır. Dahası peroksinitrit karbon dioksitle, nitrojen dioksit radikali ($NO_2\cdot$) ve karbonat radikali oluşumu için kolayca parçalanan, nitrozoperoksikarbonat ($ONOOOCO_2^-$) oluşturmak için reaksiyona girer. Bu iki radikalın peroksinitrit ilişkili hücrel zararın ana nedeni olduğu düşünülmektedir (Szabó ve ark., 2007).



Şekil 2.5: Peroksinitrit oluşumu ve mitokondride aşırı süperoksit radikali oluşumunun sonuçları (Ighodaro ve Akinloye (2018) kullanılarak yeniden oluşturulmuştur.)

2.8.7. Glutasyon

Redükte glutasyon (GSH) glisin, sistein ve glutamattan karaciğerde sentezlenen tiyol içeren bir tripeptittir. GSH ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, hidroperoksitlerin indirgenmesi ve serbest radikalleri etkisizleştirme gibi koruyucu metabolik fonksiyonlarda önemli bir rol oynar. GSH bağımlı antioksidan sistem GSH ve bir dizi fonksiyonel enzimlerden oluşmaktadır. Bu enzimler glutasyon S-transferaz (GSH-ST), glutasyon peroksidaz (G-Px) ve glutasyon reduktazdır (GSH-Rd). GSH-ST peroksitleri indirgemek için reaksiyonları katalizler (Wu ve ark., 2004). G-Px hem hidroperoksitleri hemde H_2O_2 'yi indirger fakat GSH'ı yükseltir. GSH-Rd okside glutasyonu (GSSH) GSH'a indirger (Wu ve ark., 2004). Glutasyon reduktaz $NADPH + GSSG + H^+ \rightarrow NADP^+ + 2GSH$ tepkimesini katalizler. Glutasyon peroksidaz ise $2GSH + H_2O_2 \rightarrow GSSG + 2H_2O$ reaksiyonunu katalizler (Rybka ve ark., 2011).

GSH, H_2O_2 ve organik hidroperoksiti (ROOR) azaltmak için hücrel glutasyon peroksidaz (G-Px) tarafından bir kofaktör olarak kullanılır (Heverly-Coulson ve Boyd, 2010). Glutasyon S-transferaz (GSH-ST), ksenobiyotik faz 2 detoksifikasyonun bir parçasıdır ve birçok zararlı maddenin deaktivasyonunu katalize eder ve bu reaksiyonlar için kofaktör olarak indirgenmiş glutasyon (GSH) gerektirir (Dourado ve ark., 2008).

Karaciğer tüm vücudun GSH döngüsünün temel bölgesidir ve sistemik dolaşıma %90'dan fazla GSH salınımını sağlar (Wu ve ark., 2004). Karaciğer GSH hemostazisini sağlayan bir organ olduğu için, karaciğer hasarı GSH kullanımını ve üretimini etkileyebilir. Hatta bu durum GSH bağımlı antioksidan mekanizmanın bozulmasına neden olabilir (Abou Ghalia ve Fouad, 2000).

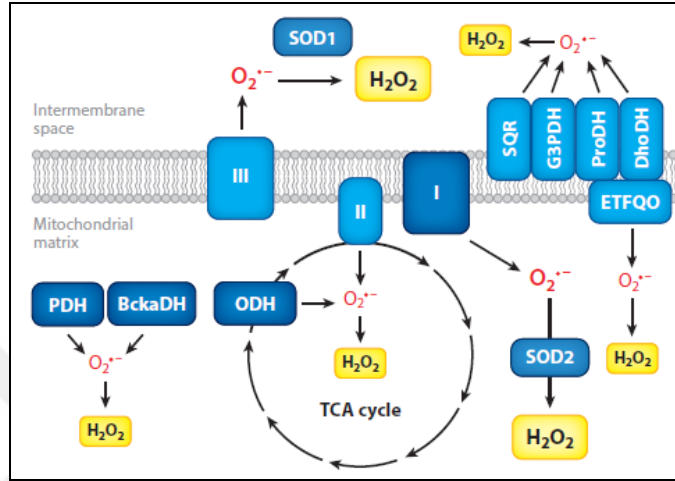
2.9. Serbest Radikal Oluşumunda Mitokondrinin Rolü

Mitokondriyal fonksiyonlar, akut fizyolojik stres, nöroendokrin, metabolik, inflamatuvar ve transkripsiyonel yanıtları modüle eden çok sayıda mekanizmayı içerir (Picard ve ark., 2015). Sağlam hücrelerde H_2O_2 'nin hücresel üretimi 1970'te bulunduğundan kısa bir süre sonra (Sies ve Chance 1970), izole edilmiş mitokondri, H_2O_2 'nin ana kaynağı olarak tanımlandı (Boveris ve ark., 1972). Mitokondri, iki ana kategoride süperoksit ve hidrojen peroksit üretir: Mitokondriyal iç zar kompleksleri I, II ve III (Murphy 2009) ve mitokondriyal matriks ve / veya iç zara bağlı dehidrojenazlar (Goncalves ve ark., 2015).

Mitokondrideki oksidatif fosforilasyon boyunca, elektron akışı moleküler oksijene bir elektron transfer edebilmektedir (Schulz, Gori ve Munzel, 2011). Bu da adenosin trifosfat (ATP) oluşumunda yan ürün olarak O_2^- anyonlarını oluşturur (Schulz ve ark., 2011). Normal şartlarda çoğu O_2^- mitokondriden çıkamaz çünkü süperoksit dismutazın mitokondriyal izoformu olan mangan süperoksit dismutaz tarafından inaktif hale getirilir (Schulz ve ark., 2011). H_2O_2 ise oluşumunda NADPH'nin gerekli olduğu antioksidan enzimler tarafından elimine edilir (Schulz ve ark., 2011). Fakat süperoksit üretimi eşik değerini aştığında artık mitokondri porlarından sitozole geçip daha fazla zarar verecek ya da diğer reaktif oksijen türlerini oluşturabilecektir (Schulz ve ark., 2011).

Mitokondriyal enerji üretim yolu (MEPP), önemli bir oksijen radikal kaynağıdır (Marrocco ve ark., 2017). Bu radikaller, hücre içinde bulunan elektron transport zinciri boyunca oksijenin indirgenmesiyle oluşur (Fantone ve Ward, 1982). Özellikle nötrofiller konakçı organizmanın savunmasında veya korunmasında istilacı patojenleri yok etme çabası olarak, NOX aktivitesi $O_2 + e^- \rightarrow O_2^-$ yoluyla bol miktarda oksijen radikalleri üretir (Fantone ve Ward, 1982). Şekil 2.6'da gösterildiği gibi, daha düzinelerce mitokondriyal O_2^- / H_2O_2 kaynağı tanımlanmıştır (Ide ve ark 2000).

Mitokondride Krebs döngüsü elektron transport zincirine (ETC) ATP üretimi için elektron veren NADH oluşturur (Nickel ve ark., 2014). Ama krebs döngüsü ayrıca antioksidatif enzimleri yeniden oluşturan NADPH substratlarını da üretir (Nickel ve ark., 2014).



Şekil 2.6: Mitokondriyel hidrojen peroksit ve süperoksit anyon radikali kaynakları
Mitokondriyel iç membran komplekslerinden I, II, III ayrıca flavin bağımlı enzimler, membrana bağlı veya matrikste koyu mavi kutucuklarla gösterilmiş moleküller NADPH bağımlı enzimlerle süperoksit üretir. Turkuaz mavi olan moleküller ise aynı işlemi kinon bağımlı enzimler aracılığıyla yapar. Üretilen süperoksit radikalleri hızlıca H_2O_2 'ye SOD1 tarafından membran içinde SOD2 tarafından ise mitokondri matriksinde dönüştürülür. BckADH, dallı zincirli ketoasit dehidrojenaz; DhoDH, dihidroorotat dehidrojenaz; ETFQO, elektron transfer flavoprotein oksidoredüktaz; G3PDH, gliserol-3-fosfat dehidrojenaz; ODH, 2-oksooglutarat dehidrojenaz; PDH, piruvat dehidrojenaz; ProDH, prolin dehidrojenaz; SOD1, süperoksit dismutaz-1; SQR, süksinat: kinon redüktaz; TCA döngüsü, trikarboksilik asit döngüsü. (Sies ve ark., 2017)

2.10. Oksidatif Stresin Protein, Karbohidrat ve Lipidler Üzerine Etkileri

Serbest radikaller ya da peroksit üretimiyle oksidasyon redüksiyon mekanizmasında herhangi bir bozulma toksik etkilerle sonuçlanır (Alipoor ve ark., 2019). Bunlar protein, lipid, karbohidrat ve DNA'yı içeren tüm intraselüler komponentlere ve yapılara zarar verir (Czerska ve ark., 2015).

2.10.1. Oksidatif Stresin Proteinler Üzerine Etkileri

Normal ya da oksidatif stres şartlarında oluşturulan ROS ve reaktif azot türleri (RAS) için proteinler geniş bir hedef kitlesidir (Şekil 2.7). Çeşitli sülfür içeren yan gruplu, aromatik ve alifatik gruplu, tirozin ve sistein rezidüleri gibi aminoasit rezidüleri oksidatif değişime uğrayabilir (Davies 2016). Oksidasyon polipeptid zincirlerinin ayrılmasına ve çapraz bağlı protein agregatlarına neden olur (Ott ve Grune, 2014). Oksidasyonun proteinler üzerinde oluşturduğu değişimler düzeltilmezse ya da tamir

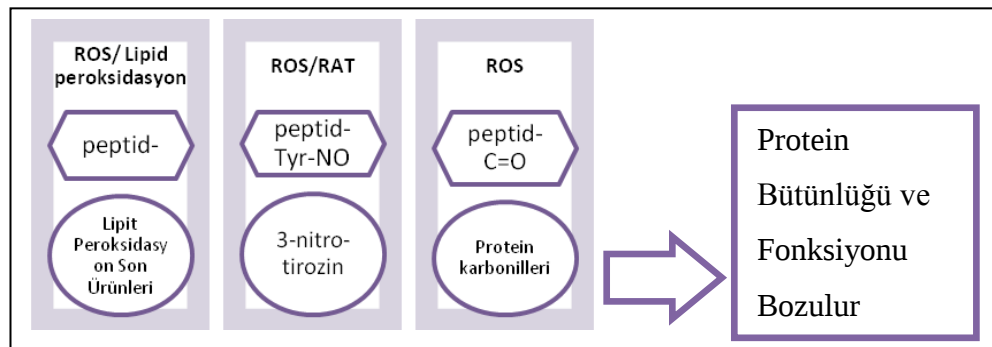
edilmezse, bu durum proteinin üç boyutlu yapısını doğal olarak da fonksiyonunu etkileyecektir. Hatta değişen bu protein yapısı toksik bile olabilir (Hohn ve ark., 2014).

Redoks sinyalizasyonunun anlaşılan bir mekanizması, proteinler içindeki sistein kalıntılarının H_2O_2 aracılı oksidasyonunu içerir (Rhee 2006). Sistein kalıntıları, fizyolojik pH'ta bir tiyolat anyonu ($Cys-S^-$) olarak bulunur ve protonlanmış sistein tiyol ($Cys-SH$) ile karşılaştırıldığında oksidasyona daha duyarlıdır (Finkel 2012).

Redoks sinyali sırasında H_2O_2 , tiyolat anyonunu sülfenik forma ($Cys-SOH$) oksitleyerek, protein yapısı ve işlevini değiştiren allosterik değişikliklere neden olur (Winterbourn ve Hampton, 2008). Sülfenik form, protein fonksiyonunu orijinal durumuna döndürmek için disülfür redüktazlar tiyoredoksin (Trx) ve glutaredoksin (Grx) tarafından tiyolat anyonlarına indirgenebilir (Winterbourn ve Hampton, 2008).

Bu nedenle, proteinler içindeki sistein kalıntılarının birinci derece oksidasyonu, tersine çevrilebilir bir sinyal iletim mekanizması olarak hizmet eder (Brand 2010). Canlı hücrelerde tiyolat oksidasyonunun nanomolar H_2O_2 aralığında meydana geldiği tahmin edilirken, daha yüksek H_2O_2 seviyeleri tiyolat anyonlarını sülfenik (SO_2H) veya sülfonik (SO_3H) türlere oksitlemektedir (Brand 2010). Sülfenik modifikasyonların aksine, sülfenik ve sülfonik modifikasyonlar geri döndürülemez olabilir ve kalıcı protein hasarına (yani oksidatif stres) neden olabilir. Bu nedenle hücreler, hücre içi H_2O_2 oluşumunu önlemeye yarayan profesyonel enzimlere sahiptir (Lambeth 2004).

Protein oksidasyonu kan ve idrar örneklerinde belirlenebilir ancak spesifik doku veya hücre örneklerinden daha kesin bilgiler elde edilebilir (Marrocco ve ark., 2017).



Şekil 2.7: Proteinlerin oksidatif stresle oluşan son ürünleri (Marrocco ve arkadaşları (2017)'den uyarlanmıştır. ROS: Reaktif oksijen türleri, RAT: Reaktif azot türleri).

2.10.2. Oksidatif Stresin Lipitler Üzerine Etkileri

Serbest radikal aracılı oksidasyon ROS tarafından indüklenen katalitik zincir reaksiyonunu içerir. Esas olarak HO[•] ve ROO[•] doymamış bağlarda bir hidrojen atomu vererek, bir lipid peroksil radikali üreten oksijenle daha fazla reaksiyona girebilen bir karbon radikali oluşturur. Zincirleme reaksiyon, lipid peroksil radikali ve lipid hidroperoksitlerin oluşumu ile ilerler. Geçiş metallerinin varlığında, lipid hidroperoksit, çeşitli farklı aldehitler, alkanlar ve alkenler dahil olmak üzere kısa zincirli oksidasyon ürünleri üretir. Böylece zincir oksidasyon reaksiyonu devam ederek, lipid alkoksil ve ROO[•] ve HO[•] oluşturabilir (Sousa ve ark., 2017). Oksidatif stresin lipitler üzerine etkisini anlamak için lipit hidroperoksitler, lipit hidroksitler ve epoksitler (kolesterol oksidasyon ürünleri içeren), malondialdehit (MDA) ve diğer aldehit ve ketonlar gibi temel sınıfları araştırılmıştır (Niki 2014). Malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksi-2-nonenal (HNE), lipid oksidasyonunun en çok araştırılan son ürününü temsil ederler (Patrignani ve Tacconelli, 2005).

2.10.3. Oksidatif Stresin Karbohidratlar Üzerine Etkileri

Karbohidratlarla oksidatif stres arasındaki ilişki çok çeşitlidir. Serbest karbohidratlar reaktif karbonil oksidanlarını oluşturur (Czerska ve ark., 2015). Nükleik asitlerin şeker bağlarına oksidatif zararı zincir kırılmaları şeklinde olur (Sies ve ark., 2017). Maillard reaksiyonunun ilk aşaması olan nonenzimik glikosilasyon, yaşla birlikte dokuda biriken glikoksidasyon ürünleri üretir ve sonraki kanıtlar, ileri glikasyon son ürünleri (AGE) ve reseptörlerinin (RAGE) etkileşiminin oksidatif stres meydana getirdiğini gösterir (Gliko-oksidatif stres) (Sies ve ark., 2017). O-bağlı N-asetilglukozamin (O-GlcNAc), strese yanıt vermek için hücreler tarafından kullanılan bir posttranslasyonel protein modifikasyonudur (Zachara ve Hart, 2006).

2.11. Oksidatif Stres İlişkili Belirteçler

Serbest radikaller birkaç saniyelik kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Bu kadar kısa yarılanma ömrü in vivo ölçümlerde zorluklar meydana getirmektedir. Ama hidrojen peroksit ve lipit peroksidazlar gibi oksiradikal ürünleri uzun yarılanma ömürlü ve karardır. Bu yüzden ölçümleri tekrar tekrar yapılabilir ve takip edilebilir (Czerska ve ark., 2015). Sayısız oksidatif stres biyobelirteci kullanılmıştır (Griffiths ve ark., 2002) ve bu biyobelirteçlerin klinik ilişkisi incelenmiştir (Frijhoff ve ark., 2015).

Temel birkaç biyobelirteç şunlardır: Protein karbonilleri ve tiyoller; okside edilmiş düşük dansiteli lipoprotein ve diğer lipit oksidasyon ürünleri (MDA gibi); DNA/RNA oksidasyon ürünleri (8-okzoguanin gibi); glutatyon ve diğerleri (Frijhoff ve ark., 2015). Bazı biyobelirteçler spesifik ölçüm sağlar. Örneğin comet assay hücrelerde DNA zararını ölçmede kullanılır (Collins 2014). Plazmadaki GSH/GSSG ve sistein-sistein redox çiftinin yüksek düzeyleri kardiyovasküler hastalıklarının ölümle sonuçlanmasıyla ilişkilidir (Patel ve ark., 2016).

2.11.1. Karbonil Grubu

Karbonil grupları oksidatif lizin deaminasyonu ve glutamil yan zinciri olan proteinlerin oksidatif ayrılması gibi çok çeşitli mekanizmalarla oluşturulabilir (Stadtman ve Levine, 2003). Hidroksil radikallerinin prolin, lizin, arginin ve treoninin yan zincirine saldırmasıyla karbonil grupları açığa çıkar (Stadtman ve Levine, 2003). Oksidatif stres hasarına uğramış doku ve proteinlerdeki karbonil düzeylerinin ölçümü yaygın kullanılan bir belirteçdir (Levine ve ark., 1994). Dahası , bu biyobelirtecin nispeten erken oluşumu ve karbonillenmiş proteinlerin stabilitesinden dolayı diğer oksidasyon ürünlerinin ölçümüyle kıyaslandığında bazı avantajları vardır (Levine ve ark., 1994). Protein karbonil düzeyleri yaş ile artar. Ayrıca diyabet, obezite ve nörodejeneratif hastalıklar gibi bazı patolojik olaylarda seviyeleri yüksektir (Gill ve ark., 2006).

ELISA ve HPLC teknikleri klinik değerlendirme için yaygın kullanılan yöntemlerdir çünkü bu yöntemler yüksek veri ve standardizasyona sahiptir (Reznick ve Packer, 1994). Protein karbonil grubu tayini, ELISA ve HPLC'ye dayalı yöntemler, yüksek verim ve standardizasyon nedeniyle klinik değerlendirmelerde en çok kullanılan yöntemlerdir (Buss ve ark., 1997). Protein karbonil gruplarının tespiti genellikle karbonil grubunun 2,4-dinitrofenilhidrazin (DNPH) ile stabil bir dinitrofenil (DNP) hidrazin ürününün oluşumu ile türetilmesini içerir (Levine ve ark., 1994) İkincisi, DNP eklentilerinin doğrudan spektrofotometrik ölçümünün yanı sıra tek boyutlu veya iki boyutlu elektroforetik ayırma, immünohistokimya ve HPLC den sonra ELISA, Western blot gibi anti-DNP antikorlarına dayalı daha spesifik teknikleri içeren çeşitli yöntemlerle tespit edilebilir (Marrocco ve ark., 2017).

2.11.2. Malondialdehid (MDA)

Lipit peroksitler Ohkawa ve arkadaşlarının (1979) metodu tarafından tiyobarbütirik asit reaktif maddeleri (TBARS) ölçümüyle bulunmaktadır. Bu metotta, peroksidasyon işleminde, peroksitler aldehitlerine ayrıştırılır (Ohkawa ve ark., 1979). TBARS ile kolaylıkla ölçülebilen bir pembe renkli MDA belirlenebilir. Bu yöntem bütün organizmadaki peroksidasyon değerlendirilmesinde geniş bir kullanıma sahiptir. Peroksinitritin lipidlerle reaksiyonu peroksidasyon, MDA ve konjuge dien oluşturur (Esterbauer 1996).

Normalde lipoprotein membranlarında bulunan lipit peroksitler lipit peroksidasyonunu daha da indüklediği, elektron transport zincirini inhibe ettiği ve proteinlerdeki sülfidril gruplarını okside ettiği bilinmektedir. Böylece bu yapıların fonksiyonlarını değiştirip hasara uğratmış olur (Ischiropoulos ve ark., 1992). Sonuç olarak molekülün yük profili gibi özelliklerindeki değişim hücre matriks etkileşimleriyle sonuçlanabilmektedir (Slatter ve ark., 2000).

MDA tayini için tiyobarbütirik asit (TBA) testi, lipid peroksidasyonunu değerlendirmek için en sık kullanılan yöntem olmasına rağmen, spesifik olmayan bağlanmalar ve farklı artefaktlara ilgisinden dolayı eleştirilmektedir (Knight ve ark., 1988). Çünkü TBA, karbohidratlar, proteinler, bilirubin ve albümin gibi moleküller çeşitli biyolojik oluşumlarla tepkimeye girebilir. Bu durum ölçümde girişime neden olmaktadır (Knight ve ark., 1988). Ayrıca hemoliz de girişime neden olarak hatalı MDA yüksekliği göstermektedir. Direk TBA ile MDA ölçümü düşük doğruluğa sahipken UV ile kombine edilmiş HPLC veya floresanla düzeylerinin belirlendiği yöntemler daha güvenilirdir (Grotto ve ark., 2007).

2.11.3. Redükte Glutasyon

Eritrositlerdeki GSH/GSSG oranı tiyol indeks olarak adlandırılmaktadır. Bu indeks hücre içi redoks durumunu gösteren bir parametredir. GSH hücreler tarafından üretilen endojen antioksidandır. Hem serbest radikallerini hemde reaktif oksijen türlerini etkisizleştirir. Ayrıca C ve E vitamini gibi eksojen antioksidanların indirgemiş formlarını da muhafaza eder (Scholz ve ark., 1989). İndirgenmiş glutasyon, tüm memeli hücrelerinde, özellikle böbrek hücrelerinde, hepatositlerde ve eritrositlerde yüksek konsantrasyonlarda mevcuttur (Hool ve Corry, 2007). Bu tripeptid, protein tiyol

gruplarını enzimatik olmayan oksidasyondan veya G-Px'in bir ko-substratı olarak korur (Yoshioka ve ark., 2006).

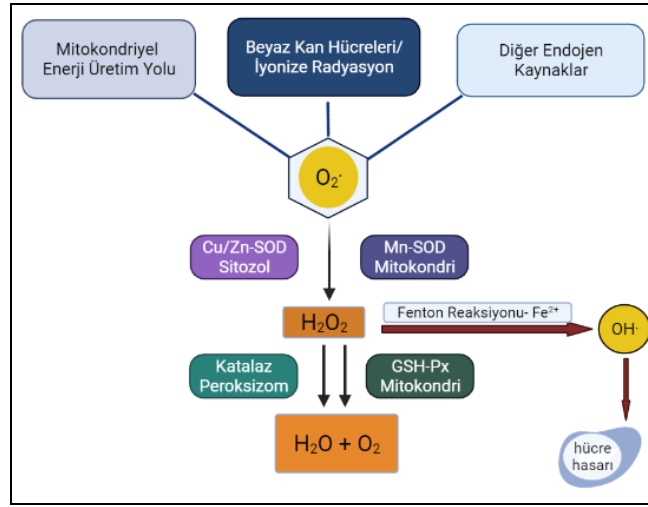
2.12. Antioksidanlar

Kontrol edilemeyen ROS artışını önlemek için hücre içinde çeşitli antioksidan savunma sistemleri vardır. Bu sistemler enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak 2'ye ayrılır. En yaygın enzimatik olmayan moleküller vitamin A, C, E ve glutatyon iken, enzimatik ROS temizleyicileri SOD, CAT ve G-Px olarak sıralanabilir (Gasparetto ve ark., 2005).

Canlı sistemlerde antioksidan savunma sistemini oluşturan antioksidan molekülleri radikal önleyici, radikal temizleyici ve radikal kaynaklı hasar onarımı gibi farklı düzeylerde hareket ederler. Bu savunma hattı temelde ilk antioksidan savunma hattı, ikinci antioksidan savunma hattı, üçüncü antioksidan savunma hattı ve dördüncü antioksidan savunma hattı olarak antioksidanları kategorize edilebilir. (Ighodaro ve Akinloye, 2018).

2.12.1. İlk Antioksidan Savunma Hattı

Hücre içindeki serbest radikallerin oluşumunu önlemek ya da baskılamak için antioksidanları içeren gruptur. Bu moleküller serbest radikal veya diğer radikallerin oluşumunu tetikleyen moleküllerle serbest radikal oluşturma potansiyeline sahip molekülleri nötralize etmede oldukça hızlıdır. SOD, CAT ve G-Px enzimatik ilk savunma antioksidanlarıdır (Andreoli 1991). Bu grup ayrıca metal iyon bağlayan transferin ve seruloplazmin proteinlerini de içerir (Ighodaro ve Akinloye, 2018).



Şekil 2.8: Enzimatik antioksidan mekanizması

İlk antioksidan savunma hattını içeren enzimatik savunma gösterilmiş ayrıca bu enzimlerin yetersizliğinde hücre hasarı meydana gelmektedir. Ighodaro ve Akinloye (2018) kullanılarak biorender.com üzerinde yapılmıştır.

2.12.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD, EC 1.15.1.1)

Süperoksit dismutaz hücre içindeki ilk detoksifikasyon enzimi ve en güçlü antioksidandır. Reaktif oksijen türlerine karşı ilk savunma hattında yer alan endojen antioksidan enzimidir. Bu enzim süperoksit anyonunu H_2O_2 ve moleküler oksijen dönüşümünü katalizler (Gill ve Tuteja, 2010). Böylece süperoksit anyonunun zararlı etkisi azaltılmış olur. SOD bir metaloenzimdir ve enzim aktivitesi için kofaktör olarak metalleri [demir (Fe)], çinko (Zn) bakır (Cu) ve mangan (Mn) gibi kullanır. Bunlardan Mn-SOD ökaryot mitokondrisinde, Cu/Zn-SOD ökaryot sitozolünde ve peroksizomlarında bulunur (Ighodaro ve Akinloye, 2018).

SOD'un çeşitli izoenzimleri farklı genlerde kodlanmıştır (Rosen ve ark., 1993). Cu/Zn-SOD 21. kromozomda SOD1 geni tarafından, Mn-SOD 6. Kromozomda SOD2 geni tarafından ve Cu/Zn-SOD 4. kromozomda SOD3 geni tarafından kodlanmaktadır. SOD3'ün büyük bir kısmının insan dokularında olduğu bulunmuştur (Marklund 1984). SOD3 vasküler ve kardiyovasküler hastalıklara, hipertansiyona, diyabete karşı önemli bir enzimatik antioksidan savunmadır (Ighodaro ve Akinloye, 2018).

Günlük düzenli SOD desteği alınması immün sistemi korumada ve hastalık şansını azaltmada etkili olduğu önerilmiştir. Doğal SOD kaynakları olarak lahana, Brüksel lahanası ve brokoli gibi doğal kaynaklar tüketilmelidir (Lebovitz ve ark., 1996).

2.12.1.2. Katalaz (CAT, EC 1.11.1.6)

Katalaz (CAT) 240 kilo dalton (kDa) dört eş subuniti olan tetramerik bir proteindir. Her polipeptit alt birim 60 kDa ağırlığındadır ve tek ferriprotoporfirin içerir. 11. kromozomda Ctt1 geni tarafından kodlanır (Radi ve ark., 1991). CAT oksijen kullanan bütün canlı hücrelerde bulunan yaygın bir antioksidan enzimdir. CAT hidrojen peroksit moleküllerinin bulunduğu yerlerde boldur. CAT bir saniye kadar kısa bir sürede milyonlarca H_2O_2 'yi parçalayabilecek kadar yüksek etkiye sahiptir. Memelilerde bu enzim peroksizomda lokalizedir ve mitokondride bulunmaz. Bunun yerine memeli hücrelerinde mitokondrideki H_2O_2 parçalayıcı glutatyon peroksidazdır. CAT H_2O_2 'yi su ve oksijene ayırır. Ayrıca metanol, etanol ve formik asite hidrojen vericisi olarakta reaksiyona girer (Chelikani ve ark., 2004). Bu fizyolojik proseslerdeki öneminin yanı sıra, CAT H_2O_2 hücre içi konsantrasyonlarını etkin bir şekilde sınırlama yeteneğine sahiptir (Góth ve ark., 2004).

2.12.1.3. Glutatyon Peroksidaz (G-Px, EC 1.11.1.9)

Glutatyon peroksidaz hidrojen peroksiti suya ve lipid peroksitleri onların alkollerine parçalayan önemli bir hücre içi enzimdir. Bu enzim temelde mitokondride lokalizedir. Bu enzimin aktivitesi kofaktör olan selenyuma bağımlıdır. Bu yüzden G-Px selenosistein peroksidaz olarak da bilinir. G-Px hücreleri oksidatif stresten korumak için lipid peroksidasyonunu engellemede önemli bir yere sahiptir (Surai 2006). En az 8 G-Px izoenzim bulunmuştur. G-Px1 kromozom 3'te, G-Px2 kromozom 14 de, G-Px3 kromozom 5, G-Px4 kromozom 19 da, G-Px5 ve G-Px6 kromozom 6 da, G-Px7 kromozom 1 de ve G-Px8 kromozom 5'de kodlanır (Moron ve Castilla-Cortázar, 2012). G-Px1 en bol bulunan glutatyon peroksidazdır ve neredeyse bütün hücrelerde bulunur. Çoğu G-Px tetramerik yapıdadır (Drevet 2000).

G-Px'in klinik önemini belirlemek için pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda biri düşük düzeyde G-Px aktivitesi membran yağ asitlerini ve proteinlerin oksidatif zararını önlemede yetersiz olduğunu göstermiştir (Chabory ve ark., 2009). Başka bir çalışmada ise, G-Px1 in eksikliğinde oksidatif stresin direk olarak vasküler ve endotel disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir (Forgione ve ark., 2002).

2.12.2. İkinci Antioksidan Savunma Hattı

Bu gruptaki antioksidanlar zincir reaksiyonlarının başlamasını inhibe etmek için aktif radikalleri temizlerler (Lobo ve ark., 2010). Bu temizleme yada nötralize etme işlemi sırasında serbest radikallere elektron vererek kendileri radikal hale geçer ve bu durum daha az zararlı radikal oluşturduğu için zarar azaltılmış olur. Bu gruptaki yaygın antioksidanlar şunlardır: askorbik asit, ürik asit, glutatyon, alfa tokoferol (hidrofilik), E vitamini ve ubikinol (lipofilik) (Hercberg ve ark., 2004).

2.12.3. Üçüncü Antioksidan Savunma Hattı

Bu kategorideki antioksidanlar serbest radikal zararı meydana geldikten sonra etkilidirler. Hücre membranı zararını düzelter ve serbest radikaller tarafından oluşan zararın tamirinde iş gören de nova enzimleri bu başlık altında toplanır. Bu enzimler DNA, protein ve lipit zararlarını tamir ederler. Aslında bu gruptaki enzimler hasarlı DNA, protein ve lipitleri tanır, parçalar ve uzaklaştırır. Böylece vücutta birikimleri ile oluşacak toksisite önlenmiş olur. Bu grubun en yaygın bilinenleri başlıca şunlardır: DNA tamir enzimleri (polimerazlar, glikozilazlar ve nükleazlar) proteolitik enzimler (proteinazlar, proteazlar ve peptidazlar). Bu enzimler memeli hücrelerinde hem sitozolde hemde mitokondride lokalizedir (Niki 1993).

2.12.4. Dördüncü Antioksidan Savunma Hattı

Bu antioksidanlar daha çok gerekli antioksidanın serbest radikaller oluşmadan ve zincir reaksiyonları başlamadan etki etmeyi hedefler. Oluşan serbest radikaldeki sinyaller tespit edilip uygun antioksidan mekanizmanın o bölgede etkinlik göstermesini sağlar (Ighodaro ve Akinloye, 2018).

2.13. Hipertansiyon ve Oksidatif Stres İlişkisine Yönelik Yapılan *İn Vivo* ve *İn Vitro* Çalışmalar

Mitokondri, vasküler hücrelerde yalnızca O_2^- ve H_2O_2 'nin ana kaynağı değildir, aynı zamanda hücresel ROS'un hedefini de temsil eder. Mitokondriyal membranlar, proteinler ve mitokondriyal DNA, oksidatif hasara özellikle duyarlıdır (Ballinger 2005). Vasküler hücrelerdeki mitokondride oksidatif makromoleküler hasarın, mitokondrinin işlevini olumsuz etkilediği bilinmektedir (Ballinger ve ark., 2000). Üretilen ve oksidatif enzimlerle yok edilen reaktif oksijen ve nitrojen türleri arasındaki dengedeki

değişimlerin sonucu olarak çeşitli hastalıklar ortaya çıkar (Martina ve ark., 2016). Vasküler dokularda artmış ROS üretiminin, kan basıncının yükselmesinden başka etkilere de sahip olduğu dikkate alınmalıdır. Özellikle süperoksit anyonların, anjiyoplasti sonrası vasküler yeniden şekillenme, ateroskleroz, miyokardiyal enfarktüs ve iskemik inme gibi vasküler olaylarda önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (Wattanapitayakul ve Bauer, 2001).

Dahası, vasküler kaynaklı ROS, hipertansiyon gibi patofizyolojik koşullar altında periferik vasküler direnç ve arteriyel basınca önemli ölçüde katkıda bulunur (Lassègue ve Griendling, 2004). Ek olarak, zengin süperoksit kaynakları olan polimorfonükleer lökositler ve trombositler de hipertansif hastalarda vasküler oksidatif stres ve inflamasyona katılır (Yasunari ve ark., 2002). Bu ortamda, kan basıncının yükselmesi ROS bolluğu ile ve aynı zamanda genelde endojen antioksidan mekanizmaların bozulması ile ilişkilendirilmiştir. Buna göre, insan hipertansif deneklerinde ve ayrıca çeşitli hayvan hipertansiyon modellerinde oksidatif stresin artmış belirteçleri bulunur (Touyz 2004).

2.13.1. Mitokondriyal ROS Mekanizmasının Hipertansiyona Etkileri

Artmış oksidatif stres hipertansiyona neden olan önemli bir etmendir. Hipertansiyonda mitokondrinin vasküler fonksiyonu etkileyebilen farklı mekanizmalar vardır. Örneğin, aldehitleri karboksilik asitlere detoksifiye eden bir enzim olan mitokondriyal aldehit dehidrojenaz eksikliğinin oksidatif stresi artırdığı bilinmektedir. İlginç bir şekilde, son çalışmalar, mitokondriyal aldehit dehidrojenazın anjiyotensin-II ile tedavi edilen hipertansif farelerde vasküler kasılmaları hafiflettiğini ileri sürmektedir (Choi ve ark., 2011). Yukarıda belirtilen mitokondriyal redoks sinyal yollarının, kan basıncının merkezi düzenlenmesinde anahtar bir rol oynadığı düşünülmektedir. Buna göre beyinde aşırı Mn-SOD ekspresyonu, merkezi anjiyotensin-II ile indüklenen kan basıncını arttıran yanıtını etkili bir şekilde ortadan kaldırır ve hipertansiyonun kemirgen modellerinde kan basıncını düşürür (Zimmerman ve ark., 2002). ROS posttranslasyonel olarak mitokondriyal proteinleri modifiye ederek, SOD2 ve akonitaz durumunda olduğu gibi inaktivasyonlarına yol açar veya sitokrom c'de olduğu gibi işlevlerini değiştirir (Chen ve ark., 2002). Süperoksit, 4Fe-4S kompleks I, kompleks II ve akonitaz kümeleriyle reaksiyona girerek Fe³⁺'ün salınmasına ve protein fonksiyonunun değişmesine neden olur (Fridovich 2004). Muhtemelen 4Fe-4S kümeleri seviyesinde

kompleks I ve kompleks II'ye oksidatif hasarın mitokondriyal O₂ üretimini arttırdığı gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, oksidatif modifikasyona bağlı olarak kompleks II aktivitesindeki bir azalma, O₂ üretimini üç ila dört kat artırır (Panov ve ark., 2005). Angiotensin II infüzyon edilmiş fareleri içeren çeşitli fare modelleme de ROS'un mitokontri temelli üretimindeki artış ile ilişkili hipertansiyon bulguları artmıştır (Doughan ve ark., 2008). Mitokondri ayrıca deoksikortikosteron asetat (DOCA)-tuzu ratların aortunda ve mezenterik artellerinde vasküler ROS üretimindeki artışa katkı sağlar (Viel ve ark.,2008). Son çalışmalar ayrıca, genetik G-Px1 eksikliğinin anjiyotensin-II'ye bağımlı hipertansiyonda kardiyak hipertrofiyi ve disfonksiyonu şiddetlendirdiğini göstermektedir (Ardanaz ve ark., 2010). Mitokondriyal ROS'a (özellikle H₂O₂) karşı bir başka önemli antioksidan savunma sistemi, tioredoksin (tioredoksin 2, tioredoksin redüktaz 2 ve peroksiredoksin 3), glutaredoksin ve glutatyon sistemleri tiyol azaltıcı sistemlerdir. Tiorredoksin 2'yi aşırı eksprese eden transgenik farelerin kullanıldığı son çalışmalar, bu mitokondriyal antioksidan sistemin aortta mitokondriyal ROS üretiminin zayıflamasında, endotelial korumada ve anjiyotensin-II ile indüklenen hipertansiyonlu farelerde kan basıncının düzenlenmesinde anahtar bir rol oynadığını göstermiştir (Widder ve ark., 2009).

2.13.2. Peroksinitrit İle Hipertansiyon İlişkisi

Her bir ROS'un rolü insanlarda *in vivo* araştırılamıştır ancak O₂⁻ ve ONOO⁻ en iyi karakterize edilmiş ROS'tur. Serbest radikaller olarak kabul edilemeyen ancak güçlü bir oksitleme kapasitesine sahip olan hidrojen peroksit (süperoksit anyonların dismutasyon ürünü) ve hipokloröz asit gibi diğer oksidan bileşiklerin rolü de önemlidir (Schulzve ark., 2011).

Süperoksit anyonu, diğer herhangi bir bileşikten daha büyük bir oksidatif kapasiteye sahip olan peroksinitrit oluşturmak için sürekli olarak NO[•] ile birleştirilir (Pryor ve Squadrito, 1995). Peroksinitritin sistemik uygulaması, sıçanda ortalama arter basıncı ve vasküler dirençte geçici düşüşler gösterir. Bununla birlikte, bu vazodilatasyon, diğer dilatatörlere karşı vasküler yanıtı değiştiren hızlı taşıfilaksiye maruz kalır. Sonuç olarak, asetilkolin ve prostasiklinin sistemik uygulamasıyla üretilen hemodinamik etki önemli ölçüde azaltılır (Kooy ve Lewis, 1996). Spontan hipertansif sıçanlara antioksidan N-asetilsistein uygulaması peroksinitritle indüklenen endotelin gevşemesine karşı

koruyucu etkiye sahiptir (Cabassi ve ark., 2001). Bu bulgular, peroksinitritin *in vivo* üretiminin hipertansiyon patogenezinin katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Ramo'n ve ark., 2003).

2.13.3. Hipertansiyon ile NO[•] ilişkisi

Hipertansiyon ile ilgili olarak, endotel hücreleri arteriyel gevşemede önemli bir rol oynar. NO[•] endotel tarafından salınan ve vasküler gevşemeye neden olan faktördür (Vallance ve ark., 1989). Nitrik oksidin yarı ömrü, oksijenden türetilmiş serbest radikal O₂⁻ tarafından hızla bozunduğu için sadece birkaç saniyedir (Ferroni ve ark., 2004). O₂⁻ , NO[•] biyosentezinin ve biyoyararlanımının önemli bir belirleyicisidir ve bu nedenle endotel fonksiyonunu değiştirebilir (Ferroni ve ark., 2004). Aynı zamanda bir vazokonstriktör olarak da hareket edebilir. Ek olarak, NOS ve özellikle NOS'un endotelial izoformu (eNOS) artık önemli bir O₂⁻ kaynağı olarak kabul edilmektedir (Martasek ve ark., 1998). eNOS'un aterojenik uyaranlara yanıt olarak NO[•] yerine süperoksit üretebildiği bulgusu, NOS'a bağlı süperoksit üretimindeki artışla birlikte NO[•] üretimi için enzimin aktivitesinin azaldığı "NOS ayrılması" kavramına yol açmıştır (Landmesser ve ark., 2003). Sonuç olarak, eNOS bir peroksinitrit oluşturunca haline gelebilir ve bu da oksidatif strese dramatik bir artışa yol açar, çünkü NO[•] süperoksit reaksiyonu ile oluşan peroksinitrit, hücre proteinlerin ve lipidlerin oksidasyonu yoluyla vasküler fonksiyon üzerinde ek zararlı etkilere sahiptir (White ve ark., 1994). Azalan antioksidan aktivite (süperoksit dismutaz ve katalaz) ve düşük seviyelerde ROS temizleyiciler (E ve C vitaminleri ve glutatyon) da oksidatif strese katkıda bulunabilir (Redon ve ark., 2003).

2.14. Hipertansiyonda Antioksidan Tedavisinin Etkinliği

İki geniş kitleli kontrol çalışması orta seviyedeki hipertansiyonlu kişilerin kan basıncının meyve ve sebzeden zengin diyetle azalabildiğini gösterdi (John ve ark., 2002). Ayrıca antioksidan olarak kabul edilen C vitamininin kandaki seviyelerinin diastolik basınçla ters ilişkili olduğu gösterildi (Block 2002). Vitamin C eksikliği olan bireylerde yaş, vücut kitle indeksi ve diğer diyet içeriklerinden bağımsız olarak diastolik kan basıncının daha yüksek olduğu rapor edildi (Block 2002). Spontan hipertansif ratlarda ve hipertansif hastalarda sistolik ve ortalama kan basıncının ağızdan vitamin C

desteğiyle azalır (Duffy ve ark., 2001). Ward ve arkadaşları (1997) son zamanlarda tedavi edilen hipertansif deneklerde 6 haftalık C vitamini ve üzüm çekirdeği polifenollerinin kombinasyonu, plaseboya veya tek başına tedaviye göre hem ambulator sistolik hem de diastolik kan basıncında önemli bir artış olduğunu göstermiştir. Artan C vitamini alımı veya durumu, düşük kan basıncı ile ilişkilidir. Ness ve arkadaşlarının (1997) sistematik bir incelemesinde, 14 kesitsel çalışmanın 10'u plazma C vitamini ve kan basıncı arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Sonraki bir denemede, 500 mg C vitamininin 5 yıl boyunca kan basıncı üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (Kim ve ark., 2002) Özet olarak, artan C vitamini alımının kan basıncını düşürüp düşürmediği belirsizliğini korumaktadır (Lawrence ve ark., 2006).

Bir diğer antioksidan etkinliği kabul edilen vitamin E, 3 hafta boyunca yüksek dozda takviyesi, kendiliğinden yaşla birlikte kan basıncı yükselen hipertansif ratlarda kan basıncının yükselmesini engellediği ve oksidatif stresi baskıladığı görülmüş (Noguchi ve ark., 2001). Aynı deneysel grup için hem C hemde E vitaminlerinde oksidatif stresi zayıflattığı, vasküler yapıyı ve onun fonksiyonlarını iyileştirdiğini, dahası serbest radikal üreten enzimlerin modülasyonu ile hipertansiyonun ilerlemesini önlediği görülmüştür (Chen ve ark., 2001). Bunun aksine, hipertansif hastalarda 300mg/gün E vitamini takviyesinin kan basıncı üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (Palumbo ve ark., 2000).

Palumbo ve arkadaşları (2000) E vitamininin kan basıncını düşürücü bir etkisini gösterememişlerdir. Klinik olarak Vitamin E desteğinin (300 mg / gün) 24 saatlik ambulator kan basıncı üzerindeki etkisini 142 hipertansif tedavi görmüş hastada incelemişler. 12 hafta sonra, hastalar E vitaminine randomize edilsin ya da edilmesin, klinik kan basıncı düştüğünü gözlemlemişlerdir (Palumbo ve ark., 2000). Ambulator kan basıncında ve sistolik kan basıncında hiçbir değişiklik göstermemesine rağmen, diastolik kan basıncında ise sadece küçük bir düşüş göstermiştir (Grossman 2008).

C ve E vitaminlerinin, endotelial NO sentaz ve NOX aktivitelerinin düzenlenmesi yoluyla artmış oksidatif stres ile ilişkili genetik hipertansiyonda koruyucu özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Ulker ve ark., 2003). Kendiliğinden hipertansif sıçanların aortlarının vitamin K veya vitamin E varlığında inkübasyonu endotel fonksiyonunu iyileştirdiği ayrıca süperoksit üretimini ve NOX aktivitesini azalttığı ve endotelial NOS

aktivitesini ve NO[•] oluşumunu artırdığı görülmüştür (Ramo'n ve ark., 2003). Çinko, askorbik asit, α -tokoferol ve β -karoten kombinasyon takviyesinin kullanımı plaseboya karşı hem tedavi edilen hipertansif hem de normotansif deneklerde araştırılmıştır (Galley ve ark., 1997). Kombinasyon takviyesi, plaseboya kıyasla hem hipertansif hem de normotansif gruplarda sistolik kan basıncında anlamlı bir düşüş ve diyastolik kan basıncında anlamlı olmayan bir azalma ile sonuçlandı (Galley ve ark., 1997). Dolaşımdaki vitamin seviyeleri artmasına rağmen oksidatif hasar belirteçleri ölçülmedi (Galley ve ark., 1997).

Bu veriler, birçok antioksidanın, özellikle glutatyon ve C vitamininin, hem normal hem de hipertansif hastalarda, diyabeti olan veya olmayan hastalarda kan basıncını düşürücü bir etki gösterdiğine dair kanıtlarla tutarlıdır (Ceriello ve ark., 1991). Diyet antioksidanlarının hipertansiyon üzerinde ve daha genel olarak kardiyovasküler risk üzerinde yararlı etkileri olduğu görülürken, antioksidan desteğinin etkisiz ve hatta tehlikeli olduğu gösterilmiştir (Huang ve ark., 2006). Bu durumun açıklaması şu şekilde olabilir, diyetle antioksidanların bir karışımının bulunması ve bunların birbirinin devamı şeklinde bir zincirleme olarak çalıştığı ve takviyenin genellikle bir veya iki antioksidan madde kullanılarak verilmektedir. Bu nedenle antioksidan zinciri tam olarak karşılamamaktadır (Ceriello 2008). Ayrıca, serbest radikalleri temizledikten sonra, bir antioksidan, zinciri takip eden antioksidan tarafından geri devam etmezse, bir prooksidan olmaya başlar (Ceriello 2008). Bu nedenle, bu tür takviyelerin ya hiçbir etkisi veya zarar verici bir etkisi olacaktır. Bu nedenle oksidatif strese neden olabilen mikro besin takviyesi konusunda da dikkatli olunmalıdır (Ceriello 2008).

2.15. Diyetle Hipertansiyonun İlişkisi

Hipertansiyonu Durdurmak için Diyet Yaklaşımları (DASH) çalışmasında, meyve ve sebzeler açısından zengin bir diyet ile meyve ve sebzelerin yanında düşük yağlı süt, azaltılmış yağ ve artan protein ve lif alımından zengin bir kombinasyon diyetinin etkisini inceledi. Meyve ve sebze diyeti ve kombinasyon diyeti, hipertansif ve normotansif deneklerde hem klinik hem de ambulator kan basıncını kontrol diyetinden daha fazla düşürdü. Hipertansiyona karşı en etkili grup kombinasyon diyetiydi. Kan basıncındaki düşüşler, çalışma sırasında hiçbir grup için değişmeyen sodyum, vücut kitle endeksi (BMI) veya alkoldeki azalmaya bağlı değildi (Appel ve

ark., 1997). Ayrıca müdahalenin ikinci haftasında başlayan kan basıncında düşüşler 6 haftalık süre boyunca devam ederek ilaç tedavisinden sonra gözlemlenen hedeflere ulaşmıştır (Appel ve ark., 1997). DASH diyetini kullanan bir alt çalışma, diyetteki bu değişikliğin, serum antioksidan kapasitesinde bir artışa ve oksidatif strese bir azalmayı düşündüren, lipid peroksidasyonunun bir *in vitro* belirteci olan malondialdehitte bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir (Ceriello 2008).

Çok düşük sodyum ve yüksek potasyum içeren vejetaryen bir diyet verilen şempanzelerde, tuz kullanımı (20 ay boyunca günde 10-15 g) kan basıncında 33 mmHg sistolik ve 10 mmHg diyastolik artışa neden oldu (Denton ve ark., 1995). Hipertansiyonu Durdurmak İçin Diyet Yaklaşımları (DASH) denemesinde, katılımcılar 4 haftadan uzun bir süre boyunca değişen tuz seviyelerinde öğünlerle beslendi (Sacks ve ark., 2001). DASH diyeti taze meyveler, sebzeler ve az yağlı süt ürünleri açısından zengindi (Sacks ve ark., 2001). Hem DASH hem de geleneksel diyetler için, tuz alımı ne kadar düşükse, kan basıncı o kadar düşüktü (Sacks ve ark., 2001).

Aşırı alkol tüketimini azaltmak (günde > 30 mL etanol) (Beilin 1995) ve kalori alımını kısıtlamak (Staessen ve ark., 1989), kan basıncını sürekli olarak düşüren açık ara en etkili yaşam tarzı önlemlerindendir. Yapılan çalışmalara genel bir bakışta, 1 kilogramlık bir kilo kaybı, ortalama kan basıncında 1,6 mmHg sistolik ve 1,3 mmHg diyastolik bir düşüş sağlamıştır (Staessen ve ark., 1989). Kan basıncını hafifçe düşürme potansiyeline sahip diğer yaşam tarzı önlemleri, düzenli dinamik egzersiz (Haftada en az 4 gün 45 dakika) (Fagard 2001) ve sigaradan uzak durma sayılabilir (Mikkelsen ve ark., 1997) Bu yaşam tarzı önlemleri, sadece kan basıncını değil aynı zamanda kardiyovasküler riski de düşürdükleri için tavsiye edilir (Staessen ve ark., 2003).

3. MATERİYAL METOD

3.1. Çalışma grubu

Çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dahiliye Bölümü tarafından 2019-2020 yılları arasında toplanan 18-80 yaş grubu arasında olan ve diyabet, enfeksiyon bulgusu, romatolojik hastalığı, malignitesi, kronik böbrek yetmezliği, geçirilmiş miyokart enfarktüsü, kalp yetmezliği olmayan hipertansiyon tanısı almış 46 hastanın serum örnekleri üzerinde yapılmıştır. Hipertansiyon tanısı konulan hastalar muayenelerinden önce en az 15 dakika dinlenmiş olacak muayenelerinden en az 30 dakika önce sigara ve alkol kullanmamış olacak ve sfingomanometre ile tekrarlayan ölçümlerde sistolik kan basınçları (SKB) ≥ 140 mmHg veya diastolik kan basınçları (DKB) ≥ 90 mmHg olacak şekilde seçilmiştir. Romatolojik hastalığı, malignitesi, kronik böbrek yetmezliği, geçirilmiş miyokart enfarktüsü, kalp yetmezliği olmamasının yanı sıra hipertansiyonu olmayan diğer 32 kişide kontrol grubu olarak çalışılmıştır.

Hastalardan alınan numunelere ekstra invaziv bir işlem uygulanmamıştır. Alınan kan örnekleri santrifüj (3,000 rpm, 3–5 dakika 4°C de) yapıldıktan sonra, serumlar alınıp testler çalışılincaya kadar -20°C de saklandı. Oksidatif stres parametreleri olarak MDA, karbonil grupları, GSH ve SH grupları ölçümleri bu serum örneklerinde çalışılmıştır.

3.2. MDA düzeylerinin ölçülmesi

Serum MDA düzeyleri Ohkawa ve arkadaşları (1979)'nın asidik ortamda tiyobarbütirik asitle MDA'nın oluşturduğu rengin 532 nm dalga boyunda ölçülmesi prensibine dayanan yöntemiyle ölçüldü.

Test tüpüne 1,5 ml % 0,8'lik tiyobarbütirik asit (TBA), 1.5 ml % 20 pH 3,5 asetik asit, 0,2 ml % 8'lik sodyum dodesilsülfat (SDS), 0,2 ml numune ve 0,6 ml distile su koyuldu. Kör tüpüne 1,5 ml % 0,8'lik TBA, 1,5 ml % 20 pH 3,5 asetik asit, 0,2 ml % 8'lik SDS, 0,6 ml distile su ve 0,2 ml asetik asit numune yerine koyuldu. 60 dakika su banyosunda tüm numune tüpleri ve kör tüpü kaynatıldı. Ardından tüpler buz üzerine alındı. Üzerlerine 1 ml distile su, 5 ml bütanol eklendi. İyice karışmasını sağlamak için

tüpler vortekslendi. 3000 rpmde 10 dakika santrifüjlenen tüplerin organik kısmı atıldı. Kalan pembe renkli çözelti kısmından 532 nm’de Epoch mikropate spektrofotometresinde ölçüm yapıldı.

4,173 µmol/l 1,1,3,3-tetraetoksipropan çözeltisi standart olarak kullanıldı. MDA düzeyleri plazmada nmol/L olarak ifade edildi ve aşağıdaki formül kullanılarak numunelerin konsantrasyonları hesaplandı.

$$C_N = A_{std} / A_N \times C_{std}$$

C_N : Numunenin konsantrasyonu

A_N : Numunenin absorbansı

A_{std} : Standardın absorbansı

C_{std} : Standardın konsantrasyonu

3.3. Karbonil grupları tayini

Karbonil grupları ile 2,4-dinitrofenilhidrazin (DNP) birleştiğinde renkli bir hidrozon oluşmakta ve oluşan bu hidrazonun absorbansı 360 nm dalga boyunda Levine ve arkadaşlarının (1990) modifiye spektrofotometrik yöntemine göre ölçülmüştür. 50 µl numune üzerine 50 µl %20 TCA eklendi ve vortekslendi. 4000 rpm’de 15 saniye kadar santrifüj edilip süpernatant atıldı. Pellet, 10 mM 50 µl DNP ile karıştırılıp, 1 saat karanlıkta, oda ısısında bekletildi. Her 10 dakikada bir vortekslenerek pelletin DNP ile etkileşimi arttırıldı. Daha sonra %20’lik 50 µl TCA ile karıştırılıp 2-3 dakika oda ısısında bekletildi. 4000 rpm’de 3 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant döküldü ve aynı işlem % 10’luk 50 µl TCA ile üç kez tekrarlandı. Pellet 1 M 200 µl NaOH içinde 37°C de 30 dakika bekletilerek çözöldü. Numunenin absorbansı NaOH körüne karşı 360 nm dalga boyunda Epoch mikropate spektrofotometresinde okutuldu.

$\epsilon_{max} = 22000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ kullanılarak sonuçlar µmol/L olarak verildi.

3.4. İndirgenmiş Glutasyon (GSH) Tayini

5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB)‘nin SH grupları tarafından indirgenmesi sonucunda oluşan sarı renkli çözelti Beutler (1957) yöntemiyle ölçöldü. Renk yoğunluğu dolayısıyla absorbans değeri GSH konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. 50

μl seruma %10'luk TCA eklendi ve 8600 rpm de $+4^{\circ}\text{C}$ de 15 dakika santrifüj edildi. Kör tüpüne numune yerine TCA koyuldu. Santrifüj sonrası süpernatanttan 25 μl alındı. Üzerine 25 μl 2 mM DTNB 200 μl 0,3 M Na_2HPO_4 eklendi, vortekslendi. 5 dakika inkübasyondan sonra 410 nm de ölçüm Epoch mikropate spektrofotometresinde yapıldı.

$\epsilon_{\text{max}} = 13,6 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ kullanılarak sonuçlar nmol GSH/L olarak verildi.

3.5. SH Tayini

Serumdaki SH grupları DTNB tarafından indirgenir. İndirgenme sonucu açığa çıkan 5-merkapt-2-nitrobenzoik asitin absorbansının ölçülmesine dayanan Koster ve ark. (1986) spektrofotometrik metoduyla 412 nm dalga boyunda ölçümler yapıldı. 10 μl numune üzerine 150 μl fosfat tamponu eklendi. 40 μl 2 mM DTNB (%1 sodyum sitrat içinde hazırlanan) ilave edildikten sonra 5 dakika 37°C 'de bekletildi. Numunenin absorbansı 412 nm dalga boyunda Epoch mikropate spektrofotometresinde cihazında okundu. Glutasyon kullanılarak elde edilen standart grafiği kullanılarak, SH konsantrasyonları $\mu\text{mol/L}$ olarak hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler sosyal bilimler için istatistiksel paket (SPSS) programı kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak gösterilmiştir. İki grup arasındaki kıyaslama normal dağılıma uyan gruplarda Student t-testi, normal dağılıma uymayan gruplarda ise Mann Withney U testi kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel olarak p değeri 0,05 den küçük değerler anlamlı kabul edilmiştir.

4. SONUÇLAR

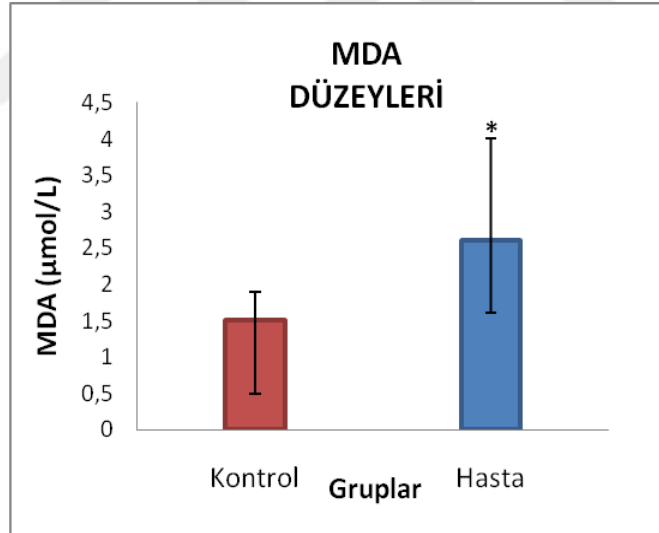
4.1. MDA Düzeyleri

Hipertansiyonlu hasta grubuyla hipertansiyon olmayan kontrol grubu arasındaki oksidatif stres belirteci MDA düzeyleri (Tablo 4.1, Şekil 4.1) kıyaslandığında hasta grubu MDA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4.1: MDA düzeyleri

	Kontrol grubu (n=32)	Hasta grubu (n=46)
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	$1,5 \pm 0,4$	$2,6 \pm 1,4$ *

*Kontrol grubuna göre ($p<0,05$)



Şekil 4.1: MDA düzeyleri (*Kontrol grubuna göre ($p<0,005$))

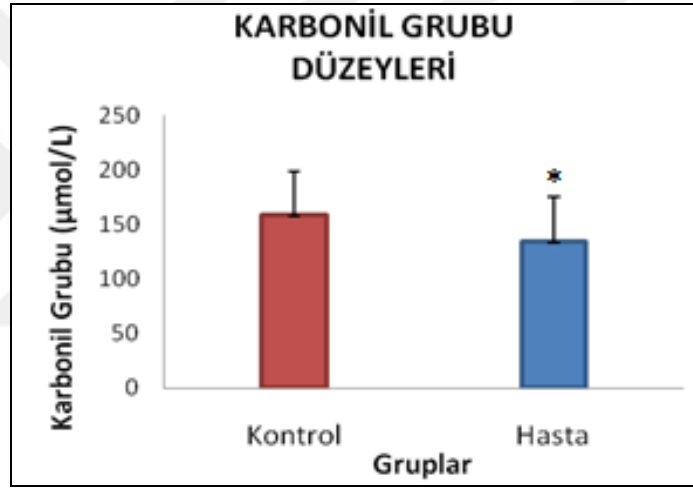
4.2. Karbonil Grubu Düzeyleri

Hipertansiyonlu hastalarda ölçülen karbonil grubu düzeyleri, kontrol grubuyla kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Tablo 4.2, Şekil 4.2) ($p<0,05$).

Tablo 4.2: Karbonil grubu düzeyleri

	Kontrol grubu (n=32)	Hasta grubu (n=49)
Karbonil grubu ($\mu\text{mol/L}$)	158,2 $\pm$ 40	133,9 $\pm$ 40,9*

*Kontrol grubuna göre ($p<0,05$)



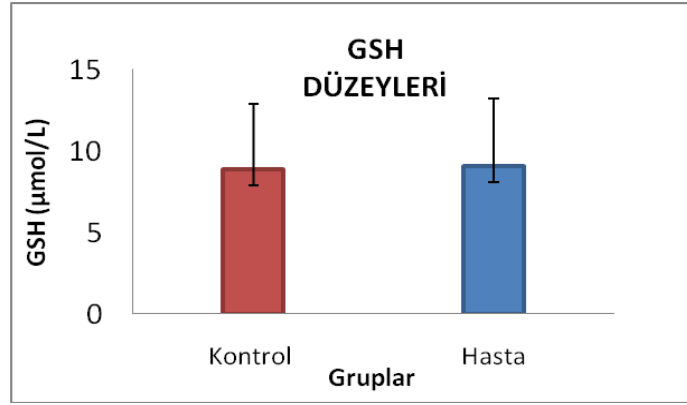
Şekil 4.2: Karbonil grubu düzeyleri (*Kontrol grubuna göre ($p<0,05$))

4.3. Redükte GSH Düzeyleri

Hem kontrol grubunda hem de hipertansiyonlu hasta grubunda ölçülen redükte glutatyon düzeylerinin sonuçları tablo 4.3 ve şekil 4.3’de gösterilmiştir. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.3: GSH düzeyleri

	Kontrol grubu (n=32)	Hasta grubu (n=48)
GSH ($\mu\text{mol/L}$)	8,9 $\pm$ 4	9,1 $\pm$ 4,1



Şekil 4.3: GSH düzeyleri

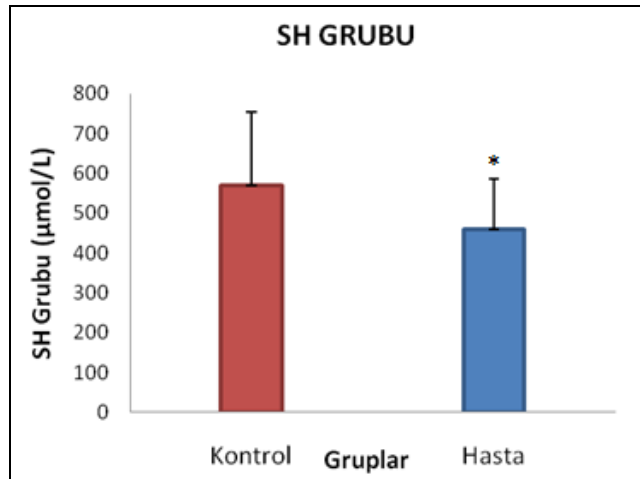
4.4. SH Grubu Düzeyleri

SH grubu tayini yapılan kontrol ve hasta grubunun istatistiksel olarak kıyaslanması anlamlı sonuçlar vermiştir (Tablo 4.4, Şekil 4.4). Buna göre hasta grubu SH düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 4.4: SH grubu düzeyleri

	Kontrol grubu (n=32)	Hasta grubu (n=49)
SH (µmol/L)	569,8 ± 184,7	459,8 ± 125,3*

*Kontrol grubuna göre ($p < 0,05$)



Şekil 4.4: SH grubu düzeyleri

*Kontrol grubuna göre ($p < 0,05$)

5. TARTIŞMA

Hipertansiyon, artmış vasküler oksidatif stres ile ilişkilidir; ancak, oksidatif stresin arteriyel hipertansiyonun bir nedeni mi yoksa bir sonucu mu olduğu konusunda hala bir tartışma vardır. Hayvan çalışmaları genellikle yüksek kan basıncının artmış oksidatif stres ile ilişkili olduğu hipotezini desteklemiştir, ancak insan çalışmaları tutarsız sonuçlar göstermiştir (Grossman 2008). Bu tutarsızlık muhtemelen insanlarda hipertansiyonun genetik olarak belirlenmiş homeostatik kontrol mekanizmaları ile çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimleri içeren çok faktörlü, poligenik bir hastalık tablosu olması gerçeğiyle ilgilidir (Lerman ve ark., 2005).

MDA ölçümü lipid peroksidasyonunu belirlemeye yönelik kullanılan bir belirteçtir (Marrocco ve ark., 2017). MDA, pembe bir kompleks vermek için iki eşdeğerli tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girebilen ve kolorimetrik veya florimetrik bir testle kolayca ölçülebilen tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS) oluşturur (Marrocco ve ark., 2017). Verma ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmaya göre 30 hipertansiyon hastası ve 30 kontrol grubunda ölçülen MDA düzeyleri hipertansiyonlu grupta normal kan basıncına sahip gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Hiç tedavi edilmemiş hafif-orta derecede hipertansiyonu olan hastalarda lipid peroksidasyonunun ve oksidatif stresin artmadığı belirtilmiştir, bu da ROS'un insan hipertansiyonunun erken evrelerinde kritik olmadığını ancak şiddetli hipertansiyonda daha önemli olabileceğini düşündürmektedir (Ahmad ve ark., 2013). Ayrıca bir başka çalışmada da eritrositlerdeki MDA düzeyleri hipertansiyon hastalarında yaşlı ve genç kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Kornatowska ve ark., 2004). Bizim çalışmamızda da MDA düzeyleri literatürle uyumlu bir şekilde hipertansiyonlu grupta yükseldiği bulunmuştur (Tablo 4.1).

Karbonil düzeyleri protein oksidasyonu sonucu oluşan ürünlerden biridir. Bu oksidasyon ürünleri hücresel ve doku hasarları meydana getirir. Yıldırım ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre serum protein karbonil düzeyleri ölçülmüş hipertansiyonlu hastalardaki karbonil düzeyleri normotensif hastalara göre yüksek düzeylerde bulunmuştur ($p<0.001$). Literatürdeki diğer bir çalışmaya göre yaşlı genç

fark etmeksizin, kontrol grubuna göre hipertansiyonlu hastalarda serum karbonil düzeyleri önemli düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (Kornatowska ve ark., 2004). Farklı bir başka çalışmada buna paralel sonuçlar göstermiştir (Yavuzer ve ark., 2015). Tek fark yaşlı ve genç gruplar karbonil düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grupları olarak ayrı ayrı değerlendirilmiş. Buna göre hipertansiyon olan yaşlı grupta hipertansiyon hastası olan genç gruba göre karbonil düzeyleri yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde, karbonil düzeyleri yaşlı kontrol grubunda genç kontrol grubuna göre yine daha yüksek bulunmuş (Yavuzer ve ark., 2015).

Glutasyonun eritrosit metabolizması sadece redoks dengesi için değil, aynı zamanda eritrositlerde nitrik oksit biyoyararlanımı için de gereklidir; dolayısıyla hipertansiyon prevalansına katkıda bulunmuştur (Prasad ve ark., 1999). Hipertansiyonun glutasyon metabolizmasındaki bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Rybka ve ark., 2011). Hipertansif deneklerden alınan mononükleer hücreler, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük GSH ve daha yüksek GSSG değerleri sergilemiştir (Chaves ve ark., 2007). Dahası, glutasyon metabolizmasına dahil olan enzimlerin aktivitesi, Glutasyon-R ve G-Px aktivitelerinde azalma bildirildiği için hipertansiyonda da bozulmuştur (Da Silva ve ark., 2010). Hipertansiyonda antioksidan enzimlerin azalmış aktivitesi, oksidatif stres koşullarında bozulmuş enzim ekspresyon yanıtı ve enzim inaktivasyonu ile açıklanmıştır (Chaves ve ark., 2007). Ayrıca antihipertansif tedavinin oksidatif stresi azalttığı, GSH seviyesinde artışa, GSSG'de azalmaya ve glutasyon metabolizmasında rol oynayan enzimlerde anlamlı artışa neden olduğu gösterilmiştir (Rybka ve ark., 2011).

Literatürdeki çalışmalara göre hipertansif bireylerde GSH düzeylerini oksidatif stres yüksekliğinden dolayı yüksek bulmayı beklemekteydik. Kornatowska ve arkadaşlarına (2004) göre GSH konsantrasyonu hipertansif hastalarda hem yaşlı hem de genç kontrol gruplarına göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. ($p<0.05$). Bizim yaptığımız çalışmada ise indirgenmiş glutasyon düzeyleri hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark oluşturmamıştır.

Çeşitli çalışmalarda SH grupları ölçülerek antioksidan kapasite değerlendirilmektedir. Yıldırım ve arkadaşlarına (2016) göre SH düzeyleri kontrol grubunda ($n=40$) hipertansiyonlu bireylere ($n=40$) göre daha yüksek bulunmuş ($p<0.001$). Bunun yanında

diğer bir çalışmada ise gençlerde (20-50 yaş aralığında) hasta (n=30 kişi) ve kontrol (n=30 kişi) arasındaki SH düzeyleri ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıyken $p=0.01$ yaşlılarda (60 yaş üstü) bu karşılaştırmanın sonucu bir anlam ifade etmemiştir. Yani yaşlı hipertansiyon hastasının SH düzeyi ile kontrol yaşlı grubunun SH düzeylerinin istatistiksel analizi anlamlı değildir ($p>0,05$) (Verma ve ark., 2019).

Oksidatif stres ölçümünü sigara içimi, alkol alımı, sağlıklı beslenme alışkanlığı olup olmadığı ve fiziksel aktivite düzeyleri etkilemektedir (Chen ve ark., 2011) Çoklu etmene bağımlılık oksidatif stres çalışmalarını etkileyebilmektedir. Ayrıca deney grubu oluştururken de bu bağımsız değişkenler sonuçları saptırabilir. Bu yüzden kontrol gruplarında hasta grubundan yüksek düzeylerde oksidatif stres parametreleri ölçülebilmektedir. Bizim deneyimizde olduğu gibi aslında her iki grup içinde oksidatif stres belirteçlerinden SH ve Karbonil grubu konsantrasyonları yüksek bulunmasına rağmen SH düzeyleri istatistiksel olarak kontrol grubunda anlamlı bir yükseklik tespit edilmiştir. Bu beklenen bir sonuçtur. Çünkü hipertansiyonun neden olduğu oksidatif stres bir antioksidan parametre olan SH düzeylerini düşürmüştür.

Analitik süreç sırasında protein oksidasyonunun meydana gelebileceği ve dolayısıyla bazı artefaktlar oluşturabileceği unutulmamalıdır (Breusing ve Grune, 2010). Oksidasyon reaksiyonlarının oranları kritik olarak numune sıcaklığına, fiziksel şekline ve oksijen ve katalizörlerin (metal iyonları ve ışık) varlığına bağlıdır (Hawkins ve ark., 2009). Bu nedenlerden ötürü, protein oksidasyonunun ölçümü, yüksek tekrarlanabilirlik, duyarlılık ve özgüllük ile karakterize edildiği sürece yararlı bir işaret olabilir (Marrocco ve ark., 2017).

Ayrıca oksidatif stresin etkisini ölçmek için yaşlı genç kıyaslaması yapan çalışmalarda da yaşlı hastalarda ve yaşlı bireylerde karbonil düzeyleri yüksek bulunmuştur (Verma ve ark., 2019). Bu doğrultuda bizim çalışmamızın kontrol grubundaki yaşlı hasta popülasyonu anlamsız karbonil düzeyi yüksekliğine neden olmuş olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, oksidan parametrelerden karbonil grubu sonuçlarının beklenmeyen bir sonuç olmasına ve antioksidan parametrelerden GSH düzeylerinde gruplar arasında fark olmamasına rağmen, oksidan parametrelerden lipid peroksidasyonunun bir belirteci olan MDA düzeylerinin hipertansiyon grubunda kontrol grubuna göre yüksek olması ve yine antioksidan parametrelerden sülfidril grubu (SH) düzeylerinin hasta grubunda düşük olmasının hipertansif hastalarda oksidatif stres varlığının bir kanıtı olarak düşünebiliriz. Oksidatif stres belirteçleri oldukça geniş bir kullanıma sahiptir. Hayvan ve hücre kültürü çalışmalarından elde edilen etkili sonuçlar insanlarda aynı sonuçları vermemektedir. Bizim deney planımızda da bazı parametreler açısından beklenen sonuçları elde edemesekte, literatürde de uyumsuz sonuçlar görmek mümkündür. Bu çalışma yaşlı ve genç hasta gruplarına ayrılarak oksidatif stres belirteçleri bakılabilir. Bunun yanında hassas ölçüm yöntemleri kullanarak yapılması sonuçları anlamlandırabilir. Hasta ve kontrol gruplarının sayıları arttırılabilir. Kendi deney kontrolünü sağlamak adına farklı bir yöntemle farklı iki belirteç ölçülerek, yöntem hatası elimine edilebilir. Antioksidan tedavi uyguladıktan sonra tekrar hipertansiyon hastalarının oksidatif stres belirteçleri ya da enzimleri ölçülerek, hipertansiyon hastalarındaki oksidatif stres etkisi anlaşılabilir. Ayrıca farklı oksidan ve antioksidan parametrelerle daha ileri araştırmalar yapmak, konunun daha iyi anlaşılması açısından faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

- Aaronson P.I., Ward J.P., Connolly M.J. (2012) 'The Cardiovascular System at a Glance'. Wiley-Blackwell.
- Abou Ghalia A.H., Fouad I.M. (2000) 'Glutathione and its metabolizing enzymes in patients with different benign and malignant diseases'. *Clin Biochem*, Vol 33, pp. 657-662. PMID: 11166013
- Ahmad A., Singhal U., Hossain M.M., Islam N., Rizvi I. (2013) 'The role of the endogenous antioxidant enzymes and malondialdehyde in essential hypertension'. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 7(6), pp. 987-990. doi: 10.7860/JCDR/2013/5829.3091.
- Alipoor R., Moraghebi M., Abbasi H. and Eftekhari E. (2020) 'Role of Free Radical-induced Oxidative Stress in the Pathogenesis of Coronary Artery Disease'. Vol 8 pp. 135-139. Doi:10.34172/iejm.2019.11.
- Altun B., Arici M., Nergizoglu G., Derici U., Karatan O., Turgan C. ve ark. (2005) 'Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003'. *J Hypertens*, vol 23, pp. 1817-23.
- Andreoli S. P. (1991) 'Reactive oxygen molecules, oxidant injury and renal disease'. *Pediatric Nephrology*, vol. 5, no. 6, pp. 733-742.
- Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM et al.(1997) 'A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure: DASH Collaborative Research Group'. *N Engl J Med*, Vol 336, pp. 1117-1124.
- Appel L.J., Brands M.W., Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM (2006) 'Dietary approaches to prevent and treat hypertension: A scientific statement from the American Heart Association'. *Hypertension*, 47(2), pp. 296-308. doi: 10.1161/01.HYP.0000202568.01167.B6.
- Ardanaz N., Yang X.P., Cifuentes M.E., Haurani MJ, Jackson KW, Liao TD et al. (2010) 'Lack of glutathione peroxidase 1 accelerates cardiac-specific hypertrophy and dysfunction in angiotensin II hypertension'. *Hypertension* Vol 55 pp. 116-123.
- Atlas S.A. (2007) 'The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition'. See comment in PubMed Commons below *J Manag Care Pharm*, 13 pp. 9-20.
- Baradaran, A., Nasri, H. and Rafieian-Kopaei, M. (2014) 'Oxidative stress and hypertension: Possibility of hypertension therapy with antioxidants'. *Journal of research in medical sciences*, 19(4), pp. 358-367.
- Beevers G, Lip GY, O'Brien E (2001) 'ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension'. See comment in PubMed Commons below *BMJ*, 322 pp. 912-916.
- Beilin LJ. (1995) 'Alcohol, hypertension and cardiovascular disease'. *J Hypertens* vol 13 pp. 939-42.
- Beutler E, Robson MJ, Buttenvieser E. (1957) 'The Glutathione Instability of Drug Sensivity Red Cells'. *J Lab Med*. Vol 49 p. 84
- Birkenhager AM, van den Meiracker AH. (2007) 'Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile'. *Neth J Med.*, Vol 65 pp. 127-131.
- Block G. (2002) 'Ascorbic acid, blood pressure, and the American diet'. *Ann N Y Acad Sci.*, 959 pp.180-187.
- Blough NV, Zafiriou OC (1985) Reaction of superoxide with nitric oxide to form peroxonitrite in alkaline aqueous solution. *Inorg Chem* 24:3502-3504.
- Bora B., Soyutun İ., Aygün A., Özdemir T A., Kulali B., Uzun S B., Kayış B., Kılıç D., (2021) *T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı*. Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara.

- Boveris A, Oshino N, Chance B. (1972) 'The cellular production of hydrogen peroxide' *Biochem. J.* 128 pp. 617–30
- Brand, M. (2010) 'The sites and topology of mitochondrial superoxide production'. *Exp. Gerontol.*, 45, pp. 466–472
- Breusing N. and Grune T. (2010) "Biomarkers of protein oxidation from a chemical, biological and medical point of view". *Experimental Gerontology*, vol. 45, no. 10, pp. 733–737.
- Briones, A. M. and Touyz, R. M. (2010) 'Oxidative stress and hypertension: Current concepts'. *Current Hypertension Reports*, 12(2), pp. 135–142. doi: 10.1007/s11906-010-0100-z.
- Buss H., T. P. Chan, K. B. Sluis, N. M. Domigan, and C. C. Winterbourn (1997) 'Protein carbonyl measurement by a sensitive ELISA method'. *Free Radical Biology & Medicine*, vol. 23, no. 3, pp. 361–366.
- Byung PY, Suescun EA, Yang SY. (1992) 'Effect of age-related lipid peroxidation on membrane fluidity and phospholipase A2: modulation by dietary restriction'. *Mech Ageing Dev.* 65 pp17–33.
- Cabassi A, Dumont EC, Girouard H, Bouchard JF, Le Jossec M, Lamontagne D, et al. (2001) 'Effects of chronic N-acetylcysteine treatment on the actions of peroxynitrite on aortic vascular reactivity in hypertensive rats'. *J Hypertens.*, 19 pp. 1233–1244.
- Cardillo C, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Cannon RO, 3rd and Panza J (1998) 'Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension'. *Circulation* 97, pp. 851–856.
- Carretero O. A. and Oparil S. (2000) 'Essential hypertension—part I: definition and etiology'. *Circulation*, vol. 101, no. 3, pp. 329–335.
- Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Lefebvre PJ (1991) "Antioxidants show an antihypertensive effect in diabetic and hypertensive subjects". *Clin Science*, 81 pp.739–742.
- Ceriello, A. (2008) 'Possible role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension'. *Diabetes care*, 31 Suppl 2(24). doi: 10.2337/dc08-s245.
- Chabory E, Damon C, Lenoir A, Kauselmann G, Kern H, Zevnik B, et al. (2009) 'Epididymis seleno-independent glutathione peroxidase 5 maintains sperm DNA integrity in mice'. *J Clin Invest.* 119 p.2074.
- Chaves, F. J., Mansego, M. L., Blesa, S., Gonzalez-Albert, V., Jimenez, J., Tormos, M. C., et al. (2007) 'Inadequate cytoplasmic antioxidant enzymes response contributes to the oxidative stress in human hypertension'. *American Journal of Hypertension*, 20 pp. 62–69.
- Cheeseman KH.(1993) 'Mechanisms and effects of lipid peroxidation'. *Mol Aspects Med.* 14 pp.191–197.
- Chelikani P, Fita I, Loewen PC. (2004) 'Diversity of structures and properties among catalases'. *Cell Mol Life Sci.* Vol 61 pp. 192–208.
- Chen K, Xie F, Liu S, Li G, Chen Y, Shi W. et al. (2011) 'Plasma reactive carbonyl species: Potential risk factor for hypertension', *Free Radical Research*, 45(5), pp. 568–574. doi: 10.3109/10715762.2011.557723.
- Chen X, Touyz RM, Park JB, Schiffrin EL. (2001) 'Antioxidant effects of vitamins C and E are associated with altered activation of vascular NADPH oxidase and superoxide dismutase in stroke-prone SHR'. *Hypertension*. 38 pp. 606–611.
- Chen YR, Deterding LJ, Sturgeon BE, Tomer KB, Mason RP. (2002) 'Protein oxidation of cytochrome C by reactive halogen species enhances its peroxidase activity'. *J Biol Chem.*, 277: 29781–29791.
- Cheng SB, Liu HT, Chen SY, Lin PT, Lai CY, Huang YC. (2017) 'Changes of oxidative stress, glutathione, and its dependent antioxidant enzyme activities in patients with hepatocellular carcinoma before and after tumor resection'. *PLoS ONE*, 12(1), pp. 1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0170016.
- Choi H, Tostes RC, Webb RC. (2011) 'Mitochondrial aldehyde dehydrogenase prevents ROS-induced vascular contraction in angiotensin-II hypertensive mice'. *J Am Soc Hypertens.*, 5 pp154–160.

- Coca-Robinot D, Fabregate R, Sanchez-Largo E, Fernandez E, Marquez J, et al. (2005) 'Clinical, biochemical and cardiovascular implications of endothelial dysfunction in the dermal microcirculation'. *American journal of hypertension*, 18 pp. 177A-178A.
- Cody RJ (1997) 'The sympathetic nervous system and the reninangiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease'. See comment in PubMed Commons below *Am J Cardiol.*, 80 pp. 9J-14J.
- Collins AR. (2014) 'Measuring oxidative damage to DNA and its repair with the comet assay'. *Biochim. Biophys. Acta*, 1840 pp. 794–800.
- Czerska M, Mikołajewska K, Zieliński M, Gromadzińska J and Wąsowicz W. 'Today's oxidative stress markers'. *Med Pr*, 66(3), pp. 393–405.
- Da Silva, A. P., Marinho, C., Goncalves, M. C., Monteiro, C., Laires, M. J., Falcao, L. M., et al. (2010) 'Decreased erythrocyte activity of methemoglobin and glutathione reductases may explain age-related high blood pressure'. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 29, pp. 403–412.
- Davies KJ. (2016) 'Adaptive homeostasis' *Mol. Asp. Med* ,49 pp. 1–7.
- Davies M. J. (2016) 'Protein oxidation and peroxidation' *The Biochemical Journal*, vol. 473, no. 7, pp. 805–825.
- Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, et al. (2005) 'Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension'. *J Hypertens*, 23, pp. 7-17.
- Delacroix S, Chokka RG, and Worthley SG (2014) 'Hypertension: Pathophysiology and Treatment'. *Journal of Neurology & Neurophysiology*, DOI: 10.4172/2155-9562.1000250.
- Denton D, Weisinger R, Mundy NI, Wickings EJ, Dixon A and Moisson P et al. (1995) 'The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees'. *Nat Med*, 1, pp. 1009–16.
- Devine CE, Somlyo AV, Somlyo AP. (1972) 'Sarcoplasmic reticulum and excitationcontraction coupling in mammalian smooth muscles'. *J Cell Biol*, 52 pp. 690e718.
- Doughan AK, Harrison DG, Dikalov SI. (2008) 'Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated mitochondrial dysfunction: linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction'. *Circ Res.*, 102, pp. 488–496.
- Dourado, D. F., Fernandes, P. A., Mannervik, B., & Ramos, M. J. (2008) 'Glutathione transferase: New model for glutathione activation'. *Chemistry*, 14, pp. 9591–9598.
- Drevet JR. (2000) 'Glutathione peroxidases expression in the mammalian epididymis and vas deferens'. *Int J Androl Suppl.*, 1 p.12.
- Dringen R, Pawlowski PG, Hirrlinger J. (2005) 'Peroxide detoxification by brain cells'. *J Neurosci Res*, 79, pp. 157–165.
- Duffy SJ, Gokce N, Holbrook M, Hunter LM, Biegelsen ES, Huang A, et al. (2001) 'Effect of ascorbic acid treatment on conduit vessel endothelial dysfunction in patients with hypertension'. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 280pp. H528–H534.
- Esterbauer H. (1996) 'Estimation of peroxidative damage a critical review'. *Pathologie Biologie*, vol. 44, no. 1, pp. 25–28.
- Fagard R. (2001) 'Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training'. *Med Sci Sports Exercise*, 33 (suppl) S484–92.
- Fantone JC, Ward PA. (1982) 'Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions'. *Am J Pathol*, 107 p.395.
- Farooqui AA, Horrocks LA. (1998) 'Lipid peroxides in the free radical pathophysiology of brain diseases'. *Cell Mol Neurobiol*, 18, pp. 599–608.
- Ferrario CM (2006) 'Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic implications of more than a century of research'. See comment in PubMed Commons below *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 7 pp. 3-14.

- Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G (2004) 'Oxidant stress and platelet activation in hypercholesterolemia'. *Antioxid Redox Signal*, 16, pp. 747–756.
- Finkel, T. (2012) 'From sulfenylation to sulfhydration: what a thiolate needs to tolerate'. *Sci. Signal* 5, pe10.
- Foëx, P. Sear, J. W. (2004) 'Hypertension: Pathophysiology and treatment'. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, Vol. 4 no. 3 pp.71-75.
- Forgione MA, Weiss N, Heydrick S, Cap A, Klings ES, Bierl C, et al. (2002) 'Cellular glutathione peroxidase deficiency and endothelial dysfunction'. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*, 282 pp. H1255–H1261.
- Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. (2001) 'Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study'. *Circulation*, 103, pp.1245-9.
- Fridovich I, Handler P (1958) 'Xanthine oxidase III Sulfite oxidation as an ultra sensitive assay'. *J Biol Chem*, 233, pp.1578–1580.
- Fridovich I (1972) 'Superoxide radical and superoxide dismutase'. *Acc Chem Res*, 10 pp.321–326.
- Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, et al. (2015) 'Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress'. *Antioxid. Redox Signal*, 23, pp. 1144–70.
- Galley HF, Thornton J, Howdle PD, Walker BE, Webster NR (1997) 'Combination oral antioxidant supplementation reduces blood pressure'. *Clin Sci.*, 92 pp. 361–365.
- Gasparetto C, Malinverno A, Culacciati D, Gritti D, Prosperini PG, Specchia G. et al. (2005) 'Antioxidant vitamins reduce oxidative stress and ventricular remodeling in patients with acutemyocardial infarction', *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, vol. 18, no. 3, pp. 487–496.
- Gill SS, Tuteja N. (2010) 'Reactive oxygen species and antioxidant machinery in abiotic stress tolerance in crop plants'. *Plant Physiol Biochem.*, 48, pp. 909–930.
- Goncalves RL, Quinlan CL, Perevoshchikova IV, Hey-Mogensen M, Brand MD. (2015) 'Sites of superoxide and hydrogen peroxide production by muscle mitochondria assessed ex vivo under conditions mimicking rest and exercise'. *J. Biol. Chem*, 290 pp. 209–27.
- González, J., Valls, N., Brito, R. and Rodrigo, R. (2014) 'Essential hypertension and oxidative stress: New insights'. *World journal of cardiology*, 6(6), pp. 353-366.
- Góth L, Rass P and Páy A. (2004) 'Catalase enzyme mutations and their association with diseases'. *Mol Diagn*, 8, pp. 141–149.
- Griffiths HR, Moller L, Bartosz G, Bast A, Bertoni-Freddari C, et al. (2002) 'Biomarkers'. *Mol. Aspects Med.*, 23 pp. 101–208
- Grossman, E. (2008) 'Does increased oxidative stress cause hypertension?'. *Diabetes care*, 31 Suppl 2(17). doi: 10.2337/dc08-s246.
- Grotto D, Santa Maria LD, Boeira S, Valentini J, Charão MF, Moro AM, et al, (2007) "Rapid quantification of malondialdehyde in plasma by high performance liquid chromatography-visible detection". *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 43, no. 2, pp. 619–624.
- Hawkins C. L., Morgan P. E., and Davies M. J. (2009) 'Quantification of protein modification by oxidants'. *Free Radical Biology & Medicine*, vol. 46, no. 8, pp. 965–988.
- Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D et al. (2004) 'The SU. VI. MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals'. *Arch Int Med*, 164, pp. 2335–2342.
- Heverly-Coulson, G. S., & Boyd, R. J. (2010) 'Reduction of hydrogen peroxide by glutathione peroxidase mimics: Reaction mechanism and energetics'. *The Journal of Physical Chemistry A*, 114, pp. 1996–2000.
- Hickey KA, Rubanyi G, Paul RJ, Highsmith RF (1985) 'Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells'. See comment in PubMed Commons below *Am J Physiol* 248 pp. C550-556

Hipertansiyon Klinik Protokolü, Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı. TC Sağlık Bakanlığı. Ankara, 2020

Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ankara, 2018. www.temd.org.tr

Hohn A., Jung T. and Grune T. (2014) 'Pathophysiological importance of aggregated damaged proteins'. *Free Radical Biology & Medicine*, vol. 71, pp. 70–89.

Hool LC and Corry B (2007) 'Redox control of calcium channels: from mechanisms to therapeutic opportunities'. *Antioxid. Redox. Signal.*, 9 pp. 409–435.

Hughes AD, Schachter M (1994) 'Hypertension and blood vessels'. *British Medical Bulletin*, Vol.50 No.2 pp. 356–370.

Ide T, Tsutsui H, Kinugawa S, Suematsu N, Hayashidani S, Ichikawa K, et al. (2000) 'Direct evidence for increased hydroxyl radicals originating from superoxide in the failing myocardium'. *Circ Res.*, 86 pp. 152–7.

Ighodaro, O. M. and Akinloye, O. A. (2018) 'First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid'. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), pp. 287–293. doi: 10.1016/j.ajme.2017.09.001.

Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE and Chaudhuri G (1987) 'Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide'. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84, pp. 9265–9269.

Ischiropoulos H, Zhu L, Chen J, Tsai M, Martin JC, Smith CD, et al. (1992) 'Peroxynitrite-mediated tyrosine nitration catalyzed by superoxide dismutase'. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 298, no. 2, pp. 431–437.

Ji G, Barsotti RJ, Feldman ME and Kotlikoff MI (2002) 'Stretch-induced calcium release in smooth muscle'. *J General Physiology*, 119, p. 533e543.

John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil HA (2002) 'Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial'. *The Lancet*, 359, pp. 1969–1974.

Johnson G. (1868) 'On certain points in the anatomy of Bright's disease of the kidney'. *Trans R Med Chir Soc*, 51, pp. 57-58.

Juonala M, Viikari JS, Rönkämaa T, Helenius H, Taittonen L, et al. (2006) 'Elevated blood pressure in adolescent boys predicts endothelial dysfunction: the cardiovascular risk in young Finns study'. *Hypertension* 48 pp. 424-430.

Kedziora-Kornatowska K, Czuczajko J, Pawluk H, Kornatowski T, Motyl J, Szadujkis-Szadurski L, Szewczyk-Golec K, Kedziora J. (2004) 'The markers of oxidative stress and activity of the antioxidant system in the blood of elderly patients with essential arterial hypertension'. *Cell Mol Biol Lett.*, 9(4A) pp. 635-41. PMID: 15647786.

Kim MK, Sasaki S, Sasazuki S, Okubo S, Hayashi M and Tsugane S (2002) 'Lack of long-term effect of vitamin C supplementation on blood pressure'. *Hypertension*, Vol 40 pp. 797– 803.

Knight J. A., Pieper R. K., and McClellan L. (1988) 'Specificity of the thiobarbituric acid reaction: its use in studies of lipid peroxidation'. *Clinical Chemistry*, vol. 34, no. 12, pp. 2433–2438.

Kooy NW, Lewis SJ. (1996) 'Elevation in arterial blood pressure following the development of tachyphylaxis to peroxynitrite'. *Eur J Pharmacol*, 307 pp. R5–R7.

Koster JF, Biemond P, Swaak JG. (1986) 'Intracellular and extracellular sulphhydryl levels in rheumatoid arthritis'. *Annals of The Rheumatic Disease*. Vol 45 pp. 44-46.

Kuhn, J.E., MD (2018) 'Treatment', in Anonymous Shoulder and Elbow Injuries in Athletes' pp. 360-366.

Lambeth, J.D. (2004) 'NOX enzymes and the biology of reactive oxygen'. *Nat. Rev. Immunol.* Vol 4, pp.181–189.

- Landmesser U, Dikalov S, Price SR, Mc-Cann L, Fukai T, Holland SM, Mitch WE, Harrison DG (2003) 'Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension'. *J Clin Invest* 111, pp. 1201–1209.
- Lassègue, B. and Griendling, K. (2004) 'Reactive oxygen species in hypertension'. An update. *Am.J. Hypertens.*, 17 pp. 852–860.
- Lebovitz, R. M., Zhang, H., Vogel, H., Cartwright, J., Jr, Dionne, L., Lu, N., Huang, S., & Matzuk, M. M. (1996) 'Neurodegeneration, myocardial injury, and perinatal death in mitochondrial superoxide dismutase-deficient mice'. *Proc Nat Acad Sci.* 93, pp. 9782–9787.
- Lerman LO, Chade AR, Sica V, Napoli C. (2005) 'Animal models of hypertension: An overview'. *J. Lab. Clin. Med.*, 146, pp. 160–73.
- Levin ER (1995) 'Endothelins'. *N Engl J Med*, 333 pp. 356-363.
- Levine R. L., J. A. Williams, E. R. Stadtman, and E. Shacter (1994) 'Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins'. *Methods in Enzymology*, vol. 233, pp. 346–357.
- Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shaltiel S, Stadtman ER. (1990) 'Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins'. *Method Enzymol.*, 186, pp. 464-478.
- Linz W, Wiemer G, Gohlke P, Unger T, Schölkens BA (1995) 'Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors'. *Pharmacol Rev*, 47, pp. 25-49.
- Lobo V, Patil A, Phatak A and Chandra N (2010) 'Free radicals, antioxidants and functional foods: impact on human health'. *Pharmacogn Rev* 4, pp. 118.
- Loscalzo J. (2013) 'The identification of nitric oxide as endothelium-derived relaxing factor'. *Circulation Res*, 113 pp. 100e103.
- Marinho HS, Real C, Cyrne L, Soares H and Antunes F. (2014) 'Hydrogen peroxide sensing, signaling and regulation of transcription factors'. *Redox Biol.*, 2, pp. 535–62
- Mark AL. (1996) 'The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of arterial pressure'. *J Hypertens Suppl*, 14(5) pp. S159-65. PMID: 9120673.
- Marklund SL (1984) 'Extracellular superoxide dismutase and other superoxide dismutase isoenzymes in tissues from nine mammalian species'. *Biochem J.*, 222 pp.649–655.
- Marletta MA (1994) 'Nitric oxide synthase: Aspects concerning structure and catalysis'. *Cell*, 78 pp. 927–930.
- Marrocco I., Altieri F. and Peluso I. (2017) 'Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans'. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* doi: 10.1155/2017/6501046.
- Martasek P, Hogg N, Masters BS, Karoui H, Tordo P, Pritchard KA Jr Vasquez-Vivar J, Kalyanaraman B (1998) 'Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors'. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 pp. 9220–9225.
- McGiff JC, Itskovitz HD, Terragno NA (1975) 'The actions of bradykinin and eledoisin in the canine isolated kidney: relationships to prostaglandins'. *ClinSciMol Med*, 49 pp. 125-131.
- Mihalj M, Tadzic R, Vcev A, Rucevic S and Drenjancevic I. (2016) 'Blood Pressure Reduction is Associated with the Changes in Oxidative Stress and Endothelial Activation in Hypertension, Regardless of Antihypertensive Therapy'. *Kidney and Blood Pressure Research*, 41(6), pp. 721–735. doi: 10.1159/000450562.
- Mikkelsen KL, Wiinberg N, Hoegholm A, Christensen HR, Bang LE, Nielsen PE et al. (1997) 'Smoking related to 24-h ambulatory blood pressure and heart rate: a study in 352 normotensive Danish subjects'. *Am J Hyperten*, 10 pp. 483–91 PMID: 9160757.
- Morón ÚM and Castilla-Cortázar I. (2012) 'Protection against oxidative stress and "IGF-I Deficiency Conditions'. *Antioxidant Enzyme InTech*. DOI: 10.5772/51047
- Mulatero P, Verhovez A, Morello F, Veglio F (2007) 'Diagnosis and treatment of low-renin hypertension'. *ClinEndocrinol (Oxf)*, 67 pp. 324-334.

- Murphy MP. (2009) 'How mitochondria produce reactive oxygen species'. *Biochem. J.*, 417, pp.1–13
- Ness AR, Chee D, Elliott P. (1997) 'Vitamin C and blood pressure: an overview'. *J Hum Hypertens*, 11 pp. 343–350.
- NICE guideline .Published: 28 August 2019. www.nice.org.uk/guidance/ng136
- Nickel A, Kohlhaas M and Maack C. (2014) 'Mitochondrial reactive oxygen species production and elimination'. *J Mol Cell Cardiol*, 73 pp. 26–33.
- Niki E. (2014) 'Biomarkers of lipid peroxidation in clinical material'. *Biochim. Biophys. Acta*, 1840, pp. 809–17.
- Niki E. (1993) 'Antioxidant defenses in eukaryotic cells' In: Poli G, Albano E, Dianzani MU, eds. Free radicals: from basic science to medicine. Basel, Switzerland: Birkhauser Verlag 365–373.
- Noguchi T, Ikeda K, Sasaki Y, Yamamoto J, Seki J, Yamagata K. et al. (2001) 'Effects of vitamin E and sesamin on hypertension and cerebral thrombogenesis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats'. *Hypertens Res.*, 24, pp. 735–742.
- Ohkawa H, Ohishi N and Yagi K. (1979) 'Assay for lipid peroxidase in animal tissues by thiobarbituric acid reaction'. *Analytical Biochemistry*, 95, pp. 351–358.
- Oshino N, Chance B, Sies H, B" ucher T. (1973) 'The role of H₂O₂ generation in perfused rat liver and the reaction of catalase compound I and hydrogen donors'. *Arch. Biochem. Biophys.* 154, pp. 117–31.
- Ott C. and Grune T. (2014) 'Protein oxidation and proteolytic signalling in aging'. *Current Pharmaceutical Design*, vol. 20, no. 18, pp. 3040–3051.
- Palumbo G, Avanzini F, Alli C, Roncaglioni MC, Ronchi E, Cristofari M, et al. (2000) 'Effects of vitamin E on clinic and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients Collaborative Group of the primary Prevention Project (PPP)—Hypertension study'. *Am J Hypertens*, 13(5 Pt 1) pp. 564–567.
- Panov A, Dikalov S, Shalbuyeva N, Taylor G, Sherer T and Greenamyre JT. (2005) 'Rotenone model of Parkinson disease: multiple brain mitochondria dysfunctions after short term systemic rotenone intoxication'. *J Biol Chem*, 280, pp. 42026–42035.
- Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM and Quyyumi AA (1993) 'Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endotheliumdependent vascular relaxation of patients with essential hypertension'. *Circulation*, 87, pp. 1468–1474.
- Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE (1990) 'Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension'. *N Engl J Med.*, 323, pp. 22–27.
- Patel RS, Ghasemzadeh N, Eapen DJ, Sher S, Arshad S, et al. (2016) 'Novel biomarker of oxidative stress is associated with risk of death in patients with coronary artery disease'. *Circulation*, 133, pp. 361–69
- Patrignani P., Tacconelli S. (2005) 'Isoprostanes and other markers of peroxidation in atherosclerosis'. *Biomarkers*, 10, pp. S24–S29.
- Perkovic, R. Huxley, Y.Wu, D. Prabhakaran, and S. MacMahon (2007) 'The burden of blood pressure-related disease: a neglected priority for global health'. *Hypertension*, vol. 50, no. 6, pp. 991– 997.
- Pham-Huy LA, He H and Pham-Huy C. (2008) 'Free radicals, antioxidants in disease and health'. *Int J Biomed Sci: IJBS*. Vol 4: p89.
- Picard M, McManus MJ, Gray JD, Nasca C, Moffat C, et al. (2015) 'Mitochondrial functions modulate neuroendocrine, metabolic, inflammatory, and transcriptional responses to acute psychological stress'. *PNAS* 112 pp. E6614–23
- Picardo, M. and Dell'Anna, M. L. (2010) 'Oxidative stress'. *Vitiligo*, pp. 231–237. doi: 10.1007/978-3-540-69361-1_27.
- Pickering, E. Y. (1962) 'Essential Hypertension'. *British Medical Journal*, 1(5282), p. 945. doi: 10.1136/bmj.1.5282.945.
- Poulter NR, Prabhakaran D and Caulfield M (2015) 'Hypertension'. *The Lancet*, Vol 386 pp. 801–812. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61468-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61468-9).

- Prasad A., Andrews N. P., Padder F. A., Husain M., and Quyyumi, A. A. (1999) 'Glutathione reverses endothelial dysfunction and improves nitric oxide bioavailability'. *Journal of the American College of Cardiology*, 34, pp. 507–514.
- Pryor WA, Squadrito GI. (1995) 'The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide'. *Am J Physiol.*, 68, pp. L699–L722.
- Redon J, Oliva MR, Tormos C, Giner V, Chaves J, Iradi A and Saez GT (2003) 'Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension'. *Hypertension*, 41, pp. 1096–1101.
- Redón J, Oliva M.R, Tormos C., Giner V., Chaves J., Iradi A. and Sáez G.T. (2003) 'Antioxidant Activities and Oxidative Stress Byproducts in Human Hypertension'. *Hypertension* (Dallas, Tex. 1979), 41(5), pp. 1096-1101.
- Reznick A. Z. and Packer L. (1994) 'Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay'. *Methods in Enzymology*, vol. 233, pp. 357–363.
- Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Orellana M and Rivera G (2003) 'Implications of oxidative stress and homocysteine in the pathophysiology of essential hypertension'. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 42(4), pp. 453–461. doi: 10.1097/00005344-200310000-00001.
- Rodrigo, R., González, J. and Paoletto, F. (2011) 'The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension'. *Hypertension Research*, 34(4), pp. 431–440. doi: 10.1038/hr.2010.264.
- Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. (1993) 'Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis'. *Nature*, 362 p. 4.
- Rybka, J., Kupczyk, D., Kędziora-Kornatowska, K., Motyl, J., Czuczejko, J., Szewczyk-Golec, K., Kozakiewicz, M., Pawluk, H., Carvalho, L. A., & Kędziora, J. (2011) 'Glutathione-related antioxidant defense system in elderly patients treated for hypertension'. *Cardiovascular toxicology*, 11(1), pp. 1–9. <https://doi.org/10.1007/s12012-010-9096-5>
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. (2001) 'Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet'. *N Engl J Med*, 344, pp. 3–10.
- Sander M, Chavoshan B and Victor RG (1999) 'A large blood pressure-raising effect of nitric oxide synthase inhibition in humans'. *Hypertension*, 33, pp. 937-942.
- Sarzani R, Salvi F, Dessi-Fulgheri P and Rappelli A (2008) 'Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans'. *J Hypertens.*, 26, pp. 831-843.
- Schieber, M. and Chandel, N. S. (2014) 'ROS function in redox signaling and oxidative stress'. *Current Biology*, 24(10), pp. R453–R462. doi: 10.1016/j.cub.2014.03.034.
- Scholz R. W., Graham K. S., Gumprich E and Reddy C. C. (1989) 'Mechanism of interaction of vitamin E and glutathione in the protection against membrane lipid peroxidation'. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 570, pp. 514–517.
- Schulz, E., Gori, T. and Münzel, T. (2011) 'Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension'. *Hypertension Research*, 34(6), pp. 665–673. doi: 10.1038/hr.2011.39.
- Shepherd JT and Vanhoutte PM (1979) 'The Human Cardiovascular System: Facts and Concepts'. *Clinical Cardiology*, 4(6) p.352
- Shimbo D, Muntner P, Mann D, Viera AJ, Homma S, et al. (2010) 'Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis'. *Hypertension*, 55, pp. 1210-1216.
- Sies H and Chance B. (1970) 'The steady state level of catalase compound I in isolated hemoglobin-free perfused rat liver'. *FEBS Lett.*, 11, pp. 172–76.
- Simic, D.V., Mimic-Oka, J., Pljesa-Ercegovac, M., Savic-Radojevic, A., Opacic, M., Matic, D., Ivanovic, B. and Simic, T. (2006) 'Byproducts of oxidative protein damage and antioxidant enzyme activities in plasma of patients with different degrees of essential hypertension'. *Journal of human*

hypertension, 20(2), pp. 149-155.

Simões E Silva AC and Flynn JT (2012) 'The renin-angiotensin-aldosterone system in 2011: role in hypertension and chronic kidney disease'. *PediatrNephrol*, 27, pp. 1835-1845.

Slatter D. A., Bolton C. H., and Bailey A. J. (2000) 'The importance of lipid-derived malondialdehyde in diabetes mellitus'. *Diabetologia*, vol. 43, no. 5, pp. 550–557.

Stadtman E. R. and Levine R. L. (2003) 'Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins'. *Amino Acids*, vol. 25, no. 3-4, pp. 207–218.

Staessen J, Fagard R, Lijnen P, Amery A. (1989) 'Body weight, sodium intake and blood pressure'. *J Hypertens*, 7 (suppl 1) pp. S19–23.

Sultana R, Perluigi M, Butterfield DA. (2006) 'Protein oxidation and lipid peroxidation in brain of subjects with Alzheimer's disease: insights into mechanism of neurodegeneration from redox proteomics'. *Antioxidants Redox Signaling*, 8 pp. 2021–2037.

Surai PF. Selenium in nutrition and health. Nottingham: Nottingham University Press; 2006.

Szabó C, Ischiropoulos H, Radi R. (2007) 'Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics'. *Nat Rev Drug Discov* 6, pp. 662–680.

T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, 2020 Web: www.shgm.saglik.gov.tr, <https://argestd.saglik.gov.tr>, Erişim: Mayıs 2021.

Taddei S. (2001) 'Endothelial dysfunction in hypertension'. *J Cardiovasc Pharmacol*, 38, pp. 11-14.

The Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7). *JAMA*, vol. 289, no:19, May 21, 2003.

Touyz RM. (2004) 'Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance?'. *Hypertension*. 44, pp. 248-252.

Ulker S, McKeown PP, Bayraktutan U. (2003) 'Vitamins reverse endothelial dysfunction through regulation of eNOS and NAD(P)H oxidase activities'. *Hypertension*. 41, pp. 534–539.

Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. (2007) 'Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease'. *Int J Biochem Cell Biol*. 39, pp. 44–84.

Vallance P, Collier J, Moncada S (1989) 'Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man'. *Lancet*, vol 8670 pp. 997–1000.

Verma MK, Jaiswal A, Sharma P, Kumar P, Singh AN. (2019) 'Oxidative stress and biomarker of TNF- α , MDA and FRAP in hypertension'. *Journal of medicine and life*, 12(3), pp. 253–259. doi: 10.25122/jml-2019-0031.

Viel EC, Benkirane K, Javeshghani D, Touyz RM, Schiffrin EL (2008) 'Xanthine oxidase and mitochondria contribute to vascular superoxide anion generation in DOCA-salt hypertensive rats', *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295, pp. H281–H288.

Vile GF, Tyrrell RM (1995) 'UVA radiation-induced oxidative damage to lipids and proteins in vitro and in human skin fibroblasts is dependent on iron and singlet oxygen'. *Free Rad Biol Med*. 18, pp. 721–730.

Ward NC, Hodgson JM, Croft KD, Burke V, Beilin LJ, Puddey IB. (2005) 'The combination of vitamin C and grape-seed polyphenols increases blood pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial'. *J Hypertens*, 23(2) pp. 427-34. doi: 10.1097/00004872-200502000-00026. PMID: 15662232.

Wattanapitayakul S.K., Bauer J.A. (2001) 'Oxidative pathways in cardiovascular disease: roles, mechanisms, and therapeutic implications'. *Pharmacol. Ther.*, 89, pp. 187–206.

Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Keneerson JG et al. (2014) 'Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension'. *Journal of Hypertension*, DOI:10.1097/HJH.0000000000000065

Whelton, P.K., Carey, R.M., Aronow, W.S., Casey, J., Donald E, Collins, K.J. et al. (2018) '2017

ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines'. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(19), pp. e127-e248.

White CR, Brock TA, Chang LY, Crapo J, Briscoe P, Ku D et al. (1994) "Superoxide and peroxynitrite in atherosclerosis". *Proc Natl Acad Sci U S A* 91 pp. 1044–1048.

Widder JD, Fraccarollo D, Galuppo P, Hansen JM, Jones DP, Ertl G et al. (2009) 'Attenuation of angiotensin II-induced vascular dysfunction and hypertension by overexpression of Thioredoxin 2'. *Hypertension*, 54, pp. 338–344.

Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr and Vita JA (2003) 'The clinical implications of endothelial dysfunction'. *J Am CollCardiol* 42, pp. 1149-1160.

Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. (2018) 'ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension'. *Eur Heart J* 39, pp. 3021–1 04.

Wills ED. (1971) 'Effects of lipid peroxidation on membrane-bound enzymes of the endoplasmic reticulum'. *Biochem J*. 123:983–991.

Winterbourn, C.C., and Hampton, M.B. (2008) 'Thiol chemistry and specificity in redox signaling'. *Free Radic Biol. Med.*, 45, pp. 549–561.

Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR and Turner ND (2004) 'Glutathione metabolism and its implications for health'. *J Nutr*, 134, pp. 489- 492. PMID: 14988435.

Yasunari K, Maeda K, Nakamura M and Yoshikawa J. (2002) 'Oxidative stress in leukocytes is a possible link between blood pressure, blood glucose, and C-reacting protein'. *Hypertension*, 39, pp. 777–780.

Yavuzer, S. Yavuzer H, Cengiz M, Erman H, Demirdağ F, Döventaş A, et al. (2015) 'The role of protein oxidation and DNA damage in elderly hypertension'. *Aging Clinical and Experimental Research*, 28(4), pp. 625–632. doi: 10.1007/s40520-015-0464-7.

Yıldırım, E., İpek, E., Bavunoğlu, I., Yıldırım, N., Cengiz, M., Yavuzer, S., Yavuzer, H., Erman, H., & Uzun, H. (2017) 'The impact of protein oxidation on sustained and white coat hypertension'. *Anatolian Journal of Cardiology*, 17(3), pp. 210–216. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.7174.

Yoshioka J, Schreiter ER and Lee RT (2006) 'Role of thioredoxin in cell growth through interactions with signaling molecules'. *Antioxid. Redox. Signal*, vol 8 pp. 2143–21451.

Zachara NE and Hart GW. (2006) 'Cell signaling, the essential role of O-GlcNAc'. *Biochim. Biophys. Acta* vol 1761, pp. 599–617.

Zhang J, Wang X, Vikash V, Ye Q, Wu D, Liu Y et al. (2016) 'ROS and ROS-mediated cellular signaling'. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2016, Article ID 4350965, p18.

Zhao Y, Vanhoutte PM and Leung SWS (2015) 'Vascular nitric oxide: Beyond eNOS'. *Journal of Pharmacological Science*, Vol. 129 pp. 83-94.

Zimmerman MC, Lazartigues E, Lang JA, Sinnayah P, Ahmad IM, Spitz DR et al. (2002) 'Superoxide mediates the actions of angiotensin II in the central nervous system'. *Circ Res.*, 91, pp. 1038–1045.

EKLER

EK-1 : ETİK KURUL ONAYI

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi	08.01.2021	Toplantı Numarası	2021/1	Toplantı Saati	09:00	Etik Kurul Kodu
2011-KAEK-2						
61- Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN' ın sorumluluğunda yürütülecek olan “Hipertansiyon ve Oksidatif Stres Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi” konulu <u>Girişimsel Olmayan</u> Klinik Araştırmalar için başvuru dosyası incelendi. Araştırma protokolüne uyularak, Sağlık Bakanlığı'nın 13.04.2013 tarih 28617 sayılı Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmeliği ve yayımlanan kılavuzlarında belirtilen hususlar dikkate alınarak, sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere araştırmanın yapılmasında etik sakınca olmadığına toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verildi.						