



Hipertansif Retinopatisi Olan Hastalarda Seruloplazmin Düzeyleri

Levels of Ceruloplasmin in Patients with Hypertensive Retinopathy

Betül YILMAZ¹, Erkan ÇOBAN², Esin AVŞAR³, Sebahat ÖZDEM³, Yusuf AKAR⁴

¹Serik Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Antalya, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

⁴Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Erkan ÇOBAN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye

E-posta: ecoban@akdeniz.edu.tr

Geliş tarihi \ Received : 07.05.2020

Kabul tarihi \ Accepted : 28.05.2020

Elektronik yayın tarihi : 04.03.2021

Online published

Bu makaleye yapılacak atıf:

Cite this article as:

Yılmaz B, Çoban E, Avşar E, Özdem S, Akar Y. Hipertansif retinopatisi olan hastalarda seruloplazmin düzeyleri. Akd Tıp D 2021; 7(1):83-8.

Betül YILMAZ

ORCID ID: 0000-0001-9055-037X

Erkan ÇOBAN

ORCID ID: 0000-0001-6281-0541

Esin AVŞAR

ORCID ID: 0000-0002-7584-2232

Sebahat ÖZDEM

ORCID ID: 0000-0002-0619-1405

Yusuf AKAR

ORCID ID: 0000-0003-1761-2348

ÖZ

Amaç: Hipertansif retinopati (HR) hipertansiyonun en sık görülen göz komplikasyonudur. Hipertansif retinopati gelişiminin patolojik mekanizmaları henüz tam olarak belirlenememiştir. Kan basıncı yüksekliğine ilave olarak oksidatif stres gibi diğer patolojik mekanizmalar da sorumlu olabilir. Daha önceden yapılan çalışmalar artmış serum seruloplazmin düzeylerinin oksidatif stresin bir göstergesi olduğunu göstermiştir. Bundan dolayı, bu çalışma şu sorulara cevap bulmak amacıyla yapıldı; (i) HR’de seruloplazmin düzeyi değişir mi? (ii) HR evresi ile seruloplazmin düzeyleri arasında bir ilişki var mıdır?

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya HR’si olan 90 hipertansiyon hastası alındı. Hipertansif hastalar Keith- Wagener-Barker sınıflandırmasına göre iki gruba ayrıldı. Grup 1 evre 1 HR’si olan 45 hastadan, Grup 2 evre 2 HR’si olan 45 hastadan oluşturuldu. Kontrol grubu olarak, yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından benzer 45 sağlıklı kişi alındı. Çalışma gruplarında serum seruloplazmin düzeyi ölçüldü.

Bulgular: Grup 2’deki seruloplazmin düzeyi Grup 1’dekenden ($32,06 \pm 4,88$ karşı $29,54 \pm 3,05$, $p < 0,005$) ve kontrol grubundan ($32,06 \pm 4,88$ karşı $27,31 \pm 2,61$, $p < 0,001$) anlamlı olarak daha yüksekti. Grup 1’deki seruloplazmin düzeyi de kontrol grubundan daha yüksekti ($29,54 \pm 3,05$ karşı $27,31 \pm 2,61$, $p < 0,005$). Ayrıca, hipertansif grupta seruloplazmin düzeyleri ile HR evresi arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($r = 0,299$, $p = 0,005$).

Sonuç: Bizim çalışmamız oksidatif stresin bir belirteci olan seruloplazmin ile HR derecesi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermekte olup HR’in gelişiminde altta yatan patolojik mekanizmalardan birisinin oksidatif stres olabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Hipertansiyon, Hipertansif Retinopati, Oksidatif Stres, Seruloplazmin

ABSTRACT

Objective: Hypertensive retinopathy (HR) is the most common eye complication of hypertension. The pathological mechanisms of HR development are not fully established. In addition to high blood pressure, other pathological mechanisms such as oxidative stress may also be responsible. Previous studies have shown that elevated serum ceruloplasmin levels are indicative of oxidative stress. Therefore, this study was designed to answer the following questions; (i) Do ceruloplasmin levels change in HR?; (ii) Is there any relation between the degree of HR and ceruloplasmin levels?

Material and Methods: This study included 90 hypertensive patients with HR. The hypertensive patients were divided into two groups according to the Keith-Wagener-Barker classification. Group 1 comprised 45 patients with grade I HR, and Group 2 comprised 45 patients with grade II HR. We selected 45 healthy subjects matched for age, sex, and body mass index for the control group. The serum ceruloplasmin level was measured in the study groups.

Results: The level of ceruloplasmin in Group 2 was significantly higher than in group 1 (32.6 ± 4.88 vs. 29.54 ± 3.05 , $p < 0.005$) and the control group (32.06 ± 4.88 vs. 27.31 ± 2.61 , $p < 0.001$), it was also higher in group 1 than in the control group (29.54 ± 3.05 vs. 27.31 ± 2.61 , $p < 0.005$). Also, ceruloplasmin showed a positive correlation with the degree of HR ($r = 0.299$, $p = 0.005$).

Conclusion: Our study suggests that there is a positive correlation between ceruloplasmin, a marker of oxidative stress, and the degree of HR, also supports the notion that one of the underlying pathological mechanisms in the development of HR may be oxidative stress.

Keywords: Hypertension, Hypertensive Retinopathy, Oxidative Stress, Ceruloplasmin

DOI: 10.17954/amj.2021.2779

GİRİŞ

Hipertansiyon, erişkin grupta optimal koşullar altında tekrarlayan ölçümlerde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması olarak kabul edilir (1). Sistemik hipertansiyon uzun dönemde ve özellikle tedavi edilmediğinde çok çeşitli komplikasyonlara neden olabilen bir hastalıktır. Hipertansiyonun neden olduğu komplikasyonları vasküler komplikasyonlar, kardiyak komplikasyonlar, serebral komplikasyonlar, renal komplikasyonlar ve göz komplikasyonları olarak sınıflandırmak mümkündür (2). Hipertansiyonda, en yaygın bilinen göz komplikasyonu ise retinopatidir. Buna ek olarak, retinal ven ve retinal arter oklüzyonları, retinal emboli, iskemik optik nöropati ve hipertansif korioidopati de hipertansiyona eşlik edebilir (3). Hipertansif hastada göz dibi muayenesi, hem hipertansiyonun şiddetini hem de prognozunu belirlemek açısından önemlidir. Göz dibi, vücutta arter ve arteriyollerin görülebildiği tek yerdir. Bu nedenle hipertansiyonun yarattığı mikrovasküler hasarı doğrudan değerlendirme imkanı verir (4).

Oksidatif stres; herhangi bir nedenle oksidan üretiminde artış ve/veya antioksidan mekanizmalarda yetersizlik nedeniyle aradaki bu dengenin bozulması sonucunda birçok biyolojik makromolekülün okside olması ve bunun sonucu oluşan hasar olarak tanımlanabilir (5). Oksidatif stres hipertansiyon dahil pekçok hastalığın (diyabet, koroner arter hastalığı, kanser vb) patogeneğinde önemli rol oynar (6-8).

Seruloplazmin, karaciğerde sentezlenen yaklaşık 132 kDa molekül ağırlığına sahip bir ferooksidazdır ve kandaki bakırın %90-95'ini taşımaktadır (9). Seruloplazminin metabolizmada görev aldığı pek çok fizyolojik olay vardır. Bunları;

1. akut faz proteini işlevi,
2. nitrik oksidin oksidasyonu,
3. antioksidan ve pro-oksidan aktivitesi,
4. plazma ferooksidaz aktivitesi ile demir homeostazisinin sağlanması,
5. organik substratların yıkımı,
6. askorbat oksidaz aktivitesi ve
7. bakır taşınması ve depolanması olarak sıralamak mümkündür (10-12).

Yapılan çeşitli çalışmalar serum seruloplazmin düzeylerinin oksidatif stresin bir göstergesi olduğunu göstermiş olup kardiyovasküler, serebrovasküler hastalıklar dahil olmak üzere oksidatif stresin arttığı birçok patolojik durumda yüksek seruloplazmin seviyeleri saptanmıştır (13-16).

Önceden yapılan çalışmalarda HR etiopatogeneğinde yüksek kan basıncı yanında endotel disfonksiyonu, artmış platelet aktivasyonu, inflamasyon ve oksidatif stresin rol oynayabileceği bildirilmiştir (17-20). Literatürde oksidatif

stres ile diyabetik retinopati arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma olduğu gibi (21-23), diyabetik retinopatide spesifik olarak oksidatif stresin bir belirteci olan seruloplazmin düzeylerini değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda serum seruloplazmin düzeyleri diyabetik retinopatisi olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (24,25). Hipertansif retinopati ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi değerlendiren sınırlı sayıda yayın mevcuttur. Spesifik olarak HR ile oksidatif stresin bir belirteci olan seruloplazmin arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendiren bir çalışmaya ise literatürde saptamadık. Bundan dolayı, bu çalışmadaki amacımız oksidatif stresin bir belirteci olan seruloplazmin düzeyleri ile HR arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır. Buna yönelik olarak, bu çalışma şu sorulara cevap bulmak amacıyla yapıldı;

- (i) HR'de seruloplazmin düzeyleri değişir mi ?
- (ii) HR evresi ile seruloplazmin düzeyleri arasında bir ilişki var mıdır?

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır (Tarih:08/02/2017, Karar No: 69). Çalışma, Helsinki Deklarasyon ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve "Hasta Onam Formu" imzalatılmıştır. Çalışmamızda araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

Bu çalışma kesitsel ve kontrollü olarak planlanmıştır. Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Dahiliye Polikliniği'ne hipertansiyon nedeniyle başvurup Keith-Wagener-Barker sınıflamasına (26) göre (Tablo I) evre 1 HR ve evre 2 HR tanısı saptanmış olup, çalışmanın dışlama kriterlerine sahip olmayan 18-65 yaş aralığındaki hastalar alınmıştır. Evre 1 HR olan hastalar Grup 1, evre 2 HR olan hastalar ise Grup 2 olarak sınıflandırılmıştır. Grup 1 ve Grup 2 için 45'er hasta alınması planlanmıştır. Kontrol grubu olarak polikliniğimize genel sağlık kontrolü için başvuran, yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından hipertansif gruba benzer 45 sağlıklı kişi alınmıştır.

Çalışmamızın dışlama kriterleri:

- 2013 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) kılavuzuna (27) göre (Tablo II) evre 2 ve evre 3 hipertansiyonu olan hastalar (bu hastaların çoğunda seruloplazmin sonuçlarına etki edebilecek başka komplikasyonlar olduğu için)
- Evre 3-4 HR'si olan hastalar
- Sol ventrikül hipertrofisi, mikroalbuminürisi veya belirgin proteinürisi olan hastalar
- Bilinen kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalığı olanlar

Tablo I: Keith, Wagener ve Barker sınıflamasına göre hipertansif retinopati (26).

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

Tablo II: European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) 2013 kılavuzuna göre kan basıncı düzeylerinin tanımları ve sınıflandırılması (27).

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

SKB: Sistolik kan basıncı; **DKB:** Diyastolik kan basıncı

- Bilinen sistemik hastalığı olanlar
- Dislipidemisi olan hastalar
- Diyabetes mellitusu olan hastalar
- Son 3 ay içinde geçirilmiş ciddi hastalık veya operasyon öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır.

Kan basıncı ölçümleri ve değerlendirmesi 2013 ESH/ESC kılavuzu esas alınarak yapıldı. Evre 1 hipertansiyonu olan hastalar [Sistolik Kan Basıncı (SKB) ≥140-159 mmHg veya Diyastolik Kan Basıncı (DKB) ≥ 90-99 mmHg] çalışmaya alındı. Vücut kitle indeksi: ağırlık (kg)/boyun karesi (m²) formülü ile hesaplandı.

Dislipidemi şu koşullardan en az birinin olması olarak tanımlanmıştır (28);

- Serum trigliserid düzeyinin >150 mg/dl olması
- Total kolesterol düzeyinin >200 mg/dl olması
- Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-kolesterol düzeyinin >130 mg/dl olması
- Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)-kolesterol düzeyinin erkekler için <40 mg/dl ve kadınlar için <50 mg/dl olması.

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

Kan örnekleri diurnal varyasyon farklılıklarından kaçınmak için, hastalar bir gece aç kaldıktan sonraki gün 08:30 ve 09:00 saatleri arasında, antekubital damardan alınmıştır. Lipid profili ve açlık glukoz ölçümleri için enzimatik kolorimetrik analiz yöntemi (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Almanya) kullanılmıştır. Seruloplazmin ölçümü için hastalardan alınan kan biyokimya tüpüne konuldu. Tüpe konulan kanlar 4000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra plazmalar ayrıldı. Numuneler yeterli çalışma sayısına ulaşıncaya kadar -80°C'de bekletildi. Daha sonra tüm numuneler SIEMENS BCS XP cihazında immunotürbidimetrik metod kullanılarak seruloplazmin seviyesi ölçüldü.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. $\alpha = 0,05$ ve %80 power ile gerçek farklılığı tespit edebilmek için her grupta en az 36 katılımcı olması gerektiği saptandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Grupların karşılaştırmasında One-Way ANOVA testi (post-hoc test olarak Bonferroni testi) kullanıldı. Seruloplazmin düzeyi ile HR evresi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon testi kullanıldı. $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

BULGULAR

Grupların demografik verileri ve laboratuvar değerleri Tablo III'de gösterilmiştir.

- Çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet dağılımı ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).
- Benzer şekilde gruplar arasında hemoglobin düzeyi, açlık glukozu, kreatinin, Alanin aminotransaminaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve lipid profili açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).
- SKB ve DKB düzeyleri hipertansif gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$). Bununla birlikte kan basınçları ve bilinen hipertansiyon

süresi açısından hipertansif gruplarda anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). Ayrıca hipertansif gruplar arasında kullanılan antihipertansif ilaçların dağılımı açısından da anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

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

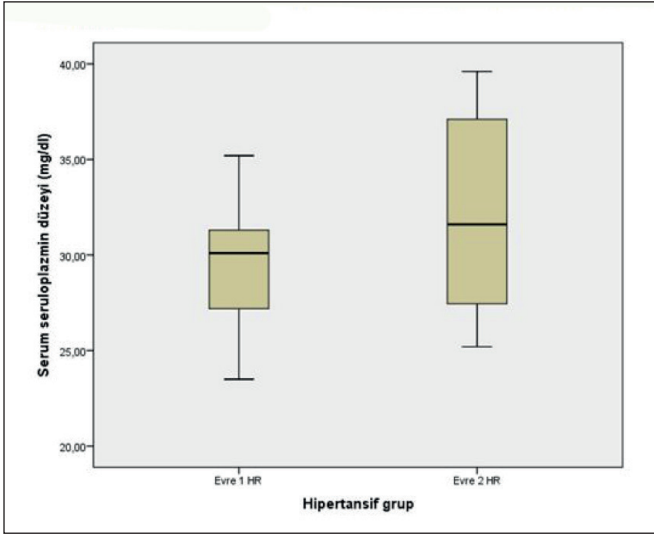
TARTIŞMA

Hipertansiyon yüksek prevalansı ve yol açtığı mortalite ve morbidite nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en önemli toplum sağlığı sorunlarından birisidir. Hipertansif retinopati, hipertansif hastalarda önemli bir hedef organ hasarıdır. Bununla birlikte, sadece yüksek kan basıncı, HR'nin gelişimini tam olarak açıklayamamaktadır. Yüksek kan basıncının sürmesine rağmen retinopatinin çözüldüğü olgular vardır. Bu süreçte endotel disfonksiyonu,

Tablo III: Çalışma gruplarının demografik verileri ve laboratuvar sonuçları.

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

ALT: Alanin aminotransaminaz, **AST:** aspartat aminotransferaz, **BUN:** kan üre nitrojeni; **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein, **Grup 1-** Kontrol grubuna göre, * $p < 0,005$, ** $p < 0,001$, **Grup 2-** Grup 1 e göre, *** $p < 0,05$, **Grup 2 -** Kontrol grubuna göre, † $p < 0,001$



Şekil 1: Serum seruloplazmin seviyeleri ve hipertansif retinopati evreleri arasındaki korelasyon ($r=0,299$, $p=0,005$).

artmış platelet disfonksiyonu, inflamasyon, oksidatif stres gibi farklı patolojik mekanizmalar rol oynayabilir. Diyabetik retinopatisi olan hastalarda oksidatif stresin bir belirteci olarak kabul edilen seruloplazminin düzeylerini araştıran çalışmalar olmakla beraber, literatürde HR ile seruloplazmin arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma saptamadık. Çalışmamızda HR'si olan gruplarda seruloplazmin düzeylerini yüksek saptadığımız gibi seruloplazmin düzeyleri ile HR evresi arasında pozitif korelasyon saptadık. Öte yandan çalışmamızda evre 1 HR'si olan gruba evre 2 HR'si olan grup arasında kan basınçları arasında anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen seruloplazmin düzeyleri evre 2 HR'si olan grupta evre 1 HR'si olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ki bu sonuç HR gelişiminde oksidatif stresin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan anjiyogenezis ve koagülasyon hipertansiyon komplikasyonlarının patogenezinde rol oynamaktadır.

Literatürde HR ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştıran kısıtlı sayıda çalışma vardır. Bir çalışmada HR'si olan hastalarda oksidatif stresin bir belirteci olan Gama-

glutamil transferaz (GGT) düzeyleri normotensive sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır; ayrıca GGT düzeyleri ile HR evresi arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (29). Başka bir çalışmada ise HR'si olan hastalarda oksidatif stresin bir belirteci olarak kabul edilen ferritin düzeyleri normotensive sağlıklı gruba göre yüksek saptanmış, ayrıca ferritin düzeyleri ile HR evresi arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (20). Bir diğer çalışmada Minuz ve ark. ilerlemiş HR'si olan hastalarda oksidatif stresin arttığını göstermişlerdir (30). Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler önceki bu çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur.

Çalışmamızın temel sınırlayıcı faktörü kesitsel vaka-kontrol çalışması olmasıdır. Bu nedenle verilerimiz hastaların uzun dönemdeki durumunu yansıtmayabilir ve sebep-sonuç ilişkisi kurulamaz. Ayrıca evre 1-2 hipertansif retinopati bulguları sadece hipertansiyona özgü değildir.

SONUÇ

Sonuç olarak; çalışmamızda oksidatif stresin bir belirteci olan seruloplazmin düzeylerinin HR'si olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olması ve aynı zamanda seruloplazmin seviyeleri ile HR evresi arasında pozitif korelasyon saptanması HR'in gelişiminde altta yatan patolojik mekanizmalardan birisinin oksidatif stres olabileceğini desteklemektedir. Çalışmamız mevcut kısıtlayıcı faktörlere rağmen bu konuda yapılacak çalışmalar açısından yol gösterici olacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma İç Hastalıkları Uzmanlık tezinden üretilmiştir. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır (Tarih: 08/02/2017, Karar No:69).

Çalışmayı Destekleyen Kurum: Bu çalışma TTU-2017-2553 proje kodu ile Akdeniz Üniversitesi BAP desteğiyle gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Yazarların Katkısı: Çalışmanın konsepti ve dizaynı: **EÇ**, Verilerin toplanması ve işlenmesi: **BY, SÖ, YA**, Verilerin analizi ve yorumlanması: **EÇ**, Literatür araştırması: **BY, EA, SÖ, YA**, Makalenin yazımı: **BY, EÇ, EA**, Kritik gözden geçirme: **EÇ**

KAYNAKLAR

1. Türk Hipertansiyon Uzlaşısı Raporu 2019. Turk Kardiyol Dern Ars 2019; 47(6):535-46.
2. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz

E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8). JAMA 2014; 311(5): 507-20.

3. Stryjewski TP, Papakostas TD, Vavvas D. Proliferative hypertensive retinopathy. JAMA Ophthalmol 2016; 134: 345-6.

4. Harjasouliha A, Raiji V, Gonzalez JMG. Review of hypertensive retinopathy. *Disease-a-Month* 2017; 63(3): 63-9.
5. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism* 2000; 49(2 Suppl 1):3-8.
6. Sinha N, Dabla PK. Oxidative stress and antioxidants in hypertension-a current review. *Curr Hypertens Rev* 2015; 11(2):132-42.
7. Rochette L, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies. *Biophys Acta* 2014; 1840(9):2709-29.
8. Gupta RK, Patel AK, Shah N, Chaudhary AK, Jha UK, Yadav UC, Gupta PK, Pakuwal U. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: A review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(11):4405-09.
9. Cousins RJ. Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: Special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev* 1985; 65 (2):238-309.
10. Hellman NE, Gitlin JD. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annu Rev Nutr* 2002; 22:439-58.
11. Mateescu M, Chahine R, Roger S, Atanasiu R, Yamaguchi N, Lalumie' re G, Nadeau R. Protection of myocardial tissue against deleterious effects of oxygen free radicals by ceruloplasmin. *Arzneimittel-Forsch Drug Research* 1995; 45:476-80.
12. Fox PL, Mukhopadhyay C, Ehrenwald E. Structure, oxidant activity, and cardiovascular mechanisms of human ceruloplasmin. *Life Sci* 1995; 56(21):1749-58.
13. Wilson Tang WH, Wu Y, Hartiala J, Fan Y, Stewart AFR, Roberts R, McPherson R, Fox PL, Allaye H, Hazen SL. Clinical and genetic association of serum ceruloplasmin with cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(2):516-22.
14. Shukla N, Maher J, Masters J, Angelini GD, Jeremy JY. Does oxidative stress change ceruloplasmin from a protective to a vasculopathic factor? *Atherosclerosis* 2006; 187:238-50.
15. Inoue K, Sakano N, Ogino K, Sato Y, Wang DH, Kubo M, Takahashi H, Kanbara S, Miyatake N. Relationship between ceruloplasmin and oxidative biomarkers including ferritin among healthy Japanese. *J Clin Biochem Nutr* 2013; 52:160-6.
16. Turgut A, Özler A, Görük NY, Tunc SY, Evliyaoglu O, Gül T. Copper, ceruloplasmin and oxidative stress in patients with advanced-stage endometriosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17(11):1472-8.
17. Karaca M, Coban E, Ozdem S, Unal M, Salim O, Yucel O. The association between endothelial dysfunction and hypertensive retinopathy in essential hypertension. *Med Sci Monit* 2014; 20:78-82.
18. Coban E, Adanir H, Bilgin D. The association of mean platelet volume levels with hypertensive retinopathy. *Platelets* 2008; 19(2):115-8.
19. Coban E, Nizam I, Topal C, Akar Y. The association of low-grade systemic inflammation with hypertensive retinopathy. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32(8):528-31.
20. Coban E, Alkan E, Altuntas S, Akar Y. Serum ferritin levels correlate with hypertensive retinopathy. *Med Sci Monit* 2010; 16(2):CR92-5.
21. Kowluru RA, Mishra M. Oxidative stress, mitochondrial damage and diabetic retinopathy. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852:2474-83.
22. Wu Y, Tang L, Chen B. Oxidative stress: implications for the development of diabetic retinopathy and antioxidant therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 752387.
23. Hartnett ME, Stratton RD, Browne RW, Rosner BA, Lanham RJ, Armstrong D. Serum markers of oxidative stress and severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2000; 23:234-40.
24. Nowak M, Wielkoszyński T, Marek B, Kos-Kudła B, Świętochowska E, Siemińska L, Nowak K. Antioxidant potential, paraoxonase 1, ceruloplasmin activity and C-reactive protein concentration in diabetic retinopathy. *Clinical and experimental medicine* 2010; 10(3):185-92.
25. Kaur S, Singh P, Grewal RK, Kaur N, Agarwal A. Serum haptoglobin, ceruloplasmin and CRP levels: Markers of diabetic retinopathy. *Global Journal of Medical Research* 2012; 12:7-9.
26. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension; Their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 197:332-43.
27. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Task Force Members. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31 (7):1281-357.
28. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Temel dislipidemi tanı ve tedavi kılavuzu 2018, Ankara.
29. Karaca M, Coban E, Felek R, Unal M. The association of oxidative stress with hypertensive retinopathy. *Clin Exp Hypertens* 2013; 35(1):16-9.
30. Minuz P, Patrignani P, Gaino S, Seta F, Capone ML, Tacconelli S, Degan M, Faccini G, Fornasiero A, Talamini G, Tommasoli R, Arosio E, Santonastaso CL, Lechi A, Patrono C. Determinants of platelet activation in human essential hypertension. *Hypertension* 2004; 43(1):64-70.