

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ESANSİYEL HİPERTANSİYON HASTALARINDA
OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN STATÜ DEĞERLERİ
İLE ERİTROSİT VE TROMBOSİT İNDEKSLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hatice ŞULUL

**DANIŞMAN
Prof. Dr. A. Ziya KARAKILÇIK**

**ŞANLIURFA
2013**

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ESANSİYEL HİPERTANSİYON HASTALARINDA
OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN STATÜ DEĞERLERİ
İLE ERİTROSİT VE TROMBOSİT İNDEKSLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hatice ŞULUL

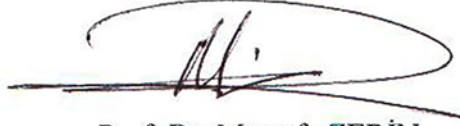
**DANIŞMAN
Prof. Dr. A. Ziya KARAKILÇIK**

Bu tez Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 12104 Proje numarasıyla desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA
2013**

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

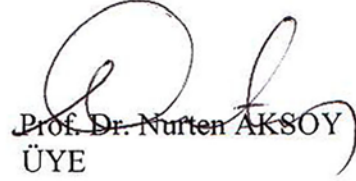
Hatice ŞULUL'un hazırladığı "Esansiyel Hipertansiyon Hastalarında Oksidan ve Antioksidan Statü Değerleri ile Eritrosit ve Trombosit İndekslerinin Araştırılması" konulu çalışma 20/06/2013 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Fizyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Mustafa ZERİN
BAŞKAN



Prof. Dr. A. Ziya KARAKILÇIK
ÜYE (Danışman)



Prof. Dr. Nürten AKSOY
ÜYE

20.06.2013



Prof. Dr. Nürten AKSOY
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca yakın ilgi ve alakasını benden esirgemeyen, saygıdeğer danışman hocam sayın Prof. Dr. A. Ziya KARAKILÇIK'a, saygıdeğer hocam: Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa ZERİN'e, çalıőmalarımnda bana yardımcı olan sayın Öğr. Gör. Abdullah TAŐKIN'a, her türlü yardımı için Öğr. Gör. Musa BARDAK'a, benden desteğini esirgemeyen arkadaşım Zeynep AĐLAMİŐ'a, hayatımın neőe kaynağı çocuklarım Enes, İrem ve Eren'e, annelerin en iyisi annem Huri KAZU'ya, babam Mehmet KAZU'ya, manevi desteklerini esirgemeyen tüm çevreme ve maddi desteklerini bizden esirgemeyen Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Kurulu HÜBAK'a (Proje No: 12104) sonsuz saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR VE SİMGELER	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hipertansiyon	2
2.1.1. Tanımı ve Sınıflandırılması	2
2.1.2. Prevalansı	4
2.1.3. Hipertansiyonun Fizyopatolojisi.....	5
2.1.3.1. Çevresel Faktörler	6
2.1.3.2. Sempatik Sinir Sistemi Hiperaktivitesi	6
2.1.3.3. Renin-Anjiotensin Sistemi.....	6
2.1.3.4. Sodyum Atılım Bozuklukları	7
2.1.3.5. İntraselüler Sodyum ve Kalsiyum	8
2.1.3.6. İnsülin Direnci	8
2.1.4. Hipertansif Hastanın Değerlendirilmesi	8
2.1.5. Tedavisi	9
2.2. Serbest Radikaller.....	10
2.2.1 Tanımı.....	10
2.2.2. Reaktif Oksijen Türleri.....	11
2.2.3. Serbest Radikallerin Kaynakları.....	12
2.2.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri.....	13
2.2.4.1. Proteinlere Etkileri.....	13
2.2.4.2. Membran Lipidlerine Etkileri.....	14
2.2.4.3. Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri.....	14
2.2.4.4. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri.....	14
2.3. Antioksidanlar	15
2.3.1. Antioksidanların Sınıflandırılması	15
2.3.1.1. Enzimatik Antioksidanlar.....	15

2.3.1.2 Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	17
2.4. Total Oksidan ve Antioksidan Statü, Oksidatif Stres İndeksi	19
2.4.1. Total Antioksidan Statü (TAS).....	19
2.4.2. Total Oksidan Statü (TOS).....	20
2.4.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSI)	20
2.5. Paraoksonaz (PON1)	21
2.5.1. İnsan Serum Paraoksonazının Özellikleri.....	21
2.5.2. Paraoksonazın Sentez ve Sekresyonu.....	22
2.5.3. Paraoksonaz Aktivitesine Beslenme ve Çevresel Faktörlerin Etkisi.....	23
2.6. Trombositler	23
2.6.1. Ortalama Trombosit Hacmi (OTH)	25
2.6.2. Hipertansiyon ve OTH	25
2.7. Eritrositler.....	25
3. MATERYAL ve METOD	27
3.1. Çalışma Grupları	27
3.2. Kan Örneklerinin Alınması	27
3.3. Lipid Parametrelerin Ölçümü	27
3.4. Toplam Oksidan Status (TOS) Düzeyi Ölçümü.....	27
3.5. Toplam Antioksidan Status (TAS) Düzeyi Ölçümü.....	28
3.6. Oksidatif Stres İndeksi Ölçümü.....	28
3.7. Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü.....	28
3.8. Arilesteraz Aktivitesi Ölçümü.....	28
3.9. Kan Sayım Parametrelerinin Ölçümü.....	29
3.10. İstatistiksel Analiz	29
4.BULGULAR	30
5. TARTIŞMA.....	36
SONUÇ.....	40
KAYNAKLAR.....	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarının MPV değerleri.....	33
Şekil 2. Hasta ve kontrol gruplarının PON1 aktiviteleri.	33
Şekil 3. Hasta ve kontrol gruplarının AREST aktiviteleri.....	34
Şekil 4. Hasta ve kontrol gruplarının TOS düzeyleri.	34
Şekil 5. Hasta ve kontrol gruplarının TAS düzeyleri.	35
Şekil 6. Hasta ve kontrol gruplarının TAS düzeyleri	35

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Hipertansiyon Cemiyetinin 18 yaş üzerindeki erişkinlerde AKB yüksekliğine göre HT tanımı (2).	3
Tablo 2. 1997 yılında ABD Birleşik Ulusal Komitenin (JNC) 6. raporunda, erişkinler için kabul edilen HT tanımı ve sınıflandırılması (1).	3
Tablo 3. Hipertansiyon hastaları ve kontrol grubunda lipit değerleri.....	31
Tablo 4. Hipertansiyon hastaları ve kontrol grubunda TAS, TOS ve OSI değerleri ile PON1 ve ARES aktiviteleri.	31
Tablo 5. Hipertansiyon hastaları ve kontrol grubunda eritrosit ve trombosit indeks değerleri.	32

KISALTMALAR VE SİMGELER

AKB	: Arterial Kan Basıncı
ARE	: Arelesteraz
DASH	: Dietary Approaches to Stop Hypertension
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Dihidro Nükleik Asit
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetikasıit
GST	: Glutation-S-Transferaz
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Reduktaz
Hct	: Hemotokrit
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
JNC	: Joint National Committee
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
NAD(P)H	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Dhosphate-oxidase
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
OSI	: Oksidatif Stres
OTH	: Ortalama Trombosit Hacmi
PON	: Paraoksonaz
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SR	: Serbest Radikal
TAS	: Toplam Antioksidan Seviyesi
TOS	: Toplam Oksidatif Stres
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

ESANSİYEL HİPERTANSİYON HASTALARINDA OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN STATÜ DEĞERLERİ İLE ERİTROSİT VE TROMBOSİT İNDEKSLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Hatice ŞULUL

Fizyoloji Yüksek Lisans Tezi

Giriş: Hipertansiyon, gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada gittikçe artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada yaklaşık olarak 1 milyar kişide hipertansiyon olduğu ve yılda 7,1 milyon kişinin hipertansiyona bağlı olarak öldüğü ileri sürülmektedir. Bu nedenle, hipertansiyon gelişim sürecinde oksidan ve antioksidan değerlerin etkileneceği, eritrosit (MCV, MHC, MCHC ve RDW) ve özellikle trombosit indeksleri (PLT, MPV, PCT ve PDW)'nin hastalığın etiolojisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma, hipertansiyon hastalarında lipit profili değerleri, eritrosit ve trombosit indeksleri, oksidan (TOS, OSI) ve antioksidan statü (TAS) değerleri ile paraoksanaz 1 (PON1) ve arilesteraz (ARE) aktivitelerini araştırmak amacı ile yürütülmüştür.

Materyal ve Metod: Çalışmada Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesinde hipertansiyon teşhisi konarak ilgili kliniğe yatırılan hastalardan rutin analizler için alınan ve gerekli analizler yapıldıktan sonra atılmak üzere ayrılan kan örnekleri, atılmadan önce alınmış ve gerekli analizler için kullanılmıştır. Araştırmada 46 hipertansiyon hastası ile 39 sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireylerden kan örnekleri alınmıştır. Plazma örneklerinde lipit profili ve TAS, TOS, OSI değerleri ile ARE ve PON1 aktiviteleri ölçüldü. Ayrıca tam kanda eritrosit ve trombosit indeksi değerleri belirlendi. Elde edilen ham veriler bilgisayarda istatistik programı ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Elde edilen bulgularda hipertansiyon grubunda; trigliserit, kolesterol, LDL-kolesterol ve VLDL düzeyleri ile TAS değerlerinin azaldığı tespit edilmiştir. TOS ve OSI değerleri ile PON1 ve ARE enzim aktiviteleri bakımından kontrol grubu ile hipertansiyon grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur.

Sonuç: Hipertansiyon hastalarında antioksidan savunmanın zayıfladığı, ARE ve PON1 enzim aktiviteleri ile lipit değerlerinin etkilendiği gözlemlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, TAS, TOS, PON1, ARES, Eritrosit ve Trombosit İndeksleri.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF TOTAL OXIDANT AND ANTIOXIDANT STATUS, ERYTHROCYTE AND PLATELET INDICES IN ESSENTIAL HYPERTENSION PATIENTS

Hatice ŞULUL

Msci Thesis, Physiology Department

Introduction: Hypertension is an increasingly important public health problem all over the world, especially in developed countries. It has been put forward that approximately one billion people in the world have hypertension and annually 7,1 million people die as a result of hypertension. Therefore, it is thought that in progress of this illness, oxidant and antioxidant values may be affected, erythrocyte (MCV, MHC, MCHC and RDW) and especially thrombocyte indices (PLT, MPV, PCT ve PDW) may have a role in the etiology of disease. In this study planned, lipid profile, erythrocyte and thrombocyte indeices, oxidant and antioxidant status values and activities of Paraoxonase 1 and arylesterase were studied and the effects of these parameters in the etiology and prognosis of the disease were evaluated.

Materials and Methods: In the study, blood samples which were taken from the patients hospitalized with the diagnosis of hypertension in Şanlıurfa Training and Research Hospital during their routine analysis and then centrifuged to seperate blood celis. In the study, samples were taken from 46 patients with hypertension and 39 health people in control group. In plasma samples, lipid profile, total antioxidant status (TAS), total oxidant Status (TOS), oxidative stres index (OSI) values and activities of arylesterase (ARE) and paraoxonase were measured. Obtained raw data was analyzed using a statistical programme SPSS for windows.

Results: The obtained findings in the hypertension group; triglycerides, cholesterol, LDL-cholesterol VLDL levels and TAS values are reduced.TOS, OSİ values and PON1 and ARE enzyme activities were statistically different between the control group and hypertension group.

Conclusion: As a results antioxidant defense was weakened in the process of hypertension, ARE and PON1 enzyme activities and lipid values have also been affected.

Key words: PON1, TAS, TOS, OSI,ARES, erythrocyte and thrombocyte indices.

1. GİRİŞ

Tıptaki tüm gelişmelere rağmen günümüzde kardiyovasküler hastalıklar, özellikle hipertansiyon tüm yönleri ile açıklığa kavuşturulamamıştır. Hipertansiyon basit olarak yüksek kan basıncı demektir. Kardiyovasküler sistem damarları kalpten çıkararak, içerisinde bulunan kandaki alyuvarlar ile gerekli oksijeni; plazma ile besin maddelerini tüm doku ve hücrelere ulaştırırlar. Damarlardaki kanın hücrelere ulaşması, ancak bir basınç farkı altında akmasıyla mümkündür. Günümüzde, istirahat halinde yetişkinlerde kabul edilen normal kan basıncı değerleri ortalaması yaklaşık sistolik 120, diastolik 80 mmHg'dır.

Kan basıncı değerleri uyku sırasında düşük, sinirli ya da heyecanlıyken yüksektir. Normal şartlarda, sürekli olarak kan basıncı 120/80 mmHg üzerinde olan kişiler hipertansif aday kabul edilmektedir. Kan basıncı devamlı olarak 140/90 mmHg üzerinde seyrediyorsa bu değer hipertansiyon olarak anılır. Arteriyel kan basıncının (AKB) normal sınırlar üzerine çıkmasına "sistemik arteriyel hipertansiyon" veya kısaca "hipertansiyon" adı verilir. Hipertansif hastalarda sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB) veya her ikisi birden yükselmiş olabilir. Sık görülen durum hem SKB hem de DKB'nın birlikte yükselmesidir. Hipertansiyon AKB'nın sürekli olarak yüksek oluşu olarak tanımlanır. AKB'da heyecan, korku, egzersiz vb. durumlar nedeniyle oluşabilecek geçici yükselmeler hipertansiyon olarak kabul edilmez (1,2).

Hipertansiyon oluşmasında oksidatif stresin rol oynayabileceği, paraoksanaz ve arilesteraz enzimleri ile eritrosit ve trombosit indeksleri değerlerinin etkilenebileceği, bunların damar duvarına uygulayacağı stres (shear stres)'in de hipertansiyon gelişmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, norepinefrin ve angiotensin-II gibi nörohumoral maddelerin etkisi ve shear stresin endotel aktivasyonu da hipertansiyon gelişmesine katkı yapabilir. Günümüzde, hipertansiyon ile antioksidanlar, lipid peroksidasyonu, eritrosit ve trombosit indeksleri arasındaki ilişkiler konusunda henüz tam bir görüş birliği oluşturulamadığından, bu konuda yapılan çalışmalar güncelliğini sürdürmektedir. Bu nedenle hipertansiyon ile oksidatif stres, paraoksanaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri, eritrosit ve trombosit indeksleri arasındaki ilişkileri araştırmak amacı ile bu çalışmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

2.1.1. Tanımı ve Sınıflandırılması

Arteriyel kan basıncının (AKB) normal sınırlar üzerine çıkmasına “sistemik arteriyel hipertansiyon” veya kısacası “hipertansiyon” (HT) adı verilir. Hipertansif hastalarda sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB) veya her ikisi birden yükselmiş olabilir. Sık görülen durum hem SKB hem de DKB’nın birlikte yükselmesidir. Hipertansiyon AKB’nın sürekli olarak yüksek oluşu olarak tanımlanabilir. AKB’da heyecan, korku, egzersiz vb. durumlar nedeniyle oluşabilecek geçici yükselmeler hipertansiyon olarak kabul edilmez (1,2).

AKB’nin normal kabul edilen sınırları günümüzde halen zaman zaman tartışma konusu olmaktadır. Bunun nedeni AKB’nin yaşa, ölçülen ortama ve şahsın o andaki durumuna göre değişmesidir. 1999-WHO/ISH (Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Hipertansiyon Cemiyeti) ve 1997-JNC-VI (ABD Birleşik Ulusal Komite 6. Toplantı kararları) kararlarında: 18 yaş ve yukarıdaki insanlarda ideal (optimal) kan basıncının 120/80 mm Hg’nin altında olması gerektiği bildirilmiştir (3,4).

WHO/ISH 18 yaş üzeri erişkinlerde AKB’nin 140/90 mm Hg’nin üzerine çıkması; JNC-VI ise 130/85 mm Hg’nin üstündeki değerleri hipertansiyon olarak kabul etmektedir (3,4). Erişkin yaş grupları için AKB’nin yüksekliğine göre yapılan hipertansiyon tanımları Tablo1 ve Tablo 2’de verilmektedir. Hipertansiyon konusunda değişik öneriler olmasına rağmen bu iki tanım dünyada en yaygın kabul edilebilirliğe sahiptir.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Hipertansiyon Cemiyetinin 18 yaş üzerindeki erişkinlerde AKB yüksekliğine göre HT tanımı (2).

SINIFLAMA	SİSTOLİK	DİYASTOLİK
OPTİMAL	<120	<80
NORMAL	120-129	80-84
YÜKSEK NORMAL	130-139	85-89
EVRE1 HT (HAFİF)	140-159	90-99
EVRE2 HT (ORTA)	16-179	100-109
EVRE3 HT (ŞİDDETLİ)	>180	>110
İZOLE SİSTOLİK HT S	>140	<90

Tablo 2. 1997 yılında ABD Birleşik Ulusal Komitenin (JNC) 6. raporunda, erişkinler için kabul edilen HT tanımı ve sınıflandırılması (1).

	SKB(mm Hg)	DKB(mm Hg)
OPTİMAL	<120	<80
NORMAL	<130	<85
YÜKSEK-NORMAL	130-139	85-89
EVRE1 (HAFİF HT)	140-159	90-99
EVRE2 (ORTA HT)	160-169	100-109
EVRE3 (AĞIR HT)	180-209	110-119
EVRE4 (ÇOK AĞIR HT)	>210	>120

JNC-VII (2003) ise son yıllarda yeniden gözden geçirilerek kan basıncının sınıflandırıldığı yeni sınıflamadır. Bu JNC-VII sınıflamasında JNC-VI da yer alan normal ve yüksek normal grup prehipertansiyon olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca evre 3, evre 2 ile birleştirilmektedir (4).

2.1.2. Prevalansı

Hipertansiyon gittikçe önemi artan bir medikal ve halk sağlığı sorunudur. Prevalansı yaşla birlikte artmakta, 60-69 yaş arasında populasyonun yarısında, 70 yaşının üstünde ise dörtte üçünde hipertansiyon bulunmaktadır (5). Dünya çapında yaklaşık olarak 1 milyar kişide hipertansiyon olduğu ve yılda 7,1 milyon kişinin hipertansiyona bağlı olarak öldüğü tahmin edilmektedir (6). NHANES verilerine göre de ABD’de tedavi edilmesi gereken 50 milyon hipertansif hasta bulunmaktadır (7). Ülkemizde de TEKHARF çalışmasının verilerine göre hipertansiyon prevalansı erkeklerde %36,3, kadınlarda %49,1’dir (8).

Son yıllarda hipertansiyonu olduğunun farkında olan, antihipertansif tedavi gören ve kan basıncı kontrol altında olan hasta sayısı artmıştır. Bunun sonucunda koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve inme nedeni ile olan ölümler de azalmıştır. Fakat buna rağmen ABD’de hastaların %30’u hipertansiyonu olduğunun farkında değildir. Hipertansif hastaların %40’ından fazlası tedavi altında değildir ve tedavi altındakilerin de üçte biri kontrol altında değildir. Ayrıca koroner arter hastalığı ve inme nedeni ile ölümlerin oranındaki azalma da düşmekte, kalp yetmezliği prevalansı ve kalp yetmezliğine bağlı ölümler de artmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği de hipertansiyon gelişimini artmaktadır (5).

Hipertansiyon, sanayileşmiş toplumlarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri olan koroner arter hastalığı ve inme için majör risk faktörlerinden biridir (9,10,11). 1 milyondan fazla kişiyi içeren çalışmalar, sistolik kan basıncı 115 mmHg’nın, diastolik kan basıncı ise 75 mmHg’nın üzerine çıktıkça iskemik kalp hastalığı ve inme riskinin arttığını göstermiştir. Sistolik kan basıncında her 20 mmHg, diastolik kan basıncında ise her 10 mmHg’lik artış, iskemik kalp hastalığı ve inmeden dolayı mortalite iki kat artmaktadır (5)

Hipertansiyon görülme sıklığı, toplumlar arasında farklılıklar sergilemektedir. Avrupa, Kuzey Amerika ve Pasifik Havzasında hipertansiyon sıklığı arasındaki farklar azdır. Bu popülasyonlarda hipertansiyon prevalansı 25 yaşını izleyen 5 dekad süresince %15 ile %30 arasında değişir. Afrika’nın kırsal kesimi, Hindistan ve Güney Çin dahil Asya’nın birçok bölgesinde bu prevalans %7-15 civarındadır. ABD zencileri, Slav halkları ve Filipinler’de de hipertansiyon prevalansı oldukça yüksektir (12). Türkler de bu yüksek prevalanslı toplumlar arasına girmektedir. Gerek zenci ırkta gerek beyaz ırkta HT prevalansının değişkenliğinin en güçlü etkenleri beden kitle indeksleri ve Na ile K alımıdır. Ülkemizin bir iki büyük şehrinde

daha önce yapılan tarama dikkate alınmazsa, kan basıncının dağılımı ve HT prevalansı konusunda tüm erişkinlerimiz için geçerli sayılabilecek sonuçlar ilk defa rastgele örneklem yöntemi uygulanan, TERHARF çalışması ile sağlanmıştır (8). 1990'da 59 yerleşim biriminde başlatılan ve 2 kan basınç ölçümünün ortalamasının alındığı çalışmalarda (13,14), halkımızın kan basıncı dağılımının zaman içerisindeki seyri değerlendirilmiştir. Ayrıca, sistolik ve diyastolik basınçla bazı diğer risk faktörlerinin ve de koroner kalp hastalığı morbiditesinin bağlantıları incelenmiştir (15).

Ülkemizde HT sıklığını belirlemeye yönelik çalışma sayısı az olmakla birlikte hipertansiyon prevalansını erkeklerde %17, kadınlarda %26 olarak belirlenmiştir (14). Yine başka bir araştırmada (15), hipertansiyon prevalansı erkek ve kadınlarda sırasıyla %26 ve %34 olarak bulunmuştur. Prevalans 30-39 yaş grubunda %19 dolaylarında iken, 50-59 yaş grubunda erkeklerin yarısından biraz azı, kadınların yarısından fazlası hipertansiyonludur. 60 yaşını aşkın bireylerimizde ise, hipertansiyon her 3 kişinin 2'sinde rastlanmaktadır.

Cinsiyet, kan basıncını değişik toplumlarda farklı etkilemektedir. ABD'de her türlü etnik grupta erkekler kadınlara göre, sistolik 6-7 mm Hg, diyastolik 3-5 mm Hg daha yüksek kan basıncına sahiptir. Diyastolik HT sıklığı da tüm yaşlarda, erkeklerde fazladır. Oysa erkeklerde daha sık bulunan sistolik HT'a, 60 yaşından itibaren kadınlarda daha sık rastlandığı bildirilmiştir (16). Kadınlarda kan basıncının menopoza bağlı olarak artışının nedeni iyi bilinmemekteyse de, östrojen eksilmesine, şişmanlamaya veya yaşlı kadınların tuza daha duyarlı olmasına bağlanmaktadır.

Halkımızda, cinsiyet kan basıncını farklı etkilemektedir. 30-39 yaş grubuna kadar erkekler ile kadınların kan basınçları farklı değil iken, 40 yaşından itibaren kadınlar erkeklerden daha yüksek sistolik ve diyastolik basınç edinirler. Bu yükseklik erkeklerden 4,5/1,5 mm Hg daha yüksektir ve HT prevalansı da erkeklerde yüksektir (15).

2.1.3. Hipertansiyonun Fizyopatolojisi

Kan basıncı bileşenlerini oluşturan kalp debisi ile periferik arter direnç ile bu parametreleri etkileyen nöral, humoral ve metabolik etkenler belirli bir dengede kaldıkça, kan basıncı 'normal' sayılan düzeylerde bulunmaktadır. Kalp debisinin veya arteriyel direncin artması halinde bunların ürünü olan kan basıncı da artmakta, diğer ifadeyle hipertansiyon ortaya

çıkılmaktadır (17). Primer hipertansiyonun sebebi kesin olarak ortaya konulamamıştır. Ancak kan basıncı yükselmesine yol açan pek çok mekanizmanın ayrı ayrı veya etkileşim halinde işlediği anlaşılmaktadır. Bunlar arasında, genetik faktörler, sodyum, vücut sıvı volümü ve böbreklerin rolü, merkezi ve sempatik sinir sisteminin rolü, nörohümorale faktörler (renin, anjiyotensin, aldosteron), lokal vasküler faktörler, atriyal natriüretik peptid ve vazopressinin rolü sayılabilir (18).

2.1.3.1. Çevresel Faktörler

Artmış tuz alımı, alkol kullanımı, obezite, meslek ve kalabalık yerlerde yaşam gibi çevresel faktörler hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir (19). Bu etkiler özellikle hipertansiyona yatkın bireylerde kan basıncı yükselmesine neden olmaktadır. Obezite intravasküler volüm artışı ve kardiyak outputta artışa neden olarak kan basıncını yükseltmektedir. Kilo kaybının kan basıncında orta derecede düşmeye neden olmaktadır (5, 20). Alkol alımı ise plazma katekolamin düzeylerini arttırarak hipertansiyona yol açabilir. Sigara kullanımı da kan basıncı üzerine benzer etkiler göstermektedir. Aerobik egzersiz daha önceden sedanter yaşam süren hipertansiflerde kan basıncını düşürmektedir (20).

2.1.3.2. Sempatik Sinir Sistemi Hiperaktivitesi

Sempatik sinir sisteminin uyarılması ile surrenal bezlerden norepinefrin salgılanır. Bunun sonucunda kalp hızında artış, periferik vazokonstriksiyon ve kan basıncında yükselme meydana gelir. Böbreklerde afferent arteriollerde vazokonstriksiyona neden olarak böbrek kan akımını azaltır. Sempatik sinir sistemi ayrıca böbreklerde jukstaglomeruler hücrelerden renin salınımını uyarır. Böylece hem renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aracılığı ile hem de doğrudan böbrek tübüllerinden su ve sodyum tutulumuna neden olur (21-23).

Bununla birlikte plazma katekolamin düzeyleri ile kan basıncı arasındaki ilişki zayıftır. Adrenerjik hiperaktivitenin oluşumunda barorefleks mekanizmalarda duyarsızlık rol oynayabilir (20).

2.1.3.3. Renin-Anjiyotensin Sistemi

Renin, böbreklerde afferent arteriollerdeki jukstaglomeruler hücrelerde sentezlenen proteolitik bir enzimdir. Azalmış perfüzyon basıncı, azalmış intravasküler volüm, artmış

sempatik sistem aktivitesi, artmış katekolamin düzeyleri, artmış arteriolar gerilim ve hipokalemi gibi nedenlerle salınımı uyarılır. Renin, anjiotensin dönüştürücü enzim ile anjiotensin II'ye dönüşen anjiotensin I'in salınımını uyarır (19-21).

Potent bir vazokonstriktör ve aldosteron salınımının major uyarıcısı olan anjiotensin II, etkisini AT1 ve AT2 reseptörleri üzerinden gösterir. AT1 reseptörlerini uyararak vazokonstrüksiyon ve vasküler düz kaslarda hipertrofiye neden olur. Böbreklerde afferent arteriollerde vazokonstrüksiyon sonucu böbrek kan akımını azaltır. Böbrek tübüllerinden sodyum ve su geri emilimini doğrudan ve aldosteron aracılığı ile artırır (20,24).

Hipertansif hastaların yaklaşık %10'unda plazma renin aktivitesi artmış iken %60'ında normal, %30'unda ise supresedir (20). Düşük reninli grupta yer alan hastalar daha fazla intravasküler volüme sahiptir. Bu grupta yer alan hastalarda tanımlananamamış bir mineralokortikoid nedeni ile sodyum retansiyonu ve renin supresyonu olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalar ise bu hastalarda surrenal korteksin anjiotensine daha duyarlı olduğunu göstermiştir (19). Nefronlarda iskemiye bağlı heterojenitenin de değişken plazma renin aktivitesine neden olabileceği, iskemik nefronların daha fazla renin salgılayarak anjiotensin-II artışına neden olabileceği ileri sürülmüştür (25).

2.1.3.4. Sodyum Atılım Bozuklukları

Çoğu çalışmada hipertansiyon gelişiminde böbreklerden sodyum atılımında bozukluğun neden olduğu gösterilmiştir. Normal bireyler yüksek kan basıncına ve sodyum-hacim yüklenmesine renal sodyum atılımını arttırarak cevap verirler. Bu duruma basınç diürezisi adı verilir. Hipertansif hastalarda ise artmış sodyumun atılımında bozukluk vardır. Yapılan çalışmalarda esansiyel hipertansiyonlu hastalara tuz yüklendiğinde total vücut sodyumunda artış olduğu gösterilmiştir. Bunun altında yatan neden efferent artriollerde vazokonstrüksiyon, azalmış böbrek kan akımı ve artmış filtrasyon fraksiyonu olabilir. Peritubuler kapillerlerdeki azalmış sodyum ve su, artmış onkotik basınca ve sodyum reabsorbsiyonuna neden olarak daha fazla kan hacmi ve kan basıncına neden olabilir (20, 26).

Bazı hastalarda fonksiyon gören nefronlarda ve dolayısı ile filtrasyon yüzeyinde azalma, artmış kan basıncına neden olabilir (25). Normotansiflerde ve 40 yaşın altındaki

hipertansiflerde tuz kısıtlamasının fazla etkili olmaması ve yaşlı hipertansiflerde tuza duyarlılığın artması, bu görüşü desteklemektedir.

2.1.3.5. İntraselüler Sodyum ve Kalsiyum

Esansiyel hipertansiyonda hücre içi sodyum miktarı artmıştır. Bu, Na-K taşınımı ve diğer sodyum transport mekanizmalarındaki anormalliklerden kaynaklanıyor olabilir. İntraselüler sodyum artışı, intraselüler kalsiyum artışına neden olur. Böylece esansiyel hipertansiyon için karakteristik olan vasküler düz kas hücrelerinde tonus artışı meydana gelir (20). İntraselüler kalsiyum artışı, genellikle obez hipertansiflerde görülür (27).

2.1.3.6. İnsülin Direnci

Hipertansiyon, obezlerde ve tip-2 diabetes mellituslu hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Her iki durumda da insülin direnci mevcuttur. Hiperinsülinemi, birkaç şekilde hipertansiyona neden olur. Hiperinsülinemi böbrek sodyum reabsorpsiyonunu ve sempatik aktiviteyi artırır. İnsülin mitojenik etkisi ile vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofiye neden olur. Bu etkiye anjiyotensin-II, endotelin ve vazopressin aracılık etmektedir. İnsülinin diğer bir etkisi ise intraselüler kalsiyum düzeyini artırarak vasküler tonusu arttırmasıdır (19, 28).

2.1.4. Hipertansif Hastanın Değerlendirilmesi

Hipertansif bir hastanın değerlendirilmesi, sistemik olarak yapılmalıdır. Böylelikle hastanın uzun süreli izlemi için gerekli veriler toplanarak daha sağlıklı bir tedavi planı yapılması sağlanacaktır. Bu bağlamda genel prensiplerin yanı sıra hastanın öyküsü, fizik inceleme bulguları ve başlangıçta yapılması gereken bazal laboratuvar tetkikleri değerlendirilmelidir.

Hipertansif bir hastanın değerlendirilmesindeki temel amaçlar:

- Kan basıncının kronik olarak yüksek olduğunun saptanması,
- Tedavi edilebilir sekonder hipertansiyon nedenlerinin araştırılması,
- Hedef organların durumunun belirlenmesi,
- Ateroskleroz için diğer risk faktörlerinin aranması,

— Hastanın genel durumunun değerlendirilmesi,
— Prognozu ve tedaviyi etkileyebilecek diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin ve klinik özelliklerin araştırılması gerekir (29,30,31).

Kanıtlanmış hipertansiyonu olan hasta değerlendirilirken üç amaç bulunmaktadır.

Bu amaçlar:

— Yaşam tarzının değerlendirilmesi ve prognozu etkileyebilecek diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin ya da eşlik eden hastalıkların tanımlanması,
— Saptanabilecek yüksek kan basıncı nedenlerinin ortaya çıkarılması,
— Hedef organ hasarı ve kardiyovasküler hastalık varlığı ya da yokluğunun değerlendirilmesi (30,32).

2.1.5. Tedavisi

Amerikada en sık tanı alan hastalıklardan biri olan hipertansiyonun (33), günümüzde kontrol hedeflerinde (SKB <140 mmHg ve DKB <90 mmHg) her ne kadar düzelme sağlanmışsa da hala sağlıklı insanların %50 olan hedefinden hayli uzaktır. Hastaların çoğunda, SKB'nı düşürmek DKB'na göre hayli güçtür. Etkili kan basıncı kontrolü hipertansif birçok hastada elde edilse de, çoğu vakada 2 veya daha fazla antihipertansif ilaç gerekmektedir (34). Antihipertansif tedavinin asıl hedefi kardiyovasküler ve renal morbitide ve mortaliteyi azaltmaktır. Özellikle 50 yaş üzerinde olanlarda olmak üzere hipertansif çoğu hasta SKB hedefine ulaşıldığında DKB hedefini de sağlamıştır, asıl hedef SKB düzeyleri üzerinde olmalıdır. SKB ve DKB'nın hedef değerler olan <140/90 mmHg'a düşürülmesi için yapılan tedavi KVH komplikasyonlarında azalmayla ilişkilidir (35). Hipertansiyonu olup da diyabeti veya renal hastalığı olanlarda kan basıncı hedefi <130/80 mmHg'dır (36).

Klinik çalışmalarda, antihipertansif tedavi inme insidansında ortalama %35-40, miyokard infarktüsünde %20-25 ve kalp yetersizliğinde >%50 azalmayla ilişkilidir (37). Evre 1 hipertansiyonu (SKB 140-159 mmHg ve/veya DKB 90-99 mmHg) ve ek bir kardiyovasküler risk faktörü olan hastalarda SKB'da 10 yılda 12mmHg'lık düşüşü ile, tedavi edilen her 11 hastadan 1'nin ölümden korunacağı tahmin edilmektedir. Ek kardiyovasküler hastalık ve hedef organ hasarı varlığında sadece 9 hastadan birinde bu derece kan basıncının düşüşü 1 hastanın ölümden korunmasına neden olacaktır (38).

2.2. Serbest Radikaller

2.2.1 Tanımı

Atomlar, nötron ve protondan oluşan bir çekirdekle, bu çekirdeğin çevresinde dönen elektronlardan oluşurlar. Atom çekirdeğinin çevresindeki, elektronların bulunduğu boşluğa da orbital denir. Her bir orbitalde spinleri birbirine zıt ($\uparrow\downarrow$) olan iki elektron bulunur. Bu elektronlara eşlenmiş veya ortaklanmış elektronlar denir (39). Atom veya moleküller, yörüngelerindeki elektronlar eşleşmiş ve ters pozisyonda yer aldıklarında kararlı bir yapı gösterirler. Bu kararlı yapı eşleşmemiş elektron bulduklarında bozulur (40, 41, 42, 43).

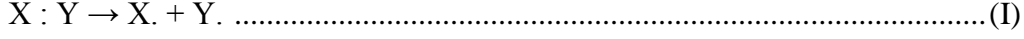
Serbest radikaller; bu şekilde atomik veya moleküler yörüngesinde bir veya daha fazla sayıda eşleşmemiş “elektron” bulduran basit bir molekül, atom veya iyondur. Başka bir ifadeyle serbest radikaller, negatif yüklü elektron sayısının, pozitif yüklü proton sayısı ile eşit olmadığı moleküllerdir (44, 45). Serbest radikaller bu ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktif olup, çevrelerindeki atom ve moleküllere adeta saldırırlar. Çok kısa ömürlü olmalarına karşın, radikal olmayan maddeler ile reaksiyona girip onları da radikal yapmaları ve bir dizi zincir reaksiyonu başlatıp, birçok radikal oluşturmalarından dolayı oldukça tehlikelidirler. Serbest radikaller, ortaklanmamış elektronunun belirtilmesi amacıyla üst kısımlarına yazılan bir nokta ($X\cdot$) ile gösterilirler (44, 39).

Biyomoleküllerin çoğu, atomları birbirlerine kovalent bağlarla bağlı ve nonradikal yapılarıdır. Atomlararası kovalent bağlar, elektron çiftlerinin paylaşılmasıyla oluştuğundan serbest radikallerde yarım bağ olduğu düşünülebilir. Bu özellik onları kimyasal olarak reaktif yapar (43, 46, 47, 48, 49).

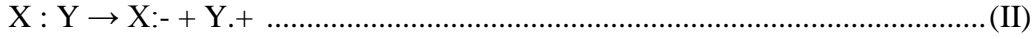
Radikaller aerobik hücrelerin tüm fraksiyonlarında, metabolizma sırasında veya patolojik durumlarda birer yan ürün olarak meydana gelebilir ve hücrelerde tersinir ya da tersinmez değişikliklere neden olabilirler. Bu değişiklikler oksidasyon, fragmentasyon, köprüleşme (disülfid bağlantısı, protein-protein bağlantısı, protein-lipid bağlantısı), protein sarmalında kesilme, floresans şeklinde olur. Bunun sonucunda ciddi hücre, doku ve/veya organ hasarı meydana gelebilir (45, 50).

Serbest radikaller 3 yolla meydana gelirler (44, 51, 52).

1. Kovalent bağı normal bir molekülün her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi (Homolitik ayrılma ile radikal oluşumu):



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi (Heterolitik ayrılma ile iyon oluşumu):



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi veya transferi (Elektron transferi ile radikal oluşumu):



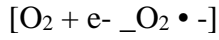
2.2.2. Reaktif Oksijen Türleri

Oksijen 8 atom numaralı olan ve doğada dioksijen (O₂) olarak bulunan kararsız bir elementtir (53). Biyolojik sistemlerde meydana gelen SR'lerin en önemlisi reaktif oksijen türleridir (ROT). ROT, normal hücre metabolizmasında oksijen içeren birçok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir (44, 54). ROT enerji üretim sürecinin doğal bir yan ürünü olup yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı maddelerdir (55). Oksijen moleküllerinin %95-99'u oksidatif fosforilasyon sırasında mitokondriyal sitokrom oksidazları ile 4 elektron alarak suya dönüştürülmekte ve ATP sentez edilmektedir (51). Bu yolda süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksi radikalleri gibi reaktif ara moleküller oluşur. (56, 57).

En önemli reaktif oksijen türleri şunlardır: (44, 54, 55)

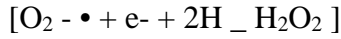
1. O₂⁻ (Süperoksit Radikali)
2. H₂O₂ (Hidrojen Peroksit)
3. OH⁻ (Hidroksil Radikali)
4. HOCl (Hipoklorik Asit)
5. O₂ (Singlet Oksijen)

Tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikali ($O_2 \cdot^-$) meydana gelir (58).

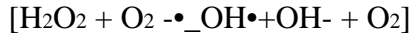


Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalının kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir. Ancak süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir (58, 59).

Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden 2 elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu peroksit oluşur. Peroksit molekülü iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksiti (H_2O_2) meydana getirir (44, 58).



Hidrojen peroksit, süperoksit ile reaksiyona girerek en reaktif ve zarar verici SR olan hidroksil radikalini ($OH\cdot$) oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir. Bu reaksiyona Haber- Weiss reaksiyonu adı verilir (44, 58).



Nötrofillerin granüllerinde bulunan miyeloperoksidaz enzimi ile H_2O_2 bir non-radikal olan hipoklorik asidi ($HOCl$) oluşturur. $HOCl$ güçlü bir oksidan ve kuvvetli bir antibakteriyel ajandır. Düşük konsantrasyonlarda dahi protein fonksiyonlarını bozabilmektedir (55, 58).

Oksijenin uyarılmış şekline 'singlet oksijen' adı verilir. Enerji verilme suretiyle meydana gelir ve oksijenin oldukça reaktif şekli olarak bilinmektedir. Yapısında eşleşmemiş elektronu bulunmaması nedeniyle SR olmadığı halde ROT arasında yer alan singlet oksijen, doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta, hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatmaktadır (44,55,60).

2.2.3. Serbest Radikallerin Kaynakları

Biyolojik sistemlerde serbest radikal oluşumu, normal metabolik olayların gerçekleşmesi sırasında meydana gelebildiği gibi, organizmada bazı yabancı maddelerin (ksenobiyotikler)

metabolize edilmesi sırasında ve organizmanın radyasyon gibi dış etkenlere maruz bırakılmasıyla da oluşabilmektedir (45).

Bu nedenle serbest radikal oluşturan mekanizmalar endojen ve ekzojen olarak ikiye ayrılmaktadır (61).

- Mitokondrial elektron transport zinciri
- Endoplazmik retikulum
- Redoks döngüsü
- Araşidonik asit metabolizması
- Fagositik hücreler (monosit ve makrofajlar)
- Endotelyal hücrelerdeki oksidatif reaksiyonlar
- Ksantin oksidaz, NADPH oksidaz vs. enzimler
- Otoksidasyon reaksiyonları
- Diyet faktörleri
- Çevresel faktörler (hava kirliliği)
- İlaçlar, ksenobiyotikler
- Zararlı ışınlar (x-ray, U.V.)

2.2.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

2.2.4.1. Proteinlere Etkileri

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır:

- 1-Amino asitlerin modifikasyonu
- 2-Proteinlerin fragmantasyonu
- 3-Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalarıdır (62).

Aromatik aminoasitler (fenilalanin, tirozin, triptofan) doymamış yapılar olduğundan oksidatif ataklara çok hassastırlar. Sülfürlü aminoasitler olan sistein ve sistin de serbest radikal ataklarına hassastırlar. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolizise hassasiyete yol açar. Serbest radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girerek

enzim, nörotransmitter ve reseptör fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler. İmmünglobulin G ve albümin gibi yapısında fazla sayıda disülfit bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapısı serbest radikallerin etkisiyle bozulur ve normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Prolin ve lizin aminoasitleri serbest radikallerle etkileşerek nonenzimatik hidroksilasyona uğrayabilirler. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli ölçüde zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin süperoksit veya H₂O₂ ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur (63).

2.2.4.2. Membran Lipidlerine Etkileri

Hücre membranı serbest radikaller için kritik bir bariyerdir, çünkü serbest radikaller hücre komponentleri ile etkileşim için bu bariyeri geçmek zorundadırlar. Lipid peroksidasyonu serbest radikallerin en önemli etkilerindedir. Lipid peroksidasyonu kuvvetli yükseltgeyici bir radikalın etkisiyle başlayan ve membran yapısındaki doymamış yağ asitlerinin yıkımıyla sonuçlanan kimyasal bir olaydır. Lipid peroksidasyonu lipid hidroksiperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşiklerine dönüşmesiyle son bulur. Bu ürünlerden başlıcaları olan malonildialdehit ve hidroksinonenal, proteinlere ve DNA'ya bağlanarak kalıcı değişiklikler oluştururlar (64).

2.2.4.3. Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri

DNA yapısında oksidatif hasara yol açan birçok faktör vardır. Bunlar (iyonize radyasyon, çeşitli kimyasallar) aşırı derecede serbest radikaller meydana getirip direkt olarak DNA'da hasara yol açabilirler. Direkt etkinin yanında DNA'da tamir defektleri oluşturup da hasara yol açabilirler. Oluşan bu serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyonlara ve ölüme yol açarlar. Sitotoksikite büyük oranda ya nükleik asit baz modifikasyonlarından doğan kromozomal değişikliklere, ya da DNA'daki diğer bozukluklara bağlıdır (64, 65).

2.2.4.4. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine de önemli etkileri vardır. Glukoz, mannoz ve deoksi şekerler fizyolojik şartlarda otooksidasyona uğrayarak, süperoksit ve hidrojen peroksiti meydana getirirler. Monosakkaritlerin otooksidasyonunun, protein çapraz bağlanmalarına yol açarak agrega olmalarına sebep olduğu gibi bazal membran kalınlaşmasına ve sonuçta katarakt, mikroanjiopati gelişimine de sebep oldukları ileri sürülmektedir (45).

Serbest radikaller, bu kabil etkilerinden dolayı çok çeşitli hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynarlar. Diabet ve diabet komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, psoriasis, romatoid artrit, behçet hastalığı, çeşitli deri, kas ve göz hastalıkları, kanser ve yaşlılık gibi birçok hastalıkta serbest radikal üretiminin arttığı ve antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir (45, 49, 50, 62).

Okzoaldehitler DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Böylece kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar (44, 45, 62, 66, 67). Glikozaminoglikan olan ve sinovyal sıvının viskositesinde önemli rol oynayan hyalüronik asitin reaktif oksijen türleri ile etkilenmesi ile bağ dokusu stabilitesi bozulur. Hyaluronik asit parçalanması inflamatuvar eklem hastalıklarında sinovyal sıvının karakteristik bir özelliğidir. Gözün vitreous humourunda da bol miktarda hyluronik asit bulunur. Bunun da oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur (43, 45).

2.3. Antioksidanlar

Oksijenli yaşama birlikte aerobik organizmalar oksijen kaynaklı radikalleri oluşturmaya başlamışlardır. Bununla eş zamanlı olarak, serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek üzere organizmada antioksidan savunma sistemleri veya kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan çeşitli savunma mekanizmaları gelişmiştir. Serbest radikallerin ve antioksidanların düzeyleri arasındaki hassas denge korunmadığı takdirde hücre hasarına kadar giden birçok patolojik değişiklik ortaya çıkmaktadır (68).

2.3.1. Antioksidanların Sınıflandırılması

2.3.1.1. Enzimatik Antioksidanlar

Enzimatik oksidanların Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz, Glutasyon Peroksidaz (GPx), Glutathion-S-Transferazlar (GST), Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz, Glutasyon Redüktaz (GR) gibi çeşitleri vardır.

2.3.1.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD, süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunu katalizler. SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmasıdır (69, 70).



2.3.1.1.2. Katalaz

Katalaz peroksizomlarda bulunan bir enzimdir. Hidrojen peroksiti suya ve oksijene dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (72). Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve muköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır. Katalaz hücreyi kendi respiratuvar patlamasına karşı koruyucu olarak hizmet etmektedir (71).

2.3.1.1.3. Glutatyon Peroksidaz (GPx)

Hidrojen peroksitlerin indirgenmesinden sorumlu, selenyum atomu içeren sitozolik bir enzimdir (69). Sitozol ve mitokondrielerde SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırmaktadır. Ancak kapasitesi sınırlıdır. Düşük hidrojen peroksit konsantrasyonunda çalışmaktadır (71).

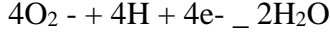
2.3.1.1.4. Glutation-S-Transferazlar (GST)

Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadır. Başta arasidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipid hidroperoksitlere karşı glutatyon-S-transferazlar "Selenyum" bağımsız aktivite göstermektedirler (44).

Bilirubin ve bazı kortikosteroidler gibi endojen maddelere geri dönüşsüz olarak bağlanarak bunların hücre içi taşınmasında da görev almaktadırlar. Bu özellikleriyle antioksidan aktivitelerine ek olarak biyokimyasal işlevlerinin olduğu anlaşılmaktadır (44).

2.3.1.1.5. Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksit radikalini suya çevirerek detoksifiye eden enzimdir.



2.3.1.1.6. Glutasyon Redüktaz (GR)

Glutasyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipid peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyona dönüşmektedir. Okside olan bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutatyona dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır (44).

2.3.1.2 Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Enzimatik olmayan antioksidanların ise Askorbik asit, β -Karoten, Vitamin E, Polifenoller, Transferin ve Laktoferrin, Seruloplazmin, Albumin, Ürik Asit, Bilirubin gibi çeşitleri vardır.

2.3.1.2.1. Askorbik Asit (C vitamini)

Suda çözünen bir vitamin olan C vitamini vücut sıvısında genellikle askorbat olarak bulunur. Kolayca elektron vererek dehidroaskorbik asite kendiliginden okside olur ve

$O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , $HOCl$, OH^{\cdot} ve O_2^{\cdot} süpürücü etki gösterir (55). Lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipidleri oksidasyona karşı korur.

Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. Fagositozda oksidatif parçalanma ürünlerinin zararlı etkilerini önler (73).

2.3.1.2.2. β -Karoten (A vitamini ön maddesi)

β -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak ROT biyolojik hedeflerle etkilesime girmeden önce, direkt olarak yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak da etki ederek peroksit radikallerinin oluşumunu önler (73, 74)

2.3.1.2.3. Vitamin E (Tokoferol)

Yağda çözünen ve zincir kırıcı bir antioksidandır. Kısırlık üzerine olumlu etkisi olan bu bilinmeyen madde 1924 yılında Sure tarafından E vitamini olarak adlandırılmıştır (55).

En önemli görevi ROT'nin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır (75).

2.3.1.2.4. Polifenoller

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır (53, 71).

2.3.1.2.5. Transferin ve Laktoferrin

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır (53, 71).

2.3.1.2.6. Seruloplazmin,

Demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile de reaksiyona girer (53, 71).

2.3.1.2.7. Albumin

Albumini oluşturan her molekülde bir sülfidril grubu olduğundan kendisi pek çok SR türünü temizler ve bu nedenle primer hücre dışı savunma sistemi olarak kabul edilir (55).

Albumin kuvvetli şekilde bakırı ve zayıf olarak da demiri bağlar. Albumin yüzeyinde oluşacak olan OH⁻ radikali yine albumin tarafından temizlenir. Aynı zamanda miyeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'i hızlı bir şekilde temizler (53, 71).

2.3.1.2.8. Ürik Asit

Kuvvetli olarak demiri ve bakırı bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır (81, 71). Endojen radikal temizleyici ve antioksidan olarak faaliyet gösterir. Lipid peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir. Ürik asit, OH⁻ ve O₂⁻ radikalinin kuvvetli süpürücüsüdür (55).

2.3.1.2.9. Bilirubin

Yağ asitlerini peroksidasyona karşı koruma görevine sahiptir (53, 71). Bilirubin, fizyolojik sarılıkta plazmada önemli bir antioksidan role sahiptir. Bilirubinin değişik fizyolojik ve patolojik durumlarda yükselmesinin organizmayı koruyucu bir reaksiyon olduğu öne sürülmektedir (76).

2.4. Total Oksidan ve Antioksidan Statü, Oksidatif Stres İndeksi

Biyolojik serbest radikaller dayanıksız ve aynı zamanda reaktif moleküllerdir. Elektronları hücredeki diğer moleküllerle etkileşime girmekte ve oksidatif stres meydana getirmektedirler. Serbest radikaller normal hücresel metabolizma sırasında çeşitli etkenler aracılığı ile meydana gelebilmektedir. Oksidatif stres, organizmadaki pro-oksidan ve anti-oksidan dengenin bozulması olarak bilinmektedir (77- 84). Organizma, orta derecede oluşan oksidatif stresi tolere edebilir. Şiddetli oksidatif stres lipit, protein ve DNA da hasara (79), hücrede fonksiyon bozukluğu ve ileriki aşamalarda hücre ölümüne neden olabilmektedir (80).

2.4.1. Total Antioksidan Statü (TAS)

Total antioksidan kapasiteyi gösterir. Normal koşullarda organizma, endojen ve eksojen serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücutta oluşan oksidan durumların tamponize edilmesinde kan çok önemli bir rol oynamaktadır. Kan, antioksidanların tüm vücuda dağıtılmasını sağlar (85). TAS'a en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest Fe'yi toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albümin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin % 85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, indirgenmiş glutation (GSH), flavanoidler, alfa-tokoferol ve beta-karoten gibi antioksidan maddelerin miktarının albümin, ürik asit ve askorbik asit miktarından az olmasından kaynaklanmaktadır. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir antioksidan etki oluşmaktadır. Bu sinerjik etkiye örnek olarak; glutationun askorbatı, askorbatın da tokoferolu yeniden aktifleştirmesi verilebilir. Total antioksidan seviyesinin ölçümü, antioksidanların tek

tek seviyelerinin ölçümünden daha değerli bilgiler verir. Bu yüzden kanın antioksidan düzeyi durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan statü ölçümü genel kabul görmektedir (86,87).

2.4.2. Total Oksidan Statü (TOS)

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir (88). Canlı sistemlerde, normal metabolik işlemler esnasında sürekli bir serbest radikal oluşumu vardır. Serbest radikaller, mitokondriyal solunum zincirinde, karaciğer karışık fonksiyonlu oksidaz ve ksantin-ksantin oksidaz aktivitesi aracılığıyla, atmosferdeki kirlenmelerde, geçiş metallerinin katalizlediği reaksiyonlarda, ilaç ve ksenobiyotik metabolizmasındaki reaksiyonlarda meydana gelirler. Ayrıca laktasyon, egzersiz, ateş, enfeksiyon ve açlık gibi bazı durumlarda yağ depolarının kimyasal mobilizasyonu, radikal aktivitelerinde artış ve doku hasarına neden olur. Oksijen kaynaklı serbest radikaller, lipit peroksidasyonunun yanında proteinlerde glukasyona, enzimlerde inaktivasyona ve zarlarda yapı ve işlev bozukluğuna neden olabilirler (89).

2.4.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSI)

Reaktif oksijen türleri, metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilir ve organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana getirebilir. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılır. Bazı durumlarda, oksidanlardaki artış ve antioksidanlarda azalma önlenemez. Oksidan/antioksidan denge, oksidatif taraf lehine kayar. Sonuç olarak, birçok hastalığa neden olan oksidatif stres meydana gelir (53).

Total oksidan seviyenin total antioksidan seviyeye yüzde olarak oranı oksidatif stres indeksini verir (91). Organizmada SR'lerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, SR'lerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. 'Oksidatif stres' olarak adlandırılan bu durum özetle: SR oluşumu ile AO savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (92). Bir başka

deyisle, antioksidan ve oksidanlar arasındaki denge, oksidanlar lehinde ise, bu durum oksidatif stres olarak isimlendirilir. Oksidatif stres birçok yönden hücre hasarı oluşturabilir. ROT kırıkta ve bağ dokusunun yıkılmasında etkili unsurlardan biridir (93).

2.5. Paraoksonaz (PON1)

Kalsiyum bağımlı glikoprotein yapısında bir esterazdır. PON1 karaciğerde (KC) sentezlenmekte ve plazmada HDL üzerinde taşınmaktadır. Antioksidan görev yapmakta ve özellikle LDL'yi oksidasyondan korumaktadır. PON1'in aynı zamanda trigliserid içeren şilomikron ve VLDL ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir. PON-1'in yapısındaki sistein aminoasidine bağlı olarak antioksidan özellik taşıdığı ve LDL'yi oksidasyona karşı korumada önemli rol aldığı ve ayrıca lipid peroksidlerini hidroliz edebilme özelliği ile de HDL ve LDL'de hidroperoksit birikimini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca okside LDL'nin PON1'in sülfidril grubu ile okside lipitler arasındaki etkileşimi yoluyla PON1'i inaktive ettiği bildirilmiştir. PON1 özellikle başlıca ROS ürünü olan hidrojen peroksidin yıkımında adeta bir peroksidaz gibi rol oynar oksidatif stresi azaltır (95,96,97).

2.5.1. İnsan Serum Paraoksonazının Özellikleri

Saflaştırılmış PON1, yaklaşık 43000 dalton molekül ağırlığı olan glikolize bir proteindir. Her molekül üç seker bağı içermekte ve her molekülün total ağırlığının %15,8'ini karbonhidrat oluşturmaktadır. İzoelektrik noktası 5,1'dir. Protein kısmı ise üç sistein kalıntısı içeren 354 aminoasitten oluşmuştur. Aminoasit bileşimi yüksek lösin içeriği dışında bir özellik göstermez (98)

Saflaştırılmış aktif PON1 yapısında Cys-41 ve Cys-352 arasında intramoleküler disülfid bağı ile 283 serbest sistein olmak üzere sadece 3 sistein rezidüsü bulunur. 283. konumdaki serbest sistein kalıntısı enzimin aktif merkezine yakın bölgede bulunduğu ve bu bölgenin substrata bağlanma için gerekli olduğu düşünülmektedir (99). Sistein rezidüleri, PON1 aktivitesi için gerekli bir bileşendir. Sistein, sülfidril reajanları tarafından baskılanmış PON1 aktivitesini tersine çevirmektedir (99). E52 ve D53 gibikalsiyum ligandları veya W280 gibi substrat bağlayan yerler veya nükleofilik yerler olarak etki gösteren esansiyel aminoasit rezidüleri PON1'in etkin yerlerinin bir parçasıdır (100). Paraoksonaz, serumda spesifik olarak

HDL üzerinde lokalize ve aktivitesi kalsiyuma bağımlı bir enzimdir. Kalsiyum, enzimin hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir. Kalsiyum direkt olarak katalitik reaksiyonda yer alarak veya aktif alanın uygun konformasyonda tutulmasını sağlayarak aktif alanın korunmasında görev alır (101).

Paraoksonazın bir özelliği hidrofobik N terminal sinyal peptidi bölgesinin olmasıdır. N terminal bölgesi aracılığıyla HDL'deki fosfolipidlere bağlanır. PON1'in fosfolipidlere bağlanması ve stabilizasyonunda apo-A1 rol oynar (102). İnsan serum arilesteraz (ARE) ve PON1 aktivitesi bazı aromatik asit esterleri ve organofosfatların büyük bir kısmını hidrolize etme özelliği olan tek bir enzim tarafından katalizlenmektedir (98). Paraoksonaz ayrıca aktivite polimorfizmi göstermeyen arilesteraz aktivitesine de sahiptir (103). aktivitesinin, PON1 aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız olarak asıl protein konsantrasyonunun bir göstergesi olduğu bildirilmektedir (104).

PON1 ve ARE, aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan esteraz grubundaki enzimlerdir. PON1'in polimorfik değişim gösterdiği bilinmesine karşın ARE enzimi genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir. Yine iki enzimin doğal substratları farklı olmasına karşın PON1 enzimi ARE'nin doğal substratı olan fenil asetatı hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir. Ayrıca PON1 ve ARE'nin iyi bilinen ortak özellikleri organofosfatları, aril ve alkil halojenurleri hidroliz etme yeteneğidir. PON1 enzimi LDL'yi oksidasyondan koruyucu özelliği ve hidrojen peroksit de dahil olmak üzere diğer radikalleri nötralize etme kapasitesi nedeniyle antioksidan işlevde de bulunmaktadır. ARE ise PON1'deki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (102, 105).

2.5.2. Paraoksonazın Sentez ve Sekresyonu

İnsanlarda PON1'in sentez ve sekresyonunun karaciğerde olduğu düşünülmektedir. Enzim aktivitesi fetüs karaciğeri, dalağı ve erişkin karaciğerinde gösterilmiştir. Sıçanlarda ise özellikle karaciğer, akciğer, kalp, böbrek, ince bağırsak ve plazmada bulunmaktadır (101, 106). Serum PON1 aktivitesi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkin düzeyinin yaklaşık yarısı kadardır. Erişkin düzeyine doğumdan yaklaşık bir yıl sonra ulaşmakta ve hayat boyu değişmeden aynı düzeylerde kalır (107) . Erkek ve kadınlar arasında serum HDL

konsantrasyonlarında bariz bir fark olmasına karşın insan serum PON1 aktivitesi yaş ve cinsle bağlı değişkenlik göstermez (108).

2.5.3. Paraoksonaz Aktivitesine Beslenme ve Çevresel Faktörlerin Etkisi

Apo-E eksikliği gösteren farelerde kırmızı şarap ve polifenollerin (kuersetin, katesin) PON1 aktivitesini artırdığı, sigaranın ise doz ve zamana bağımlı olarak PON1 aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Kullanılmış yağdan zengin diyetin tokluk serum PON1/ARE aktivitesini azalttığı, kullanılmamış yağ içeren diyetin ise ters etki yaptığı bildirilmiştir. Lipid düşürücü ilaçlarında PON1 aktivitesini düşürdüğü tespit edilmiştir (108).

Yapılan bir çalışmada fazla miktarda diyetle alınan sebzeler içerdikleri C ve E vitamin miktarına bağlı olarak PON1 aktivitesini azalttığı bildirilmiş olmakla birlikte, yüksek dozlarda vitamin E verilen bireylerde PON1 aktivitesinde değişiklik gözlenmediği bildirilmiştir (109). PON1 aktivitesi için diğer çevresel ve nütrisyonel faktörlerde önemlidir. Örneğin yüksek serum kolesterol düzeyi ve insülin rezistansı PON1 aktivitesini azaltmaktadır (110). Monoansatüre yağ asitlerinin, satüre ya da poliansatüre yağ asitlerine oranla serum PON1 aktivitesini daha fazla artırmaktadır (111). Organofosfatlara veya diğer toksinlere kronik olarak mesleki veya çevresel düşük dozlardaki maruziyetin PON1 aktivitesini etkileyip etkilemediği henüz kesinlik kazanmamıştır. Ancak organofosfatlara akut maruziyet durumlarında da PON1 aktivitesi azalmaktadır (112).

2.6. Trombositler

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda esansiyel rol oynayan, küçük, çekirdeksiz, oval / yuvarlak diskoid şekilli 2-4 µm çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Kemik iliğinde megakaryositlerce oluşturulur. Hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositler, trombositlere kemik iliğinde ya da periferik kana çıkınca özellikle pulmoner kapillerden geçerken bölünür. Periferik kanda normal konsantrasyonu 150-400x10⁹/L'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, yarıdan fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır (113).

Trombositler koagülasyon sisteminin önemli elemanlarıdır. Hücre membranlarında adezyon sağlayan önemli fosfolipid reseptörleri vardır. Dört farklı granül içerirler: α -granül, yoğun cisimler (dense bodies), lizozomlar ve mikroperoksizomlar. Trombositlerin agonistler tarafından uyarılmasını takiben granüller yüzey ile bağlantılı kanaliküler sistem ile birleşerek içeriklerini dolaşıma verirler. α -granüller, trombositlerde en çok bulunan granüllerdir. Elektron mikroskopik olarak 3 farklı zona ayrılmıştır. B-tromboglobülin ve plazminojen faktör-4 (PF-4), yoğun nükleotid bölgesinde bulunur. Von Willebrand faktör (VWF), periferel zonun tübüler yapılarında yer alır. Trombospondin ve fibrinojen, granüler matrikste yer alır (114). α -granüllerinde yer alan diğer proteinler albumin, immünglobülin G, fibronektin, trombosit-derived growth factor (PDGF), glikoprotein IIb/IIIa, β -amiloid protein prekürsörü, Faktör-V (FV), multimerin, FV/Va bağlayıcı protein, transforming growth faktör beta1 (TGF- β 1) ve plazminojen aktivatörüdür. α -granüllerinin membranında yer alan proteinler ise P-selektin, glikoprotein IIb/IIIa, granül membran protein-33, trombosit/endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1), glikoprotein Ib, V ve IX ve osteonektindir. Yoğun granüllerin başlıca içeriği adenin nükleotidleri (ATP-adenozin trifosfat- ve ADP-adenozin difosfat), guanin nükleotidleri (GTP-guanin trifosfat ve GDP-Guanin difosfat), P_i (Fosfotidil inozitol), kalsiyum ve magnezyumdur. Yoğun granüllerin membranları ise P-selektin ve granülofizini içerir. Lizozomlar asit hidrolazları içeren tek granüldür. Lizozomlarda β -heksozaminidaz ve β -gliserofosfataz da dahil çok sayıda enzim vardır. Lizozomal membran glikoprotein (LIMPCD63) ve lysosomal-associated membrane proteins-1 ve -2 (LAMP-1 ve-2) trombosit aktivasyonu sonucu trombosit membranında eksprese edilir. Lizozomların içeriğinin diğer granüllere göre daha yavaş ve daha az salınması ve trombin ve kollajen gibi daha güçlü agonistlere gereksinim göstermesi, lizozomların hemostazdan çok trombus lizisinde rol oynadığını düşündürür. Mikroperoksizomlarda hidrojen peroksidin yıkımında rol alan katalaz bulunur (115).

Endotel hasarıyla, kan subendotelle karşılaşır. Trombositler VWF ile hasar bölgesine yapışır (adezyon). Aktive olan trombositler şekil değiştirir, küre şekline gelen trombositlerde trombosit hacmi artar. Ekzositozla granüler içeriklerini sekrete ederler (116,117,118). ADP agregasyonu, VWF ve fibronektin adezyonu artırır. Serotonin, Tromboksan A₂ (TXA₂), Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF), PDGF vazokonstrüktör etkilidir. Sekrete olan bu enzimler trombositlerin daha aktif hale gelmesini sağlayarak trombositlerin fibrinojenle birbirlerine bağlanmasına neden olurlar (agregasyon). Trombosit aktivitesinin son basamağı,

trombosit plaklarının oluştuğu agregasyondur (119). Aynı zamanda koagölasyon sisteminin devreye girmesiyle oluşan trombin, trombositler için güçlü bir aktivatördür.

2.6.1. Ortalama Trombosit Hacmi (OTH)

OTH, trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun bir göstergesidir (120). Normal OTH değerleri antikoagölün olarak sodyum sitrat kullanıldığında 4,5-8,5fL iken, etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) kullanıldığında bu değer 7-13 fL (femtolitre) olarak ölçölmektedir (121). Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha yüksek olup kadın ve erkeklerde değişiklik göstermez (122). Artmış OTH, trombopoetik strese cevap olarak megakaryositik büyümede artmayla ilişkilidir. Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanabilirler. OTH periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretiminin bozulduğu hallerde azalır (123). Daha büyük trombositlerin daha reaktif olması nedeni ile genel popölasyonda OTH, artmış kardiovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda OTH'nin aterosklerotik hastalıklar için gösterge olduğu saptanmıştır (124).

2.6.2. Hipertansiyon ve OTH

Hipertansif hastalarda, trombositler, normotansiflere göre daha aktiftirler (125,126). Esansiyel hipertansiyonda OTH değişmezken, HT ile kombine renal arter stenozunda veya semptomatik periferik vasküler hastalıklarda ve hiperlipidemide OTH artabilir (127).

2.7. Eritrositler

Ortalama bir kişinin kilogram başına yaklaşık 70 ml (70 ml/kg) veya 70 kg'lık birinin yaklaşık 5 lt kanı vardır. Aşağı yukarı kan volümünün %50-60'ı sıvı (plazma) geri kalanı ise hücrelerden oluşmaktadır. Plazma adı verilen sıvı komponentin yaklaşık % 90'ı sudur. Geri kalan %10'u iyonlar, glikoz, aminoasitler ve diğer metabolitler, hormonlar ve çeşitli proteinlerden oluşur. Serum, plazma koagölasyon faktörleri ve fibrinojenin uzaklaştırılmasından sonra geriye kalan kısımdır. Kan hücreleri eritrositler, lökositler ve trombositler (kan pulcukları) olarak ayrılabilir (128).

Eritrositler, oksijeni akciğerlerden dokulara taşır ve dokulardan da karbondioksiti dışarı atılacağı akciğere geri getirirler. Toksik bir madde olan oksijeni (O₂) taşıyabilmelerine karşın diğer hücrelerden farklı olarak bu maddeyi enerji üretiminde kullanamazlar. Hücre içi potasyum konsantrasyonunu yüksek sodyum konsantrasyonunu ise düşük tutmak zorundadırlar. Eritrositler kanda en çok görülen hücrelerdir. Normal eritrosit sayısı yaklaşık mikrolitrede 4,5-6 milyondur. Eritrosit ölçümünde kullanılan parametreler: hemoglobin (gr/dl), hematokrit (Hct) veya eritrosit volümü (vücuttaki total kan hacmi içindeki eritrosit hacminin yüzdesi) ve eritrosit sayısı (milyon/ml) cinsindedir. Ortalama 120 gün ömrü olan eritrositlerin hergün yaklaşık %1'i yenilenir. Genç eritrositler ribonükleik asit (RNA) içermeleri nedeniyle fark edilirler. Metilen mavisi gibi özel boyalarla retikülin adı verilen RNA agregatları görülebilir. Bu agregatları içeren genç eritrositlere retikülosit adı verilir ve çevresel kan yaymalarında retikülositler net olarak ayırt edilmeyebilir ancak bu hücreler yaşlı eritrositlere göre biraz daha koyu mavi boyanırlar. Bu görünüm polikromazi olarak adlandırılır (128).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Çalışma Grupları

Hasta grubu: Şanlıurfa ili, 500 Yataklı Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran, anamnezinde hipertansiyon teşhisi kesinleşen 20 erkek ve 26 kadın toplam 46 hipertansif hasta çalışmaya alındı.

Kontrol Grubu: Kontrol grubu olarak, anamnezinde herhangi bir şikayeti olmayan, fizik muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmayan, klinik ve laboratuvar tetkiklerinde lokal veya sistemik hastalık tespit edilmeyen, alkol ve sigara kullanmayan 16 sağlıklı erkek ve 23 sağlıklı kadın olmak üzere toplam 39 kişi kontrol grubunu oluşturdu.

3.2. Kan Örneklerinin Alınması

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan kişilerden alınan kan örnekleri bireyler oturur pozisyondayken alındı. Kan örnekleri antekübital *venlerden* (median kübital ven ya da sefalik ven) *alındı*. İki ayrı tüpe alınan kan örneklerinden biri hemogram sayımı için EDTA'lı tüplere, diğeri plazma parametrelerinin ölçümü için heparinli tüplere alındı.

3.3. Lipid Parametrelerin Ölçümü

Örneklerin (plazma) içerdiği, Trigliserit (TG), Kolesterol (CHOL), HDL-kolesterol (HDL-C), LDL-kolesterol (LDL-C) seviyeleri Roche marka COBAS İNTEGRA 800 otoanalizör cihazında, Roche marka kitlerle kolorimetrik yöntemle ölçüldü. TG, CHOL, HDL-C, LDL-C seviyeleri mg/dL olarak ifade edildi.

3.4. Toplam Oksidan Status (TOS) Düzeyi Ölçümü

Örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeylerini ölçmek için, testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik

iyona kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı (88). Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{Equiv. /L}$ olarak ifade edildi.

3.5. Toplam Antioksidan Status (TAS) Düzeyi Ölçümü

Örneklerin total antioksidan status düzeyi ölçüm yöntemi, örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalini antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır (129). Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanıldı. Sonuçlar mmol trolox /L olarak ifade edildi.

3.6. Oksidatif Stres İndeksi Ölçümü

Örneklerin oksidatif stres indeksi (OSI), örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeylerinin, örneklerin toplam antioksidan status (TAS) oranına yüzdesi olarak belirtilir (130). Hesaplamadan önce TAS testinin birimindeki mmol değeri TOS testindeki gibi mikromol birimine çevrildi.

3.7. Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü

HDL-Kolesterole bağlı lipofilik, hidrofobik yapılı antioksidan bir enzim olan paraoksonaz aktivitesi ticari Rel Assay marka kit kullanılarak ölçüldü. Yöntemde paraoksonaz enzimi paraoxon (*O,O*-diethyl-*O*-*p*nitrophenylphosphate), substratını hidroliz ederek renkli *p*-nitrophenol ürününün oluşmasına yol açar. Oluşan ürünün absorbansı 412 nm de kinetik modda izlenerek enzim aktivitesi U/L olarak ifade edilir (103).

3.8. Arilesteraz Aktivitesi Ölçümü

Antioksidan bir enzim olan paraoksonaz enziminin arilesteraz aktivitesi de ticari Rel Assay marka kit kullanılarak ölçüldü. Bu test, örneğin içerdiği enzim tarafından fenilasetat substratından enzimatik aktiviteyle açığa çıkarılan fenolün, kolorimetrik olarak ölçülmesi

esasına dayanır (131). Sonuçlar enzim aktivitesi çok yüksek düzeylerde olduğu için kU/L olarak ifade edilir.

3.9. Kan Sayım Parametrelerinin lm

Örneklerin WBC, RBC, MCV, MCH, MCHC, RDW, PLT MPV düzeyleri Abbott marka CELL-DYN 3700 otoanalizör cihazında lld.

3.10. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS Versiyon 11.5 (SPSS Inc. Chicago USA) bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Grupların ortalamaları arasındaki farkın nemi Student's *t* testi ile karşılaştırılmıştır.

4.BULGULAR

Hipertansiyon hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarında lipit değerleri (Tablo 3), TAS, TOS, OSİ değerleri ile PON1 ve ARES aktiviteleri Tablo 4, eritrosit ve trombosit indekslerinin değerleri ise Tablo 5’de sunulmuştur. Ayrıca TAS, TOS, OSİ, PON1 ve ARES aktiviteleri Şekil 1-6’da gösterilmiştir. Çalışmada kontrol grubunun yaş ortalaması 54.95 ± 8.44 (41-71) yıl, hipertansif hasta grubunun yaş ortalaması ise 56.87 ± 7.50 (42-72) yıl olarak hesaplanmış; yaş ve cinsiyet bakımından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadığı ($p > 0.05$) gözlemlenmiştir.

Tablo 3’de gözlenebileceği gibi, hasta grubunun TG, CHOL, LDL-C ve VLDL-kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak ($p < 0.05$ - $p < 0.001$) yüksek bulunmuş; HDL-C düzeyleri arasında ise sayısal fark varsa da bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p > 0.05$) gözlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 4’deki bulgularda, hipertansiyonlu hasta grubunda ARES ve PON1 enzim aktiviteleri ile TOS ve OSİ düzeyleri önemli düzeyde artarken ($p < 0.05$ - $p < 0.001$); TAS değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde ($p < 0.05$) azaldığı gözlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 5’de de görüldüğü gibi hipertansiyonlu hasta grubu ile kontrol grubu arasında eritrosit ve trombosit indeksleri bakımından MCHC dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 5).

Tablo 3. Hipertansiyon hastaları ve kontrol grubunda lipit değerleri*

GRUPLAR	DEĞERLER	TG, mg/dL	CHOL, mg/dL	HDL-C, mg/dL	LDL-C, mg/dL	VLDL, mg/dL
KONTROL	X±SD	158,15±51,94	141,01±49,38	40,37±20,68	73,74±32,26	37,56 ±19,21
	MIN-MAKS	100,02-235,89	60,10-209,70	22,51-120,57	15,81-145,23	19,02-98,39
HİPERTANSİYON	X±SD	179,37±50,40	197,46±27,18	42,91±6,94	120,17±32,34	42,16±16,18
	MIN-MAKS	102,50-254,80	121,69-267,02	29,64-56,74	52,36-203,59	23,12-97,02
Grupların karşılaştırılması, P-Değeri		P<0,05	P<0,001	P>0,05	P<0,001	P<0,05

* Ortalama ve standart sapma (X±SD); minimum ve maksimum (min-maks) değerler.

Tablo 4. Hipertansiyon hastaları ve kontrol grubunda TAS, TOS ve OSI değerleri ile PON1 ve ARES aktiviteleri.

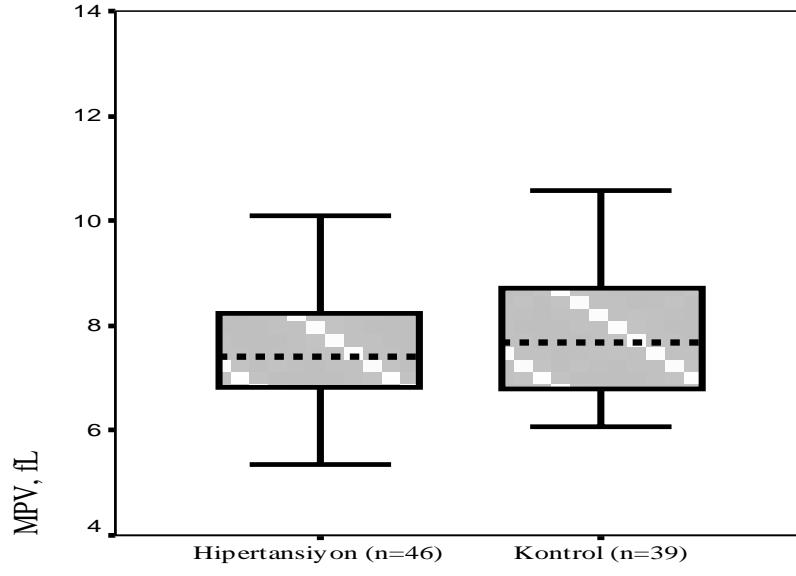
GRUPLAR	DEĞERLER	ARES, U/dL	PON1, U/dL	TAS, mmol Trolox eqv/L	TOS, mmol H2O2 Eqv/L	OSI, arbitrary unit
KONTROL	X±SD	32,28±14,19	58,98±23,68	1,06±0,24	19,65±5,65	2,04±0,71
	MIN-MAKS	10,99-63,51	29,27-92,57	0,66-1,51	9,96-31,96	1,03-3,15
HİPERTANSİYON	X±SD	39,50±16,11	71,59±32,19	0,95±0,24	24,49±6,12	2,82±1,24
	MIN-MAKS	15,78-75,85	35,95-116,58	0,61-1,38	14,29-41,93	1,11-5,11
Grupların karşılaştırılması, P-Değeri		P<0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,001	P<0,001

* Ortalama ve standart sapma (X±SD); minimum ve maksimum (min-maks) değerler.

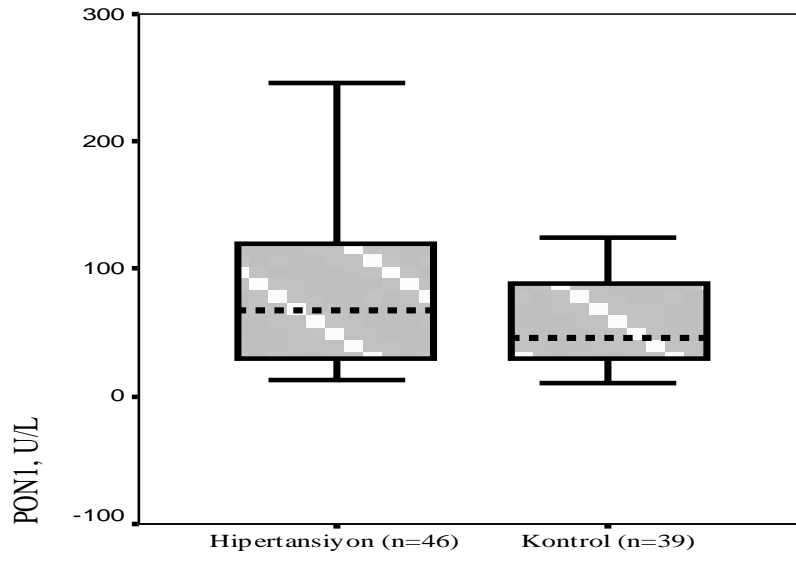
Tablo 5. Hipertansiyon hastaları ve kontrol grubunda eritrosit ve trombosit indeks değerleri.

GRUPLAR	DEĞERLER	RBC, $10^6/\mu\text{L}$	HCT, %	HGB, g/dL	MCV, $f\text{L}$	MCH, pg	MCHC, g/dL	RDW, %	RDW, %	PLT, $10^3/\mu\text{L}$	MPV, $f\text{L}$
KONTROL	X±SD	4,90±0,74	41,74±4,83	13,43±1,65	86,64±6,02	27,71±2,38	31,90±1,66	13,55±1,93	13,55±1,93	290,34±35,58	7,65±0,99
	MIN-MAKS	3,26-7,01	27,90-49,31	10,87-16,74	62,95-97,24	19,84-32,64	26,76-34,42	11,43-19,38	11,43-19,38	210,00-359,40	6,07-9,20
HİPER- TANSİYON	X±SD	5,11±0,69	43,39±5,15	13,71±1,74	85,16±7,27	26,90±2,65	31,23±1,24	13,35±1,65	13,35±1,65	283,75±43,15	7,51±1,11
	MIN-MAKS	4,15-7,13	31,90-56,63	10,00-16,89	62,60-98,37	19,36-31,39	27,63-33,69	10,85-17,17	10,85-17,17	180,50-371,70	5,36-9,97
P-Değeri		$P>0,05$	$P>0,05$	$P>0,05$	$P>0,05$	$P>0,05$	$P<0,05$	$P>0,05$	$P>0,05$	$P>0,05$	$P>0,05$

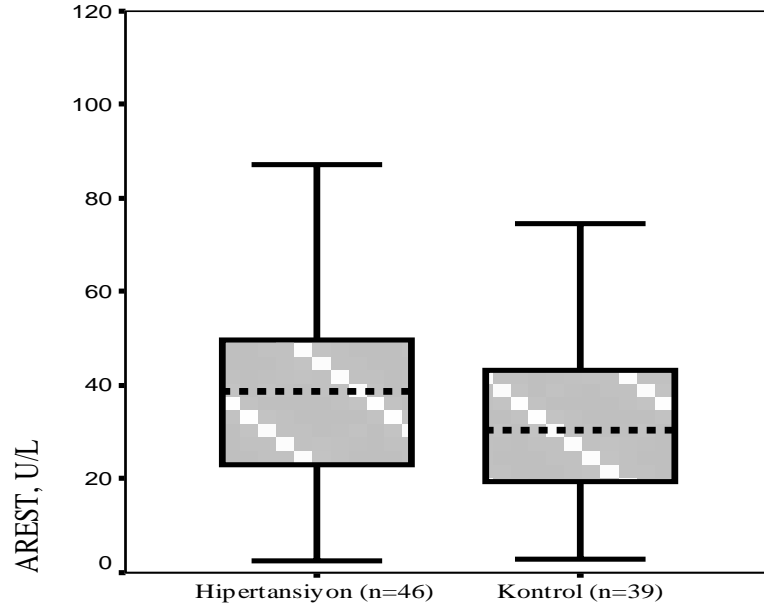
*Ortalama ve standart sapma (X±SD); minimum ve maksimum (min-maks) değerler.



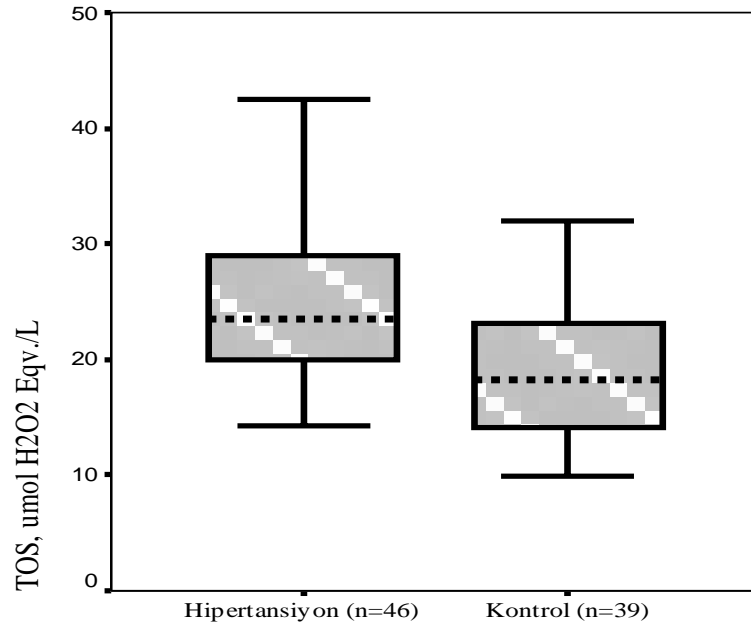
Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarının MPV değerleri.



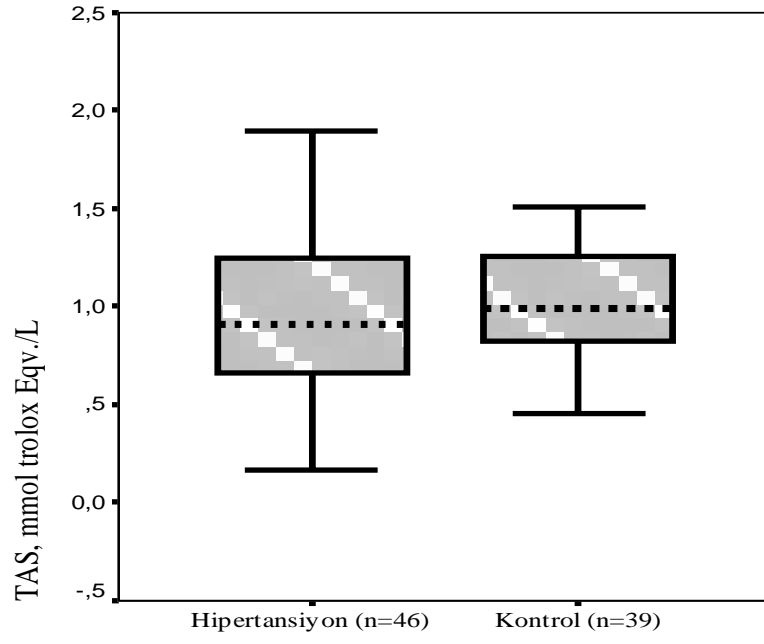
Şekil 2. Hasta ve kontrol gruplarının PON1 aktiviteleri.



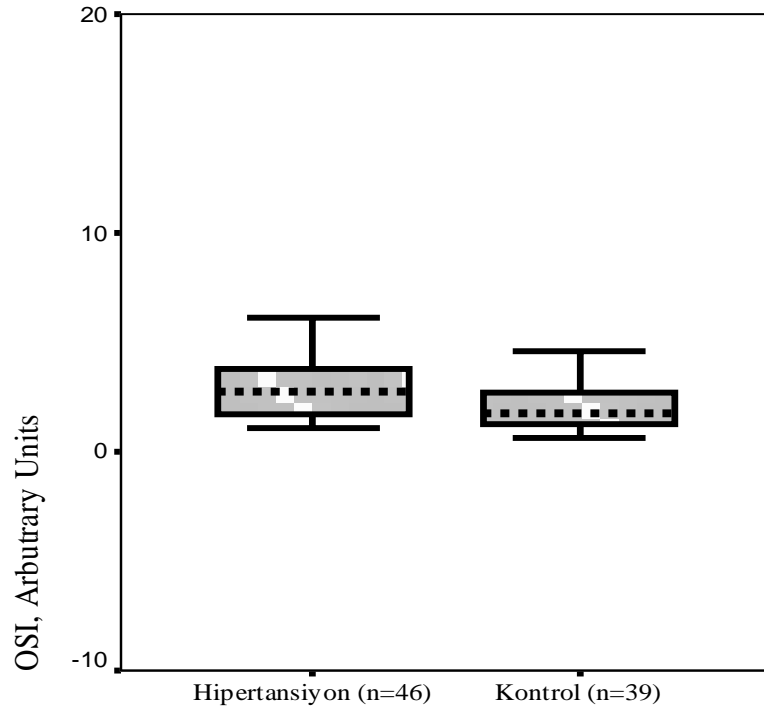
Şekil 3. Hasta ve kontrol gruplarının AREST aktiviteleri.



Şekil 4. Hasta ve kontrol gruplarının TOS düzeyleri.



Şekil 5. Hasta ve kontrol gruplarının TAS düzeyleri.



Şekil 6. Hasta ve kontrol gruplarının TAS düzeyleri

5. TARTIŞMA

Hipertansiyon, gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada gittikçe artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta, genelde 60 yaşından sonra popülasyonun %50'sinden fazlasında gözlenmektedir (5). Dünyada yaklaşık olarak 1 milyar kişide hipertansiyon olduğu ve yılda 7,1 milyon kişinin hipertansiyona bağlı olarak öldüğü ileri sürülmektedir (6). Ayrıca günümüzde hipertansiyonun mutlak tedavi edilmesi gereken bir sorun olduğu, kontrol altında tutulmayan hipertansiyonun ciddi riskler oluşturduğu ve buna bağlı olarak da mortalite ve morbidite oranının yüksek olduğu bilinmektedir (132,133-135). Pickering 1972 yılında normal-anormal kan basıncı arasında bir sınır olmadığını, mortalite ve arteriyel basınç ilişkisinin nicel olduğunu ve kan basıncı arttıkça prognozun kötüleştiğini bildirmektedir (136).

Kişinin yaşı, cinsiyeti ve ırkı hipertansiyon sıklığı konusunda belirleyici faktörlerdir. Toplumda ortalama kan basıncı değerleri yaş ilerlemesi ile sürekli artış gösterir (133). Kişinin yaşının hipertansiyona olan katkısı öncelikle damarlarda yaşlanmaya eşlik eden anormalliklerdir. Bu durum özellikle atardamar duvarlarındaki esneklik kaybı ile açıklanabilir. Hipertansiyona bağlı komplikasyonlar doğrudan yüksek kan basıncı değerlerine bağlı olabileceği gibi, hipertansiyonun kolaylaştırdığı ve zemin hazırladığı arteriyoskleroza da bağlı olabileceği belirtilmiştir. Hipertansiyon, arteriyoskleroz gelişimi ve buna bağlı miyokard infarktüsü ve inme kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (132,134).

Yaşlılarda ilk beş ölüm nedenlerinden biri olan iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıkların önlenmesi açısından hipertansiyonun erken tanı ve regülasyonunun yaşamsal değeri vardır (134,135). Hipertansiyonda organ hasarı arter duvarlarının yırtılması sonucu kanama ile veya arteriyel akımın azalması ya da durmasına yol açan trombuslar sonucu iskemi ile olur. Hipertansiyona bağlı ateroskleroz ve akut komplikasyonların gelişiminde plateletlerin anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (134,138,139). Ateroskleroz gelişiminde ilk aşama, plateletlerin endotele adezyonudur (140,141). Ateroskleroz bilindiği üzere arter duvarının sertleşerek esnekliğini yitirmesiyle oluşan bir hastalıktır ki bu sertleşme kan basıncının yükselmesine de neden olur. Hipertansiyon da arter duvarında daha çok kollesterol birikimine neden olur (133).

Sistolik kan basıncında her 20 mmHg'lık veya diastolik kan basıncında her 10 mmHg'lik artış, iskemik kalp hastalığı ve inmeye bağlı mortaliteyi iki kat artırmaktadır (5). Kollesterolün

zedeleyici etkisi ile ortaya çıkan iltihabi tepki, olası bir arteriyoskleroz nedenidir. Ateroskleroz orta ila büyük arterlerde arter duvarında yıkım meydana getirir. İdeal kilonun %20 üstünde hipertansiyon gözlenme olasılığının 8 kat arttığını göstermişlerdir (142,143).

Ateroskleroz gelişimi, obezite, dislipidemi ve diabetes gibi risk faktörleri ile hipertansiyon arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir (144). Trombositler hipertansiyona bağlı ateroskleroz ve akut komplikasyonların gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (9,138,139). Platelet-endotel etkileşimi selektin ve integrinler aracılığı ile olmaktadır (145, 146). Plateletler ve endotel hücreleri salgıladıkları birbiri ile ilişkili kemotaktik maddeler aracılığı ile monositler ve T-lenfositlerin endotele adezyonu artar, glikoprotein reseptörleri aktive olur ve platelet koagulan aktivitesi uyarılır (145,146,147). Uyarılan trombositler büyür ve metabolik olarak daha aktif hale gelir (120,138,141). Trombosit aktivasyonunun önemli göstergelerinden biri, MPV'nin artması olarak değerlendirilmekte, bu da kardiovasküler hastalık riskinin arttığının göstergesi olarak kabul edilmektedir (124-148).

Hipertansiyon miyokart enfarktüsü, inme, kalp yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliğine yol açan sık görülen bir hastalıktır. Önemli sayıdaki hipertansiyon hastası klinik olarak belirti vermeyen proteinüri, sol ventrikül hipertrofisi ve karotis arter aterosklerozu gibi hedef organ hasarı tehdidi ile karşı karşıyadır. Trombositler kontrol altına alınmamış hipertansiyonda aktive olurlar ve artmış tromboza eğilime önemli katkı sağlarlar. Ortalama trombosit hacmi trombosit aktivitesiyle yakından ilişkili göstergelerden biridir. Trombosit aktivasyonunun önemli bir göstergesi olan ortalama trombosit hacmi düzeylerinin, klinik olarak henüz aşikar olmamış proteinüri, sol ventrikül hipertrofisi ve karotis aterosklerozu gibi hedef organ hasarlanması ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur (149).

Herhangi bir yakınması olmayan birçok hipertansif hasta, tanı ve etkin tedavideki yetersizlikler sebebiyle proteinüri sol ventrikül hipertrofisi ve karotis arter sklerozu gibi subklinik hedef organ hasarlanması riski ile karşı karşıyadır. Yapılan birçok çalışmada, hipertansiyonda trombositlerin aktive olduğu ve artmış trombotik eğilimde önemli rolleri olduğu saptanmıştır. Ortalama trombosit hacmi, trombositlerin büyüklüğünün bir ölçüsü olup trombosit aktivasyonunun önemli bir göstergesidir. Hacimce büyük olan trombositler metabolik ve enzimsel olarak daha aktif özellikte olup daha yüksek protrombotik potansiyele sahiptirler (149).

Organizmada çeşitli metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilen reaktif oksijen türleri zararlı oksidatif reaksiyonlara neden olur. Oksijen canlılar için hayati önem taşıyan bir moleküldür ve hücrede enerji üretim süreçlerinde kullanılmaktadır. Serbest oksijen radikalleri enerji üretim süreçlerinin doğal bir yan ürünü olup yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı maddelerdir (150).

Serbest radikaller hücrelerde DNA'ya, proteinlere ve lipidlere saldırarak zarar verir. Serbest radikallerin zararlı etkilerinden korunmak için hücreler bunları nötralize eden antioksidanlar üretmektedir. Serbest radikallerin oluşum hızı ve bunların antioksidanlar tarafından nötralize edilme hızı arasında bir denge bulunması beklenir. Böylece hücre serbest radikallerin olumsuz etkilerinden korunur. Bu denge serbest radikaller lehine bozulursa, yani yapımdan daha yavaş nötralize edilirlerse, hücrede serbest radikaller artar. Serbest radikallerin hücrede artışı ve hücre fonksiyonları üzerinde yaptıkları olumsuz etki oksidatif stres olarak tanımlanır (151).

Oksidatif stresin bazı hastalıkların gelişiminde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Nöron hücrelerindeki oksidatif stres Alzheimer, Parkinson vb. gibi hastalıklara ayrıca yaşlanma, kalp-damar rahatsızlıkları katarakt, sepsis kanser, diyabetik retinopati (diyabet hastalarında rastlanan iltihapsiz retina hastalığı), gastrointestinal organlarda kronik iltihaplar, solunum yolu rahatsızlıkları, damar zararlanmalarına bağlı olarak ortaya çıkan iskemi (belli bir bölgenin geçici bir süre kansız kalması) ayrıca insan ve hayvanlarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda hipertansiyonun oksidatif stres gelişimine katkıda bulunduğu, aynı şekilde oksidatif stresin de hipertansiyon gelişimine katkıda bulunduğu kaydedilmiştir (152).

Hipertansiyon, artmış reaktif oksijen radikalleri ile ilişkilidir. Gerçekten glutatyonun azalması ile beraber reaktif oksijen radikalleri düzeylerindeki artma hipertansiyona neden olabilmektedir. Antioksidanlar artmış reaktif oksijen radikalleri düzeyleri ile ilişkili endotelial disfonksiyonu iyileştirirler ve yapılan çalışmalarda hipertansiyon meydana getirilen rat modellerinde kan basıncını düşürdükleri görülmüştür (153,154).

Çalışmamızda yer alan esansiyel hipertansiyonlu hastalar ile kontrol grupları arasındaki oksidatif stres parametreleri değerlendirildiğinde anlamlı farklılıkların olduğu gözlemlenmiş (Tablo 4), bu bulguların literatür bilgileri ile uyumlu olduğu değerlendirilmiştir. Hipertansiyon grubunda artan oksidatif stresin hipertansiyon oluşma sürecinde gelişen oksidatif doku hasarına

bağlanabileceği düşünülmektedir. Oksidatif stres parametrelerin aksine toplam antioksidan statü hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük düzeydedir (Tablo 4). Bu durum serbest radikallerin etkinliğinin artması, antioksidan enzim sistemleri ve metabolitlerinin yetersizliğinden kaynaklanabilir. Hasta grubunda antioksidan seviyenin düşüşü ayrıca hipertansiyona bağlı antioksidan kompensatuvar mekanizmanın çalışmadığını düşündürülebilir.

Paraoksanaz 1 (PON1), organofosfat bileşiklerini hidrolize etme özelliği nedeni ile önceleri toksikoloji alanında çalışılmış, son yıllarda ise antioksidan etkileri nedeni ile güncellik kazanmış olan bir enzimdir. Sitokrom P-450 sistemine ek olarak insektisidlerin detoksifikasyonunda çok önemli işleve sahip olmasının yanı sıra okside lipidlerin metabolizmasında da rol alabileceği bildirilmektedir (155). PON1'in belirlenen ikinci biyolojik fonksiyonu antiaterojenik aktiviteye sahip olmasıdır. Serum PON1 plazmada HDL ile birlikte bulunur ve plazma lipoproteinlerinin oksidasyonunu önlemede rolü vardır. Peroksidasyona uğramış olan lipidler bu enzim tarafından metabolize edildiğinden, lipid peroksitlerin hem HDL'de hem de LDL'de birikimi önlenir. Bu özelliği nedeniyle, HDL'nin LDL'yi oksidasyona karşı koruyucu etkisinden PON1 sorumludur ve bu açıdan A ve E vitaminlerinden daha etkilidir (101, 156). Karaciğerde sentezlenen PON1, kana salınır ve kanda PON1'i kabul eden başlıca molekül HDL'dir. HDL'nin Apo AI ve klusterin (apolipoprotein J) içeren tipleri ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (157, 158). Birçok epidemiyolojik çalışma HDL kolesterol düzeyleriyle kardiyovasküler olaylar arasında ters ilişki olduğunu göstermiştir. Yüksek serum HDL-kolesterol ve düşük LDL-kolesterol düzeylerinin koroner kalp hastalığı ve ateroskleroz gelişimine karşı koruyucu olduğu uzun süredir bilinmektedir. Yapılan çalışmalarla PON1'in HDL'nin bir bileşeni olduğunun saptanması özellikle HDL'nin koroner arter hastalıklarındaki koruyucu rolünün tartışmalı mekanizmasına açıklık getirmek bakımından önem kazanmıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak tüm bulgular dikkate alınarak genel bir değerlendirme yapıldığında, hipertansiyon grubunda TG, CHOL, LDL-C ve VLDL düzeyleri ile TOS ve OSİ değerlerinin önemli düzeyde arttığı, TAS değerlerinin ise azaldığı, hipertansiyonlu hastalarda artan oksidatif hasar ile antioksidan savunma kapasitesinin etkilendiği anlaşılmış, ancak hipertansiyonun eritrosit ve trombosit indeks değerleri üzerinde anlamlı düzeyde bir etkisi olup olmadığı konusunda yeterli düzeyde veri elde edebilmek için daha kapsamlı ve uzun süreli çalışmalar yapılması gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). NIH Publication No. 98-4080, 1997
2. Summary of 1993 World Health Organisation-International Society of Hypertension Guidelines for The Management of Mild Hypertension Subcommittee of WHO/ISH Mild Hypertension Liaison Committee. *BMJ*. 1993; 307: 1541-1546.
3. Guidelines Cominitte. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hipertension. *L.J. Hipertens* 2003; 21: 1011-1053.
4. Chob Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Gren Laizzo JL, Jones DW, Materson BJ, Openial SO. Wright JT. Roccela EJ. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Commettee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*, 2003; 289, 2560-2572.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Gren LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Rochella EJ. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-1252.
6. Guilbert JJ. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. *Educ Health (Abingdon)*, 2003;16(2):230.
7. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995;25(3):305-313.
8. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgozoğlu L, Adalet K. TEKHARF: Oniki yıllık izleme deneyimine gore Turk erişkinlerinde kalp sağlığı. İstanbul Turkiye, 2003.
9. Hernandez-Hernandez R, Armas-Padilla MC, Velasco M, Carvajal AR, de Hernandez MJA, Guerrero-Pajuelo J, Pacheco B. Effects of amlodipin and enalapril on platelet function in patients with mild to moderate hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999;37(7):323-331.
10. Nadar S, Blann AD, Lip GY. Platelet morphology and plasma indices of platelet activation in essential hypertension: effects of amlodipine-based antihypertensive therapy. *Ann Med*. 2004;36(7):552-557.
11. Yamanishi J, Sano H, Saito K, Furuta Y, Fukuzaki H. Plasma concentrations of platelet specific proteins in different stages of essential hypertension: interactions between platelet aggregation, blood lipids and age. *Thromb Haemost*. 1985;54(2):539-543.
12. Cooper RS: Geographic patterns of hypertension: a global perspective. Izzojl, Black HR (eds) : *Hypertension Primer: The Essentials of high blood pressure* (nded). Am Heart Assn, Dallas TX, 1999 p 224-5.

13. Onat A, Şenocak M, Örnek E ve ark: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Taraması; 5. Hipertansiyon ve sigara içimi. Türk Kardiyoloji Derneği Arı. 1991; 19: 169-77.
14. Onat A, Dursunoğlu D, Sansoy V ve ark; Türk erişkinlerinde kan basıncında yeni eğilimler; TERHARF çalışması 1990-1995 verilerin analizi; Türk Kardiyoloji Derneği Arı: 1996; 24: 73-81.
15. Onat A, Sansoy V, Yıldırım B ve ark: Erişkinlerde kan basıncı; 8 yıllık seyri, tedavi oranı, koroner kalp hastalığı ile bazı etkenlerle ilişkisi: Türk Kardiyoloji Derneği: Arı. 1999; 27: 136-43.
16. Galhoun DA, Oparil S: Gender and blood pressure. Izzo JL, Black HR (eds): Hypertension Primer; The essentials of high blood pressure (2 nd ed).AM Heart Assn, Dallas TX, 1999, p229-32.
17. Kaplan NM: Clinical Hypertension 8th. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2002, p 63.
18. Hojo Y, Ikeda U, Zhu Y. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 2000;35: 968-973.
19. Williams GH. Hypertensive vascular disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine (Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL ed). 15th edition. McGraw Hill. 2001, Vol 2, 1414-1430.
20. Massie BM, McPhee SJ. Systemic Hypertension. In: Current Medical Diagnosis and Treatment (Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA ed). 44th edition. McGraw Hill. 2005, 404-429.
21. Kayaalp SO. Antihipertansif ilaçlar. Tıbbi Farmakoloji. 9.baskı. Hacettepe-TAŞ. 2000, 421-459.
22. Adamopoulos S, Rosano GM, Ponikowski P, Cerquetani E, Piepoli M, Panagiota F, Collins P, Poole-Wilson P, Kremastinos D, Coats AJ. Impaired baroreflex sensitivity and sympathovagal balance in syndrome X. Am J Cardiol. 1998; 82(7):862-868.
23. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. Physiol Rev. 1997; 77:76-197.
24. Myers BD, Deen WM, Brenner BM. Effects of norepinephrine and angiotensin II on the determinants of the glomerular ultrafiltration and proximal tubule fluid reabsorption in the rat. Circ Res. 1975; 37(1):101-110.
25. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. J Hypertens. 1988; 6:763-777.
26. Rudd P, Osterberg LG. Hypertension: Context, Pathophysiology, and Management. Textbook of Cardiovascular Medicine (Topol EJ ed). 2nd edition. Lippincott Williams Wilkins. 2002, 91-122,
27. McCarron DA, Reusser ME. Finding consensus in the dietary calcium-blood pressure debate. J Am Coll Nutr. 1999;18(5 Suppl):398-405.
28. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European

- Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Hypertension. 1997 Nov; 30(5): 1144-9.
29. Angelana G.D., Attae F., Gwallang M.H., B.M.J Publishing Group.: Pharmacogenetics And The Cardiovasculer Disease,Ed.:Hall R.J.: Heart;, Britih, 2000, 353-357.
 30. Gebelikte Hipertansiyon, <http://gebelik.org/dosyalar/preeklampsi.html>
 31. Nazlı N., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hipertansiyon Konusunda Hastaların Bilmesi Gerekenler ve Dogru Tansiyon Ölçülmesi, www.hacettepe.org.
 32. Caulfeld M, Feher M, Philip M.. Ve Ark.: Anternational Literature ReviewService.: Hypertension, Ed.:Rachel Connor, Nephrology And Hypertension, 2003, 9(3): s.93-103.
 33. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003; 289: 2560-72.
 34. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. N Engl J Med. 2001; 345: 479-86.
 35. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet. 1998; 351: 1755-62.
 36. American Diabetes Association Treatment of hypertension in adults with diabetes. Diabetes Care 2003; 26: S80-S82.
 37. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet. 2000; 356: 1955-64.
 38. Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. Hypertension. 2000; 35: 539-43.
 39. Dikici, İ., Akut viral hepatitlerle interferon tedavisi görmüş kronik viral hepatitlerde oksidatif stresin araştırılması. Selçuk Üni. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı, Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, 1999, Konya.
 40. Halliwell, B., Free radicals and metal ions in health and disease. Proc Nutr Soc. Feb; 1987, 46(1):13-26.
 41. Basaga, HS., Biochemical aspects of free radicals. Biochem. Cell Biol. 1990, 68:989-998.
 42. Di Mascio, P., Murphy, ME., Sies, H., Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. Am J Clin Nutr. 1991, Jan;53(1 Suppl):194S-200S.
 43. Fırat, S., Kobaylarda radyasyonla oluşan akciğer hasarında doku glutatyon, glutatyon peroksidaz, glutatyon- S-transferaz düzeyleri ve N-asetil sistein'in bu sistem üzerindeki etkisi. Gazi Üni. Tıp Fak. Biyokimya A.B.Dalı, Yayınlanmamış Uzm. Tezi, 1997, Ankara.

44. Akkuş, İ., Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza yayınları, Kuzucular ofset, 1995, Konya.
45. Yanbeyi, S., Aspirin ve antioksidant buthylated hydroxyanisole'ün tavşanlarda eritrosit total katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri üzerine etkileri. Ondokuz Mayıs Üni. Biyoloji Anabilim Dalı, Yayınlanmamış Doktora Tezi, 1999, Samsun.
46. Slater, TF., Free-redical mechanisims in tissue injury. Biochem 1984, J 222:1-15
47. Grisham, MB., Granger, DN., Metabolic sources of reactive oxygen metabolites during oxidant stress and ischemia with reperfusion. Clin Chest Med. 1989, Mar; 10(1):71-81.
48. Wheeler, C.,R., Salzman, J.A., Automated assays for superoxide dismutase, catalase, Glutathione peroxidase and Glutathione reductase activity. Analytical Biochemistry. 1990, 184,193-199.
49. Maxwell, SR., Prospects for the use of antioxidant therapies. Drugs. 1995, Mar;49(3):345-61.
50. Ames, BN., Shigenaga, MK., Hagen, TM., Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993, Sep 1;90(17):7915-22.
51. Cheeseman, KH., Slater, TF., An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull. 1993, Jul;49(3):481-93.
52. Bast, A., Haenen, G.R.M.M., Cees, J.A.D., Oxidants and antioxidants:State of the art. The American Journal of Medicine, 1997, 91,(Supll 3C),30,3C-2S-3C-13S.
53. Yiyenoglu ÖB. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Total Antioksidan Seviye, Total Oksidan Seviye ve Oksidatif Stres _ndeksi Arasındaki _liskinin Degerlendirilmesi: Prospektif Kontrollü Klinik Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, 2010, Gaziantep.
54. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi 2002; 33(2): 110-118.
55. Karabulut N. Sigara _çen Kronik Periodontitisli Bireylerde Diseti Olugu Sıvısında Total Antioksidan Seviyelerinin Belirlenmesi. Yayınlanmamış Doktora Tezi, Baskent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2009, Ankara.
56. Saxne T, Lindell M, Mansson B, Petersson IF et al. Inflammation is a feature of the disease process in early knee joint osteoarthritis. Rheumatology (Oxford) 2003; 42(7): 903-904.
57. Henrotin Y, Kurz B. Antioxidant to treat osteoarthritis: dream or reality? Curr Drug Targets 2007; 8(2): 347-357.
58. Özcengiz M. Tip II Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Periodontal Tedavi ve Antioksidan Kullanımının Metabolik Kontrol Üzerine Etkisi, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2006, İstanbul.
59. Halliwell B. Oxygen is poisonous: The nature and medical importance of oxygen radicals. J Med Lab Sci 1984; 41: 157-162.

60. Akçalı M. Sırlıklı Yenidoganlarda Fototerapi Öncesi ve Sonrası Paraoksonaz, Arilesteraz, Total Oksidan/Antioksidan Durumun Degerlendirilmesi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi, 2009, Sanlıurfa.
61. Gümüştaş MK, Atukeren P., Oksidatif ve nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri, Türkiye’de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar. Sempozyum dizisi, 2008, 62, 329-340.
62. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. J Biochem, 1992; 286: 607-611.
63. McCord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. Clin Biochem, (Abs) 1993; 26: 351-7.
64. Blakely WF. Hydrogen peroxide induced base damage in DNA. Radiat Res. 1990, 121: 338-343.
65. Mason RP. Free radical reactions with DNA and its nucleotids. Basic LIFE 1990, Sci. 52: 119,
66. Cross, CE., Halliwell, B., Borish, ET., Pryor, WA., Ames, BN., Saul, RL., Mccord, JM., Harman, D. Oxygen radicals and human disease. Ann Intern Med. 1987, Oct;107(4):526-45.
67. Holley, AE., Cheeseman, KH., Measuring free radical reactions in vivo. Br Med Bull. 1993, Jul; 49(3):494-505.
68. Yalçın AS., Antioksidanlar. Klinik Gelişim 1998, 11: 342-46.
69. Seven A, _nci F, Civelek S, et al. Larenks Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda _ncelenmesi. Türk ORL Arsivi 1998; 36: 33-36.
70. Ceballos L, Triver JM, Nicole A. Age corralated modifications of cupper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activies in human erythrocytes. J Clin Chem 1992; 36: 66-70.
71. Yazıcıoğlu Ç. Fetal Hidrosefali ve Nöral Tüp Defekti Olan Gebelerde Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Kapasite, Oksidatif Stres _ndeksinin Degerlendirilmesi: Prospektif Kontrollü Klinik Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi, 2008, Gaziantep.
72. Notarjan D. Oxidants and signal transduction in vasculer endothelium. J Clin Med. 1994; 125: 26-37.
73. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. J Nutr 1989; 119: 109-111.
74. Anderson ME, Meister A. Glutathione moesters. J Anal Biochem 1989; 183: 16-20.
75. Halliwell B. Reactive Oxygen Species in Living Systems: Biochemistry and Role in Human Disease. Am J Med 1991; 91: 14-22.
76. Ercan S. Dogumsal Kalp Hastalığı Olan Çocuklarda Total Oksidan (TOS) ve Antioksidan Seviye (TAS) ile Oksidatif Stres indeks (OS) Düzeyleri, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi, 2008, Sanlıurfa.

77. Halliwell B., Free radicals, antioxidants, and human disease. Curiosity, cause or consequence. *Lancet*, 1994, 344, 721-724.
78. Sies H., Oxidative stress. Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*, 1997, 82, 291-295.
79. Sakaç V, Sakaç M., Free oxygen radicals and diseases. *Med Pregl*, 2000, 53(9-10), 463-474.
80. Bonnefont-rousseau D, Bastard J P, Jaudon M C , Bonnefont M, Draï J, Kostka T., Antioxidants to slow aging, facts and perspectives. *Presse Med*, 2002, 31(25), 1174-1184.
81. Yazıcı C, Köse K., Melatonin: Karanlığın antioksidan gücü. *Erciyes Üni Sağlık Bil Derg*, 2004, 13(2), 56-65.
82. Percy C, Pat B, Poronnik P, Gobe G., Role of oxidative stress in age-associated chronic kidney pathologies. *ADV Chronic Kidney D*, 2005, 12(1), 78-83
83. Kopani M, Celec P, Danisovic L, Michalka P, Biro C., Oxidative stress and electron spin resonance. *Clin Chim Acta*, 2006, 364; 61-66.
84. Zablocka A, Janusz M., The two faces of reactive oxygen species. *Postepy Hig Med Dosw*, 2008, 26(62), 118-124.
85. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, et al. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res*, 1998; 31: 1-8.
86. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, et al. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: Critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*, 2000; 29: 1106-14.
87. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*, 2004; 37: 112-9.
88. Erel O A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38(12):1103-11.
89. Yılmaz N, Aydın O, Yegin A, Tiltak A, Eren E. Increased levels of total oxidant status and decreased activity of arylesterase in migraineurs. *Clin Biochem* 2011.
90. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2007; 43: 160-232.
91. Kosecik M, Erel O, Sevinç E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol*. 2005; 100: 61-64.
92. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Türk J Biochem* 2006; 31 (2); 51–56.
93. Aksoy H, Aksoy Ö, Gün K, ve ark. Osteoartritte antioksidan tedavi *Hipokrat Lokomotor* 2005;6(34):325-331.
94. Esen Ç. Kronik periodontitis ve romatoid artrit serum ve dişeti oluğu sıvısı total antioksidan/oksidan seviye ve oksidatif stres indeksi üzerine etkileri, *Yayımlanmamış Doktora Tezi*, 2011, Kayseri.
95. Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Fr Rad Biol Med*. 2005; 38: 153–163.

96. Zhang C, Peng W, Wang M, Zhu J, Zang Y, Shi W, Zhang J, Qin J. Studies on protective effects of human paraoxonases 1 and 3 on atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Gene Ther.* 2010; 17(5):626-33.
97. Devarajan A, Bourquard N, Hama S, Navab M, Grijalva V, Morvardi S, Clarke C, Vergnes L, Reue K, Teiber JF, Reddy ST. Paraoxonase 2 deficiency alters mitochondrial function and exacerbates the development of atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal.* 2010; 27.
98. Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos* 1991; 19:100-106.
99. Sorenson RC, Primo-Parmo SL, Kuo CL, et al. Reconsideration of the catalytic center and mechanism of mammalian paraoxonase/arylesterase. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92:7187-7191.
100. Josse D, Xie W, Masson P, Lockridge O. Human serum paraoxonase (PON1): identification of essential amino acid residues by group-selective labelling and site-directed mutagenesis. *Chem Biol Interact* 1999; 119-120:71-78.
101. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7:69-76.
102. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, et al. Human serum Paraoxonase/Arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein A-I stabilizes activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2214-2225.
103. Eckerson HW, Wyte CM, La D, et al. The human serum paraoxonase/ arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983; 35:1126-1138.
104. Mackness MI, Arroll SI, Mackness B, Durrington P. Alloenzymes of paraoxonase and effectiveness of high density lipoproteins in protecting low density lipoprotein against lipid peroxidation. *Lancet* 1997; 349:851-852.
105. Özdin M, Gürsu MF. Koroner kalp hastaları ile çeşitli risk faktörlerini taşıyan bireylerde paraoksonaz 1 ve arilesteraz aktiviteleri ile fenotiplerinin araştırılması. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, 2003, Elazığ.
106. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996; 33:498-507.
107. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol* 1998; 31:329-336.
108. Azarsız E, Sönmez EY. Paraoksonaz ve klinik önemi. *Türk Biyokimya Dergisi* 2000; 25:109-119.
109. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atheroscler* 2002; 3:49-55.

110. Shih DM, Gu L, Hama S, Xia YR, Navab M, Fogelman AM, Lusis AJ. Genetic-dietary regulation of serum paraoxonase expression and its role in atherogenesis in a mouse model. *J Clin Invest* 1996; 97:1630-1639.
111. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86(2-3):193-9.
112. Sozmen EY, Mackness B, Sozmen B, et al. Effect of organophosphate intoxication on human serum paraoxonase. *Hum Exp Toxicol* 2002; 21:247-252.
113. Guyton, Arthur C. Textbook of medical physiology eighth edition. W. B. Saunder company philadelphia, USA Ch 36 Hemoastasis and blood coagulation 1991, 390-397.
114. Jeppsson, J-O., Kobold, U., Ban, J., et al.: Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002, 40: 78-89.
115. Stenberg PE, Hill RJ. Trombosit and Megakaryocytes. *Wintrobe's Clinical Haematology* (Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM ed). 10th edition. MASS 63 publishing. 1999, Vol 1, 615-660.
116. Vinik, A. I., Erbas, T., Park, T. S., Nolan, R., & Pittenger, G. L., Trombosit dysfunction in type 2 Diyabetes. *Diyabetes Care*, 2001, 24, 1476-1485.
117. Mc Phee JS, Lingappa RV, Ganong WF, et al. *Pathophysiology of Disease* 3. Edition 2000:269-273.
118. Li D, Turner A, Sinclair AJ. Relationship between trombosit phospholipid and mean trombosit volume in healthy man. *Lipids* 2002;37:901-906.
119. Davi G, Gresele P, Violi F, et al. Diyabetes mellitus, hypercholesterolemia and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent trombosit activation in vivo. *Circulation* 1997;96:69
120. Hekimsoy Z, Payzin B, Örnek T, Kandoğan G. Mean trombosit volume in Type 2 Diyabetic patients. *J Diyabetes Complications*. 2004;18 (3):173-176
121. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/M148.ppt#270,14>, Trombosit sayısı ve indeksleri.
122. Bancroft AJ, Abel W. Mean trombosit volume is a useful parameter: a reproducibleroutine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Trombosit* 2000; 11:379-387.50
123. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001; 24:405-408.
124. Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M. Mean trombosit volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res*. 2002;25 (2):103-108.
125. Hernandez R, Carvajal AR, Pajuelo JG, et al. The effect of doxazosin on trombosit aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension. *Am Heart J* 1991; 121:389-394.
126. Lande K, Os I, Kjeldsen, et al. Increased trombosit size and release reaction in essential hypertension. *J Hypert* 1987;5:401-406.
127. Bath PM, Butterworth RJ. Trombosit size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:157-161.

128. Kern W. F. PDQ Hematology., BC Decker Inc. Hamilton London 1. Edition. 2005.
129. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry* 2004, 37, 277–285
130. Harma M, Harma M, Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 192:656-7.
131. Haagen L, Brock A. A new automated method for phenotyping arylesterase (E.C.3.1.1.2.) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 1992, 30:391–5.
132. Surazynski A, Pakla J and Wolczynski S. Phosphorylation of prolidase increases the enzyme activity. *Mol Cell Biochem*, 2001; 220:1-2, 95-101.
133. Labarthe DR: Hypertension. Wallace RB, Doebbelig BN(Ed):Public Health & Preventive Medicine Fourteenth edition. Stamford, Connecticut, 1998; 949-957.
134. Moser M. Hypertension treatment and the prevention of coronary heart disease in the elderly. *American Family Physician* 1999. <http://www.offp.org/ofp/990301ap/1248.html>.
135. O'Brian R, Mc Dermott G. The second Australian National Blood Pressure Study-ANBP2. <http://www.health.adelaide.edu.au/ANBP2/main.htm>.
136. Pickering G: Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972;52:570-83.
137. Kodama H., Mikasa H.: Biochemical Investigations on Prolidase and Prolinase in Erythrocytes from Patients with Prolidase Deficiency. *Clin Chim Acta*, 173:317-324, 1988.
138. Valkila EH, Salenius JP, Koivula TA. Platelet indices in patients with occlusive carotid artery disease. *Angiology*. 1994;45(5):361-365.
139. Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocyte-platelet haemostatic axis in hypercholesterolaemia. *Platelets*. 2001;12(5):292-297.
140. Lefkovits J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med*. 1995;332(23):1553-1559.
141. Grove EL, Orntoft TF, Lassen JF, Jensen HK, Kristensen SD. The platelet polymorphism PLA2 is a genetic risk factor for myocardial infarction. *J Intern Med*. 2004;255(6):637-644.
142. Swales JD. *Manual of Hypertension*. Blackwell Science, Oxford, 1995: 1-3, 119-123, 153-160
143. Sharma AM, Engeli S. Managing big issues on lean evidence: treating obesity hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 353-355.
144. Matsumoto K, Miyake S, Yano M, Ueki Y, Yamaguchi Y, Akazawa S, Tominaga Y. Insulin resistance and arteriosclerosis obliterans in patients with NIDDM *Diabetes Care* 1997, 20(11): 1738-1784.
145. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005; 115(12):3378-3384.

146. Theilmeyer G, Michiels C, Spaepen E, Vreys I, Collen D, Vermeylen J, Hoylaers MF. Endothelial von Willebrand factor recruits platelets to atherosclerosis-prone sites in response to hypercholesterolemia. *Blood*. 2002; 99(12):4486-4493.
147. Weber C. Platelets and chemokines in atherosclerosis: partners in crime. *Circ Res*. 2005;96(6):612-616.
148. Güzelbulut F. Hipertansiyon hastalarında ortalama platelet hacmi ve antihipertansif tedavinin etkisinin değerlendirilmesi. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, 2006, İstanbul.
149. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292:2350-2356.
150. Janos Z, Krishnamurti D. *Oxidative Stress and Disease 10: Nutrients and cell signaling*. 2005, Taylor & Francis.
151. Çavdar C, Sifil A, Çamsar T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Office Journal of the Turkish Nephrology Association* 1997; 3-4: 92-95
152. Chauhan V, Chauhan A. Oxidative Stress in Alzheimer's Disease. *Pathophysiology*, 2006; 13: 195-208.
153. Cohuet G, Struijker-Boudier H. Mechanism of target organ damage caused by hypertension: Therapeutic potential. *Pharmacology & Therapeutics* 2006; 111: 81-98.
154. Chan S.H.H, Tai MH, Li CY, Chan J.Y.H. Reduction In Molecular Synthesis Or Enzyme Activity Of Superoxide Dismutases And Catalase Contributes To Oxidative Stress And Neurogenic Hypertension In Spontaneously Hypertensive Rats. *Free Radical Biology & Medicine*. 2006; 40: 2028-2039.
155. Watson, A.D., Berliner, J.A., Hama, S.Y., La Du, B.N., Furtak, K.F., Fogelman, A.M. ve diğerleri. (2001). Protective effect of high-density lipoprotein associated paraoxonase-inhibition of the biological modification of minimally oxidized low-density lipoprotein. *J.Clin. Invest.* 96, 2882-2891.
156. Rousselot, D.B., Therond, P., Beaudoux, J.L., Peynet, J., Legrand, A. Ve Delatre, J. (1999). High density lipoproteins and the oxidative hypothesis of atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med*. 37, 939-49.
157. Draganov, D.I. ve La Du, B.N. (2004). Pharmacogenetics of paraoxonase: a brief review. *Arch. Pharmacol.* 369, 78-88.
158. Warnick, G. R. ve Albers, J. J. (1978). A comprehensive evaluation of the heparin-manganese precipitation procedure for estimating high density lipoprotein cholesterol. *J. Lipid Res.*; 19: 65-76.