

Pulmoner arter basıncının serum seruloplazmin düzeyi ile ilişkisi

The relationship between pulmonary artery pressure and ceruloplasmin levels

Zekeriya Kaya¹, Atilla Esmer², Ramazan Asoğlu¹, Ali Yıldız¹, Turgay Ulaş³, Hatice Sezen⁴, Mehmet Salih Aydın⁵, Abdullah Taşkın⁴, Nurten Aksoy⁴

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Şanlıurfa

²Söke Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Aydın

³Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Şanlıurfa

⁴Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD, Şanlıurfa

⁵Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Şanlıurfa

Yazışma adresi: Zekeriya Kaya, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Yenişehir Kampüsü, 63100, Şanlıurfa, Tlf: 0-414-3183000 Faks: 0-414-3183192, E-mail: drzekeriyakaya@yahoo.com

Özet

Amaç: Pulmoner arter basıncı yüksekliği (PAB) etiyolojisinde pek çok faktörün olduğu kompleks bir hastalıktır. Demir metabolizmasında, bakır taşınmasında görevleri olan, aynı zamanda antioksidan ve akut faz reaktanı bir enzim olan seruloplazminin (Cp) pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarında düzeyleri bilinmemektedir. Bu çalışma PAB ile serum Cp düzeyinin ilişkisini araştırmak üzere planlandı.

Materyal ve metod: Çalışmaya kardiyoloji ekokardiyografi laboratuvarına başvuran ve PAB ölçülen 100 ardışık olgu alındı. Altta yatan nedene bakılmaksızın sistolik PAB 40 mm Hg ve üstündeki 50 hasta ise PAH grubu olarak; 40 mmHg altında olan 50 hasta kontrol grubu olarak ayrıldı. Tüm olgularda serum Cp düzeyi spektrofotometrik olarak bakıldı.

Bulgular: PAH grubunda serum Cp düzeyi kontrollere göre yüksekti (668,1±107,4 µg/dL'e karşılık 623,3±101,1 µg/dL; p=0,012). Pearson korelasyon analizinde serum Cp düzeyi ile PAB, açlık kan şekeri ve hemoglobin düzeyi arasındaki ilişki anlamlı iken (p=0,003) lineer regresyon analizinde bağımsız ilişki izlenmedi (p=0,068).

Sonuç: PAH'da serum Cp artışı, bu enzimin akut faz reaktanı, hipoksi tarafından indüklenebilir bir enzim olması, PAH sırasında artan bazı oksidanlar tarafından oksidatif modifikasyona uğrayarak oksidan gibi davranması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, seruloplazmin

Abstract

Background: Increased pulmonary artery pressure (PAP) is a complex disease and unknown etiology. Ceruloplasmin (Cp) is a plasma protein associated with iron metabolism and copper transport, an antioxidant and an acute phase reactant. Cp levels are not known in pulmonary arterial hypertension (PAH). This study was designed to investigate the relationship between PAP and serum Cp levels.

Methods: One hundred consecutive patients, who admitted to cardiology echocardiography laboratory and PAP pressure can be measured, were included in this study. Regardless of the underlying cause, PAH group 50 patient with systolic PAP 40 mm Hg and above, and control group 50 patient with PAP less than 40 mmHg. In all cases, serum Cp levels were determined spectrophotometrically.

Results: Serum Cp levels (668.1 ± 107.4 µg/dL vs. 623.3 ± 101.1 µg/dL, p = 0.012) were higher in PAH group than in controls. Pearson's correlation analysis showed a significant relationship among serum Cp levels, fasting blood

glucose and hemoglobin level ($p=0,003$). With linear regression analysis, only independent relationship among serum Cp, the level of fasting blood glucose and hemoglobin ($p = 0.068$).

Conclusions: Increased Cp in patient PAH might be related to features of acute phase reactant of this enzyme, inducible by hypoxia, act as oxidant with undergoes oxidative modification by some increased oxidants in PAH.

Key words: Pulmonary hypertension, ceruloplasmin

Giriş

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) sinsi başlangıçlı, ilerleyici ve morbidite ve mortalite artışı ile sonuçlanan bir hastalıktır. Pulmoner vasküler yapıda vazokonstriksiyon, ilerleyici organik damar duvar anormallikleri ve lümen obliterasyonu ile gider ve sonuçta da pulmoner arteriel rezistans artışına, sağ kalp büyümesi ve yetersizliğine yol açarak ölüme sebep olabilir (1).

Seruloplazmin (Cp) $\alpha 2$ -globulin ailesine mensup bir serum proteindir (2). Plazmada bakırın taşınması (%95), organik aminlerin oksidasyonu, ferooksidaz aktivitesi, hücre demir seviyelerinin düzenlenmesi, glutatyon peroksidaz, askorbat oksidaz aktiviteleri ve antioksidan ve akut faz reaktanı olan bir proteindir (2). Yakın zamanda yapılan deneysel bir çalışmada bakır şelasyonunun ratlarda kaspaz bağımsız apoptozu azaltarak pulmoner yatakta oblitere olmuş damarların yeniden açılmasına ve vasküler yapının normalleşmesine sebep olduğu gösterilmiştir. Hatta bunun gelecekte bakır kısıtlı tedavinin pulmoner arter basıncı (PAB) yüksek olan hastalarda tedavi stratejisi arasına girebileceği tezi ortaya atılmıştır (3). Bakırın PAH gelişiminde bu kadar etkili olduğu ortaya konmuş ancak bakırın kanda en önemli taşıyıcısı konumunda bulunan Cp PAB artışı ile ilişkisine dair literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Amacımız PAB ile serum Cp arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Materyal ve metod

Hasta seçimi

Bu kesitsel çalışmaya kardiyoloji kliniği ekokardiyografi laboratuvarına ekokardiyografi için başvuran ve

ekokardiyografik olarak PAB rahat ölçülebilen 18-80 yaş arası ardışık 100 hasta dâhil edildi. Hastalar PAB'na göre iki gruba ayrıldı:

PAH Grubu: Ortalama PAB>25 mmHg'ya denk gelen sistolik PAB>40 mmHg olan 50 hasta

Kontrol Grubu: Ortalama PAB≤25 mmHg'ya denk gelen sistolik PAB≤40 mmHg olan 50 hasta

Serum seruloplazmin düzeyini etkileyebilecek son 1 ay içinde akut koroner sendrom, düşük EF'lu (%50 altı), aktif enfeksiyonu veya inflamasyonu olan hastalar, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastaları, gebeler, oral kontraseptif kullananlar, bazı neoplastik hastalıklar (lenfoma vs), romatoid artrit, nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer hastalığı vs.) bazı psikiyatrik hastalıklar (şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk gibi) çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya yerel Etik Kurul onayı sonrası başlandı. Hastalar çalışma hakkında yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş olur formu imzalatıldı. Hastaların ayrıntılı anamnezi alınıp ve fizik muayenesi yapılarak kaydedildi. Demografik bilgiler (yaş, cinsiyet), antropometrik ölçümler (boy, kilo), kardiyovasküler risk faktörleri (sigara kullanımı, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) dislipidemi (DL) varlığı) bilinen önemli hastalıkları (koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalık (SVH), orta ileri kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)) ve kullandığı ilaçlar kaydedildi.

Biyokimyasal Tetkikleri

On iki saatlik sabah açlık venöz kan örneğinde lipit profili, üre, kreatinin, sodyum ve potasyum çalışıldı. Serum seruloplazmin ölçümü için aynı seansta alınan 5 cc kan örneği düz tüpe konuldu ve +1 saat dinlendirildikten sonra Hettich marka santrifüj cihazında 3000 devir/dakika hızda

10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Ayrılan serum numuneleri -80 °C'de çalışma sonunda örnekler çalışılincaya kadar saklandı.

Seruloplazmin Ölçümü

Seruloplazmin ölçümü Erel metodu ile yapıldı. Bu metot ferroz iyonun ferrik iyonla enzimatik oksidasyonu temeline dayanan otomatik ve kalorimetrik bir yöntemdir. Bu yöntemin detayları ile ilgili bilgiler Erel ve arkadaşlarının yapıları çalışmalarda mevcuttur (4,5). Sonuçlar miligram/desilitre olarak sunuldu. Serum trigliserit (TG), total kolesterol (TK), düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-K), yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K), üre, kreatinin, açlık kan şekeri (AKŞ), aspartat ve alanin amino transferaz enzim (AST, ALT) düzeyleri, sodyum ve potasyum düzeyleri Abbott marka ticari kitler (Abbott, Illinois, USA) kullanılarak Abbott Aeroset auto-analyser cihazı ile yapıldı (Abbott).

Temel ölçüm ve tanımlar

Hipertansiyon sistolik arter basıncının 140 mmHg, diastolik arter basıncının 90 mmHg ve üzeri olması ya da aktif olarak antihipertansif ilaç alımı olarak tanımlandı (6). DM açlık kan şekerinin en az iki ölçümde 126 mg/dL ve yukarısı olarak ölçülmesi yada aktif olarak insulin ve/veya oral antidiyabetik ajan kullanımı olarak tanımlandı (7). Dislipidemi Avrupa dislipidemi tanı ve tedavisi 2011 kılavuzuna göre tanımlandı (8). Vücut-kitle indeksi vücut ağırlığının kilogram cinsinden değerine hasta boyunun metre cinsinden ölçümünün karesine bölünerek elde edildi (8).

Ekokardiyografik inceleme

Sol lateral dekübit ve sırustü pozisyonunda Vivid marka (Vivid S6, General Electric, Horton, Norway) ekokardiyografi cihazı 3 MHz transdüser kullanılarak, parasternal uzun aks, kısa aks, apikal 2, 4, ile 5 boşluk ve subkostal değişik planlarda alınan görüntüler ile ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ölçümlerde

Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği ölçütler temel ekokardiyografik ölçümler esas alındı (9). Hastalara sırasıyla M-mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, anlık, sürekli ve renkli Doppler ekokardiyografik değerlendirilmeler yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirme kalp boşluk boyutları, sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonları, kalp kapak yetmezlikleri ve darlıkları, aorta, inferior vena kava ve pulmoner arter çapları kaydedildi. Pulmoner arter basıncı Bernolli eşitliği ile Triküs pit yetersizlik jeti üzerinden hesaplandı. Çalışmamızda ortalama 25 mmHg ortalama PAB'ye denk gelen 40 mmHg sistolik PAB esas ($0.61 \times$ sistolik PAB) + 2 mmHg) alındı (10). Sağ atriyal basınç, vena kava inferiyorum çap ve solunumsal çap değişkenliğine göre belirlendi (5-15 mmHg) (10). Sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapı, interventriküler septum ve arka duvar kalınlığı parasternal uzun akstan mitral kordal seviyede, ventrikülün uzun aksına dik olarak kesilen M-mod görüntüleme ile alındı. Ejeksiyon fraksiyonu Teigholtz metodu ile hesaplandı (11).

İstatistik İnceleme

İstatistiksel analizler için SPSS 11,5 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±SD ve kategorik değişkenler sayı ya da yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasında parametrik veriler bağımsız örneklem T testi ile parametrik olmayan veriler ki kare testi ile değerlendirildi. Serum Cp ile ilişkili faktörler Pearson kolerasyon analizi ile araştırıldı. Cp'in bağımsız prediktörleri lineer regresyon analizi ile araştırıldı. P değeri 0,05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Her iki gruba ait antropometrik, klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik veriler tablo 1'de gösterilmiştir. Cinsiyet, vücut-kitle indeksi, nabız arteriyel, sistolik ve diastolik kan basıncı, sigara kullanımı, KAH, HT, DM varlığı, çarpıntı, hemoptizi ve bayılma gibi semptomların varlığı, sol ventrikül diastolik ve sistolik çapı, AKŞ, üre, kreatinin, AST,

ALT, HDL-K, LDL-K, potasyum, beyaz küre ve trombosit sayısı iki grup arasında benzerdi ($p>0,05$). PAH grubunda yaş, daha büyük, dislipidemi, nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük gibi semptomların varlığı daha sık, ejeksiyon fraksiyonu daha düşük, sol, sağ atrium ve pulmoner arter çapı daha büyük, TK, TG ve hemoglobin daha düşük ve sodyum daha yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 1).

Serum Cp seviyesi PAH grubunda ($668,1\pm 107,4$ ve $623,3\pm 101,1$ $p<0,05$) anlamlı şekilde yüksekti (Tablo 1) (Şekil 1 b). Yapılan korelasyon analizinde serum Cp seviyesi ile PAB, AKŞ ve serum Hemoglobin seviyelerinin ilişkili olduğu görüldü ($p<0,05$, Tablo 2) (şekil 1a). Bu faktörlerin serum Cp'i üzerinde etkilerinin araştırıldığı lineer regresyon analizinde Cp sadece AKŞ ve hemoglobinin etkilediği görüldü ($p<0,05$, tablo 2).

Tartışma

Literatürde bir ilk olan bu çalışmada i-serum Cp seviyesini PAH'u olan hastalarda olmayan hastalardan yüksek olduğunu, bu yüksekliğin PAB ile ilişkili olduğunu; ii-sağ kalp ve pulmoner arter PAB yüksek olan grupta yüksek olduğunu; iii-serum TG ve TK'ün PAB'ı yüksek olan grupta yüksek olduğunu gösterdik. Cp karaciğerde senzlenen 132 kd ağırlığında bir enzim olup serum bakırının %95'ini taşır (2, 3, 12). Bakır taşıma yanında önemli bir diğer özelliği çeşitli durumlarda artan akut faz reaktanı olmasıdır (13). Literatürde PAH ile akut faz reaktanı olan Cp arasındaki ilişkiyi açıklayan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Known ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada KOAH'lı olan PAH hastalarında diğer bir akut faz reaktanı olan CRP'nin yüksek ve PAB ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (14). Yine başka bir akut faz reaktanı olan fibrinojenin primer pulmoner hipertansiyonda arttığı gösterilmiştir (15). Akut faz reaktanlarının yükseldiği kronik te olsa inflamatuvar bir süreç olan PAH'da pozitif bir akut faz reaktanı olan

Cp'nin yükselmesi beklenir ki çalışmamız bunu göstermiştir.

Yakın tarihte yapılan bir çalışma ratlarda deneysel olarak oluşturulan PAH'de bakır şelasyonunun kaspaz bağımsız apoptoz yolu ile oblitere vasküler yapıların yeniden açıldığını ve vasküler yapıların normalleştiğini göstermiştir (3). Aynı çalışmada vasküler endotel hücre çoğalmasının bakır şelasyonu ile azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada vasküler düz kas hücre artışında bakırın önemli bir yeri olduğunu düşündürmekle birlikte plazmada bakırın %95'ini taşıyan Cp'nin birlikte değerlendirilmemiş olması eksiklikti. Bizim çalışmamızda PAH'da serumda Cp düzeyi değerlendirildi ve arttığı gösterildi. Çalışmamızdan elde edilen veriler ileride PAH'da olabilecek yeni tedavi yöntemlerine ışık tutabilir.

CP'nin özellikleri arasında bir diğeri antioksidan özelliğidir. Cp PAH'da çalışılmamıştır. Yapılan bir çalışmada antioksidan enzimler olan glutasyon, glutasyon peroksidaz'ın idiopatik PAH hastalarında düşük olduğu buna karşılık, katalaz, and süperoksit dismutazın ise benzer olduğu gösterilmiştir (16). Diğer bir deneysel çalışmada antioksidan tedavinin ratlarda kalp yetersizliğine sekonder PAB'nı düşürdüğü gösterilmiştir (17). Dolayısı ile bazı antioksidanlar düşerken bazılarının düzeyinin değişmediği görülmüştür. Oksidanlar ise PAH'da artar (18). Cp her ne kadar antioksidan bir enzim olsa da bazı şartlarda prooksidan bir enzim gibi davranabilmektedir. Örneğin ortamda peroksil radikal ve hidrojen peroksit yoğun olduğunda okside olarak bazı özelliklerini yitirmekte apoferritin yokluğunda ise prooksidan gibi davranabilmektedir (19, 20). Dolayısı ile Cp artışı daha önce bazı çalışmalarda gösterildiği üzere PAH'da artan bu maddeler dolayısı ile oksidan bir madde gibi de davranmış olabilir (21).

Serum Cp artışının bir sebebi de kronik hipoksi olabilir. Çünkü kronik hipoksi Cp yapımını indükleyebilmektedir. Nitekim bir çalışmada hipoksinin Cp mRNA'sını indüklediği gösterilmiştir (22). Çalışmamızda her ne kadar

hipoksi yönünden özel tetkiklere bakılmadı ise de PHT'un hipoksi ile ilişkili olabileceği normal hastalardan daha akla yatkındır.

Sistemik arteryel hipertansiyon arteryel sertliğe sebep olmaktadır (23). Bazı çalışmalar arteryel sertlikle serum Cp arasında pozitif ilişki göstermiş gösterilmiştir (24). PHT pulmoner arter yatağında sertliğe sebep olmuş ve bu da Cp seviyesini yükseltmiş olabilir.

Hb PHT grubunda düşük olarak izlendi. Daha önceki çalışmalarda PHT ile Fe eksikliği anemisi arasında ilişki gösterilmiş hatta demir tedavisi ile PHT'nin gerilediğine dair çalışmalar da mevcuttur (25-27). Dolayısı ile çalışmamızdaki Hb düşüklüğünün sebebi her ne kadar Fe düzeyi bakılmamış olsa da Fe eksikliği yönüne yorumlanmıştır.

PAB arttıkça sağ ventrikül, sağ atrium ve pulmoner arterde artan basınç yükü dolayısı ile dilatasyon ve duvar kalınlaşması beklenen bir tablodur (11).

Lipit profili en çok idiopatik PAH hastalarında bakılmıştır. Zhao ve arkadaşları PAB arttıkça serum HDL-K seviyesinin düştüğü, HD-K'deki düşüşün prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (28). Zamanian ve arkadaşları ise hem TG ve hem de HDL kolesterolün pulmoner arter basıncı yüksek olan hastalarda düşük olduğunu göstermiştir (29). Çalışmamızda mevcut verileri destekler şekilde pulmoner arter basıncı yüksekliği ile TG, ve HDL'nın düştüğü gösterilmiştir.

Ancak bu çalışmalarda HDL-K'ün anlamlı düşmesine karşılık çalışmamızdaki düşme kısıtlı olup istatistiksel anlamlılığa erişmemiştir. Literatürde TK için yeterli veri bulunamamıştır. Ancak TK'ün HDL, LDL-K ve TG düzeyinin beşte birinden oluştuğu düşünülürse artışın bu TG artışı ile ilişkili olabileceği muhakkaktır.

Sonuç olarak serum Cp seviyesini PAB yüksek olan hastalarda yüksek olduğunun görülmesi Cp'nin akut faz reaktanı olması yanında taşımış olduğu bakırın olayın gelişim sürecinde vasküler hücre duvarının proliferasyonu ve kaspaz bağımlı apoptozise sebep olması nedeni ile açıklanabilir olup gelecekte PAH yüksek olan hastalarda bakır kısıtlaması yanında serum cp baskılayıcı ajanların gelişimine de gerekçe teşkil edebilmesi açısından önemli olabilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmaya dahil edilen hastalar alt gruplara iyi ayrılaştırılmamış, beraberinde bakır düzeyi peroksil radikal ve hidrojen peroksit çalışılması uygun olurdu.

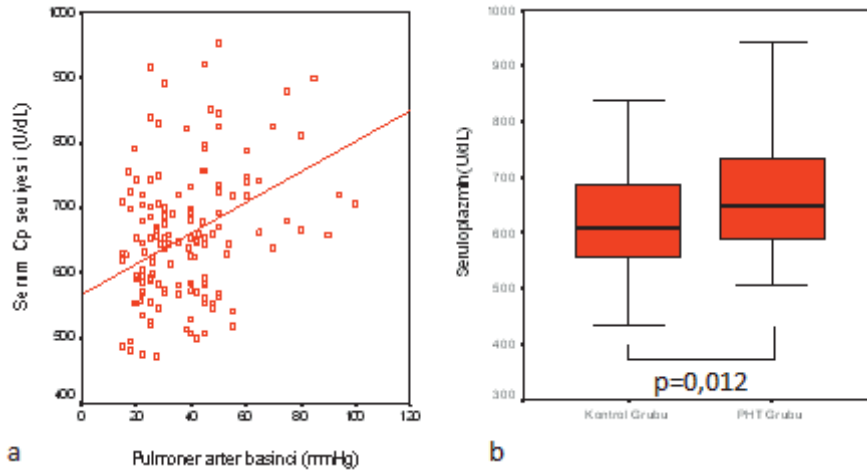
Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)

Tablo 1. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik, klinik, ekokardiyografik ve biyokimyasal verileri

	PAH grubu n=80	Kontrol Grubu n=80	P değeri
Yaş (yıl)	61±16	53±13	0,001
Vücut-Kitle indeksi (Kg/m ²)	27,3±5,1	28,4±4,3	0,177
Nabız arteryel (atım/dak)	78±15	74±12	0,068
Sistolik Arteryel Tansiyon (mmHg)	126±19	132±20	0,089
Diastolik Arteryel Tansiyon (mmHg)	77±13	81±13	0,087
Cinsiyet (kadın, %)	53	56	0,553
Sigara kullanımı (+, %)	39	27	0,089
KAH varlığı (+, %)	39	41	0,080
Hipertansiyon varlığı (+, %)	59	50	0,220
Diabetes mellitus varlığı (+, %)	18	17	0,555
Dislipidemi varlığı (+, %)	34	54	0,012
Nefes darlığı (+, %)	72	54	0,017
Göğüs ağrısı (+, %)	39	58	0,023
Çarpıntı (+, %)	46	34	0,124
Öksürük (+, %)	18	36	0,014
Hemoptisi (+, %)	9	0	0,378
Bayılma (+, %)	17	20	0,680
Sol ventrikül diastolik çap (mm)	49±4	48±4	0,308
Sol ventrikül sistolik çap (mm)	33±5	32±4	0,166
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	57±7	61±6	0,001
Sol atrium çapı (mm)	38±4	36±7	0,003
Sağ ventrikül çapı (mm)	37±8	32±2	0,0001
Sağ atrium çapı (mm)	39±9	33±3	0,0002
Pulmoner arter çapı (mm)	23±3	22±2	0,0002
Açlık kan şekeri (mg/dL)	104±15	100±13	0,092
Üre (mg/dL)	35±12	32±10	0,130
Kreatinin (mg/dL)	0,8±0,1	0,8±0,2	0,908
Aspartat aminotransferaz (İÜ/dL)	21±9	20±5	0,531
Alanin aminotransferaz (İÜ/dL)	20±12	22±10	0,231
Trigliserit (mg/dL)	132±68	166±80	0,018
Total kolesterol (mg/dL)	175±43	198±46	0,008
Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (mg/dL)	39,7±9,9	42,0±10,0	0,202
Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (mg/dL)	104,6±31,6	116,8±38,6	0,079
Sodyum (mg/dL)	138,7±2,2	137,9±2,3	0,046
Potasyum (mg/dL)	4,3±0,4	4,5±0,40	0,154
WBC (adet/mm ³)	8255±2060	8364±2005	0,758
Hemoglobin (gr/dL)	13,1±1,9	13,8±1,8	0,027
Trombosit (x10 ² /mm ³)	261±81	283±68	0,087
Seruloplazmin (µg /dL)	668,1±107,4	623,3±101,1	0,012

Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların demografik, klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik verilerinin Cp ile ilişkisi

	Beta korelasyon katsayısı	P	Beta regresyon katsayısı	P
PABS	0,334	0,0001	0,282	0,0002
Hemoglobin	0,245	0,003	-0,270	0,0007
Glukoz	0,217	0,012	0,123	0,085
BMI	0,171	0,039	0,120	0,098



Şekil 1. Pulmoner arter basıncı ile serum Cp düzeyinin ilişkisi (a); Gruplar arasında serum seruloplazmin düzeyleri (b)

Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)

Kaynaklar

1) Newman JH, Fanburg BL, Archer SL, et al. Pulmonary arterial hypertension: future directions: report of a National Heart, Lung and Blood Institute/Office of Rare Diseases workshop. *Circulation* 2004; 109: 2947-52.
 2) Healy J, Tipton K. Ceruloplasmin and what it might do. *J Neural Transm* 2007; 114: 777-81.
 3) Bogaard HJ, Mizuno S, Guignabert C, et al. Copper dependence of angioproliferation in pulmonary arterial hypertension in rats and humans. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012; 46: 582-91.

4) Erel O. Automated measurement of serum ferroxidase activity. *Clin Chem* 1998; 44:2313-9.
 5) Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Biochem* 2004; 37: 112-9.
 6) Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-536.
 7) IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard comprehensive and minimal care.

Diabet Med 2006; 23: 579-93.
 8) Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-818.
 9) Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989; 2: 358-67.
 10) Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp*

Crit Care Med 2009; 179: 615–21.

11) Erol Ç, Özkan M. Klinik ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri. İkinci baskı MN Medikal & Nobel basım evi, 2008.

12) Holmberg CG, Laurell C-B. Investigations in serum copper. II. Isolation of the Copper containing protein, and a description of its properties. Acta Chem Scand. 1948; 2: 550-6.

13) Brunetti ND, Pellegrino PL, Correale M, De Gennaro L, Cuculo A, Di Biase M. Acute phase proteins and systolic dysfunction in subjects with acute myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis 2008; 26: 196-202.

14) Kwon YS, Chi SY, Shin HJ, et al. Plasma C-reactive protein and endothelin-1 level in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. J Korean Med Sci 2010; 25: 1487-91.

15) Huber K, Beckmann R, Frank H, Kneussl M, Mlczoch J, Binder BR. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 929-33.

16) Masri FA, Comhair SA, Dostanic-Larson I, et al. Deficiency of lung antioxidants in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Clin Transl Sci 2008; 1: 99-106.

17) Redout EM, van der Toorn A, Zuidwijk MJ, et al. Antioxidant treatment attenuates pulmonary arterial hypertension-induced heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010; 298: 1038-47.

18) Wong CM, Bansal G, Pavlickova L, Marcocci L, Suzuki YJ. Reactive Oxygen Species and Antioxidants in Pulmonary Hypertension. Antioxid Redox Signal 2012; 11. doi:10.1089/ars.2012.4568.

19) Kang JH, Kim KS, Choi SY, Kwon HY, Won MH. Oxidative modification of human ceruloplasmin by peroxy radicals. Biochim Biophys Acta 2001; 1568: 30-6.

20) Samokyszyn VM, Miller DM, Reif DW, Aust SD. Inhibition of superoxide and ferritin-dependent lipid peroxidation by ceruloplasmin. J Biol Chem 1989; 264: 21-6.

21) Bailey DM, Dehnert C, Luks AM, et al. High-altitude pulmonary hypertension is associated with a free radical-mediated reduction in pulmonary nitric oxide bioavailability. J Physiol 2010; 588: 4837-47.

22) Martin F, Linden T, Katschinski DM, et al. Copper-dependent activation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1: implications for ceruloplasmin regulation. Blood. 2005; 105: 4613-9.

23) Mukherjee D. Atherogenic vascular stiffness and hypertension: cause or effect? JAMA 2012; 308: 919-20.

24) Lee MJ, Jung CH, Hwang JY, et al. Association Between Serum Ceruloplasmin Levels and Arterial Stiffness in Korean Men with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Technol Ther 2012; 14:1091-7

25) Smith TG, Talbot NP, Privat C, et al. Effects of iron supplementation and depletion on hypoxic pulmonary hypertension: two randomized controlled trials. JAMA 2009; 302: 1444-50.

26. Rüter G, Lankhorst S, Boonstra A, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2011; 37: 1386-91.

27. Decker I, Ghosh S, Comhair SA, et al. High levels of zinc-protoporphyrin identify iron metabolic abnormalities in pulmonary arterial hypertension. Clin Transl Sci 2011; 4: 253-8.

28. Zhao QH, Peng FH, Wei H, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol levels as a prognostic indicator in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am J Cardiol 2012; 110: 433-9.

29. Zamanian RT, Hansmann G, Snook S, et al. Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2009; 33: 318-24.