



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA NUMUNE SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

GİLBERT SENDROMUNDA ARTMIş İNDİREKT BİLİRUBİN
DÜZEYİNİN SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VE OKSİDATİF
STRES İLE İLİşKİSİ

Dr. Büşra ÇOPUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2018



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA NUMUNE SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

GİLBERT SENDROMUNDA ARTMIş İNDİREKT BİLİRUBİN
DÜZEYİNİN SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VE OKSİDATİF
STRES İLE İLİşKİSİ

Dr. Büşra ÇOPUR

TEZ DANIşMANI
Uzm. Dr. Nisbet YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA -2018

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bana her konuda yardımcı olan, deneyimlerinden ve bilgisinden yararlandığım, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, tez danışmanım olarak büyük yardımlarını gördüğüm, bilgi ve becerilerimin artmasında katkısı olan eğitim ve idari sorumlum **Uzm. Dr. Nisbet YILMAZ'a**,

Tezimin fikir ve yapım aşamasında büyük yardımlarını gördüğüm **Uzm. Dr. İhsan ATEŐ'e**,

Asistanlık eğitimim süresince dahiliye yan dal kliniklerinde birlikte çalıştığım eğitim görevlisi hocalarım, uzmanlarım ve yan dal asistanlarına;

Göreve başladığım günden itibaren, dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen, oldukça yoğun geçen bu süreçte saygı ve sevgi dolu bir iş ortamında çalışmamızı sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma ve klinik personelimize,

Hayatım boyunca hiçbir konuda beni yalnız bırakmayan, desteklerini benden esirgemeyen, daima sabır ve anlayışla yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük emeği olan sevgili aileme;

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Büşra ÇOPUR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Bilirubin Metabolizması ve Gilbert Sendromu.....	3
2.1.1. Bilirubin Metabolizması.....	3
2.1.2. Gilbert Sendromu.....	7
2.2. Ateroskleroz.....	8
2.2.1. Aterosklerozun Tanımı.....	8
2.2.2. Aterosklerozla İlişkili Risk Faktörleri.....	9
2.2.3. Ateroskleroz Patogenezi ve Gelişim Basamakları.....	10
2.2.4. Subklinik Ateroskleroz.....	15
2.3. Oksidan ve Antioksidan Denge.....	15
2.3.1. Oksidatif Stres.....	15
2.3.2. Serbest Radikaller.....	16
2.3.3. Serbest Radikal Kaynakları.....	18
2.3.4. Serbest Radikallerin Etkileri.....	19
2.3.5. Antioksidan Sistemler.....	20
2.3.6. Antioksidanların Etki Mekanizmaları.....	20
2.4. Total Antioksidan ve Oksidan Kapasitesi.....	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
3.1. Çalışma Tasarımı.....	26
3.2. Çalışmada Bakılan Parametreler.....	26
3.2.1. Sol Ventrikül Kitle İndeksi.....	26
3.2.2. Biyokimyasal Parametreler.....	27

3.2.3. Toplam Oksidan ve Antioksidan Kapasite Ölçümü	27
3.3. İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	43
8. EKLER	55
Ek-1: Etik Kurul Kararı	55
Ek-2: Etik Kurul Kararı	56
9. ÖZGEÇMİŞ	57



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

GS	: Gilbert Sendromu
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
CNI	: Crigler-Najjar Sendromu, Tip 1
CNII	: Crigler-Najjar Sendromu, Tip 2
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
ALT	: Alanin Amino Transferaz
AST	: Aspartat Amino Transferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
CRP	: C-Reaktif Protein
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
SOD	: Süperoksit Dismutaz
NO	: Nitrit Oksit
CAT	: Katalaz
TAS	: Toplam Antioksidan Statusu
TOS	: Toplam Oksidan Statusu
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
SVKİ	: Sol Ventrikül Kitle İndeksi
SVK	: Sol Ventrikül Kitlesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Bilirubin/Biliverdin/Bilirubin Redüktaz Sisteminin Antioksidan Redoks Döngüsü	24
Şekil 2. Toplam Antioksidan Kapasitesinin Patofizyolojisi	25
Şekil 3. Gilbert Sendromu Olan ve Olmayan Hastalarda Bilirubin Fraksiyonu Dağılımları	30
Şekil 4. TAS Düzeyleri ile Bilirubin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Saçılım Grafiği ile Gösterimi	33
Şekil 5. Gilbert Varlığı Öngören Risk Faktörlerinin Tanısal Performans Değerlendirmesi.....	36

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Çalışma Popülasyonunun Demografik Bulguları	29
Tablo 2. Çalışma Popülasyonunun Laboratuvar Bulguları	31
Tablo 3. Cinsiyetlere Göre GS Varlığı ile Ortalama SVKİ Düzeyleri Arasındaki İlişki	32
Tablo 4. TAS ve TOS Düzeyleri ile İlişkili Bulgular	34
Tablo 5. SVK ve SVKİ ile İlişkili Bulgular	35
Tablo 6. GS Varlığını Öngören Olası Risk Faktörleri	35
Tablo 7. TAS Düzeylerini Öngören Olası Risk Faktörleri	37

ÖZET

Gilbert Sendromu (GS), orta düzeyli indirekt hiperbilirubinemi, normal karaciğer fonksiyon testleri, normal hepatik histoloji ile seyreden bir sendromdur. Serum bilirubin düzeyleri genellikle <3 mg/dL olsa da, yüksek ve düşük değerlerin de görüldüğü vakalar mevcuttur.

İnsan vücudunda, endojen ve ekzojen nedenlerle oluşan oksidan durum ve oksidan durumlara karşı mücadele eden antioksidan sistem bir denge içerisinde.

Bu tez çalışmasında, Gilbert sendromlu hastalarda oksidan status ve sol ventrikül kitle indeksi düzeyinin belirlenmesi ve bunların ılımlı bilirubin yüksekliği ile ilişkisinin irdelenmesi amaçlanmıştır

Gilbert olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama TAS (1.7 ± 0.1 karşı 1.5 ± 0.2 ; $p=0.002$) yüksek saptandı, ortalama TOS ve ortalama OSİ oranı gruplar arası anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$).

Gilbert olan ve olmayan hastalarda ortalama sol ventrikül hacmi ve ortalama SVKİ düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$).

Çalışmamızda; Gilbert hastalarının ortalama TAS düzeyleri, kontrol grubu hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p>0.05$). Çalışma popülasyonunda; TAS düzeyleri ile hemoglobin ($r= 0.348$; $p=0.001$), albumin ($r= 0.437$; $p<0.001$), ALP ($r= 0.274$; $p=0.012$), ürik asit ($r= 0.393$; $p<0.001$), total bilirubin ($r= 0.423$; $p<0.001$), direkt bilirubin ($r= 0.425$; $p<0.001$) (Şekil 2), indirekt bilirubin ($r= 0.386$; $p<0.001$) ve SV ktlesi ($r= 0.233$; $p=0.033$) düzeyleri pozitif korelasyon gösterdi, HDL ($r= -0.216$; $p=0.049$) ve Sedim ($r= -0.228$; $p=0.037$) düzeyleri negatif korelasyon göstermiştir.

Bu sonuçlar ışığında, Gilbert olan ve olmayan hastalar arasında subklinik aterosklerozun göstergelerinden birisi olan SVKİ ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadığını ve Gilbert sendromlu hastalarda, artan bilirubin düzeyi ile ilişkili olarak TAS düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması çalışmamızın öne çıkan sonuçlarını oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gilbert sendrom, Oksidatif stres, Subklinik ateroskleroz

ABSTRACT

Gilbert's Syndrome (GS) is a syndrome with moderate unconjugated hyperbilirubinemia, normal hepatic biochemical test, normal hepatic histology. Serum bilirubin levels are usually <3 mg / dL, but high and low values are also present.

In the human body, there is an equilibrium between the antioxidant system oxidant and oxidant conditions arising from endogenous and exogenous causes.

In this thesis study, it was aimed to determine oxidant status and left ventricular mass index level in patients with Gilbert's syndrome and to examine their relation with moderate bilirubin elevation.

Mean TAS (1.7 ± 0.1 versus 1.5 ± 0.2 ; $p = 0.002$) was higher in patients with Gilbert than in those without Gilbert disease, and mean TOS and mean OSI ratios did not differ significantly between groups ($p > 0.05$).

Mean left ventricular volume and mean LVMI were not significantly different between Gilbert and non-Gilbert patients ($p > 0.05$).

The mean TAS levels of the Gilbert patients were found to be significantly higher than the control group ($p > 0.05$). In the study population; Serum levels of total bilirubin ($p < 0.001$), albumin ($r = 0.437$, $p < 0.001$), ALP ($r = 0.274$; $p = 0.012$), uric acid ($r = 0.423$, $p < 0.001$), direct bilirubin ($r = 0.425$, $p < 0.001$), indirect bilirubin ($r = 0.386$, $p < 0.001$) and LV mass ($r = 0.233$, $p = 0.033$) HDL ($r = -0.216$, $p = 0.049$) and Sedimentation ($r = -0.228$, $p = 0.037$) showed a negative correlation.

These results indicate that there is no statistically significant difference in the mean of SVKI, which is one of the indicators of subclinical atherosclerosis between GS patients and non-GS patients, and that TAS levels in patients with Gilbert's syndrome are significantly higher than control group in relation to increased bilirubin levels.

Keywords: Gilbert syndrome, Oxidative stress, Subclinical atherosclerosis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gilbert Sendromu (GS), orta düzeyli indirekt hiperbilirubinemi, normal karaciğer fonksiyon testleri, normal hepatik histoloji ile seyreden bir sendromdur. İlk olarak 1901 yılında Augustin Nicholas Gilbert tarafından tanımlanan bu sendrom, geçmişte ise Meulengracht hastalığı olarak da bilinmektedir. Serum bilirubin düzeyleri genellikle <3 mg/dL olsa da, yüksek ve düşük değerlerin de görüldüğü vakalar mevcuttur [1].

İlımlı bilirubin yüksekliğinin ateroskleroza karşı koruyucu etkinliğinin olabileceğini düşünmekteyiz. Akboğa ve ark. yaptığı çalışmada [2] bilirubin düzeyi yüksekliği ile ateroskleroz ve koroner arter hastalığı şiddeti arasında ters orantı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, Vitek ve ark. yaptığı çalışmada da ılımlı bilirubin yüksekliğinin ateroskleroza karşı koruyucu etkinliğini göstermiştir [3].

Ateroskleroz, ilerleyici bir hastalık olup, uzun dönemler boyunca semptom vermeden kişide görülebilir. Ateroskleroz ilerlemesini takiben MI, serebrovasküler olaylar (SVO), unstabil anjina pectoris gibi morbidite ve mortalitesi yüksek klinik durumlar görülmektedir. Bu nedenle, aterosklerozun bulgu vermeden tanınması ve gerekli önlemlerin alınması, hem kişi hem de toplum sağlığı açısından hayati derecede önemlidir.

Yapılan çalışmalar, Biliverdin'in Bilirubin'e dönüş basamağını katalizleyen enzim olan biliverdin redüktaz ve redüksiyonu takip eden oksidasyon aşamalarının, bilinenden daha potent bir antioksidan olduğunu ortaya koymuştur [4-6]. Buna ek olarak, lipid hidroksiperoksitler gibi lipofilik ROT (Reaktif Oksijen Türleri)'lar ve peroksil radikallerinin bu antioksidan döngüye etki etmesi ile glutatyona sinerjistik etki oluşturmaları da çalışmalarda gösterilmiştir [6]. Sinerjistik etkiden dolayı, antioksidan ve oksidan kapasiteyi değerlendirmek için son zamanlarda bireysel ölçümden ziyade toplam kapasiteyi ölçen yöntemler yaygınlaşmaktadır [7] [8].

Gilbert Sendromu, ılımlı hiperbilirubinemi ile seyreden bir klinik durum olduğundan dolayı bu hasta grubunda benzer demografik özelliklere sahip popülasyona kıyasla subklinik ateroskleroz bulgularının ve oksidatif stres düzeyinin daha düşük olabileceğini düşünüyoruz.

Bu nedenle, bu çalışmada, Gilbert Sendromunda artmış ılımlı hiperbilirubinemi ile subklinik ateroskleroz bulguları (Sol Ventrikül Kitle İndeksi-SVKİ) ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bilirubin Metabolizması ve Gilbert Sendromu

2.1.1. Bilirubin Metabolizması

Bilirubin, yaşlanmış eritrositlerden türeyen sarı-turuncu renkli bir pigmenttir. Sıklıkla karaciğerde oluşturulan bilirubin, safraya ve sonrasında idrara ekstrete edilir.

Bilirubin ilk olarak Virchow tarafından 1849 yılında, ekstravaze olmuş kanda keşfedilmiştir. Virchow bu sarı pigmente hematoidin adını vermiştir. *Bilirubin* terimi ilk olarak Stadel tarafından 1864 yılında literatüre sokulmuş, 1874 yılında da Tarchanoff bilirubin ile safra pigmentleri arasındaki ilişkiyi göstermiştir [9].

Bilirubin IX α mikrozomal hem oksijenazlar yardımıyla protoporfirin IX'un katabolize edilmesiyle üretilir [10]. Tetrapirrol halkasının açılmasıyla oluşan yeşil renkli *biliverdin*; nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADP) bağımlı bir enzim olan *biliverdin redüktaz* enzimi ile *bilirubine* dönüşür. Bu yolakta parçalanan her bir mol hem için, bir mol karbon monoksit, bilirubin ve ferrik demir oluşmaktadır. Kişilerde günlük üretilen bilirubin miktarı yaklaşık 250 ile 300 mg arasında değişmektedir. Total bilirubinin yaklaşık %85'i karaciğer, dalak ve kemik iliğindeki retikuloendotelial hücrelerde yıkılan yaşlı eritrositlerden üretilmektedir. Geri kalan %15 ise, kemik iliğinde yıkılan eritrosit öncül hücrelerinden, miyogloblin, sitokrom ve peroksidaz gibi diğer hem-içeren proteinlerin katabolizmasından üretilmektedir [11].

Dolaşımında, bilirubin albümine bağlanır ve karaciğere taşınır. Bilirubin; hepatositlerin sinüzoidal membranlarında bilinmeyen bir işlem sonucu albüminden ayrılarak membran boyunca taşınır [9]. Karaciğer hücresi içerisinde, bilirubin, ligandin veya protein Y olarak da bilinen çözünebilir proteinlere geri dönüşlü bağlanır. Ligandinler glutatyon-S-transferaz gen ailesinin bir üyesi olan sitozolik proteinler olup, insan karaciğer sitozolündeki proteinlerin yaklaşık %5'i oluşturur [12]. Ligandin ayrı zamanda steroid, bromsülfatalein ve bazı karsinojenlere de bağlanmaktadır. Ligandin, bağlandığı bu maddelerin karaciğerde metabolize olma sürecinde etkin bir rol oynamaktadır.

Hepatositlerde, bilirubin *glukronik asit* ile hızlıca konjuge olarak, *bilirubin monoglukronid ve diglukronid* oluşumu meydana gelir. Daha sonra bu iki madde safraya atılır. *Bilirubin üridin difosfat* (UDP- glukroniltransferaz) bir tetramer olup, bilirubin monoglukronid ve diglukronid oluşumunu katalizleyen bir enzimdir. Bu enzim sıklıkla düz endoplazmik retikülümde lokalizedir. Bilirubin ve glukronik asit için özel bağlanma bölgeleri mevcuttur [13]. Bilirubin diglukronid sitozole, bir taşıyıcı aracılığı ile geri dönerek, ligandine bağlanır. Bu süreç adenosin trifosfat-bağlayıcı kaset taşıyıcı bir protein olan ABCC2 tarafından yürütülür [14].

Erişkinlerde, safraya eksrete edilen bilirubinlerin yaklaşık %95'i glukronid formunda iken, geri kalan %5'i glukozidler ve ksilosidler oluşturmaktadır. Glukronidlerde ise, diglukronid ana kısmı oluştururken (%90), monoglukronidler ise %10'luk kısmı oluşturur.

Bilirubin glukronidleri, bağırsakta yeterli miktarda reabsorbe edilemezler. Dahası, karaciğer, bağırsak epiteli ve bakterilerdeki β - glukronidaz'ın katalitik aktivitesi ile parçalanırlar. Bu konjuge olmayan bilirubin daha sonra bağırsaktaki anaerobik mikrobiyal flora tarafından *ürobilinojen* adı verilen üç renksiz tetrapireol halkasına redükte edilir. Üretilen bu günlük ürobilinojenin %20'sine kadar olan kısmı, bağırsaktan geri emilerek enterohepatik dolaşıma katılır. Geri emilen ürobilinojenin büyük bir kısmı karaciğer tarafından alınarak safraya tekrardan ekstrete edilir; az bir yüzde ise (%3-5) genel dolaşıma katılır ve idrara çıkar. Alt bağırsak yolağında, ürobilinojen, spontan oksidasyona uğrayarak sterkobilin, mesobilin ve ürobilin oluşur. Bu üç madde, turuncu-kahverenginde olup, dışkıının esas pigmentlerini oluşturmaktadırlar.

Bilirubinın kandan safraya geçişi birbirine bağlı dört basamak ile meydana gelmektedir. Bunlar, hepatositlere bilirubinlerin alınımı, hücre içinde bilirubinın bağlanması, konjugasyon ve safraya itrah olarak sınıflandırılabilir. Bu kapsamda, hiperbilirubinemiye yol açan patolojiler şu şekilde sınıflandırılabilir.

İndirekt Hiperbilirubinemiye Yol Açan Bilirubin Metabolizma Bozuklukları

A. Artmış Bilirubin Üretimi:

I. Hemoliz: Eritrositlerdeki artmış yıkım, artmış bilirubin turnover'ına ve indirekt hiperbilirubinemiye yol açar; bu klinik tabloda, artmış bilirubin düzeyleri ile birlikte sıklıkla normal karaciğer fonksiyon testleri görülmektedir. Kemik iliği, hemolitik strese karşı yanıt olarak, eritrosit üretimini sekiz kata kadar arttırabilir. Bundan ötürü, tek başına hemoliz varlığı bilirubini sadece 4 mg/dl 'ye kadar arttırabilir. Daha yüksek düzeylerde eşlik eden hepatik disfonksiyon görülmektedir. Kişide hemoliz dışında herhangi bir patoloji yoksa, kişide sadece pür indirekt hiperbilirubinemi görülmektedir. Hepatik disfonksiyonun da eşlik ettiği sistemik hastalığı olan bireylerde ise, indirekt hiperbilirubinemiye ek olarak konjuge hiperbilirubinemi de görülebilir [15].

II. İnefektif Eritropoez: Eritrosit olgunlaşması sırasında, az miktarda hemoglobin, çekirdek oluşumu sırasında kaybolmakta, gelişen eritroid hücrelerin belirli bir kısmı da kemik iliği tarafından yıkılmaktadır. Bu süreçler, bilirubin üretiminin çok az bir kısmına tekabül etmektedir. Talasemi majör, folat ve B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemiler, konjenital eritropoetik porfiri, kurşun zehirlenmesi ve çeşitli konjenital ile edinsel diseritropoetik anemilerde, inefektif eritropoez sonucu oluşan bilirubin üretimi toplam üretimin %70'ine kadar artabilmektedir. Bu da indirekt bilirubin düzeyinde yüksekliğe yol açmaktadır [15].

B. Azalmış Hepatik Bilirubin Klerensi:

I. Azalmış Hepatik Alım: Karaciğere bilirubin alınımında azalmanın, her ne kadar moleküler bazda nedeni açığa çıkarılmasa dahi, Gilbert sendromu patofizyolojisine katkıda bulunmuş olduğu öne sürülmektedir. Flavaspidik asit, novobiyosin ve rifampin gibi ilaçların da bilirubin alınımını kısıtladığı gösterilmiştir [15].

II. Bozulmuş Konjugasyon:

- Fizyolojik Yenidoğan Sarılığı
- Edinilmiş Konjugasyon Defektleri: Bilirubin konjugasyon kapasitesinde orta düzeyde azalma ileri dönem hepatitler veya sirozda görülebilir.

Ancak, bu koşullarda, konjugasyon, kanaliküler ekskresyon gibi, bilirubin atılımı işleminin yürütüldüğü diğer bölgelerde daha iyi korunmuş bir biçimde devam edebilmektedir. Pregnandiol, novobiyosin, kloramfenikol ve gentamisin gibi ilaçlar, UGT1A1 aktivitesini inhibe ederek indirekt hiperbilirubinemiye yol açarlar [15].

C. Bilirubin Konjugasyonundaki Herediter Defektler:

I. Crigler-Najjar Sendromu, Tip 1 (CNI): Crigler-Najjar Tip 1, UDP-glukroniltransferaz 1A1'in tam yokluğu sonucunda oluşan, nadir görülen bir bozukluktur. Bu sendrom, 20 mg/dL'yi aşan indirekt bilirubin düzeyleri ile karakterizedir [16]. Glukronidasyon meydana gelmediğinden, konjuge bilirubin serumda tespit edilemez. Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Çoğu mutasyon ekzon 2-5 arasında görülmekte, bu mutasyonların sonucu olarak ise, enzim aktivitesi oluşmamaktadır [17]. Çoğu hasta, yaşamının ilk yılında kernikterusun (kalıcı beyin hasarı oluşturan ensefalopati ile ilişkili artmış serum bilirubin düzeyleri) neden olduğu ciddi beyin hasarından hayatını kaybetmektedir. Flebotomi ve plazmaferez serum bilirubin düzeylerini azaltsa da, ensefalopati genellikle gelişmektedir. Erken dönem karaciğer transplantasyonu tek efektif tedavidir.

II. Crigler- Najjar Sendromu, Tip 2 (CNII): 1962 yılında, hepatik histoloji, hemoliz veya hepatik biyokimyasal testler gibi diğer klasik hepatosellüler fonksiyonları gösteren testlerdeki normal durum ile birlikte belirgin indirekt hiperbilirubineminin görüldüğü bir klinik durum olarak tanımlanmıştır. Bu sendromda UDP-glukronil transferaz enziminde kısmı defekt görülmektedir [18]. İndirekt bilirubin düzeyi genellikle 5 -20 mg/dL arasında değişmektedir. Yukarıda bahsedilen bu iki farklılığa ek olarak; CNI'e göre CNII'de şu farklılıklar mevcuttur; CNII'de kernikterus sık rastlanan bir bulgu değildir. Ayrıca CNII'de safra yoğun biçimde renklidir, bilirubin glukronidleri mevcuttur (monoglikronid oranında belirgin bir artışla birlikte). CNII'de tanı daha geç yaşlarda konulabilir.

UGT1 genindeki 77 farklı mutasyon sonucu CNI veya CNII oluşmaktadır. Yanlış anlam mutasyonları CNII hastalarında daha sık görülebilir, bu da hastalık ciddiyetinin CNI'e göre daha az olmasının bir nedenidir [15].

2.1.2. Gilbert Sendromu

Gilbert Sendromu (GS), orta düzeyli indirekt hiperbilirubinemi, normal hepatik biyokimyasal test, normal hepatik histoloji ile seyreden bir sendromdur. İlk olarak 1901 yılında Augustin Nicholas Gilbert tarafından tanımlanan bu sendrom, geçmişte ise Meulengracht hastalığı olarak da bilinmektedir. Serum bilirubin düzeyleri genellikle <3 mg/dL olsa da, yüksek ve düşük değerlerin de görüldüğü vakalar mevcuttur. Bu sendrom, toplumun %3-10'unda görülmektedir. Sendromda erkek baskınlığı görülse de ($>7:1$), erkeklerdeki ortalama bilirubin düzeylerinin kadınlara göre yüksek olması, bu baskınlığa yönelik soru işaretlerini de beraberinde getirmektedir. Bu sendrom, klinik olarak önemlidir, zira bu hastalar, genellikle kronik hepatit tanısı almaktadır [1].

Hiperbilirubinemi spektrumunda, 5-8 mg/dL'lik serum bilirubin konsantrasyonlarında CNII'nin gerisinde kalmış olsa da, orta düzeyli GS ile normal klinik durumun birbirinden ayrılması çok zordur. Bireylerdeki bilirubin konsantrasyonları dalgalanma gösterebilir; zira hastaların %25'inde uzamış takipler sırasında geçici normal bilirubin konsantrasyonlarının görüldüğü bilinmektedir. Stres, yorgunluk, alkol kullanımı, azalmış kalori alınımında artan bilirubin düzeyleri saptanmaktadır.

GS, adölesan dönem veya erken erişkin dönemde yapılan rutin muayenelerde sıklıkla tespit edilmektedir. UGT1A1 aktivitesi normal düzeyin %10-35'ine inmiş olup, safra pigmentlerinde de artmış bilirubin monoglukronidleri saptanmaktadır [15]. Bu sendromda, kromozom 2'de lokalize UGT1A1 geninde mutasyon saptanmıştır. Çoğu hastada bu mutasyon, promoter kısmında tekrar mutasyonu olarak saptanmıştır [19]. Asya ırkında Gilbert sendromu sıklıkla UGT1A1 geninin ekson 1'indeki tek nokta mutasyonu nedeniyle oluşmaktadır [20].

Framingham popülasyon çalışmasında, UGT1A1 geninin promotor bölgesinde yedi TA tekrarı olan hastalarda artmış bilirubin konsantrasyonu ve buna eşlik eden düşük kardiyovasküler risk gösterilmiştir [21, 22]. Bu bulgular, bilirubinin düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonundan vücudu korumada rol aldığı ve kardiyovasküler riski azalttığını göstermektedir [21]. Aynı koruyucu etkinin, diyabet [23] ve metabolik sendromda [24] da varlığı gösterilmiştir. Radyobilirubin kinetik

çalışmaları, GS'li bireylerin hepatik bilirubin klirensinin, normal bireylere üçte bir oranında azaldığını göstermektedir. Fenobarbital uygulamasını takiben hem serum bilirubin düzeyi hem de hepatik bilirubin klirensi normale dönmektedir. Bilirubin kinetiğinin kompartmental analizi GS hastalarında hem konjugasyon hem de bilirubin alınımı aşamalarında patoloji olduğunu göstermiştir. Hastaların az bir kısmında, tıpkı bilirubin alınımında defekt olduğu gibi sülfobromofitalein ve indosiyanin yeşili (ICG) gibi diğer organik anyonların hepatik alınımındaki defekt(ler) de görülmektedir. 48 saatlik açlık veya nikotinic asidin intravenöz uygulanması gibi provokasyon testleri ile serum bilirubin konsantrasyonlarındaki değişikliklerin izlenmesi, GS'li hastalar ile normal bireyleri ayırmada kullanılan yöntemdir. Ancak, literatürde yer alan diğer çalışmalar, bu varsayımı tartışmaya açmaktadır. Buna ek olarak, teorik alt yapıda, bu tip çalışmaların sonuçlarının, bazal serum bilirubin konsantrasyonlarının basit ölçümlerine kıyasla herhangi bir ek bilgi vermediklerini de göz önünde bulundurmak gerekmektedir. GS ve hemolizin birlikte bulunduğu vakalarda, daha sık sarılığın görülmesi ve bunun da sonucu olarak tanının daha rahat konulduğu bildirilmektedir [15].

Geçmiş dönemde yapılan pedigrî çalışmalarında, değişken ekspresyon düzeylerinde otozomal dominant kalıtım ile geçiş gösterilse de, GS hastalarında UGT1 geninde yapılan çalışmalarda, fenotipik görselde birden çok moleküler genetik bazlı ekspresyonların olduğu ve farklı katılım paternlerinin (özellikle otozomal resesif geçiş) GS'de görüldüğü gösterilmiştir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalar, GS hastalarının neredeyse tamamının UGT1A1 üzerinde normal kodlama bölgelerini ile ilk eksonun promotor bölgesinde ekstra homozigot TA yerleşim mutasyonlarının varlığını göstermiştir. Bu varyantın belirtilmesi önemlidir, zira her ne kadar klinik bulgu veren GS hastalarında bu mutasyon görülse de, GS görülmeyen bireylerin %15'inde de bu mutasyon görülmektedir [15].

2.2. Ateroskleroz

2.2.1. Aterosklerozun Tanımı

Ateroskleroz; koroner, aort, iliofemoral, karotis, renal ve daha az sıklıkla intrakranial gibi büyük ve orta boy arterlerde intima ve altında aterojenik

lipoproteinlerin birikimi ve inflamasyonla seyreden kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Literatürdeki güncel bilgiler ve derleme çalışmalarına göre; ateroskleroz çok sayıda faktörün etki ettiği bir patolojidir. Her ne kadar multifaktöriyel olarak nitelense de, aterosklerozun tüm basamaklarında, kronik inflamasyonun ana rol oynadığı artık iyi tanımlanmış bir gerçektir [25, 26].

2.2.2. Aterosklerozla İlişkili Risk Faktörleri

Ateroskleroz ile ilişkili bilgilerin çoğu, değerli bir çalışma olan Framingham çalışmasından elde edilen bilgilerdir. Bu çalışmaya göre aterosklerozun risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir [27]:

Yaş ve Cinsiyet: Yapılan çalışmalarda, kadın cinsiyet için 45 yaşın, erkek cinsiyet için de 45 yaşın üstünde olmanın bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Yine kadın cinsiyet için önemli bir faktör olan menapoz evresinin de ateroskleroz üzerine risk faktörü oluşturduğu da çalışmalarda gösterilmiştir [27].

Aile Öyküsü: Bertuzzi ve ark da belirttiği gibi, ailede erken yaşta iskemik kalp hastalığı tanısı almak, bir sonraki nesilde iskemik kalp hastalığına dair yüksek riske işaret etmektedir.

Sigara: Sigara ile ateroskleroz arasındaki ilişki kesin ve net biçimde tanımlanmıştır. Orta yaş erkeklerde, ani kardiyak ölüm riski, sigara içmeyen bireylerle karşılaştırıldığında, sigara içen bireylerde belirgin biçimde artmış olup, paket-yıl sayısında artış ile risk arasında da doğru orantı gözlenmiştir.

Uzun dönem sigara kullanımı; LDL kolesterol oksidasyonu, NO ile ilişkili olarak vazodilatasyonda bozulma ve nihai süreçte aterotrombotik süreçte hızlanma ile karakterizedir

Hiperlipidemi: Literatürdeki büyük ölçekli çalışmaların sonuçları, ateroskleroz ile total kolesterol ve VLDL düzeylerindeki artış birlikteliğini göstermektedir. Bu sonuçlara ek olarak, LDL düzeylerinde azalma ve HDL düzeylerindeki artış ile ateroskleroz riski ve insidansında da belirgin azalmaya işaret eden yayınlar mevcuttur. Bir çalışmada, kardiyovasküler risk faktörlerinde %20'lik bir azalma için LDL kolesterol düzeyinin 40 mg/dL azaltılması gerektiği vurgulanmıştır. Yine trigliserid düzeylerinin 150-199 mg/dL veya >200 mg/dL

olmasının, koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır.

Diyabetes Mellitus (DM) ve İnsülin Direnci: DM ile koroner arter hastalığı (KAH) arasında iyi bilinen bir ilişki mevcuttur. DM varlığında, koroner arter hastalığı riski, erkeklerde 2-3, kadınlarda 4-7 kat artmaktadır. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında da Tip 2 DM hasta sayısının toplumumuzda 2 milyonu aştığı bildirilmiştir [28].

Hipertansiyon: Hipertansiyon, tüm aterosklerotik kardiyovasküler olayların yaklaşık üçte birinden sorumludur. Hem koroner kalp hastalığı riski, hem de onun bir sonucu olan miyokard enfarktüsü (MI) riski, hipertansif bireylerde, normotansif bireylere göre çok daha fazladır. Güncel bilgilere göre, sistolik kan basıncı ve nabız basıncı, kardiyovasküler olay patofizyolojisinde diyastolik kan basıncına göre daha önemli bir yer tutmaktadır.

2.2.3. Ateroskleroz Patogenezi ve Gelişim Basamakları

Aterosklerozun patogeneziyi açıklayan çeşitli teoriler öne sürülmekle birlikte, en fazla kabul görenler arasında LDL'nin oksidatif modifikasyon teorisi, hemodinamik bozukluklar teorisi, ateroskleroz için immünolojik hipotez ve hasara cevap hipotezi bulunmaktadır [29].

İlk olarak 1950 yılında önerilen hemodinamik bozukluklar teorisi, türbülant akım ve "shear stress" in aterosklerotik lezyonların gelişmesinde sorumlu olduğunu ileri sürmektedir. "Shear stress" ve türbülant akım, arteriyal bölgelerin dallanma, ayrılma ve bükülme bölgelerinde değişiklikler göstermesi, bu vasküler bölgelerde lezyon oluşumlarında önemli bir rol oynamaktadır. Türbülant akım değişimleri, endotel disfonksiyonuna, endotel hücre geçirgenliğinin artmasına ve endotele lökosit adhezyonuna neden olur. Endotel bariyerindeki bu bozulma, içeriye kolesterolce zengin lipoproteinlerin girişine de sebep olmaktadır. Bu değişimler, sitokinler, adhezyon molekülleri, koagülasyon proteinleri gibi bazı önemli moleküllerin gen ekspresyonlarında da değişimlere neden olmaktadır. Aterom plaklarının sıklıkla bulunduğu yerler dallanma, çaprazlanma ve dönme bölgelerinin olması bu teoriyi desteklemektedir [30].

Aterosklerozun ilk safhasından itibaren, LDL endotel altında birikmeye başlar. İntimada biriken LDL içindeki lipidlerin oksidasyona uğraması ile bazı transkripsiyon faktörlerini aktive ederek çeşitli genlerin ekspresyonlarını da etkiler. Bu durum, tümör nekroz faktör (TNF), interlökin-1 (IL-1), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), makrofaj koloni stimule edici faktör (M-CSF) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi moleküllerin salgılanmasına neden olarak aterosklerozun gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bunun sonucunda T hücreleri ve monositler endotel hücrelerinin arasından migrasyonla subendotel tabakaya yerleşirler. Monositlerin subendotel tabakada makrofajlara dönüşmesi sonucunda bu hücrelerin yüzeyinde bulunan çöpçü reseptörler ile okside LDL'ler alınarak köpük hücreleri oluşur. Devam eden inflamasyon hem monosit adhezyonu hem de lenfosit ve makrofajların migrasyonunun artışı ile sonuçlanır. Böylece, mononükleer köpük hücrelerin birikimi ile başlayan, düz kas hücrelerinin göçü ve çoğalması ile devam eden ileri lezyon ve plak oluşumuna neden olmaktadır [31, 32].

Endotel Disfonksiyonu:

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun erken döneminde oluşan önemli bir basamaktır. Bu evrede, damar duvarı fizyolojik uyarılara anormal yanıtlar vermeye başlar, lökositler endotelyuma yapışır ve endotel hücre boşluklarından intimaya girerek, köpük hücre oluşumu aşamasını başlatır. Monositlere ek olarak, T-lenfositler de erken ateroskleroz lezyonlarında birikmeye eğilimlidirler. Endotel hücre yüzeyindeki bazı lökosit adhezyon moleküllerinin ekspresyonu, monosit ve T-lenfositlerin endotelyuma yapışmasını etkiler. Lökosit adhezyon molekülleri, 2 gruba ayrılır. Bunlardan biri, immunoglobulin süperailisine ait “Vascular cell adhesion molecule-1” (VCAM-1)'dir. Bu adhezyon moleküllerinin aterosklerozun erken evresinde önemli görevleri vardır, zira aterom, monosit ve T-hücrelerinde biriken lökositler tarafından eksprese olan integrin ile ilişki içindedir.

Yapılan çalışmalar ile erken ateromatöz lezyonlarda endotel hücresi üzerinde bulunan VCAM-1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. İmmunoglobulin ailesinin bir diğer lökosit adhezyon molekülü üyesi de “Intracellular adhesion molecule-1” (ICAM-1)'dir. Bu molekül, hem bağlandığı lökosit tiplerinden hem de endotel hücrelerinde düşük seviyede eksprese olmasından ötürü, aterosklerozda daha az

seçicilik gösterir. Selektinler ise, lökosit adhezyon moleküllerinin diğer bir geniş kategorisini oluşturur. E-selektininin erken aterosklerozla ilgisi çok azdır, ateroskleroz plağının altında bulunan endotel hücreleri bu molekülü çok yüksek düzeylerde eksprese etmemektedir. Bu ailenin başka bir üyesi olan P-selektin, endotel hücrelerinde eksprese edildiği için lökosit alımındaki rolü çok daha belirgindir. Selektinler, lökositlerin endotel üzerindeki yerini değiştirmektedirler. İmmünoglobulin süperaillesine ait adhezyon molekülleri, daha sıkı adhezif ilişkiler ve lökosit immobilizasyonuna yol açarlar.

Proinflamatuvar mediyatör olan TNF- α ve IL-6 endotel aktivasyonu ve disfonksiyonu ile güçlü biçimde ilişkilidir. Endotel hücrelerinin sürekli aktivasyonu; nitrik oksit (NO) üretiminin azalmasına, sitokinlerin ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonlarının da artmasına yol açarak, endotel disfonksiyonunu oluşturmaktadır [33].

LDL'nin Oksidasyonu:

Aterosklerozu tetikleyen faktörlerden birisi, endotel tabakası altında LDL birikimidir. Dolaşımdaki LDL miktarı ne kadar çok olursa, birikim de o kadar fazla gerçekleşir. Bu birikimde matriks proteoglikanları ile LDL bileşeni olan apolipoprotein B (apoB) arasındaki etkileşimin de önemi vardır. Yapılan çalışmalarda, damar duvarında biriken LDL moleküllerin oksidasyon, lipoliz, proteoliz ve agregasyon gibi bazı değişikliklere uğradığını göstermiştir. Bu tür değişiklikler, başlangıçta proinflamatuvar aktiviteye sahip ama makrofaj çöpçü reseptörleri tarafından tanınabilecek kadar değişikliğe uğramamış “minimal düzeyde okside olmuş” LDL türlerinin oluşmasına neden olmaktadır.

Köpük Hücre Oluşumu:

Monositler, arter intimasına girer girmez proliferer olur ve lipidleri içine alarak köpük hücreye dönüşür. LDL reseptörü, kolesterol ile regüle edilir ve köpük hücre oluşumuna sebebiyet veremez. Ancak çöpçü reseptör olarak da bilinen moleküller, aşırı düzeylerde lipid alımı ile köpük hücre oluşumuna neden olurlar. Bu reseptörlere modifiye olmuş lipoproteinler bağlanarak, hücre içine alınırlar. Makrofajların köpük hücre oluşturabilmesi LDL moleküllerinin modifiye olmaları (oksidlenmeleri) ile ilişkilidir. Miyeloperoksidaz, sfingomyelinaz ve sekretuar

fosfolipaz insan aterosklerotik lezyonlarında sık karşılaşılan enzimlerden bir kısmıdır. Miyeloperoksidaz tarafından modifiye edilen LDL molekülleri, makrofaj çöpçü reseptörlerine bağlanırlar. Sfingomyelinaz lipoprotein agregasyonunu kolaylaştırır, bu da birikimin artmasına ve makrofajlar tarafından alınımın çoğalmasına sebep olur. Sekretuar fosfolipaz da LDL oksidasyonunu arttırarak ateroskleroz oluşumunu hızlandırır. Bu çöpçü reseptörlerden SR-A ve CD36 en büyük öneme sahiptir. Her iki reseptörü de eksik olan farelerde yapılan çalışmalarda aterosklerotik lezyon miktarında orta derecede azalma olduğu gösterilmiştir.

Aterom oluşumunun başlangıcında endotel fonksiyonu bozulmakta ve monositler endotel tabakası altında birirmektedir. Bu olaya daha sonra düz kas hücreleri de katılmaktadır. Normal arter yapısında turnika mediada bulunan düz kas hücreleri, intimada aterom oluşumuna katkıda bulunan hücrelerden daha farklı bir fenotiptedir. Aterom oluşturan bu düz kas hücreleri media tabakasından intima tabakasına göç etmektedirler. Ayrıca aktive makrofajlar tarafından salınan, PDGF gibi kemoatraktanların ekspresyonunun aterosklerozda arttığı bilinmektedir [34].

Fibröz Plak Oluşumu:

Düz kas hücreleri sırasıyla media tabakasından ve internal elastik laminadan geçerek subendotelin içine göç edebilmektedir. İntima tabakasından bulunan düz kas hücreleri çoğalabilir ve modifiye olmuş lipoproteinleri içine alabilirler. Bunun sonucu olarak köpük hücre oluşumu ve hücrelerarası matriks proteinlerinin sentezi, fibröz şapka oluşumuna neden olur.

Fibröz plaklar, hücre dışı yağ kütlesi birikimiyle karakterizedir. Çoğunluğunu kolesterol ve kolesterol esterleri oluşturur. Aynı zamanda düz kas hücrelerinin göçü ve onların salgıladığı ekstrasellüler matriks depolanması gerçekleşir. Düz kas hücrelerinin göçü, çoğalması ve ekstrasellüler matriks birikimi için makrofajlar ve T hücreleri tarafından salınan sitokinler ve büyüme faktörleri önemlidir [35].

bröz lezyon gelişimine katkısı olan değişik risk faktörleri vardır. Artmış homosistein seviyesi, hipertansiyon ve hormonlar bunların başında gelmektedir. Homosistein düzeyinin yükselmesi endotel hücrelerine zarar verir, ayrıca damar düz kas hücrelerinin çoğalmasını arttırır. Yüksek kan basıncının aterosklerozdaki etkisi renin-anjiyotensin yolağının bileşenleri aracılığıyla gerçekleşir. Anjiyotensin II

direkt etki ile düz kas hücrelerinin büyümesini ve ekstrasellüler matriks üretilmesini uyarır. Östrojenin birden fazla anti-aterojenik özelliği vardır. Örneğin, östrojen plazma lipoprotein seviyelerini etkiler ve ayrıca prostatiklik ve NO üretimini uyarır [35, 36].

İlerlemiş Lezyon ve Tromboz Oluşumu:

Arter lümeninin daralması sonucunda iskemik semptomlar ortaya çıkar, diğer taraftan plak rüptürü ile oluşan trombüs, miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay gibi akut kardiyovasküler olaylara neden olabilmektedir.

Yapılan çalışmalar, arter lümen darlığına neden olan plağın, sebep olduğu darlıktan ziyade bileşimine ve kırılabilirliğine bağlı olarak trombüs kaynaklı kardiyolojik olaylara sebep olduğunu ortaya çıkarmıştır. Kırılabilir plakların yapısına bakıldığında, ince fibröz kapsül ile yüksek sayıda inflamatuvar hücrelerin bulunduğu görülmektedir. Fibröz plağın devamlılığı matriks üretiminin ve parçalanmasının belirteçlerdir, aynı zamanda inflamatuvar hücrelerin salgıladığı maddeler, her iki süreçte katkıda bulunurlar. Örneğin, T hücreleri, IFN- γ üretirler, bu da düz kas hücreleri tarafından matriks üretimini baskılar. Diğer taraftan, makrofajlar ekstrasellüler matriksi parçalayan değişik proteazlar salgılar. İnterstisyel kollajenaz, jelatinaz ve stromolizin bunlardan bazılarıdır. Plak rüptürleri genellikle lezyonun uç kısmından gerçekleşir. Bu durum, inflamatuvar mekanizmaların da trombüs oluşumuna katkıda bulduklarının bir göstergesidir.

Aterosklerotik lezyonların sağlamlığı veya sürekliliği ilerlemiş lezyonların genel belirteçlerinden olan kalsifikasyon ve yeni damar oluşumundan etkilenir. İntimada meydana gelen kalsifikasyonda perisit benzeri hücreler görev alır. Bu süreç, aktif şekilde gerçekleşir. Bu hücrelerden salınan matriks, daha sonra oluşan kemik yapımına benzeyen kalsifikasyon için temel oluşturur.

Lezyonun trombüs oluşturma kapasitesi, doku faktörünün varlığına bağlıdır; zira doku faktörü bilindiği üzere pıhtılaşma kaskadının başlaması için çok önemlidir. Endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından doku faktörü üretimi, okside LDL, enfeksiyon veya endotel hücrelerinin üzerinde bulunan CD40'ın inflamatuvar hücreler üzerinde bulunan ligandı CD40L'ye bağlanması tarafından artırılır. Plazminojen

aktivatörü gibi trombüs oluşumunda görevli diğer moleküller de ilerlemiş lezyonların oluşumunda önemli olabilir [36].

2.2.4. Subklinik Ateroskleroz

Ateroskleroz, progresif bir hastalık olup, uzun dönemler boyunca semptom vermeden kişide bulunabilir. Aterosklerozun progresyonunu takiben MI, serebrovasküler olaylar (SVO), unstabil anjina pektoris gibi morbidite ve mortalitesi yüksek klinik durumlar görülmektedir. Bu nedenle, aterosklerozun bulgu vermeden tanınması ve gerekli önlemlerin alınması, hem kişi hem de toplum sağlığı açısından hayati derecede önemlidir.

Subklinik aterosklerozun prevalansı değişkendir. Yapılan çalışmalarda, ani kardiyak ölüm nedeniyle kaybedilen erkeklerin yarısı, kadınların yaklaşık üçte ikisinin bilinen herhangi bir kardiyak öyküsünün olmaması, subklinik aterosklerozun tanınmasının ne kadar önemli olduğunu bize bir kez daha göstermektedir. “Cardiovascular Health Study” çalışmasında, 5000 65 yaş ve üstü kişi değerlendirilmiş ve bu çalışmaya katılan erkek bireylerin %38’i, kadın bireylerin ise %36’sının subklinik aterosklerozu olduğu gösterilmiştir. Tüm arteriyel yatakta saptanan endotel disfonksiyonu ve karotis intima’nın media tabaka kalınlığındaki artış, subklinik aterosklerozu düşündüren patolojik değişiklikler olarak bilinmektedir [37].

Subklinik ateroskleroz hem invaziv hem de non-invaziv yöntemlerle saptanmaktadır. İnvaziv yöntemler arasında, koroner anjiyografi bulunurken, non-invaziv yöntemler arasında B-mode ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi bulunmaktadır [38].

2.3. Oksidan ve Antioksidan Denge

2.3.1. Oksidatif Stres

Oksidatif stres; serbest oksijen radikalleri ile antioksidan sistem arasındaki dengenin, serbest oksijen radikali yönüne kayması sonucunda ortaya çıkar [39]. ROT (Reaktif oksijen türleri) oksitleyici ajan oldukları için doku hasarının primer sorumlusu kabul edilmektedir. ROT’un iç ve dış birçok kaynağı vardır. Fakat ROT’un esas kaynağının mitokondrideki solunum redoks zinciri ve hücrelerdeki

serbest radikaller olduğu kabul edilmektedir [40]. Normalde aşırı ROT ve serbest radikal oluşumunda enzimatik ya da enzimatik olmayan radikal temizleyici ve nötralize edici sistemler aktive olur ve bu zararlı moleküller yok edilir. Fakat yaşlanma ve bazı kronik hastalıklara bağlı olarak mitokondrideki deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı neticesinde oksidatif stresin arttığı ileri sürülmektedir [41-43].

ROT, aterosklerozun temelinde olan vasküler inflamasyonun çeşitli sinyal yollarında mediatör olarak da işlev görmektedir. Ratlar başta olmak üzere, çeşitli hayvan modellerinde, ROT ile ateroskleroz/kardiyovasküler risk arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. ROT, canlı dokuda tolere edilemeyecek kadar çok reaktif bir molekül olup, oksijenli solunum yapan tüm canlılarda ROT birikimini engellemeye yönelik çok sayıda hem enzimatik hem de non-enzimatik savunma sistemleri geliştirilmiştir. Oksidan stres oluşumunun ateroskleroz, kalp yetmezliği, hipertansiyon ve iskemi/reperfüzyon gibi çok sayıda kardiyovasküler hastalıkta ROT'un etkin rol aldığı gösterilmiştir[44].

2.3.2. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, eksternal orbitallerinde ortaklanmamış tek elektron taşıyan; yüksüz veya yüklü olabilen atom veya moleküllerdir. Serbest radikaller, metabolizmadaki reaksiyonlar sırasında meydana gelebildikleri gibi, dış etkenlerin oluşturduğu serbest radikaller de mevcuttur. Tıpkı vücuttaki diğer bileşenlerde olduğu gibi, serbest radikallerin yapım ile yıkım hızları arasında bir eşitlik mevcutsa, homesotatik dengenin etkilenmediğini söylemek mümkündür [45].

Serbest radikallerin, yarı ömürlerinin kısa olması ve bu moleküllerin görece metabolik dengesizlikleri, hücre bileşenleri ile, daha kolay etkileşmelerine olanak sağlamaktadır [46]. Her ne kadar serbest oksijen radikalleri çokça bilinen ve en sık görülen radikal olsa da, vücutta karbon ve kükürt bazlı radikallerin de olduğu bildirilmiştir [47].

Süperoksit Radikali (O_2^-):

Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu, süperoksit radikali (O_2^-) meydana gelir [48]. Bu radikal bir ara basamaktır ve bunun sonucu olarak da sadece çevre dokular tarafından difüze edilebilir. Her ne kadar kendisi de bir serbest radikal olsa da, bu radikalın asıl önemi, hem H_2O_2 kaynağı olması hem de, geçiş metalleri

iyonlarının indirgeyicisi olmasından ileri gelmektedir. O_2^- nötrofillerin bakterisidal aktiviteleri, apoptozis, inflamasyon ve vasküler fonksiyonların regülasyonunda rol aldığı gösterilmiştir. Bunlara ek olarak O_2^- Elektron transport zincirinde $NADH \rightarrow NAD$ dönüşümünde de ortaya çıkmaktadır.

Hidrojen Peroksit (H_2O_2):

Komşu moleküllerden iki elektron alan moleküler oksijen veya süperoksit radikalinin bir elektron alması sonucu peroksit oluşmaktadır. Oluşan bu yapı, yörüngesine komşu iki hidrojen atomu ile reaksiyona girerek hidrojen peroksiti meydana getirmektedir. Her ne kadar kimyada hidrojen peroksitin oluşumundan böyle bahsedilmiş olsa da, insan yapısında H_2O_2 , Oksijenin süperoksit dismutaz (SOD) veya spontan yolla dismutasyonu sonucu oluşmaktadır.

Hidroksil Radikali (OH^-):

Bilinen en zarar verici serbest oksijen radikalidir[48]. Fenton reaksiyonu neticesinde, hidroksil radikali oluşmaktadır. Bu reaksiyon, özellikle demir iyonlarının oksidasyonu için hidrojen peroksitin kullanıldığı reaksiyon olarak bilinmektedir [49]. Enzimatik bu yola ek olarak, hidroksil radikali, enzimatik olmayan bir yolla da meydana gelebilir. Haber-Weiss reaksiyonu olarak da bilinen bu yolla, süperoksit radikali ile hidrojen peroksit, non-enzimatik biçimde reaksiyona girmektedir

Dokular radyasyona maruz kaldıklarında da hidroksil radikali oluşabilir. Enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorbe edilir ve radyasyon ile oksijen-hidrojen arasında kovalent bağ yıkılır. Sonuçta hidrojen (H.) ve hidroksil radikali meydana gelir (OH^-) [48].

Singlet Oksijen (O_2):

Bilindiği gibi, oksijen, iki farklı yörüngede döngüsünü sürdüren, çiftlenmemiş iki tek elektron taşımaktadır. Bu iki elektrondan birisinin dönüş yolundaki bir ters dönüş sonucu singlet oksijen oluşmaktadır [49]. Singlet oksijen, prostaglandin endoperoksit sentaz, peroksidaz, dismutasyon ve sitokrom p450 reaksiyonlarında oluşabilir. Oksijen iki ayrı yörüngede aynı yönde dönen çiftlenmemiş iki tane tek elektron taşımaktadır.

Oksijen elektronlarından birinin kendi dönüş yönünün tersi yönde dönmesi neticesi singlet oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$) oluşabilmektedir. Başlıca olduğu durumlar; prostaglandin endoperoksit sentaz, bazı sitokrom p450 tepkimeleri ve peroksidaz enzimatik reaksiyonları, oksijenli ortamda ışığın absorbe edilmesi ve dismutasyon tepkimeleridir [50].

Nitrik Oksit (NO):

Nitrik oksit sentetaz enzimi yardımıyla arjininden nitrik oksit (NO) sentezlenir [50, 51]. Yüksek lipofilik özelliğine ek, hidrofilik özellikte olması, lipid zarlardan hücre içine kolaylıkla geçmesine olanak tanır [52]. Düşük dozlarda bilinen vazodilatatör etkisine ek olarak, yüksek konsantrasyonlarda, özellikle süperoksit ile reaksiyona girerek diğer reaktif azot-oksijen türleri oluşumuna öncülük edebilmektedir [45, 52].

2.3.3. Serbest Radikal Kaynakları

Serbest radikal kaynakları endojen ve egzojen olmak üzere iki kısımda incelenebilir.

Endojen Serbest Radikal:

- Enzimlerin (Aminoasit oksidaz, ksantin oksidaz) katalitik süreci sırasında [53]
- Nükleer membran ve endoplazmik retikulum membranlarına bağlı sitokromların oksidasyon ürünleri [54]
- Araşidonik asit oksidasyonu sonucu oluşan serbest radikaller [55, 56]
- Mitokondriyal elektron transport zincirinde oluşan serbest radikal [56, 57]
- Aktive olmuş fagositer hücrelerde oluşan serbest radikaller [57]
- Travma, iskemi, yanık gibi oksidatif stres oluşturan olaylar sürecinde oluşan serbest radikaller [54]

Ekzogen Kaynaklar

- Radyasyon
- Katekolamin oksidasyonu

- Sigara, aromatik hidrokarbonlar, solvent, pestisit gibi çevresel maddeler

2.3.4. Serbest Radikallerin Etkileri

Lipitlere Olan Etkileri:

Serbest radikallere en duyarlı moleküller lipitlerdir. Endojen kaynaklarda da bahsedildiği üzere, lipid peroksidasyonunu takiben; çoklu doymamış yağ asitleri ile reaktif oksijen türleri reaksiyona girerek peroksit, aldehid, hidroksi yağ asitleri gibi radikaller oluşmaktadır [57]. Lipid peroksidasyonu, serbest yağ asitlerinde bulunan çift bağlardan bir Hidrojen (H) atomu çıkarır. Bunu takiben oluşan eşleşmemiş C atomu üzerinde konjuge dien yapısı oluşmaktadır. Bu oluşan yapı, zincir biçimde diğer lipit yapıları da etkilemektedir [58].

Proteinlere Olan Etkisi:

Serbest radikallerin etkisi primer olarak aminoasitler üzerinedir. Bundan ötürü, aminoasit içeriğine göre proteinlerin serbest radikallerden etkilenme miktarı da değişkendir. Yapısında kükürt bulunan metiyonin ve sistein gibi aminoasitlerin daha yüksek oranda serbest radikallerden etkilendikleri bilinmektedir [59]. Kükürt grubuna ek olarak, yapısında fazla miktarda disülfid bağı içeren moleküllerin de yapısı daha çok bozulmaktadır [60].

Karbonhidratlara Olan Etkisi:

Serbest radikaller, karbonhidratlarda, polisakkarit depolarizasyonu ve monosakkarit oksidasyonu başta olmak üzere birçok reaksiyona neden olur. Reaksiyonların son ürünü olan oksaldehitler, proteinler, DNA ve RNA'ya bağlanabilmektedir [61, 62].

Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkisi:

Serbest radikaller, nükleotidler ve DNA ile reaksiyona girerek, baz modifikasyonlarına ve DNA zincirinde kırılmaya yol açabilir [63]. Hidroksil radikali DNA'nın tüm içeriğini etkilerken, singlet O₂ daha çok guanini tercih eder. Hidroksil radikalının bir sonucu olarak 5-hidroksi sitozin, 8-hidroksi adenin gibi ürünler de oluşmaktadır [64].

2.3.5. Antioksidan Sistemler

Canlı hücrelerde bulunan; protein, lipid gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonu engelleyen veyahut geciktirebilme yetisi olan tüm moleküllere antioksidan sistem denmektedir. Yaptıkları iş, en temel tabirle, oksidanları, reaktiviteleri ve vücuda zarar verme kapasiteleri daha düşük bir moleküle dönüştürmektedir. In vivo ve in vitro ortamda antioksidan maddelerin etki mekanizmaları farklıdır.

Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimler bilinen hücre içi antioksidan yapılarıdır. Hücre dışı antioksidan molekülleri ise; C vitamini, E vitamini, transferrin, haptoglobulin, serüloplazmin, albumin, bilirubin, karoten ve α - antitripsin olarak sıralanmıştır [65, 66].

2.3.6. Antioksidanların Etki Mekanizmaları

Antioksidanların etki mekanizmaları aşağıdaki gibi listelenmektedir [44].

1. Baskılama (Quencher): Oksidanlara bir hidrojen eklenerek oksidan etkisini nötrleme
2. Onarım (Repair): Özellikle hasarlanmış DNA molekülü üzerine yapılan ancak net olarak aydınlatılamamış bir etki
3. Temizleme (Scavenging): Oksidanların daha zayıf bir moleküle çevirme
4. Zincir Koparma: Hemoglobin, Serüloplazmin ve E vitamini tarafından oluşturulan bu etkide; oksidanlar bağlanarak fonksiyonları engellenir.

Antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak ikiye ayrılır.

A. Enzimatik Antioksidanlar

1. Glutatyon Peroksidaz(GSH-Px)
2. Süperoksit Dismutaz(SOD)
3. Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz
4. Katalaz
5. Glutatyon-S-Transferazlar(GST)

6. Glutasyon Redüktaz

B. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

1. Vitamin C(Askorbik Asit)
2. Karoten(Vitamin A ön maddesi)
3. Vitamin E(α -Tokoferol)
4. Melatonin
5. Diğerleri; Seruloplazmin, albumin, ürik asit, bilirubin, haptoglobulin, transferrin, selenyum [67].

Enzim Yapısında Antioksidanlar:

1. Katalaz (CAT):

Katalaz, yapısında 4 adet demir-hem bileşiği içeren bir enzimdir. Hidrojen peroksitin, su ve moleküler oksijene parçalanmasında etkilidir [45]. Esas olarak; peroksizomlarda, az miktarda mitokondri ve sitozolde bulunmaktadır [68].

2. Süperoksit Dismutaz

İnsanlarda, iki adet süperoksit dismutaz izoenzimi mevcuttur. Biri bakır ve çinko içermekte ve sitozolde bulunmakta, diğeri mangan içermekte ve mitokondride bulunmaktadır.

Süperoksit dismutaz enzimi, substrat olarak serbest radikal kullanan tek enzimdir. Süperoksit radikalinin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar.

3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px):

Glutasyon peroksidaz esas olarak sitozol ve mitokondride bulunmakta olup peroksizomlar dışında oluşan hidrojen peroksitin giderilmesinde ana araçlardan birisidir. Glutasyon peroksidaz aracılığıyla iki glutasyon molekülünün okside olmasıyla tek bir glutasyon disulfid molekülü (GSSG) oluşurken hidrojen peroksit suya veya lipid hidroperoksit toksik olmayan alkol ve suya [69] indirgenir.

4. Glutasyon-S-Transferaz (GST):

Yabancı maddelerin biyotransformasyonunda önemli rolleri olan glutasyon transferazların bazı izoenzimleri de glutasyon peroksidaz gibi aktivite göstererek, lipid hidroperoksidin indirgenmesinde rol oynamaktadır [69].

Enzim Yapısında Olmayan Antioksidanlar:

1. β -Karoten (Vitamin A):

β -karoten, A vitamininin öncülüdür. Yağda çözünen özelliğindedir. Singlet oksijeni inaktive edebilmekte, peroksil radikalleriyle direkt olarak reaksiyona girebilmekte ya da lipid peroksidasyonunu zincir kırıcı etki ile sonlandırabilmekte, böylece antioksidan etki göstermektedir [70, 71].

2. Askorbik Asit (Vitamin C):

C vitamini (askorbik asit), suda çözünen bir vitamindir. Organizmada askorbik asit dehidroaskorbik asite okside olmaktadır[48]. Bu oksidasyon esnasında açığa çıkan tek elektronlar, serbest radikallere bağlanmakta ve böylece antioksidan etki oluşmaktadır. Ayrıca C vitamini kan ile zarlarda ve lipoproteinlerde bulunan yağda çözünen E vitamininin bulunduğu bölgelere ulaşmışsa, açığa çıkan bu tek elektronlar E vitamininin tazelenmesine katkıda bulunarak, lipid peroksidasyonunun sonlanmasında da etkili olabilmektedirler [48, 69].

3. α -Tokoferol (Vitamin E):

E vitamini, yağda çözünen bir vitamindir [72]. E vitamini, metilasyon kalıbı yönünden birbirinden farklı bir grup tokoferolü kapsar. E vitamini (α -tokoferol) bunlar arasında kuvvetli antioksidan özelliği olan ve diyetle en fazla miktarda bulunan E vitamindir[69]. E vitamini serbest radikal zincir reaksiyonlarını enzim gereksinimi olmadan sonlandırır. Özellikle, lipid peroksil radikallerine tek elektron vererek lipid peroksidasyonunun sonlanmasında ve membran bütünlüğünün korunmasında etkilidir [72].

Bu molekülün kimyası serbest radikal gibi davranmaktan ziyade, ikinci bir elektronu verme ve tamamen okside olarak tokoferol kinona dönüşme eğilimindedir. Ayrıca E vitamini, askorbik asit veya glutasyon aracılığıyla tekrar eski haline dönerek tazelenmektedir [69].

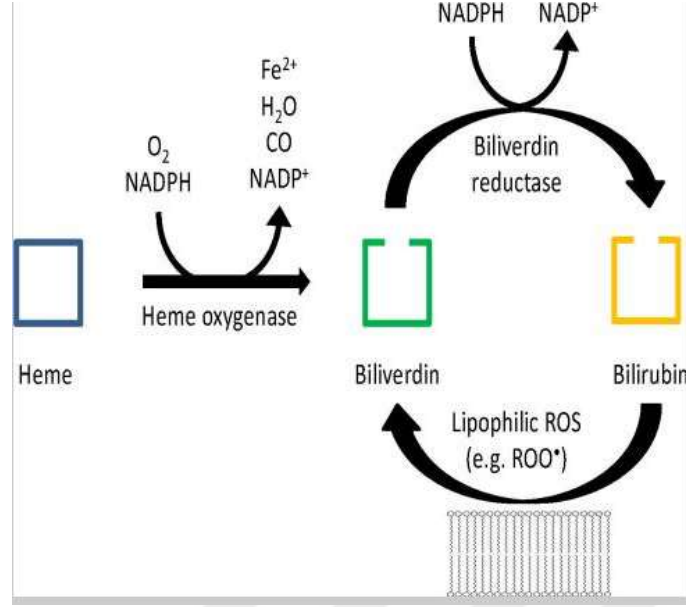
Diğer Antioksidanlar:

Transferrin ve ferritin demiri bağlayarak, seruloplazmin ve albumin bakırı bağlayarak, bu metallerin Fenton reaksiyonuna katılmalarını engeller. Hem metalloproteini, moleküler oksijen varlığında enzim aracısız olarak otookside olabilmekte ve sonuçta süperoksit oluşabilmektedir. Haptoglobulin metalloproteinini bağlamakta ve böylece otooksidasyon engellenmektedir

Bilirubin:

2002 yılında; Synder ve arkadaşları tarafından biliverdin redüktaz aracılı, biliverdinin bilirubine redüksiyonunun bilinenden daha fazla antioksidan potansiyeli taşıdığını öne sürmüşlerdir [66]. Baranao ve ark da bu hipotezi daha ileri götürerek, hem redüksiyon, hem de redüksiyonu takip eden oksidasyonun bilinenden daha potent antioksidan bir basamak olduğunu öne sürmüşlerdir [67]. Bu iki reaksiyon arasındaki ilişki Şekil 1’de gösterilmiştir.

Lipid hidroksiperoksitler gibi lipofilik ROT’lar ve peroksil radikallerinin bu antioksidan döngüye etki etmesi ile glutatyona sinerjistik etki oluşturmaları da ayrıca gösterilmiştir [6]. 10 nM’lik bilirubin’in hidrojen peroksidin toksik konsantrasyonlarında (100 µM) HeLA hücrelerinin viabilitesini arttırdığı da çalışmalarda gösterilmiştir. 10 nM’lik bilirubin konsantrasyonunun 10.000’de biri kadar düşük bir konsantrasyonunun; Biliverdin-bilirubin döngüsünde H₂O₂ toksisitesini elimine ettiği de gösterilmiştir. Buna ek olarak, bilirubin redüktaza karşı oluşan siRNA hücrelerinin HeLA hücreleri ve nöronlarda yüksek ROT düzeyleri ile ilişkili olduğu buna ek, nöronlarda azalmış viabilite ile de ilişkili olduğu ayrıca gösterilmiştir. McDonagh ve ark.[73]’nın yukarıda bildirilen görüşe yanıt olarak; moleküler oksijen ile non-enzimatik olarak, bilirubin radikallerinin redüksiyonun gerçekleşmesi nedeniyle, bilirubinin biliverdine oksidatif dönüşümünün önemini sorgulamıştır.



Şekil 1. Bilirubin/Biliverdin/Bilirubin Redüktaz Sisteminin Antioksidan Redoks Döngüsü

Ürik Asit:

Hemoglobin, myeloperoksidaz, katalaz, sitokrom c [74, 75] ve prostoglandin hidroperoksidaz [76] gibi hem içeren çok sayıda proteinin, ürik asidin hidrojen peroksit veya organik bir peroksit ile oksidasyonunu katalizlediği gösterilmiştir.

Ürik asidin, eritrositlerdeki lipit peroksidasyonu baskıladığı öne sürülmüştür. Ürik asidin sadece eritrositleri değil, aynı zamanda DNA-içeren ve uzun-yaşam süresi olan T ve B lenfositler ve makrofajları da korumaktadır. Buna ek olarak, ürik asidin diğer dokuları da oksidan stresten koruduğu öne sürülmektedir. Eritrositlere ürik asit ve hipoksantine taşınmasını gösteren bir taşıyıcı sistemi tanımlanmıştır [77].

Tekil oksijen, lipit peroksidazın etkin bir başlatıcısıdır [78]. Tekil oksijen ayrıca endoperoksitlerin ayrışması sonucu da oluşmaktadır. Deoksinükleozidlerle karşılaştırıldığında, ürik asidin tekil oksijeni daha etkin detoksifiye ettiği gösterilmiştir [79]. Ürik asit, ayrıca hem hidroksil radikallerinin hem de okso-hem içeren oksidanların de güçlü bir temizleyicisidir.

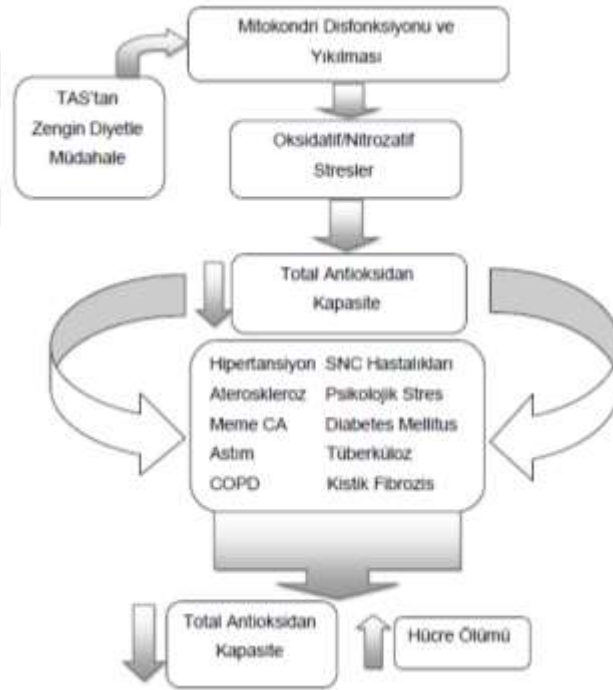
2.4. Total Antioksidan ve Oksidan Kapasitesi

İnsan vücudunda, endojen ve ekzojen nedenlerle oluşan oksidan durum ve oksidan durumlara karşı mücadele eden antioksidan sistem bir denge içerisinde. Serum/Tam Kan, oksidan duruma karşı vücudun redoks ayarını sürdürebilmesinde

önemlidir. Toplam oksidan kapasiteye en büyük etki, vücutta endojen olarak üretilen serbest oksijen radikalleri oluşturmaktadır. Bu ürünlerin sentez edildikleri yerde detoksifiye edilmeleri gerekmektedir.

Plazmada antioksidan olarak bulunan maddelerin, sinerjist olarak çalıştığı bilinmektedir. Sinerjist etki; bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşması anlamına gelmektedir. Glutamatın askorbatı; askorbatın tokoferole aktifleşmesi bu sinerjizme güzel bir örnektir. Antioksidan ve oksidan kapasiteyi değerlendirmek için son zamanlarda bireysel ölçümden ziyade toplam kapasiteyi ölçen yöntemler yaygınlaşmaktadır [7] [8].

Kusano ve ark. yaptığı çalışmada ise, toplam antioksidan kapasitenin patofizyolojisi Şekil 2’de gösterilmiştir [80].



Şekil 2. Toplam Antioksidan Kapasitesinin Patofizyolojisi

Bu tez çalışmasında, Gilbert sendromlu hastalarda oksidan status ve sol ventrikül kitle indeksi düzeyinin belirlenmesi ve bunların ılımlı bilirubin yüksekliği ile ilişkisinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (ANEAH) İç Hastalıkları Kliniği'nde Ocak 2018 - Mart 2018 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Çalışmaya; ANEAH Genel Dahiliye Polikliniği, Gastroenteroloji Polikliniği ve Aile Hekim Kliniği'ne başvuran "Gilbert Sendromu" ICD tanı kodu E80.4 olan, hastane otomasyon sisteminde kayıtlı ve takipli olup, poliklinik kontrolüne gelen ekokardiyografi ile değerlendirilen hastalar dahil edilmiştir.

Komorbiditesi olan (anemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, aritmi, serebrovasküler hastalık, kronik obstruktif akciğer hastalığı, astım, tiroid hastalığı, renal disfonksiyon, kronik karaciğer hastalığı, malignite, otoimmün hemolitik hastalıklar) ve ilaç kullanımı (asetil salisilik asit, nonsteroid antiinflammatuar ilaçlar, warfarin, düşük molekül ağırlıklı heparin, yeni nesil antikoagülanlar) olan hastalar, sigara kullanımı olan ve vitamin desteği alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma E-17-1706 Sayılı etik kurul karar oluru ile yürütülmüştür (Ek-1 ve Ek-2).

3.2. Çalışmada Bakılan Parametreler

3.2.1. Sol Ventrikül Kitle İndeksi

Hastaların transtorasik ekokardiyografi incelemeleri Toshiba Aplio 500 cihazı ile yapılmıştır. Standart ekokardiyografik incelemeleri Toshiba Aplio 500 cihazı ile yapılmıştır. Sol atriyal boyut, sol ventrikül diyastol sonu septum, arka duvar kalınlığı, sol ventrikül sistolik ve diyastolik boyutların M-mode ölçümlerini elde etmek için parasternal uzun aks görüntüleri kullanıldı. Trans mitral atımlı doppler hızları mitral kapakçığın uçları arasına yerleştirilen doppler örneği ile apikal dört boşluktan kaydedildi. Erken (E) ve geç (A) diyastolik dalga hızları, E / A oranı, E deselerasyon zamanı EDT ve izovolümetrik gevşeme zamanı (IVRT) mitral akım profilinden ölçüldü. Miyokard erken diyastolik (Em) ve geç diyastolik (Am) hızları Doku

Doppler numune hacmi koyarak mitral lateral halkadan elde edildi. E / Em oranı hesaplandı. Analizde kullanılan tüm ekokardiyografik ölçümlerde 3 kalp atım ortalaması alınmıştır. Sol ventrikül kitlesi 2D ekokardiyografik ölçümler kullanılarak Devereux formülü kullanılarak hesaplandı. Devereux formülü: $LVM=1.04 \times [(IVST+PWT+LVDd)^3 - (LVDd)^3] - 13.6$ ve vücut yüzey alanına endekslendi. Sol ventrikül kitle indeksinin ortalama $> 100 \text{ g} / \text{m}^2$ olması sol ventrikül hipertrofisi için anlamlı kabul edildi. Sol ventrikül kitlesi Devereux formülü ile hesaplandı. Hastaların boy ve kiloları ile vücut yüzey alanları hesaplandı. Sol ventrikül kitlesi vücut yüzey alanına bölünerek sol ventrikül kitle indeksi hesaplanmıştır [81].

3.2.2. Biyokimyasal Parametreler

Serum Albumin, ALP, Total Bilirubin ve Direkt Bilirubin düzeyleri kolorimetrik, ALT ve AST enzimatik yöntemle, GGT, Total kolesterol, Trigliserid ve Ürik Asit enzimatik kolorimetrik yöntem ile, HDL kolesterol homojen enzimatik kolorimetrik yöntem ile Cobas 8000 c 702 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) oto analizöründe ölçüldü. CRP düzeyi immuntürbidimetrik yöntemle Cobas 8000 c 702 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) oto analizöründe ölçüldü. LDL kolesterol ise Friedewald yöntemi ile hesaplandı. Tam kan sayımı parametreleri, Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Japan.) hematoloji analizöründe ölçüldü.

3.2.3. Toplam Oksidan ve Antioksidan Kapasite Ölçümü

Serum TOS düzeyi ticari kit ile (Rel Assay Diagnostics, Türkiye, REF No: RL0024, LOT No: ST18094O) kolorimetrik yöntemle ölçüldü. %CV:10. Linearitesi: 0-33,5 $\mu\text{mol/L}$. Serum TAS düzeyleri ticari kit ile (Rel Assay Diagnostics, Türkiye, REF No: RL0017, LOT No: ST18083A) kolorimetrik yöntemle ölçüldü. % CV:10. Linearitesi: 0-2,75 mmol/L .

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama \pm standart sapma olarak, normal

dağılım sergilemeyenler ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Gilbert olan ve olmayan gruplar arasında farklılık gösteren risk faktörlerin tespitinde bağımsız örneklemelerde T testi (normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerde) ve Mann Whitney U testi (normal dağılmayan sayısal değişkenlerde) kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. TAS ve TOS düzeyleri ile demografik ve laboratuvar bulgular arasındaki ilişki pearson ve spearman korelasyon analizi ile incelendi. Gilbert varlığını öngörmeye etkili bağımsız öngördürücülerin tespitinde stepwise multivariable lojistik regresyon analizi kullanıldı. Lojistik regresyon modelinde bağımsız risk faktörü olarak saptanan değişkenlerin tanısal değerlendirmesi ROC curve analizi ile incelendi. Kestirim değeri Youden index ile hesaplanmıştır. TAS düzeyleri öngören olası risk faktörlerinin tespiti Robust regresyon analizi ile yapıldı.

İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma popülasyonu Gilbert olan 41 (%48.8) hasta ve Gilbert olmayan 43 (%51.2) hasta olmak üzere 84 hastadan oluştu. Tüm popülasyonunda 37 kadın (%44) ve 47 erkek (%56) mevcuttu. Tüm popülasyonun ortalama yaşı 32.8 ± 10.3 yıldır. Gilbert olan hastalarda olmayanlara kıyasla erkek cinsiyet oranı yüksek saptandı (%70.7 karşı %41.9; $p=0.009$). Gilbert olan ve olmayan hastalarda ortalama yaş anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). Çalışma popülasyonunun demografik bulguları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışma Popülasyonunun Demografik Bulguları

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=84	Gilbert Sendromu		p
		Var n=41	Yok n=43	
Cinsiyet				
Kadın	37(44.0)	12(29.3)	25(58.1)	0.009*
Erkek	47(56.0)	29(70.7)	18(41.9)	
Yaş	32.8 ± 10.3	31.6 ± 11.9	33.9 ± 8.5	0.308

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

* $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Çalışma popülasyonunun laboratuvar bulguları Tablo 2’de gösterildi.

Gilbert olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama hemoglobin (15.0 ± 1.6 karşı 14.1 ± 1.9 ; $p=0.017$) ve ortalama albumin (4.8 ± 0.3 karşı 4.6 ± 0.3 ; $p=0.007$) değerleri yüksek saptandı (Tablo 2).

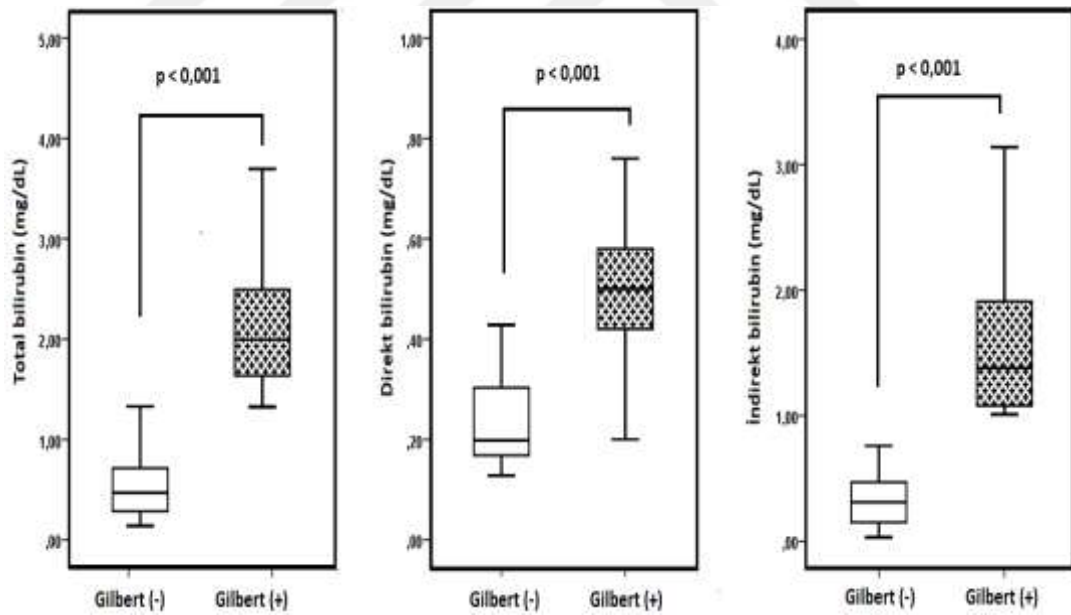
Gilbert olan ve olmayan hastalarda ortalama beyaz küre sayısı (WBC), ortanca nötrofil sayısı, ortanca monosit sayısı, ortalama platelet sayısı, ortalama MCV düzeyi anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo 2).

Lipid düzeyleri açısından Gilbert olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama total kolesterol (159.7 ± 38.2 karşı 178.3 ± 34.1 ; $p=0.049$) ve ortalama trigliserid (96 karşı 119; $p=0.021$) düşük saptandı, ortalama HDL ve ortalama LDL düzeyleri gruplar arası anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 2).

Gilbert olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama ALT, ortalama AST, ortalama GGT ve ortalama ALP düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$), ortalama LDH düzeyi ise Gilbert olan hastalarda düşük saptandı (174.6 ± 33.1 karşı 187.6 ± 26 ; $p=0.048$) (Tablo 2).

Gilbert olan ve olmayan hastalarda ortalama Sedimantasyon, ortalama CRP ve ortalama ürik asit düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 2).

Gilbert olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama total bilirubin (2.0 karşı 0.5; $p<0.001$), ortalama direkt bilirubin (0.5 vs 0.2; $p<0.001$) ve ortalama indirekt bilirubin (1.4 karşı 0.3; $p<0.001$) yüksek saptandı (Tablo 2) (Şekil 1).



Şekil 3. Gilbert Sendromu Olan ve Olmayan Hastalarda Bilirubin Fraksiyonu Dağılımları

Gilbert olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalama TAS (1.7 ± 0.1 karşı 1.5 ± 0.2 ; $p=0.002$) yüksek saptandı, ortalama TOS ve ortalama OSİ oranı gruplar arası anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 2).

Gilbert olan ve olmayan hastalarda ortalama sol ventrikül hacmi ve ortalama SVKİ düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma Popülasyonunun Laboratuvar Bulguları

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=84	Gilbert Sendromu		p
		Var n=41	Yok n=43	
Hemoglobin	14.5±1.80	15.0±1.6	14.1±1.9	0.017*
Albumin	4.7±0.40	4.8±0.3	4.6±0.3	0.007*
WBC	7.4±1.80	7.4±1.8	7.3±1.8	0.775
Nötrofil	4.0 (1.7-8.6)	4.1 (2.4-8.5)	4.0 (1.7-8.6)	0.690
Monosit	0.5 (0.1-1.8)	0.5 (0.1-1.8)	0.6 (0.2-0.9)	0.556
Trombosit	262.0±58.20	258.8±59.4	265.0±57.6	0.627
MCV	85.5±5.70	84.5±5.5	86.4±5.7	0.115
Total kolesterol	169.3±37.10	159.7±38.2	178.3±34.1	0.049*
Trigliserid	102.5 (35-518)	96 (35-384)	119 (56-518)	0.021*
HDL	51.2±12.50	51.4±11.9	51±13.3	0.901
LDL	91.7±30.90	85.7±32.1	97.4±28.8	0.082
ALT	17 (6-89)	16 (7-53)	18 (6-89)	0.468
AST	16 (9-46)	16 (9-46)	17 (11-42)	0.634
GGT	16 (6-169)	15 (6-169)	16 (6-47)	0.545
LDH	181.3±30.20	174.6±33.1	187.6±26	0.048*
ALP	65.7±24.60	68.6±29.2	63±19.3	0.297
Sedimantasyon	3.5 (2-37)	2 (2-37)	5 (2-33)	0.112
CRP	1 (0.3-22)	1 (0.3-22)	1 (0.3-9)	0.569
Ürik asit	4.7±1.20	4.7±1.1	4.7±1.3	0.953
Total bilirubin	1.2 (0.1-6.1)	2.0 (1.3-6.1)	0.5 (0.1-1.3)	<0.001*
Direkt bilirubin	0.3 (0.1-3.5)	0.5 (0.2-3.5)	0.2 (0.1-0.4)	<0.001*
İndirekt bilirubin	0.9 (0.1-3.1)	1.4 (1.0-3.1)	0.3 (0.1-1.0)	<0.001*
TAS	1.6±0.20	1.7±0.1	1.5±0.2	0.002*
TOS	5.1±1.70	5.0±1.7	5.2±1.7	0.717
OSİ	3.2±1.10	3.1±1.0	3.4±1.1	0.169
SolV Kütlesi	125.0±36.10	126.2±35.8	123.7±36.7	0.751
SVKİ	66.7±16.20	67.1±16.2	66.4±16.4	0.839

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

* $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Tablo 3'te cinsiyetlere göre GS varlığı ile ortalama SVKİ düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Kadınlarda Gilbert olan ve olmayan hastalarda ortalama SVKİ düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). Erkeklerde Gilbert olan ve olmayan hastalarda ortalama SVKİ düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Cinsiyetlere Göre GS Varlığı ile Ortalama SVKİ Düzeyleri Arasındaki İlişki

Cinsiyet	Gilbert	n	SVKİ	p
Kadın	Yok	25	60,1±12,4	0,838
	Var	12	59,1±17,7	
Erkek	Yok	18	75,1±17,4	0,328
	Var	29	70,4±14,5	

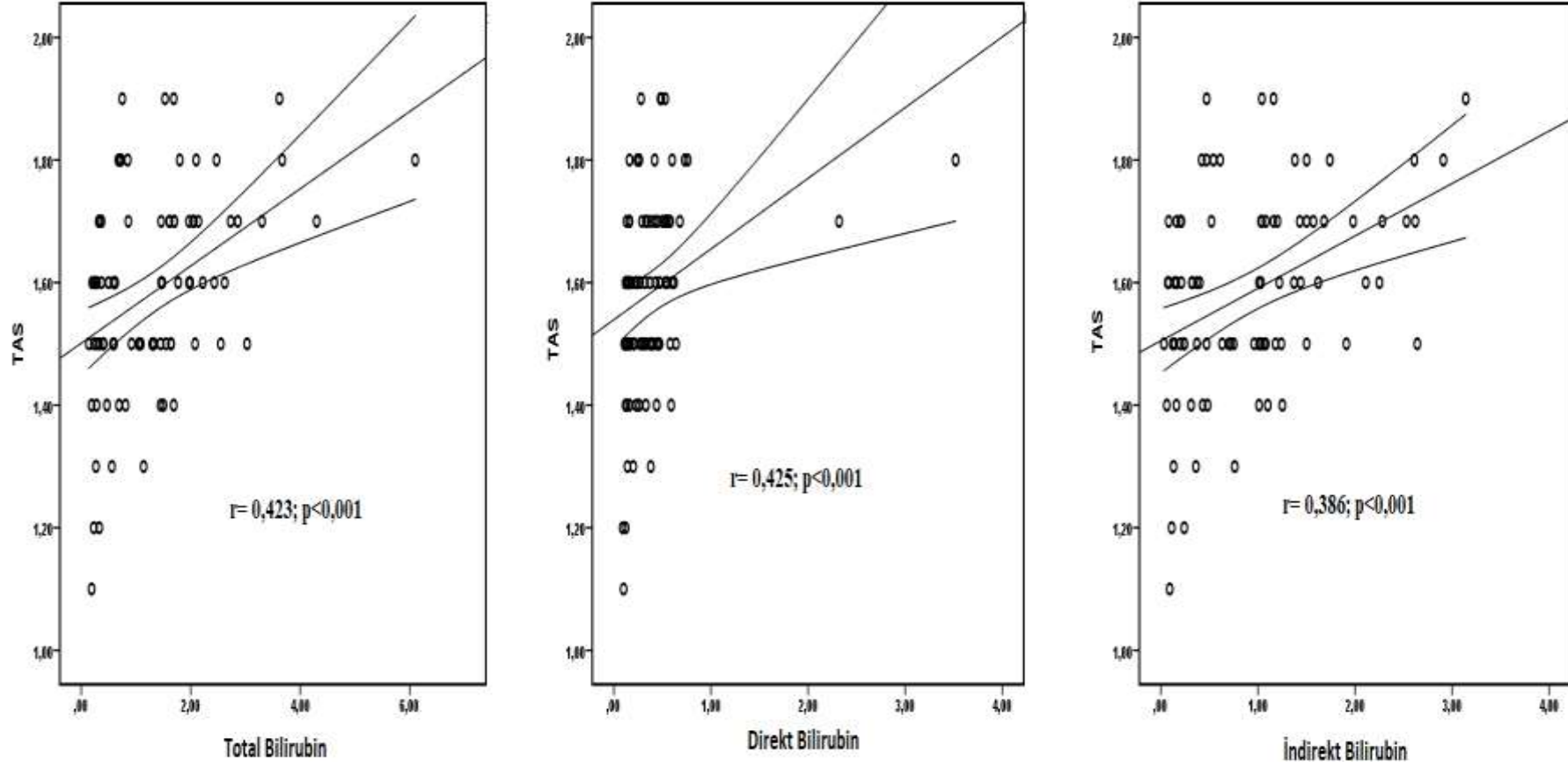
Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Tablo 4'de çalışma popülasyonunun laboratuvar değerleri ile TAS ve TOS düzeyleri arasındaki korelasyon gösterilmiştir. Tüm popülasyonda TAS düzeyleri ile hemoglobin ($r= 0.348$; $p=0.001$), albumin ($r= 0.437$; $p<0.001$), ALP ($r= 0.274$; $p=0.012$), ürik asit ($r= 0.393$; $p<0.001$), total bilirubin ($r= 0.423$; $p<0.001$) (Şekil 4), direkt bilirubin ($r= 0.425$; $p<0.001$) (Şekil 4), indirekt bilirubin ($r= 0.386$; $p<0.001$) (Şekil 4) ve SV kütlesi ($r= 0.233$; $p=0.033$) düzeyleri pozitif korelasyon gösterdi, HDL ($r= -0.216$; $p=0.049$) ve Sedimentasyon ($r= -0.228$; $p=0.037$) düzeyleri negatif korelasyon gösterdi (Tablo 4).

Tüm popülasyonda TOS düzeyleri ile yaş düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı ($r= -0.220$; $p=0.045$), laboratuvar düzeyleri ile TOS düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

Gilbert olan hastalarda TAS düzeyleri ile albumin ($r= 0.319$; $p=0.042$), trigliserid ($r= 0.392$; $p=0.011$), total bilirubin ($r= 0.420$; $p=0.006$), direkt bilirubin ($r= 0.361$; $p=0.020$), indirekt bilirubin ($r= 0.338$; $p=0.0311$) düzeyleri pozitif korelasyon gösterdi, diğer laboratuvar bulguları ile TAS düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

Gilbert olan hastalarda TOS düzeyleri ile yaş ve laboratuvar düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4).



Şekil 4. TAS Düzeyleri ile Bilirubin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Saçılım Grafiği ile Gösterimi

Tablo 4. TAS ve TOS Düzeyleri ile İlişkili Bulgular

Değişkenler	Tüm Popülasyon				Gilbert (+)			
	TAS		TOS		TAS		TOS	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0.074	0.502	-0.220	0.045*	0.054	0.739	-0.199	0.211
Hemoglobin	0.348	0.001*	0.200	0.068	0.113	0.480	0.080	0.619
Albumin	0.437	<0.001*	0.093	0.398	0.319	0.042*	0.005	0.977
WBC	0.078	0.478	-0.043	0.700	-0.019	0.908	0.076	0.637
Nötrofil	0.137	0.215	-0.052	0.639	0.041	0.800	-0.005	0.976
Monosit	-0.084	0.446	-0.032	0.773	-0.209	0.190	0.143	0.374
Trombosit	-0.126	0.252	-0.047	0.670	-0.089	0.580	0.003	0.983
MCV	-0.127	0.251	-0.008	0.945	0.043	0.788	-0.090	0.576
Total kolesterol	-0.076	0.493	-0.116	0.295	0.036	0.824	-0.138	0.389
Trigliserid	0.201	0.067	0.023	0.832	0.392	0.011*	0.221	0.164
HDL	-0,216	0,049*	-0,049	0,659	-0,027	0,868	-0,111	0,489
LDL	-0.112	0.311	-0.073	0.508	-0.120	0.455	-0.162	0.312
ALT	0.101	0.359	0.055	0.619	0.028	0.863	-0.048	0.765
AST	0.141	0.202	0.066	0.550	0.203	0.204	-0.074	0.646
GGT	0.179	0.104	0.049	0.659	0.202	0.205	0.069	0.668
LDH	0.005	0.967	-0.004	0.973	0.040	0.804	-0.090	0.575
ALP	0.274	0.012*	0.082	0.456	0.116	0.468	0.190	0.233
Sedimantasyon	-0.228	0.037*	-0.127	0.249	-0.021	0.897	0.007	0.966
CRP	0.080	0.469	0.052	0.637	0.058	0.718	0.153	0.339
Ürik asit	0.393	<0.001*	0.047	0.669	0.145	0.365	0.057	0.723
Total bilirubin	0.423	<0.001*	-0.020	0.857	0.420	0.006*	0.099	0.538
Direkt bilirubin	0.425	<0.001*	0.047	0.673	0.361	0.020*	0.191	0.232
İndirekt bilirubin	0.386	<0.001*	-0.046	0.679	0.338	0.031*	0.035	0.827
TAS	-	-	0.116	0.294	-	-	0.138	0.388
TOS	0.116	0.294	-	-	0.138	0.388	-	-
SoIV Kitlesi	0.233	0.033*	-0.004	0.971	-0.040	0.803	-0.166	0.301
SVKİ	0.166	0.131	-0.033	0.762	-0.040	0.805	-0.197	0.216

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Bilirubin düzeyleri ile subklinik aterosklerozun göstergesi olan SVK ve SVKİ arasında ilişki saptanmadı. (Tablo 5).

Tablo 5. SVK ve SVKİ ile İlişkili Bulgular

Değişkenler	SVKİ		SVK	
	r	p	r	p
Total Bilirubin	0.125	0.257	0.082	0.461
Direkt Bilirubin	0.142	0.198	0.144	0.193
İndirekt Bilirubin	0.114	0.301	0.063	0.572

Gilbert Hastalığını Öngören Olası Risk Faktörleri

Gilbert hastalığı ile ilişkili bulunan olası risk faktörleri; erkek cinsiyet, hemoglobin, albumin, total kolesterol, trigliserid, LDH, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin ve TAS olarak saptandı (Tablo 1, Tablo 2). Olası risk faktörlerinin dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon modelinde; direkt bilirubin (OR= 8.68; $p<0.001$) ve TAS (OR=1.58; $p=0.004$) düzeyleri Gilbert varlığını öngördüğü saptandı. Buna göre; direkt bilirubin düzeylerinde 1 mg/dL artış Gilbert riskini 8.68 kat arttırdığı saptandı. TAS düzeylerindeki 1 birimlik artış ise Gilbert riskini 1.58 kat arttırdığı saptandı (Tablo 5).

Tablo 6. GS Varlığını Öngören Olası Risk Faktörleri

Değişkenler	OR	%95 Güven aralığı		p
		alt sınır	üst sınır	
Direkt bilirubin	8.68	3,38	22,30	<0,001*
TAS	1.58	1,16	2,16	0,004*

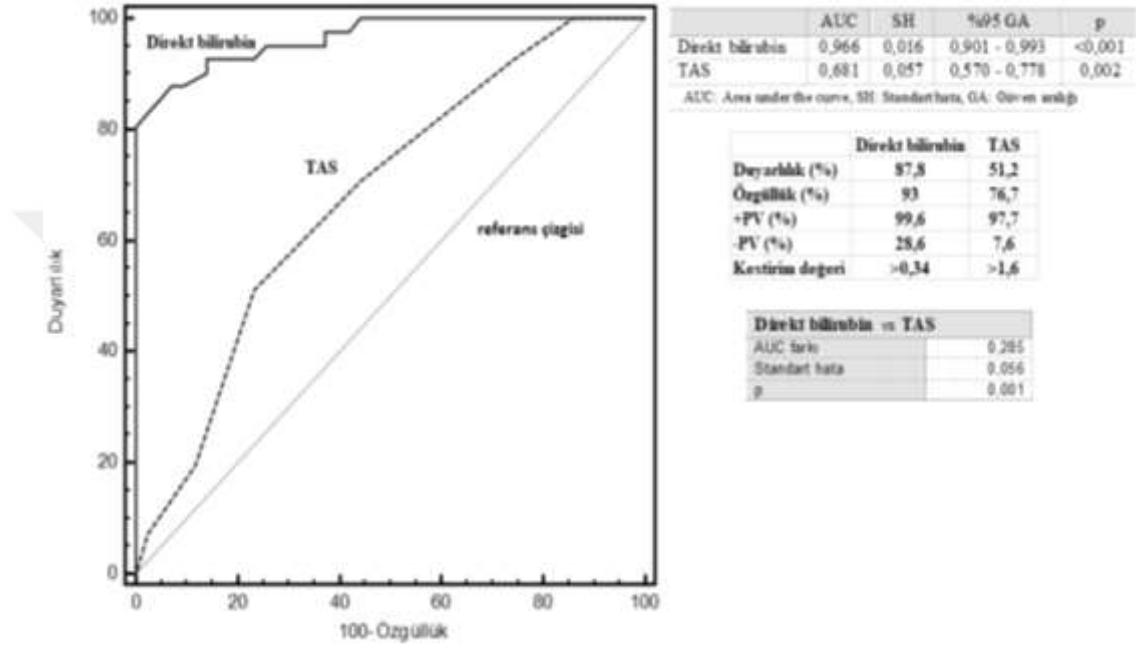
Nagelkerke $R^2=0.650$; $p<0.001$ *

OR: Odds ratio

Çok değişkenli lojistik regresyon modeline; cinsiyet, hemoglobin, albumin, total kolesterol, trigliserid, LDH, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin ve TAS risk faktörleri dahil edildi.

* $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık

Gilbert varlığını öngörmeye direkt bilirubin risk faktörüne ait kestirim değeri %87.8 duyarlılık ve %93 özgüllük ile >0.34 mg/dL olarak saptandı, TAS risk faktörüne ait kestirim değeri %51.2 duyarlılık ve %76.7 özgüllük ile >1.6 olarak saptandı. Gilbert varlığını öngörmeye direkt bilirubin düzeylerinin tanısal performansı TAS düzeylerine kıyasla yüksek saptandı (Şekil 5).



Şekil 5. Gilbert Varlığı Öngören Risk Faktörlerinin Tanısal Performans Değerlendirmesi

TAS Düzeylerini Öngören Olası Risk Faktörleri

TAS düzeyleri ile hemogloblin, albumin, ALP, ürik asit, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, SV kitlesi, HDL ve Sedim düzeyleri ve Gilbert hastalığı ile ilişki saptandı (Tablo 2, Tablo 4). İlişki saptanan risk faktörlerinin dahil edildiği çok değişkenli robust regresyon modelinde Direkt bilirubin ($\beta \pm SE = 0.13 \pm 0.03$; $p < 0.001$), ürik asit ($\beta \pm SE = 0.04 \pm 0.01$; $p = 0.001$) ve albumin ($\beta \pm SE = 0.17 \pm 0.04$; $p < 0.001$) risk faktörleri TAS düzeylerini etkileyen bağımsız prediktörler olarak saptandı (Tablo 6). Buna göre direkt bilirubin düzeylerinde 1 mg/dL artışın TAS düzeylerini 0.13 kat arttırdığı, ürik asit düzeylerindeki 1 birimlik artışın TAS düzeylerini 0.04 kat arttırdığı ve albumin düzeylerindeki 1 birimlik artışın TAS düzeylerini 0.17 kat arttırdığı saptandı.

Tablo 7. TAS Düzeylerini Öngören Olası Risk Faktörleri

Değişkenler	$\beta \pm SE$	%95 Güven aralığı		p
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Direkt bilirubin	0.13±0.03	0.06	0.20	<0.001*
Ürik asit	0.04±0.01	0.02	0.07	0.001*
Albumin	0.17±0.04	0.09	0.25	<0.001*

$R^2=0.397$; $p<0.001$ *

OR: Odds ratio

Çok değişkenli robust regresyon modeline; hemoglobin, albumin, ALP, ürik asit, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, SV kitlesi, HDL ve Sedim düzeyleri ve Gilbert hastalığı risk faktörleri dahil edildi.

* $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık

5. TARTIŞMA

Gilbert Sendromu (GS), orta düzeyli indirekt hiperbilirubinemi, normal karaciğer fonksiyon testleri, normal hepatik histoloji ile seyreden bir sendromdur. Serum bilirubin düzeyleri genellikle <3 mg/dL olsa da, yüksek ve düşük değerlerin de görüldüğü vakalar mevcuttur. Bu sendrom, toplumun %3-10'unda görülmektedir. Sendromda erkek baskınlığı görülse de ($>7:1$), erkeklerdeki ortalama bilirubin düzeylerinin kadınlara göre yüksek olması, bu baskınlığa yönelik soru işaretlerini de beraberinde getirmektedir [1].

Yapılan çalışmalarda, ani kardiyak ölüm nedeniyle kaybedilen erkeklerin yarısı, kadınların yaklaşık üçte ikisinin bilinen herhangi bir kardiyak öyküsünün olmaması, subklinik aterosklerozun tanınmasının ne kadar önemli olduğunu bize bir kez daha göstermektedir. "Cardiovascular Health Study" çalışmasında, 5000 65 yaş ve üstü kişi değerlendirilmiş ve bu çalışmaya katılan erkek bireylerin %38'i, kadın bireylerin ise %36'sının subklinik aterosklerozu olduğu gösterilmiştir. Tüm arteriyel yatakta saptanan endotel disfonksiyonu ve karotis intima'nın media tabaka kalınlığındaki artış, subklinik aterosklerozu düşündüren patolojik değişiklikler olarak bilinmektedir [37].

Subklinik ateroskleroz hem invaziv hem de non-invaziv yöntemlerle saptanmaktadır. İnvaziv yöntemler arasında, koroner anjiyografi bulunurken, non-invaziv yöntemler arasında B-mode ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi bulunmaktadır [38].

Oksidatif stres; serbest oksijen radikalleri ile antioksidan sistem arasındaki dengenin, serbest oksijen radikali yönüne kayması sonucunda ortaya çıkar. [39]. ROT (Reaktif oksijen türleri) oksitleyici ajan oldukları için doku hasarının primer sorumlusu kabul edilmektedir. ROT, aterosklerozun temelinde olan vasküler inflamasyonun çeşitli sinyal yollarında mediatör olarak da işlev görmektedir. Ratlar başta olmak üzere, çeşitli hayvan modellerinde, ROT ile ateroskleroz/kardiyovasküler risk arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. ROT, canlı dokuda tolere edilemeyecek kadar çok reaktif bir molekül olup, oksijenli solunum yapan tüm canlılarda ROT birikimini engellemeye yönelik çok sayıda hem enzimatik

hem de non-enzimatik savunma sistemleri geliştirilmiştir. Oksidan stres oluşumunda; ateroskleroz, kalp yetmezliği, hipertansiyon ve iskemi/reperfüzyon gibi çok sayıda kardiyovasküler hastalıkta ROT'un etkin rol aldığı gösterilmiştir[44].

Antioksidanlar ve oksidan maddelerin çeşitli vücut sıvılarındaki konsantrasyonları, farklı yöntemlerle ayrı ayrı ölçülse de, zaman alıcı ve iş gücü isteyen tekniklerin kullanılması pratik değildir. Additif etki gösteren antioksidan konsantrasyonlarını ölçmek için, total antioksidan kapasitesi kullanılır. Additif etki gösteren oksidan madde konsantrasyonlarını da ölçmek için toplam oksidan kapasite ölçümü, etkin, maliyeti uygun ve kolay bir yöntemdir [7, 8, 82-85]. Erel ve ark. geliştirdiği yöntem TAS ve TOS ölçümünü kolaylaştırmıştır [7].

Yapılan birçok çalışmada, antioksidan enzim aktivitesi ile yaş arasında ilişki gösterilmiştir[86]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda oksidan aktivite ile de yaş arasında negatif korelasyon gösterilmiştir. Özbay ve ark. ile İnal ve ark. yaptıkları çalışmalar bu hipoteze örnek verilebilir [87, 88]. Bizim çalışmamızda da çalışma popülasyonunda yaş ile TOS arasında negatif bir korelasyon saptanırken (p:0.045), Gilbert hastalarında yaş ile TOS arasında herhangi bir ilişkiye rastlanılmamıştır. Buna zıt olarak, Yedekçi ve ark. yaptıkları çalışmada, TOS ile yaş arasında herhangi bir ilişki gösterilmemiştir [89]. İtalya'da yapılan başka bir çalışmada ise, serum TAS düzeyleri ile yaş arasında herhangi bir ilişkinin saptanmadığı bildirilmiştir [90]. Bizim çalışmamızda da, hem Gilbert grubu hem de çalışma popülasyon grubunda TAS ile yaş arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (p>0.05).

Kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, maligniteler, romatoid artrit, kronik böbrek yetmezliği, edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS), Parkinson hastalığı, Amniyotrofik Lateral Skleroz (ALS) ve karaciğer hastalıklarında TAS/TOS dengesinin bozulduğu durumlar arasında sayılmaktadır [70]. Obezite, sigara içimi, egzersiz [91, 92] gibi parametreler ile de TAS/TOS dengesi çalışılmıştır.

Oksidatif stresin ateroskleroz patogenezinde de etkili olduğu bildirilmiştir. LDL-kolesterolün, serbest radikaller tarafından oksidasyonunun, aterosklerotik plakların rüptürü, progresyon ve oluşumunda etkin bir rol oynadığı gösterilmiştir [93]. Çok sayıda güncel kanıt; okside-LDL'nin, aterogenezin, endotel hasarı,

adhezyon moleküllerinin ekspresyonu, lökositlerin göçü gibi aşamalarında kritik görev aldığını vurgulamaktadır [94]. Çalışmamızda ise, hem çalışma grubunda hem de Gilbert grubunda LDL düzeyleri ile TOS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ($p>0.05$).

Vitek ve ark. yaptıkları çalışmada [95], Gilbert sendromlu hastalar, iskemik kalp hastalığı yönünden değerlendirilmiş; Gilbert sendromlu bireylerin hem TAS hem serum bilirubin değerlerini, iskemik kalp hastalığı ve kontrol grubundaki bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptamışlardır ($p<0.05$). Yine aynı çalışmada, Gilbert sendromlu bireylerin LDL kolesterol değerlerinin, hem kontrol hem de iskemik kalp hastalığı grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığı, HDL kolesterol değerlerinin iskemik kalp hastalığı ve kontrol grubundaki bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır ($p>0.05$; $p<0.05$, sırasıyla). Bizim çalışmamızdaki bulgularımız, lipid profili açısından yukarıda bahsedilen çalışma ile çelişmektedir. Çalışmamızda, Gilbert sendromlu hastaların LDL düzeyleri ile HDL düzeylerinin, GS olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur (GS olan ve olmayan hastalar için; Ortalama LDL: $(85,7\pm32,1, 97,4\pm28,8; p: 0.082)$ Ortalama HDL: $(51,4\pm11,9, 51\pm13,3; p:0,901)$). Vitek ve ark, insan plazmasında okside lipidlerin büyük bir kısmının HDL ile ilişkili olduğunu [96] ve GS hastalarda artan bilirubin düzeylerinin, HDL apoproteinlerini ve lipidlerini oksidasyondan koruyarak; bir HDL reseptörü olan SRBI tarafından düzenlenen katabolizma yolağını da inhibe ettiğini vurgulamıştır[97]

Maruashi ve ark. yaptıkları çalışmada ise, kontrol grubuna göre Gilbert sendromlu hastalarda, oksidatif stres belirteçlerinin anlamlı düzeyde düşük olduğunu vurgulamışlardır [98]. Ancak bu çalışmada, oksidatif stres belirteci olarak malondialdehit ve idrarda 8-hidroksi-2-deoksiguanozin atılımı kullanılmış olup, bakılan parametreler açısından bizim çalışmamızdan farklılık göstermektedir.

Oksidatif hasar ile hiperbilirubinemi arasındaki ilişki; yenidoğan çalışmalarında da iyi irdelenmiş bir konudur. Dennery ve ark yaptıkları çalışmada, yenidoğan hiperbilirubinemisi olan çocuklarda oksidatif hasarın daha az sıklıkta görüldüğünü vurgulamıştır [99]. Benaron ve ark. [100] yaptıkları başka bir çalışmada

ise, neonatal komplikasyonların hiperbilirubinemik infantlarda daha nadir olarak görüldüğünü göstermişlerdir. Aycicek ve ark. yaptığı çalışmada da benzer etki vurgulanmıştır [101].

Pürin metabolizması ana yolağının son ürünü olan ürik asit, yapısında bulundurduğu metal-şelatör içeriği ile doğal antioksidan olup, nitrojen radikalleri ve süperoksit ile reaksiyon vermektedir [102]. Literatürde, Gilbert sendromundaki hastalarda, ürik asit düzeyi ile TAS veya TOS düzeyi arasındaki ilişkiyi irdeleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Cüre ve ark. yaptıkları çalışmada, Gilbert sendromlu hastalarda ürik asit düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir [103]. Bizim çalışmamıza benzer olarak, Yeşilova ve ark. yaptıkları çalışmada, Gilbert sendromlu ve kontrol grubu bireyler arasında ürik asit düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır [104].

Sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ), sublinik aterosklerozun tanınmasında kullanılan non-invaziv bir tekniktir. SVKİ ile bilirubin düzeylerini irdeleyen literatürde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Zhou ve ark [105] yaptığı çalışmada, bilirubin düzeyleri ile sol ventrikül hipertrofisini gösteren parametreler ile esansiyel hipertansiyon tanılı hastalar incelenmiş ve bilirubin düzeyleri ile SVKİ arasında negatif bir korelasyon bulunduğunu göstermiştir. Ndisang ve ark. yaptığı hayvan çalışmasında da, ratlarda da SVKİ ile bilirubin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır [106]. Ayaz ve ark. yaptıkları çalışmada ise SVKİ ile bilirubin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır [107]. Bizim çalışmamızda ise SVKİ ile bilirubin düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Çalışma örneklemimizin literatürde bildirilen çalışmalara göre daha az olması ($n:84$; $n_{Zhou}:344$, $n_{Ayaz}:114$) çalışmalar arası farklılığın nedeni olabilir. 2018 yılında Inoue ve ark. tarafından yayınlanan kohort çalışmasında da, bizim çalışmamızla benzer olarak SVKİ ile bilirubin düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır [108].

Çalışmamızda; Gilbert hastalarının ortalama TAS düzeylerini, kontrol grubu hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Çalışma popülasyonunda; TAS düzeyleri ile hemoglobin, albumin ALP, ürik asit, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin ve SV kitlesi düzeyleri pozitif korelasyon gösterdi, HDL ve Sedimantasyon düzeyleri ise negatif korelasyon göstermiştir.

Gilbert olan hastalarda TAS düzeyleri ile albümin, trigliserid, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin düzeyleri pozitif korelasyon göstermiştir.

Bilirubin düzeyleri ile SVK ve SVKİ arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Yapılan regresyon analizinde, albümin ve ürik asit düzeyleri ile birlikte, direkt bilirubin düzeyinin TAS düzeyinin artmasında bağımsız risk faktörleri oldukları saptanmıştır.

Çalışmamızda TAS düzeylerini öngören olası risk faktörleri; direkt bilirubin, ürik asit ve albümin olarak saptanmıştır. Gilbert sendromlu hastalarda TAS düzeyini öngören risk faktörlerini irdeleyen çalışmamız, literatür için öncü görev üstlenmiştir. Her ne kadar literatürde Sistemik lupus eritomatozis [109] ve gestasyonel diyabetes mellitus [110] gibi klinik durumlarda bu tip risk faktörlerini inceleyen çalışmalar yapılmış olsa da, gilbert sendromunu araştıran yayınlar arasında bizim çalışmamız bir ilk olma özelliğini taşımaktadır.

Çalışmamızda, hiperbilirubinemi ile giden klinik sendromlardan birisi olan, Gilbert sendromu hastalarında total oksidan ve antioksidan status düzeyleri çalışılmış ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bizim bilgimiz dahilinde, literatürde bu çalışma bir ilktir. Bu da çalışmamızın literatüre kattığı en önemli faydalardan birisidir. Bununla birlikte, subklinik aterosklerozun tanısında kullanılan noninvaziv yöntemlerden birisi olan SVKİ ile de Gilbert sendromlu hastalar değerlendirilerek, hiperbilirubinemi-ateroskleroza yatkınlık ilişkisinin de değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma örnekleminin az olması, çalışmamızın sınırlayıcı faktörlerinden birisidir. Çalışma grubunun yaş aralığının da popülasyonun tüm yaş gruplarını kapsamaması, çalışmamızın sınırlayıcı faktörlerinden birisidir.

6. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında, kontrol grubuna göre, Gilbert hastalarının trigliserid ve total kolesterol düzeylerinin ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür. Yine Gilbert hastalarında, kontrol grubuna göre; indirekt, direkt ve total bilirubin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Bilirubin düzeyleri ile subklinik aterosklerozun bir göstergesi olan SVK ve SVKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

TAS düzeylerini öngören olası risk faktörleri; direkt bilirubin, ürik asit ve albümin iken, direkt bilirubin ve TAS Gilbert sendromu varlığını öngören olası risk faktörleri olarak saptanmıştır.

TAS düzeyleri ile hemoglobin, albümin, ALP, ürik asit, total, direkt, indirekt bilirubin arasında pozitif ve HDL ile negatif korelasyon bulunmuşken, tüm popülasyonda TOS ile yaş arasında negatif korelasyon mevcuttur.

Bu sonuçlar ışığında, Gilbert sendromu olan ve olmayan hastalar arasında subklinik aterosklerozun göstergelerinden birisi olan SVKİ ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadığını ve hastalarda, artan bilirubin düzeyi ile ilişkili olarak TAS düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması çalışmamızın öne çıkan sonuçlarını oluşturmaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. Bosma, P.J., et al., *The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome*. N Engl J Med, 1995. **333**(18): p. 1171-5.
2. Akboga, M.K., et al., *Association of serum total bilirubin level with severity of coronary atherosclerosis is linked to systemic inflammation*. Atherosclerosis, 2015. **240**(1): p. 110-4.
3. Vitek, L., *Bilirubin and atherosclerotic diseases*. Physiol Res, 2017. **66**(Supplementum 1): p. S11-S20.
4. Baranano, D.E., et al., *Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(25): p. 16093-8.
5. Sedlak, T.W. and S.H. Snyder, *Bilirubin benefits: cellular protection by a biliverdin reductase antioxidant cycle*. Pediatrics, 2004. **113**(6): p. 1776-82.
6. Sedlak, T.W. and S.H. Snyder, *Cycling the wagons for biliverdin reductase*. J Biol Chem, 2009. **284**(46): p. 1e11; author reply 1e12.
7. Erel, O., *A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status*. Clin Biochem, 2005. **38**(12): p. 1103-11.
8. Erel, O., *A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions*. Clin Biochem, 2004. **37**(2): p. 112-9.
9. Cappellini, M.D., *Hemoglobin, Iron, Bilirubin*, in *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, N. Rifai, Editor. 2018.
10. Ostrow, J.D., J.H. Jandl, and R. Schmid, *The formation of bilirubin from hemoglobin in vivo*. J Clin Invest, 1962. **41**: p. 1628-37.

11. Brodersen, R., *Physical chemistry of bilirubin: binding to macromolecules and membranes*, in *Bilirubin chemistry*, B.S. Heirwegh KPM, Editor. 1982. p. 75-123.
12. Wolkoff, A.W., et al., *Hepatic accumulation and intracellular binding of conjugated bilirubin*. *J Clin Invest*, 1978. **61**(1): p. 142-9.
13. Rowland, A., J.O. Miners, and P.I. Mackenzie, *The UDP-glucuronosyltransferases: their role in drug metabolism and detoxification*. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013. **45**(6): p. 1121-32.
14. Erlinger, S., I.M. Arias, and D. Dhumeaux, *Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences*. *Gastroenterology*, 2014. **146**(7): p. 1625-38.
15. Wolkoff, A.W., *The Hyperbilirubinemias*, in *Harrison Principles of Internal Medicine*, K. D, Editor. 2015.
16. Crigler, J.F., Jr. and V.A. Najjar, *Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus*. *Pediatrics*, 1952. **10**(2): p. 169-80.
17. Canu, G., et al., *Gilbert and Crigler Najjar syndromes: an update of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) gene mutation database*. *Blood Cells Mol Dis*, 2013. **50**(4): p. 273-80.
18. Arias, I.M., *Chronic unconjugated hyperbilirubinemia without overt signs of hemolysis in adolescents and adults*. *J Clin Invest*, 1962. **41**: p. 2233-45.
19. Beutler, E., T. Gelbart, and A. Demina, *Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism?* *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. **95**(14): p. 8170-4.
20. Koiwai, O., et al., *Gilbert's syndrome is caused by a heterozygous missense mutation in the gene for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase*. *Hum Mol Genet*, 1995. **4**(7): p. 1183-6.

21. Vitek, L., *The role of bilirubin in diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases*. Front Pharmacol, 2012. **3**: p. 55.
22. Lin, J.P., et al., *Association between the UGT1A1*28 allele, bilirubin levels, and coronary heart disease in the Framingham Heart Study*. Circulation, 2006. **114**(14): p. 1476-81.
23. Lin, L.Y., et al., *Serum bilirubin is inversely associated with insulin resistance and metabolic syndrome among children and adolescents*. Atherosclerosis, 2009. **203**(2): p. 563-8.
24. Choi, S.H., K.E. Yun, and H.J. Choi, *Relationships between serum total bilirubin levels and metabolic syndrome in Korean adults*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013. **23**(1): p. 31-7.
25. Mallika, V., B. Goswami, and M. Rajappa, *Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective*. Angiology, 2007. **58**(5): p. 513-22.
26. Libby, P., *Inflammation in atherosclerosis*. Nature, 2002. **420**(6917): p. 868-74.
27. Myers, R.H., et al., *Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study*. Am Heart J, 1990. **120**(4): p. 963-9.
28. Onat, A., G. Hergenc, and G. Can, *[Prospective validation in identical Turkish cohort of two metabolic syndrome definitions for predicting cardiometabolic risk and selection of most appropriate definition]*. Anadolu Kardiyol Derg, 2007. **7**(1): p. 29-34.
29. Libby, P., *Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art*. Am J Cardiol, 2003. **91**(3A): p. 3A-6A.
30. Glagov, S., et al., *Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries*. N Engl J Med, 1987. **316**(22): p. 1371-5.

31. Glass, C.K. and J.L. Witztum, *Atherosclerosis. the road ahead*. Cell, 2001. **104**(4): p. 503-16.
32. Libby, P., P.M. Ridker, and G.K. Hansson, *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis*. Nature, 2011. **473**(7347): p. 317-25.
33. Tabas, I., K.J. Williams, and J. Boren, *Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications*. Circulation, 2007. **116**(16): p. 1832-44.
34. Frostegard, J., *Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease*. BMC Med, 2013. **11**: p. 117.
35. Gonzalez, M.A. and A.P. Selwyn, *Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease*. Am J Med, 2003. **115 Suppl 8A**: p. 99S-106S.
36. Davignon, J. and P. Ganz, *Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis*. Circulation, 2004. **109**(23 Suppl 1): p. III27-32.
37. Kuller, L., et al., *Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study*. Am J Epidemiol, 1994. **139**(12): p. 1164-79.
38. Mamudu, H.M., et al., *Subclinical Atherosclerosis and Relationship With Risk Factors of Coronary Artery Disease in a Rural Population*. Am J Med Sci, 2015. **350**(4): p. 257-62.
39. Baser, H., et al., *Assesment of oxidative status and its association with thyroid autoantibodies in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis*. Endocrine, 2015. **48**(3): p. 916-23.
40. Villanueva, I., C. Alva-Sanchez, and J. Pacheco-Rosado, *The role of thyroid hormones as inductors of oxidative stress and neurodegeneration*. Oxid Med Cell Longev, 2013. **2013**: p. 218145.

41. Linnane, A.W., et al., *Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to ageing and degenerative diseases*. Lancet, 1989. **1**(8639): p. 642-5.
42. Diplock, A.T., *Antioxidants and disease prevention*. Mol Aspects Med, 1994. **15**(4): p. 293-376.
43. Lenaz, G., et al., *Role of mitochondria in oxidative stress and aging*. Ann N Y Acad Sci, 2002. **959**: p. 199-213.
44. Csanyi, G. and F.J. Miller, Jr., *Oxidative stress in cardiovascular disease*. Int J Mol Sci, 2014. **15**(4): p. 6002-8.
45. Valko, M., et al., *Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease*. Int J Biochem Cell Biol, 2007. **39**(1): p. 44-84.
46. Pham-Huy, L.A., H. He, and C. Pham-Huy, *Free radicals, antioxidants in disease and health*. Int J Biomed Sci, 2008. **4**(2): p. 89-96.
47. Halliwell, B., *Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans*. Free Radic Res, 1996. **25**(1): p. 57-74.
48. Halliwell, B., *Tell me about free radicals, doctor: a review*. J R Soc Med, 1989. **82**(12): p. 747-52.
49. Pryor, W.A., et al., *Free radical biology and medicine: it's a gas, man!* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2006. **291**(3): p. R491-511.
50. Southorn, P.A. and G. Powis, *Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions*. Mayo Clin Proc, 1988. **63**(4): p. 381-9.
51. Ghafourifar, P. and E. Cadenas, *Mitochondrial nitric oxide synthase*. Trends Pharmacol Sci, 2005. **26**(4): p. 190-5.
52. Chiueh, C.C., *Neuroprotective properties of nitric oxide*. Ann N Y Acad Sci, 1999. **890**: p. 301-11.

53. McCord, J.M. and I. Fridovich, *The reduction of cytochrome c by milk xanthine oxidase*. J Biol Chem, 1968. **243**(21): p. 5753-60.
54. Morehouse, L.A., C.E. Thomas, and S.D. Aust, *Superoxide generation by NADPH-cytochrome P-450 reductase: the effect of iron chelators and the role of superoxide in microsomal lipid peroxidation*. Arch Biochem Biophys, 1984. **232**(1): p. 366-77.
55. Kadiiska, M.B., et al., *Biomarkers of oxidative stress study III. Effects of the nonsteroidal anti-inflammatory agents indomethacin and meclofenamic acid on measurements of oxidative products of lipids in CCl4 poisoning*. Free Radic Biol Med, 2005. **38**(6): p. 711-8.
56. Halliwell, B., *Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?* Lancet, 1994. **344**(8924): p. 721-4.
57. Gutteridge, J.M., *Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage*. Clin Chem, 1995. **41**(12 Pt 2): p. 1819-28.
58. Halliwell, B. and J.M. Gutteridge, *Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview*. Methods Enzymol, 1990. **186**: p. 1-85.
59. van der Vliet, A., et al., *Aromatic hydroxylation and nitration of phenylalanine and tyrosine by peroxynitrite. Evidence for hydroxyl radical production from peroxynitrite*. FEBS Lett, 1994. **339**(1-2): p. 89-92.
60. Harrison, J.F., et al., *Oxidative stress-induced apoptosis in neurons correlates with mitochondrial DNA base excision repair pathway imbalance*. Nucleic Acids Res, 2005. **33**(14): p. 4660-71.
61. Thornalley, P., et al., *The autoxidation of glyceraldehyde and other simple monosaccharides under physiological conditions catalysed by buffer ions*. Biochim Biophys Acta, 1984. **797**(2): p. 276-87.

62. Wolff, S.P. and R.T. Dean, *Glucose autoxidation and protein modification. The potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes*. *Biochem J*, 1987. **245**(1): p. 243-50.
63. Halliwell, B., *Free radicals and antioxidants: a personal view*. *Nutr Rev*, 1994. **52**(8 Pt 1): p. 253-65.
64. von Sonntag, C., *The chemistry of free-radical-mediated DNA damage*. *Basic Life Sci*, 1991. **58**: p. 287-317; discussion 317-21.
65. Ahmad, A., et al., *The role of the endogenous antioxidant enzymes and malondialdehyde in essential hypertension*. *J Clin Diagn Res*, 2013. **7**(6): p. 987-90.
66. Iqbal, M., et al., *Antioxidant enzyme activities and mitochondrial fatty acids in pulmonary hypertension syndrome (PHS) in broilers*. *Poult Sci*, 2002. **81**(2): p. 252-60.
67. Droge, W., *Free radicals in the physiological control of cell function*. *Physiol Rev*, 2002. **82**(1): p. 47-95.
68. Young, I.S. and J.V. Woodside, *Antioxidants in health and disease*. *J Clin Pathol*, 2001. **54**(3): p. 176-86.
69. Burton, G.W., *Antioxidant action of carotenoids*. *J Nutr*, 1989. **119**(1): p. 109-11.
70. Di Mascio, P., M.E. Murphy, and H. Sies, *Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols*. *Am J Clin Nutr*, 1991. **53**(1 Suppl): p. 194S-200S.
71. Halliwell, B., *Vitamin C and genomic stability*. *Mutat Res*, 2001. **475**(1-2): p. 29-35.
72. Cheeseman, K.H. and T.F. Slater, *An introduction to free radical biochemistry*. *Br Med Bull*, 1993. **49**(3): p. 481-93.

73. McDonagh, A., *Bilirubin the beneficent*. Pediatrics, 2004. **114**(6): p. 1741-2; author reply 1742-3.
74. Howell, R.R. and J.B. Wyngaarden, *On the mechanism of peroxidation of uric acids by hemoproteins*. J Biol Chem, 1960. **235**: p. 3544-50.
75. Canellakis, E.S., A.L. Tuttle, and P.P. Cohen, *A comparative study of the end-products of uric acid oxidation by peroxidases*. J Biol Chem, 1955. **213**(1): p. 397-404.
76. Miyamoto, T., et al., *Purification of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes*. J Biol Chem, 1976. **251**(9): p. 2629-36.
77. Breitman, T.R., P.B. Maury, and J.N. Toal, *Loss of deoxyribonucleic acid-thymine during thymine starvation of Escherichia coli*. J Bacteriol, 1972. **112**(1): p. 646-8.
78. Khan, S., et al., *Oxygen free radical modified DNA: Implications in the etiopathogenesis of Systemic lupus erythematosus*. Indian J Clin Biochem, 2009. **24**(2): p. 123-30.
79. Simon, M.I. and H. Van Vunakis, *The photodynamic reaction of methylene blue with deoxyribonucleic acid*. J Mol Biol, 1962. **4**: p. 488-99.
80. Punj, A., et al., *Estimation of Antioxidant Levels in Saliva and Serum of Chronic Periodontitis Patients with and without Ischemic Heart Disease*. Int J Dent, 2017. **2017**: p. 1965697.
81. Devereux, R.B., et al., *Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings*. Am J Cardiol, 1986. **57**(6): p. 450-8.
82. Harma, M., M. Harma, and O. Erel, *Measurement of the total antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005. **118**(1): p. 47-51.

83. Sarban, S., et al., *Plasma total antioxidant capacity, lipid peroxidation, and erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis*. Clin Biochem, 2005. **38**(11): p. 981-6.
84. Cemek, M., et al., *Relationship between antioxidant capacity and oxidative stress in children with acute hepatitis A*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(38): p. 6212-5.
85. Choobineh, H., et al., *The Effects of Testosterone on Oxidative Stress Markers in Mice with Spinal Cord Injuries*. Int J Fertil Steril, 2016. **10**(1): p. 87-93.
86. Wei, Y.H., et al., *Oxidative stress in human aging and mitochondrial disease-consequences of defective mitochondrial respiration and impaired antioxidant enzyme system*. Chin J Physiol, 2001. **44**(1): p. 1-11.
87. Ozbay, B. and H. Dulger, *Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in Turkish population: relation to age, gender, exercise, and smoking*. Tohoku J Exp Med, 2002. **197**(2): p. 119-24.
88. Inal, M.E., G. Kanbak, and E. Sunal, *Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging*. Clin Chim Acta, 2001. **305**(1-2): p. 75-80.
89. Aysun, Y., *Manisa ve Yöresindeki Sağlıklı Bireylerde Serum Total Antioksidan Kapasite, Total Oksidan Kapasite ve Süperoksit Dismutaz Referans Aralıklarının Belirlenmesi REFERANS ARALIKLARININ BELİRLENMESİ*, in *Tıbbi Biyokimya*. 2012, Celal Bayar Üniversitesi: Manisa.
90. Gaeta, L.M., et al., *Determination of superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in blood of healthy pediatric subjects*. Clin Chim Acta, 2002. **322**(1-2): p. 117-20.
91. Jain, A., et al., *Antioxidant status and smoking habits: relationship with diet*. Singapore Med J, 2009. **50**(6): p. 624-7.

92. Kaur, I.P., M. Kapila, and R. Agrawal, *Role of novel delivery systems in developing topical antioxidants as therapeutics to combat photoageing*. Ageing Res Rev, 2007. **6**(4): p. 271-88.
93. Stocker, R. and J.F. Keaney, Jr., *Role of oxidative modifications in atherosclerosis*. Physiol Rev, 2004. **84**(4): p. 1381-478.
94. Meisinger, C., et al., *Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population*. Circulation, 2005. **112**(5): p. 651-7.
95. Vitek, L., et al., *Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels*. Atherosclerosis, 2002. **160**(2): p. 449-56.
96. Bowry, V.W., K.K. Stanley, and R. Stocker, *High density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxides in human blood plasma from fasting donors*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992. **89**(21): p. 10316-20.
97. Wang, H., L. Wu, and B.M. Reinhard, *Scavenger receptor mediated endocytosis of silver nanoparticles into J774A.1 macrophages is heterogeneous*. ACS Nano, 2012. **6**(8): p. 7122-32.
98. Maruhashi, T., et al., *Hyperbilirubinemia, augmentation of endothelial function, and decrease in oxidative stress in Gilbert syndrome*. Circulation, 2012. **126**(5): p. 598-603.
99. Dennery, P.A., D.S. Seidman, and D.K. Stevenson, *Neonatal hyperbilirubinemia*. N Engl J Med, 2001. **344**(8): p. 581-90.
100. Benaron, D.A. and F.W. Bowen, *Variation of initial serum bilirubin rise in newborn infants with type of illness*. Lancet, 1991. **338**(8759): p. 78-81.
101. Aycicek, A., O. Erel, and A. Kocyigit, *Decreased total antioxidant capacity and increased oxidative stress in passive smoker infants and their mothers*. Pediatr Int, 2005. **47**(6): p. 635-9.

102. Li, W.C., et al., *Antioxidant status of serum bilirubin, uric acid and albumin in pemphigus vulgaris*. Clin Exp Dermatol, 2018. **43**(2): p. 158-163.
103. MC, C., *Lipid Profili, Serum Ürik Asit, Glukoz ve İnsulin Direnci Üzerine Gilbert's Sendromunun Etkileri*. Cukurova Medical Journal, 2014. **39**(3): p. 443-450.
104. Yesilova, Z., et al., *Decreased oxidation susceptibility of plasma low density lipoproteins in patients with Gilbert's syndrome*. J Gastroenterol Hepatol, 2008. **23**(10): p. 1556-60.
105. Zhou, T., et al., *Relationship between Serum Bilirubin and Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Essential Hypertension*. PLoS One, 2015. **10**(4): p. e0125275.
106. Ndisang, J.F. and A. Jadhav, *Upregulating the heme oxygenase system suppresses left ventricular hypertrophy in adult spontaneously hypertensive rats for 3 months*. J Card Fail, 2009. **15**(7): p. 616-28.
107. Ayaz, T., et al., *Bilirubin Level is Associated with Left Ventricular Hypertrophy Independent of Blood Pressure in Previously Untreated Hypertensive Patients*. Korean Circ J, 2014. **44**(5): p. 336-43.
108. Inoue, T., et al., *Serum Bilirubin Concentration is Associated with Left Ventricular Remodeling in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cohort Study*. Diabetes Ther, 2018. **9**(1): p. 331-338.
109. Sincer, I., et al., *Association between serum total antioxidant status and flow-mediated dilation in patients with systemic lupus erythematosus: an observational study*. Anatol J Cardiol, 2015. **15**(11): p. 913-8.
110. Ozler, S., et al., *The Value of Total antioxidant Status and Serum Tumor Necrosis Factor-alpha Levels at 24-28 Weeks of Gestation in the Prediction of Optimal Treatment Protocol in Gestational Diabetes Mellitus*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2015.

8. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Kararı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli 1. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
SBÜ Ankara Numune SUAM
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : E.Kurul -E-17-1706

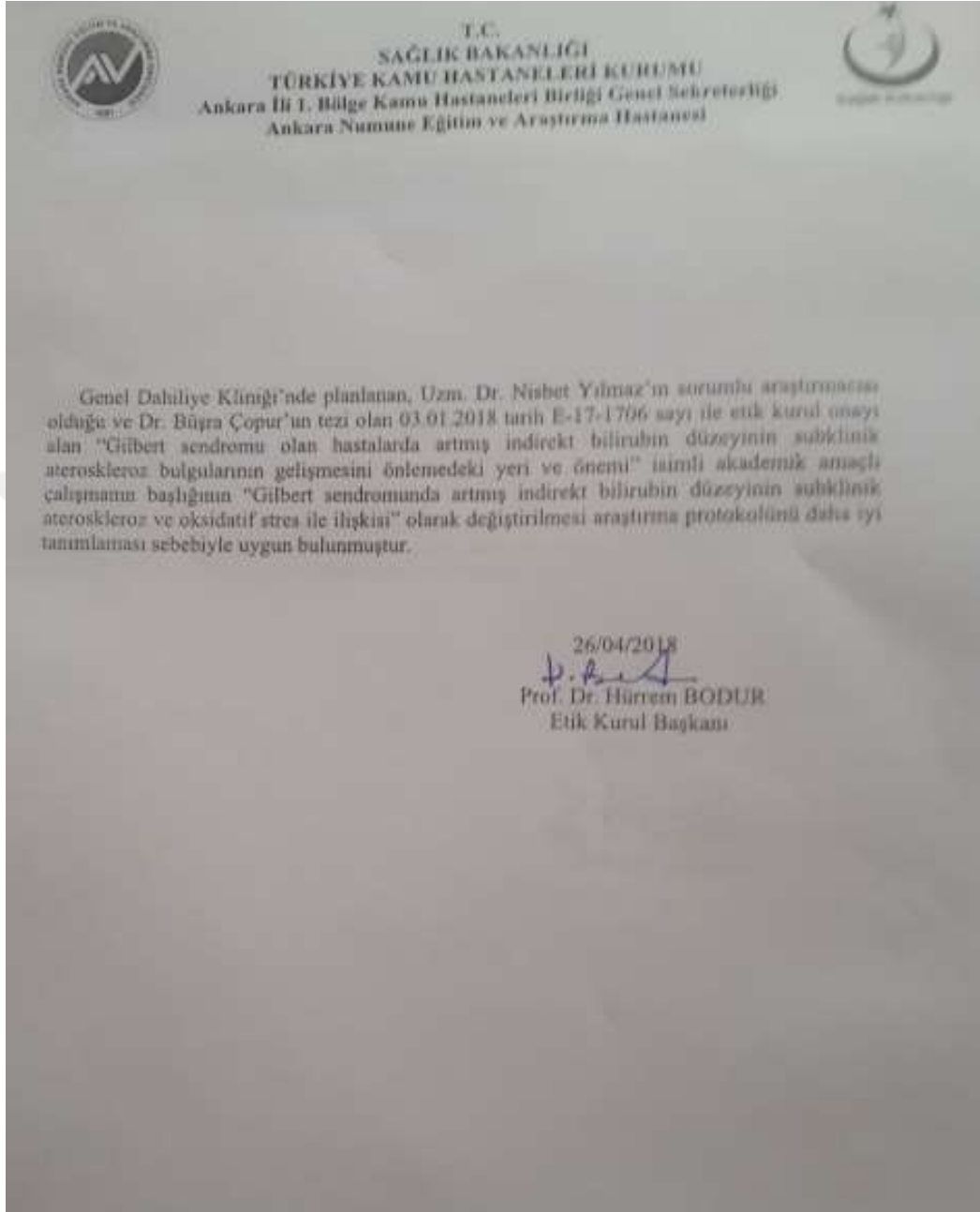
1706-no'lu çalışma

Hastanemiz Genel Dahiliye Kliniği'nden "Gilbert sendromu olan hastalarda artmış indirekt bilirubin düzeyinin subklinik ateroskleroz bulgularının gelişmesini önlemedeki yeri önemi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

03.01.2018


Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

Ek-2: Etik Kurul Kararı



9. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Büşra ÇOPUR
Doğum yeri ve tarihi : Ankara-1990
Uyruğu : T.C
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresi ve telefonu : Gayret Mahallesi, Oruç Reis Sokak, Park Çiftlik
Konutları CK 3 blok No: 10 Yenimahalle/ANKARA-
Tel: 0506 239 11 15
Mail adresi : busra_drepr@hotmail.com
Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

Özel Ankara Aziziye İlköğretim Okulu (1995-1999)
Mehmet Emin Yurdakul İlköğretim Okulu (1999-2003)
Prof. Dr. Şevket Raşit Hatipoğlu Süper Lisesi (2003-2007)
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2013)

III- Ünvanları

Asistan Dr. 2014-

IV- Mesleki Deneyimi

2014-: SBÜ Ankara Numune Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği