



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**THİOL/DİSÜLFİD HOMEOSTAZİ VE HDL DEĞERLERİNİN
KOLELİTİAZİSLİ HASTALARDA VE KONTROL GRUPLARI ARASINDA
KARŞILAŞTIRILMASI VE BU DEĞİŞKENLERİN ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Güniz Yanık Üstüner

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2020

Kemal Arslan ve Defne'ye





T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**THİOL/DİSÜLFİD HOMEOSTAZI VE HDL DEĞERLERİNİN
KOLELİTİAZİSLİ HASTALARDA VE KONTROL GRUPLARI ARASINDA
KARŞILAŞTIRILMASI VE BU DEĞİŞKENLERİN ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Güniz Yanık Üstüner

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Fatma Ebru Akın

Ankara, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYEL VE METOD	29
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA	37
SONUÇLAR	42
KAYNAKLAR.....	43
ÖZGEÇMİŞ.....	51

TEŞEKKÜR

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi adına Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde başladığım uzmanlık eğitimimi, hastanenin kapanması nedeniyle, Ankara Şehir Hastanesinde tamamladım.

Tezimin hazırlanma sürecinde her aşamasında beni destekleyen gastroenteroloji kliniğinden Doç. Dr. Fatma Ebru AKIN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocalarım; eğitim koordinatörümüz ve gastroenteroloji klinik şefi Prof. Dr. Osman Ersoy'a, tıbbi onkoloji klinik şefi Prof. Dr. Bülent YALÇIN'a, endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları klinik şefi Prof. Dr. Bekir ÇAKIR'a, hematoloji klinik şefi Prof. Dr. İmdat DİLEK'e, romatoloji klinik şefi Prof. Dr. Şükran ERTEN'e ve nefroloji klinik şefi Prof. Dr. Mine Şebnem Karakan'a, iç hastalıkları anabilim dalından Dr. Öğr. Gör. Salih BAŞER'e, Uzm. Dr. Emin Gemcioğlu, Uzm. Dr. Bağdagül Yüksel ve Uzm. Dr. Esra Çopuroğlu'na, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı klinik şefi Prof. Dr. Ayşegül Karalezli, Doç. Dr. Hatice KILIÇ ve Uzm. Dr. Ebru Ş.Ş. Parlak'a,

Ayrıca eğitim sürecimde emekleri yadsınamayacak olan Prof. Dr. Didem ÖZDEMİR, Doç. Dr. Cevdet AYDIN, Doç. Dr. Hüsniye Başer, Doç. Dr. Sema AKINCI, Doç. Dr. Öykü T. YÜREKLİ, Doç. Dr. F. Neslihan Ç. SEYREK, Doç. Dr. Bahar G. DEMİRCİ, Uzm. Dr. H. Veli ATALAY, Uzm. Dr. Aydan YÜKSEL ve Dr. Öğr. Üyesi Burçin Halaçlıoğlu'na,

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı iç hastalıkları uzmanı Dr. Büşra Tuğçe AKMAN'a ve bu sürece katkısı olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Berber çalıştığım tüm kıymetli uzmanlarımıza, hemşirelerimiz ve personellerimize,

Zor zamanlarda bir baba gibi desteğini esirgemeyen hayat boyu minnettar kalacağım Prof. Dr. M. Sinan Beksac'a,

Bu eğitim sürecini benim için çok daha kolay hale getiren kıymetli annelerim Şermin YANIK ve Mukaddes ÜSTÜNER'e, babalarım Şener YANIK ve Bekir ÜSTÜNER'e, dedem Kadir YANIK, kardeşlerim K. Çağatay YANIK ve Enes Üstüner'e, ablam Filiz ÜSTÜNER BARAN ve yeğenlerim Sude, Ece ve Melek'e,

Bu zorlu süreçte elimi hiç bırakmayan eşim Op. Dr. M. Akif ÜSTÜNER'e ve aldığım her nefese anlam katan çocuklarım Kemal Arslan ve Defne'ye,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Güniz YANIK ÜSTÜNER

Ankara, 2020

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACAT:	Açıl-Coa koleterol açıltransferaz
AIDS:	Kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu
ALP:	Alkalen Fosfataz
ALT:	Alanin Aminotransferaz
APO:	Apolipoprotein
AST:	Aspartat Aminotransferaz
CAT:	Katalaz
CoA:	Koenzim A
CRP:	C-Reaktif Protein
Cys:	Sistein
DM:	Diabetes Mellitus
DTNB:	5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic) acid
E:	Erkek
ERCP:	Endoskopik retrograd kolanjiografi
ESR:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GGT:	Gama Glutamil Transferaz
GPx:	Glutatyon peroksidaz
HDL:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HMG:	3-hidroksi-3metilglutaryl
HT:	Hipertansiyon
IDL:	Ara Dansiteli Lipoprotein
İMA:	İskemi modifiye albümin
İNDEKS 1:	Disülfid / Total Tiyol
İNDEKS 2:	Disülfid / Native Tiyol
İNDEKS 3:	Native Tiyol /Total Tiyol
İV:	İntravenöz
K:	Kadın

KAH: Koroner Arter Hastalığı
LCAT: Lesitin kolesterol açıl transferaz
LDH: Laktat Dehidrogenaz
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
Lp(a): Lipoprotein a
LPL: Lipoprotein Lipaz
Non-HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein dışındaki
PCAT: Fosfatidilkolin kolesterol açıltransferaz
PTK: Perkutan transhepatik kolanjiografi
REDST: Tiyol/disülfid redox status
ROS: Reaktif oksijen türleri
RSH: Tiyoller
RSSR: Disülfid
SOD: süperoksit dismutaz
SR-B: Scavenger receptörclass B
VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

TABLÖLAR

Tablo-1: Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri ve bu iki grup arasındaki biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubu arasında lipit profillerinin karşılaştırılması

Tablo-3: Hasta ve kontrol grubu arasında tiyol/disülfid dengesini sağlayan parametrelerin karşılaştırılması

Tablo-4: Kontrol grubunda lipit profili ile tiyol/disülfid dengesini sağlayan parametrelerin karşılaştırılması

Tablo-5: Hasta grubunda lipit profili ile tiyol/disülfid dengesini sağlayan parametrelerin karşılaştırılması

ŞEKİLLER

Şekil 1: Safra Kesesi Anatomisi

Şekil 2: Şilomikron Metabolizması

Şekil 3: VLDL Metabolizması

Şekil 4: HDL Metabolizması

Şekil 5: HDL Kolesterol Grafiği (box-plot grafiği)

Şekil 6: Total Tiyol Grafiği

Şekil 7: Nativ Tiyol Grafiği

Şekil 8: Disülfid Grafiği

Şekil 9: Korelasyon Grafiği

ÖZET

Amaç; Prospektif kontrollü olarak yaptığımız bu çalışmada asemptomatik kolelitiazis tespit edilen hastalarda tiyol/disülfid homeostazındaki değişiklikleri ve bu tiyol-disülfid parametreleriyle HDL kolesterol arasındaki olası korelasyonu araştırdık.

Materyal Method: Ankara Şehir Hastanesi gastroenteroloji polikliniğine 15 Eylül-31 Aralık 2019 tarihleri arasında başvurmuş, gönüllü, 18-70 yaş arası asemptomatik kolelitiazis tanısı almış olan 42 hasta ve gönüllü 51 sağlıklı kişi dahil edilmiştir. Hastaların periferik kan örneklerinden üre, kreatinin, ALT, AST, ALP, GGT, LDH, total ve direkt bilirubin, ESH, CRP, albümin, protein, hemogram, trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol, total kolesterol/HDL kolesterol, non-HDL kolesterol, serum toplam tiyol, native tiyol, disülfid, disülfid/total tiyol, disülfid / native tiyol, native tiyol /total tiyol düzeyi bakılmıştır.

Thiol disülfid homeostazı parametreleri Erel ve Neşelioğlu'nun bulduğu yeni yöntemle tespit edilmiştir. Kolelitiazisli hastalarda ve kontrol grubunda tüm parametreler karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Kolelitiazisli hastalarda yaş ortalaması $44,16 \pm 13,35$, kontrol grubunda yaş ortalaması $31,88 \pm 13,27$ olarak hesaplandı. Kolelitiazisli hasta grubunda, katılımcıların cinsiyete göre dağılımı hasta grubunda 26 (%61,9) kadın, 16 (%38) erkek iken, kontrol grubunda 30(%58,8) kadın, 21(%41,1) erkekti. Hasta ve kontrol grubunda lipit profili karşılaştırıldığında; trigliserid, VLDL, total kolesterol/HDL, non-HDL düzeyleri hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunurken($p<0,05$), HDL istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu($p<0,05$). Total kolesterol ve LDL hasta grubunda daha yüksek bulundu ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hasta ve kontrol grubunun tiyol/disülfid dengesini sağlayan parametreleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda native tiyol, total tiyol, albümin değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulundu($p<0,05$); İMA, indeks-1, indeks-2, indeks-3 değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu($p<0,05$). Hasta grubundaki disülfid düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Total kolesterol ile total tiyol($p=0.028$) ve albümin($p=0.033$); trigliserit ile albümin($p=0.027$); LDL ile native tiyol($p=0.032$), total tiyol($p=0.036$), disülfid($p=0.035$), albümin($p=0.025$); VLDL ile albümin($p=0.023$); total kolesterol/HDL ile albümin($p=0.047$); non-HDL ile nativ tiyol($p=0.032$), total tiyol($p=0.032$), disülfid ($p=0.048$) ve albümin($p=0.011$) arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. HDL ile tiyol/disülfid dengesini sağlayan parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada asemptomatik safra taşı olan hastalarda oksidasyon/antioksidasyon dengesinin oksidasyon yönüne kaydığını, non-HDL değerinin arttığını ve tiyol disülfid parametrelerinin non-HDL değerini ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık. Bu durum bize artan non-HDL miktarının oksidatif dengeyi bozarak safra taşı hastalığı patogenezinde etkin olabileceğini düşündürmüştür. Yapılacak çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kolelitiazis, tiyol-disülfid homeostazı, lipit profili, non-HDL, HDL

ABSTRACT

Objective: The present prospective controlled study aims to evaluate the changes in thiol-disulfide homeostasis of asymptomatic patients with cholelithiasis and possible correlation between these thiol-disulfide balance parameters and HDL cholesterol.

Material Method: 42 patients with asymptomatic cholelithiasis and 51 healthy volunteers, who were admitted to Gastroenterology Department of Ankara City Hospital between 15th September 2019 and 31st December 2019, were enrolled in this study the control group. Urea, creatinine, ALT, AST, ALP, GGT, LDH, total and direct bilirubin, ESH. CRP, albumin, protein, hemogram, triglycerides, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, VLDL cholesterol, total cholesterol/HDL cholesterol, non-HDL cholesterol, native thiol, total thiol, disulfide, disulfide/native thiol, disulfide/total thiol, native thiol/total thiol ratios were examined in blood samples.

The parameters of thiol-disulfide homeostasis in serum was examined using a new method that was developed by Erel and Neşelioglu. All of the parameters were compared between patients and control group.

Results: This study was enrolled 42 patients with asymptomatic cholelithiasis (mean age, 44.16 ± 13.35 years; 26 (61.9%) females, 16 (38%) males) and 51 healthy controls (mean age. 31.88 ± 13.27 years; 30 (58.8%) females, 21 (41.1%) males.). Native thiol, total thiol, albumin values were significantly lower ($p < 0.05$); IMA, index-1, index-2, index-3 values were significantly higher ($p < 0.05$) in the patient group compared with controls. The increase in disulfide level of the patient group was not significant.

A positive correlation was observed between total thiol and total cholesterol ($p = 0.028$) and albumin ($p = 0.033$); triglyceride and albumine ($p = 0.027$); LDL and native thiol ($p = 0.032$) and total thiol ($p = 0.036$) and disulfide ($p = 0.035$) and albumin ($p = 0.025$); VLDL and albumin ($p = 0.023$); total cholesterol / HDL and albumin ($p = 0.047$); non-HDL and native thiol ($p = 0.032$) and total thiol ($p = 0.032$) and disulfide ($p = 0.048$) and albumin ($p = 0.011$). No statistically significant

relationship was determined between HDL and the parameters of thiol / disulfide balance.

Conclusion: This study demonstrated that thiol/disulfide homeostasis was shifted to oxidation direction and positively correlated with non-HDL value in patient group with asymptomatic cholelithiasis. Increased amount of non-HDL cholesterol might be effective in pathogenesis of gallstone by disrupting oxidative balance. There is a need for multicenter prospective studies.

Key words: Cholelithiasis, thiol-disulfide homeostasis, lipid profile, non-HDL, HDL



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Safra kesesi taşları genellikle safra kesesinde, daha seyrek olarak intrahepatik safra kanalları, ortak safra kanalı ve bağırsaklarda oluşan anormal taş kütesidir. İnsanlarda safra taşı ilk kez, MÖ 1500 yıllarında bir Mısır rahibesinin mumyasında tanımlanmıştır. İnsanlarda ilk safra taşı 15. yüzyılın sonlarına doğru karın ağrısı nedeniyle vefat eden bir kadın hastanın otopsisı sonrası Floransalı hekim Antonio Benivenius tarafından gözlemlenmiş ve bildirilmiştir. Tarihsel yazılar ve otopsi bulguları Rusya kraliçesi Büyük Catherina'nın ve imparator Büyük İskender'in safra kesesi taşına bağlı acı çektiğini ve ölümlerinin buna ikincil olarak gelişen akut kolesistite bağlı olduğuna işaret etmektedir(1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerin yaklaşık yüzde 6'sı ve kadınların yüzde 9'unda safra taşı mevcuttur(2). Otopsi raporları incelendiğinde safra taşı prevalansının %11'den %36'ya kadar değiştiği bildirilmiştir(3). Ülkemizde safra taşı prevalansının saptanması amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Beyler ve ark.larının Türkiye çapında yaptığı bir prevalans çalışmasında safra taşı sıklığı kadınlarda %7, erkeklerde %3,5 olarak bildirilmiştir(4).

Safra taşları kolesterol, bilirubinat veya palmitat kalsiyum tuzları, protein ve müsin karışımından oluşur. Bileşenlerine göre kolesterol taşları, siyah pigment taşları ve kahverengi pigment taşları olarak sınıflandırılır. Batı ülkelerindeki taşların %80'i kolesterol taşı olmakla birlikte %15-20 kadarı siyah pigment taşlarıdır(5).

Kolesterol karaciğerde sentezlenen ve biliyer sisteme sekrete edilen bir lipittir (6). Safra taşı oluşum sebepleri incelendiğinde hepatik kolesterolün anormal düzenlenmesi, safra kesesi disfonksiyonu, oksidatif stres, prooksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması gibi pek çok metabolizma anormalliği bildirilmiş olmasına rağmen halen safra taşı oluşumunun mekanizması tam olarak ortaya konamamıştır(7, 8).

Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), plazma lipitleridir ve ana işlevleri kolesterolü taşımaktır. LDL, kolesterolü karaciğerden periferik dokulara taşır ve HDL, kolesterolü periferik dokulardan karaciğere taşır(6). Yüksek dansiteli lipoprotein dışı lipoproteinler (Non-HDL),

apolipoprotein (apo) B ile işaretli tüm aterojenik lipoproteinleri göstermektedir. Bu lipoproteinler, lipoprotein(a) (Lp(a)), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), ara yoğunlukta lipoprotein (IDL) ve LDL'dir. Non-HDL kötü kolesterolü göstermede iyi bir belirteçtir. Trigliserid yüksekliği saptanmış diyabet ve/veya aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde non-HDL kolesterol, LDL kolesterole göre daha iyi bir risk belirteçidir(9).

Oksidatif stres hücresel metabolizma esnasında meydana gelen hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve süperoksit radikali gibi reaktif oksijen türlerinin artışı ve bunları detoksifiye eden antioksidanların yetersizliği nedeniyle oksidatif dengenin bozulmasıdır. Serum tiyol grupları plazma antioksidan sisteminde önemli bir üyedir. Tiyol-disülfid dengesindeki bozulmanın çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynadığı öne sürülmektedir(10). Oksidatif stresle ilişkili olduğu düşünülen patolojilerden birisi de safra taşı oluşumudur(8). 2014'ün son yarısından itibaren Erel ve Neşelioğlu'nun bulduğu yeni yöntemle plazma tiyol ve disülfid düzeyleri daha doğru ölçülebilmektedir(10).

Bir teoriye göre HDL yapısında bulunan ve HDL ile LDL'yi oksidasyondan koruyan antioksidan enzim paraoksonaz 1(PON1) düzeyi azaldıkça diğer antioksidan sistem olan tiyol/disülfid mekanizmasının artacağı düşünülmektedir(11, 12).

Çalışmamızın amacı asemptomatik safra taşı bulunan grupta dinamik tiyol disülfid parametrelerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla nasıl değiştiği ve hasta grupta HDL kolesterol ile tiyol disülfid parametreleri arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 SAFRA YOLLARI ANATOMİSİ

2.1.1 Safra Kesesi

Safra kesesi karaciğerin sağ ve sol lobunun birleştiği yerde, fossa vesicae fella içinde yerleşmiş, safra depolayan, 7-10 cm uzunluğunda şekli armuta benzeyen bir organdır. Lümeni yaklaşık olarak 30-50 ml sıvı depolayabilmektedir. Safra kesesi bazen tamamen peritonla kaplı olabilmekle birlikte çoğunlukla alt yüzeyi peritonla kaplıdır ve karaciğere areolar dokular, lenfatikler ve küçük venler aracılığıyla bağlıdır.

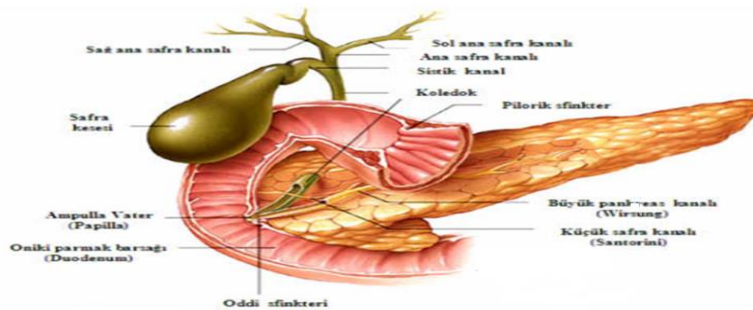
Safra kesesi fundus, korpus, infundibulum ve kollum olmak üzere dört anatomik bölüme ayrılmaktadır (Şekil 1).

Fundus: Karaciğerin alt kenarındadır ve tamamen peritonla kaplanmıştır. Dokuzuncu kıkırdak kaburga seviyesinde, rektusun lateral kenarı hizasında karın ön duvarına temas eder.

Korpus: Arkaya, yukarıya ve içe doğru eğilim göstermektedir. Bu bölge elastik dokulardan oluşmaktadır. Komşuluğunda duodenum, pilor ve transvers kolon bulunmaktadır. Ekstrahepatik olarak peritonla kaplıdır.

İfundibulum: Gövde ve boyun arasındadır. Boynun konkavitesi dilatasyon şeklinde görülür ve buna ' infundibulum ' veya ' Hartmann poşu ' adı verilmiştir.

Kollum: Genelde S şeklinde olan ve sistik kanalla birleşen son kısımdır(13, 14).



Şekil 1: Safra Kesesi Anatomisi(15)

2.1.2 Hepatik kanallar

İntrahepatik segmenter safra kanalları birleşip lobar kanalları, bunlar da kendi aralarında birleşip sağ ve sol hepatik kanalları meydana getirirler ve bu şekilde ekstrahepatik safra sistemi başlar. Sağ ve sol hepatik kanallar porta hepatisin dışında birleşip ortak hepatik kanal halini alır. Ortak hepatik kanal bu birleşmeden itibaren başlayıp 3- 4 cm. devam ettikten sonra sistik kanalla ile birleşir ve koledoku oluşturur(13).

2.1.3 Sistik kanal

Safra kesesi, yaklaşık 3 mm. genişliğinde ve 2-4 cm uzunluğundaki sistik kanal aracılığıyla ekstrahepatik kanallara açılmaktadır. Sistik kanal aşağı arkaya, kese boyununun medialine uzanıp ortak hepatik kanalla birleşerek koledoku oluşturur(13).

2.1.4 Koledok

Sistik kanal, ortak hepatik kanala açılıp koledoku oluşturur. Ortalama 8,5 cm. uzunluğundadır ve dış çap 4-10mm arasında değişmektedir. Koledok supraduodenal, retroduodenal, infraduodenal ve intraduodenal olmak üzere 4 bölümde incelenir(13, 14).

2.2 KOLESTEROL VE SAFRA BİYOKİMYASI

Kolesterol oldukça hidrofobik yapılı bir bileşiktir. A halkasında 3.karbonda bulunan bir hidroksil grubuna bir yağ asiti bağlanır ve kolesterol ester oluşur.

Kolesterol hemen hemen tüm dokularda sentezlenmekle beraber karaciğer, bağırsak, adrenal korteks ve üreme dokularında ağırlıklı olarak sentezlenir. Kolesterol sitoplazmada sentezlenir ve hız kısıtlayıcı basamak sitoplazmik hidroksimetilglutaril CoA (HMG CoA) redüktazın HMG CoA'dan mevalonik asit üretimi yaptığı basamaktır.

Kolesterol safra tuzlarına dönüştürülerek ya da safra içerisine salgılanarak vücuttan atılır. Bağırsaktaki bakteriler kolesterolü koprostanol ve kolestanola indirgeyebilirler, kolesterolle birlikte bu bileşikler nötral dışkı sterollerinin önemli kısmını oluşturur.

Safra tuzları ve fosfatidikolin oransal açıdan safranın en önemli organik bileşikleridir. Safra tuzları karaciğer tarafından sentezlenen konjuge safra asitleridir. Primer safra asitleri olan kolik veya kenodeoksikolik asit amfipatik ve emülsiyeye edici özellikte olan ajanlardır. Safra asit sentezinde hız kısıtlayıcı basamak kolesterol -7-alfa-hidroksilaz tarafından katalizlenir. Kolesterol -7-alfa-hidroksilaz kolesterol tarafından aktive edilir ve safra asitleri tarafından inhibe edilir. Karaciğeri terk etmeden önce safra asitleri glisin ve taurinle konjuge edilir. Glikolik asit veya taurokolik asit ve glikokenodeoksikolik veya taurokenodeoksikolik asit üretilir. Safra tuzları, safra asitlerinden daha amfipatik olduklarından deterjan etkileri daha fazladır. Bağırsaktaki bakteriler safra tuzlarından glisin ve taurini koparabilirler, steroid çekirdeğinden bir hidroksil grubu kopararak sekonder safra asitlerinin -deoksikolik asit ve litokolik asit oluşumunu sağlayabilirler. Safra bağırsağa salgılanır ve safra asitleri ile safra tuzlarının yüzde 95'i etkin biçimde geri emilir. Enterohepatik dolaşım adını alan sistemle bağırsak mukoza hücrelerinden aktif olarak portal kana ve buradan da albüminle karaciğere geri taşınırlar. Karaciğerde primer ve sekonder safra asitleri safra tuzlarına dönüştürülür ve safraya salgılanırlar(16).

2.3 SAFRA FİZYOLOJİSİ

Safra devamlı olarak karaciğerden salgılanıp safra kesesinde depolanır ve gerektiğinde duodenuma akar. Günlük salgılanan safra miktarı 700-1200 ml ve safra kesesinin hacmi ancak 30-60 ml kadardır. 12 saatlik safra salgısı safra kesesinde depolanabilmektedir. Safra kesesi mukozasından su, sodyum klorür ve diğer elektrolitlerin çoğu emilip safra tuzları, kolesterol, lesitin ve bilirubini konsantre ederler. Safra salgısı genelde 5 kat konsantre edilmekle birlikte 12-18 kat yoğunlaştırılabilir. Karaciğer içinde bulunan safranin dansitesi 1008-1016, pH değeri 7.1-7.3, safra kesesi içindeki safranin dansitesi 1012-1040, pH değeri 6,9-7,7'dir. Safra kesesinin boşalması için 2 temel koşul gerekir:

1-Safranin koledok kanalından duodenuma akması için Oddi sfinkterinin gevşemesi,

2-Safra kesesinin kasılarak safranin koledok kanalına itilmesi.

Safra kesesi depoladığı konsantre safrayı kolesistokinin adlı hormonun uyarısıyla ile duodenuma boşaltır. Besinlerde yağ yoksa safra kesesi az boşalır, yeterli yağ varsa safra kesesi 1 saat içinde tamamen boşalır(17).

2.4 SAFRA TAŞI PATOFİZYOLOJİSİ

Mevcut safra tuzları ve fosfotidilkolin tarafından çözülebilecek miktardan fazla kolesterolün safraya girmesi durumunda kolesterol safra kesesi taşı hastalığı (kolelitiazis) oluşabilir.

Safra taşları kolesterol, bilirubin ve veya palmitat kalsiyum tuzları, protein ve müsin karışımından oluşur. Bileşenlerine göre kolesterol taşları, siyah pigment taşları ve kahverengi pigment taşları olarak sınıflandırılır. Batı ülkelerindeki taşların %80'i kolesterol olmakla birlikte %15-20 kadarı siyah pigment taşlarıdır(5).

2.4.1 Kolesterol safra taşları

Safra kesesi içinde oluşup çoğunluğunu kolesterol oluşturur ve az miktarda kalsiyum palmitat ve bilirubin ile karışık bir bileşimde bulunur. Üç tiptedirler:

Saf kolesterol taşları genellikle safra kesesi içinde tek bir taş olarak görülür.

Kombinasyon taşları da genellikle tek ve safra kesesi içindedir. Santral kısım sadece kolesterolden oluşur.

Mikst taşlar kolesterol, safra pigmenti ve kalsiyumdan oluşur. Renk, büyüklük ve sayıları değişmektedir ve klinik olarak en çok karşılaşılan gruptur.

Kolesterol safra taşı oluşumuna sebep olan üç mekanizma önemlidir: Safra kesesi hipomotilitesi, safradaki kolesterolün süpersaturasyonu ve kolesterol kristallerindeki nükleasyonun artışı(18).

Safranın kolesterol saturasyon oranından kolesterol, safra asitleri ve fosfolipidler sorumludur. Kolesterol supersaturasyonu kolesterol taşları oluşumu için temel mekanizmadır. Bu durum kolesterol biyosentezindeki artıştan kaynaklanır. Obez kişilerde 3-hidroksi-3metilglutaryl (HMG) koenzim A (CoA) redüktaz aktivitesindeki artış aşırı kolesterol sentezine neden olur. Azalmış açıl-CoA kolesterol açıltransferaz (ACAT) aktivitesi, kolesterol esterleşmesini inhibe eder ve safraya serbest

kolesterolün salgılanmasını artırır. Normal kilolu kişilerde, artan kolesterol sekresyonu, kolesterolün safra asitlerine dönüşümündeki defekt nedeniyle olabilir. Bu duruma yol açan safra asidi biyosentezinde ve kolesterol eliminasyonunda sınırlandırıcı enzim olan kolesterol 7 alfa-hidroksilazın aktivite düşüklüğüdür. Diğer bir sebep ise, safra asitlerinin enterohepatik dolaşımında bir kesintiye uğraması sonucu safra süpersaturasyonunda artış meydana gelmesidir(18, 19).

Kolesterol kristallerinin nükleasyonunun aşırı derecede artması patogeneizde yer alan bir diğer mekanizmadır. Müsin ve benzerleri, taş oluşturmak amacıyla kolesterol kristal agregatlarını birarada tutmak için matriks molekülleri gibi davranırlar. Nükleasyon için zamana ihtiyaç vardır. Kristallerin mikrolitler oluşturup büyümesi ve mikrolitlerin birleşip safra taşı oluşumu için belli bir süre gerekir. Safra kesesi stazı bu duruma katkıda bulunur. Bir gecelik açlık sırasında, safra kesesi boşalmaz böylece saatlerce depolanma olur.

Dördüncü faktör olarak intestinal hipomotilite deoksikolik asit miktarında artışa yol açması nedeniyle safra taşı oluşumuna neden olur (18).

2.4.2 Pigment taşları

Siyah pigment taşları ve kahverengi pigment taşları olarak ikiye ayrılır. Siyah pigment taşları hemolizden kaynaklanır ve öncelikle kalsiyum bilirubinattan oluşur. Kahverengi pigment taşları bakteriyel bir enfeksiyon ya da safra sisteminin parazitik istilasıyla ilgilidir. Kolesistektomi sonrası de novo ortak safra kanalı taşları olarak da ortaya çıkabilirler(20).

2.5 SAFRA TAŞI EPİDEMİYOLOJİSİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerin yaklaşık yüzde 6'sı ve kadınların yüzde 9'unda safra taşı mevcuttur(2). Çocuklarda hemolitik durumlar dışında seyrek görülür. Prevalans her iki cinsiyette yaşla beraber artar ve kadınlarda 50 erkeklerde 60 yaşından sonra plato yapar(2, 21).

Otopsi raporları incelendiğinde safra taşı prevalansının %11'den %36'ya kadar değiştiği bildirilmiştir(3). Kuzey Amerika'da, Yerli Amerikalıların kolelitiazis ve safra kesesi hastalığı yaygınlığı yüksektir. Örnek olarak, 596 Pima Kızılderilisini içeren bir çalışmada 290 (yüzde 49) safra taşı hastalığı tespit edilmiştir. Safra taşı hastalığı

kadınlarda daha sık olduğu gözlemlenmiş ve %73 oranında 25-34 yaş arası kadınlarda en yüksek prevalansı gösterdiği saptanmıştır(22).

Ülkemizde safra taşı prevalansının saptanması amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ege Bölgesi'nde yapılan bir çalışmada safra taşı prevalansı %7,79 olarak bildirilmiştir(23). Tokat ilinde erişkin kişilerle yapılmış bir çalışmada safra taşı sıklığı %7,5 olarak saptanmıştır(24). Beyler ve ark.larının Türkiye çapında yaptığı bir prevalans çalışmasında safra taşı sıklığı kadınlarda %7, erkeklerde %3,5 olarak bildirilmiştir(4).

2.6 SAFRA TAŞI OLUŞUMU İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

2.6.1 Yaş ve kadın cinsiyet

Cinsiyetin kadın olması ve ileri yaş safra taşı için risk faktörüdür. Tüm yaş gruplarına bakıldığında safra taşının insidansı kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir(22, 25, 26). Bununla birlikte, kadınlar ve erkekler arasındaki prevalanstaki farklılıklar, gençlerde yaşlı yetişkinlere göre daha fazladır(27, 28) (24,25).

2.6.2 Genetik duyarlılık

Safra kesesi taşlarının gelişiminde aile öyküsünün incelendiği çalışmalarda genetiğin önemli bir rol oynadığı görülmüştür(29) (26). İkiz kardeşlerle yapılan çalışmalarda, safra taşı hastalığı riskinin yaklaşık yüzde 25'inin altta yatan bir genetik yatkınlıkla ilişkili olduğu görülmüştür(30) (27). Genetik riskin çoğunu ABCG8 hepatik kolesterol taşıyıcısının mutasyonları oluşturmaktadır(20) (28).

2.6.3 Gebelik

Gebelik, kolesterol safra kesesi taşlarının gelişimi açısından bir risk faktörüdür. Gebelik sürecinde hem safra bileşiminde kalitatif bir değişiklik meydana gelir hem de safra kesesi boşalma zamanı uzar, her ikisi de taş oluşumunu teşvik eder. Gebelik sıklığı ve sayısı artmış riskle ilişkilidir (20).

2.6.4 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus kolesterol safra taşı görülme riskinde artış ile ilişkilidir. Örnek olarak, bir vaka kontrol çalışması, safra taşı olan ya da kolesistektomi geçirmiş

olan 336 hastayı, 336 kişi içeren kontrol grubuyla ile karşılaştırmış ve safra kesesi hastalığı olan hastalarda diabetes mellitusun daha yaygın olduğu saptanmıştır (yüzde 11,6'ya karşı yüzde 4,8)(31). Başka bir vaka kontrol çalışmasında, diabette safra taşı prevalansının sadece kadınlarda artış gösterdiği saptanmıştır (yüzde 42'ye karşı yüzde 26)(32). Diabetes mellitusun safra taşlarına nasıl yatkınlık oluşturduğu iyi anlaşılamamıştır. İnsülin direnci önemli bir sebep olabilir(33, 34).

2.6.5 Dislipidemi

Non-HDL kolesterol, Apo-B ile işaretli tüm aterojenik lipoproteinleri göstermektedir. Bu lipoproteinler, lipoprotein(a), VLDL, IDL ve LDL'dir. Non-HDL değeri total kolesterolden HDL kolesterolün çıkarılmasıyla hesaplanabilir(9). Non-HDL kolesterol, safra taşı için bir risk faktörü olabilir. Genel popülasyondan rastgele seçilmiş başlangıçta safra taşı olmayan 2848 bireyi içeren bir meta-analizde katılımcılar ortalama 12 yıl takip edilmiş ve safra taşı görülme sıklığı yıl başına yüzde 0,6 olduğu bildirilmiştir. Non-HDL kolesterol, safra taşı riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (düzeltilmiş OR 1.2, %95 CI 1.07-1.32), ancak dahil edilen çalışmalarda önemli istatistiksel heterojenite mevcuttur. Bu metaanalizde HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri safra taşı riski ile ilişkilendirilmemiştir(35).

2.6.6 Obezite

Obezite, kolesterol sentezi ve sekresyonunun artmasına bağlı olarak kolesterol safra taşlarının gelişimi için bir risk faktörü oluşturmaktadır(36-39). Risk, özellikle morbid obezitesi olan kadınlarda yüksektir ve genç yaş gruplarında üç kat risk artışı bildirilmiştir(27, 38, 40-43). Obezite, ayrıca semptomatik safra taşı riskindeki artışla da ilişkilidir(40, 44).

2.6.7 Hızlı Kilo Kaybı

Çok düşük kalorili diyetlere (günde 800 kcal'den az diyetler) bağlı hızlı kilo kaybı veya gastrik bypass safra taşı oluşumunu hızlandırmaktadır(45-47). Safra taşlarının büyük çoğunluğunun asemptomatik seyrettiği genel popülasyonun aksine, kilo kaybı ile ilişkili safra taşı olan kişilerin semptomatik olma olasılığı daha yüksektir(40).

2.6.8 İlaçlar

Birkaç ilaç safra taşı oluşumunu teşvik edebilir.

2.6.8.1 Fibratlar

Safra litojenisitesindeki artış safra taşı riskindeki artış ile ilişkilendirilmiştir. Fibratlar kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan kolesterol 7-alfa-hidroksilazı inhibe eder ve safra asidi sekresyonunu azaltır; bunun sonucunda kolesterolle aşırı doymuş safra ve taş çökmesine neden olur(48).

2.6.8.2 Seftriakson

Seftriakson safra çamuruna neden olabilir. Yüksek dozlarda uzun süreli kullanımda (üç hafta) kolelitiazis bildirilmiştir. Safra yoluyla atılım seftriakson eliminasyonunun yüzde 40'ını oluşturur ve safrada ilaç konsantrasyonları serumun 200 katına ulaşabilir. Aşırı doymuş olduğunda, seftriakson kalsiyum ile kompleks yapar ve safrada çöker. Bu süreç muhtemelen enteral olarak beslenmeyen ve safra stazı olan yoğun bakım ünitesi hastalarında potansiyel bir durumdur(49, 50).

2.6.8.3 Somatostatin analogları

Akromegali tedavisinde uzun süre somatostatin analoglarının kullanılması safra kesesi taşı ile ilişkilendirilmiştir(51-53).

2.6.8.4 Hormon replasmanı

Östrojen tedavisi safra taşı ve safra kesesi hastalığı açısından risklidir. Östrojen tedavisi ve safra taşı ilişkisi hem kadın hem erkeklerde bildirilmiştir(54, 55).

2.6.8.5 Oral kontraseptif

Oral kontraseptiflerin safra taşı oluşumu üzerindeki etkisi geçici bir durumdur. 40 yaşından genç olan ve yüksek doz östrojen (> 50 mcg) preparatları alan kadınlar en yüksek ek risk taşıyan gruptur(56-58). Bir vaka kontrol çalışmasında oral kontraseptif kullanımının safra taşı oluşumu üzerine olan etkisinin 10 yıl sonra kaybolan bir etki olduğu bildirilmiştir(58).

2.6.9 Safra Kesesi Stazı ile İlişkili Durumlar

Uzun süreli açlık, parenteral beslenme ve omurilik yaralanması safra stazı ile ilişkilidir(59-61). Uzun süreli total parenteral nutrisyon safra taşı ve safra çamuru

oluşumuna yol açabilen bir durumdur(60). Enterik stimülasyon eksikliğinin bu duruma yol açtığı düşünülmektedir. Omurilik yaralanması sonucu olarak anormal safra kesesi motilitesinin staza, azalmış barsak geçişinin anormal enterohepatik sirkülasyona ve metabolik değişikliklerin anormal biliyer lipid sekresyonuna neden olarak taş oluşumuna yol açtığı düşünülür(61).

2.6.10 Ağırlıklı olarak pigment taşları için ek risk faktörleri

2.6.10.1 Siroz

Pigment safra taşı için siroz bir risk faktörüdür. Sirozlu hastaların sadece küçük bir bölümünde kolesterol taşları mevcuttur. Bu hastalarda safra taşı oluşumu riskinin artışı, safra tuzları ve konjuge olmayan bilirubinin karaciğer sentezinde ve taşınmasında azalma, yüksek östrojen seviyeleri ve yemek sonrası safra kesesi kasılmasının bozulması gibi faktörlerden kaynaklanabilir(62-64).

2.6.10.2 Crohn hastalığı

Crohn hastalığı olan hastalarda safra taşı prevalansı artmaktadır(65-68). Popülasyon temelli bir çalışmada Crohn hastalığı olan hastaların yüzde 26'sında safra taşı saptanmıştır ki bu oran genel popülasyonun yaklaşık iki katıdır(67). Bir çalışmada ileektomili sıçanlarda safra bilirubin sekresyonu arttığı, bu durumun muhtemelen artan kolonik safra tuzuna bağlı olduğu bildirilmiştir. Bunun sebebi olarak bu durum sonucunda unkonjuge bilirubinin çözünürlüğündeki artışa bağlı kalsiyumla kompleksinin önlendiği ve enterohepatik döngüye emiliminin desteklendiği düşünülmüştür(65).

2.6.10.3 Hiperbilirubinemi

Serum bilirubin düzeylerindeki yükselme safra taşı gelişme riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(69). Hemolitik anemilerle ilişkili bozukluklar (örn., Kalıtsal sferositoz, orak hücre hastalığı, talasemi ve eritrosit enzim eksiklikleri), bilirubinin safraya akışının artmasının sonucunda safra taşı riskinin artmasıyla ilişkilidir. Bilirubin konjuge enzimi UGT1A1'i kodlayan gendeki genetik varyasyona bağlı

olarak bilirubinin hepatik konjügasyonu azalır ve bu azalma pigment safra taşı risk artışı ilişkilendirilmiştir(70).

2.7 SAFRA KESESİ TAŞI OLUŞUMUNDAN KORUYUCU FAKTÖRLER

2.7.1 Askorbik Asit

C vitamini takviyesi safra taşı üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir. Kobaylarda yapılan bir çalışmada askorbik asidin, kolesterol katabolizması ve kolesterolün safra asitlerine dönüşümü üzerindeki etkileri nedeniyle safra taşı oluşumu açısından koruyucu olabileceği bildirilmiştir(71).

2.7.2 Diyet Faktörleri

Tek ve çoklu doymamış yağlar kolesterol safra taşı oluşumunu engeller ve safra taşı hastalığı riskini azaltabilir(72).

Günlük fındık tüketimi, safra taşı hastalığı riskini azalttığı bildirilmiştir(73).

Kahve tüketimi safra taşı gelişme riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir(74, 75). Fayda mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Bitkisel protein tüketiminin safra kesesi hastalığı riskinde bir azalma ile ilişkili olabileceğine dair sınırlı sayıda kanıt vardır, ancak mevcut çalışmalar çelişkilidir(76-78).

2.7.3 Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite, safra taşı oluşumu ve semptomatik kolelitiazis riskinde azalma ile ilişkilidir. Sekiz yıl süreli prospektif bir kohort çalışmasında 45000 erkek izlenmiş 828 kişide semptomatik safra taşı gelişmiş ve bu semptomatik olguların %34'ünün fiziksel aktivite ile önlenebileceği bildirilmiştir(79).

2.7.4 Statinler

Statinlerin safra taşı riskini azaltma üzerindeki etkisi tam olarak açıklanamamıştır, ancak statin kullanımı safra taşı hastalığı riskini azaltabilir(80, 81). Uzun süreli statin kullanımının kolesistektomi sonrası safra taşı gelişme riskini azalttığı bildirilmiştir(80).

2.8 SAFRA TAŞI GELİŞİMİNİN ÖNLENMESİ

2.8.1 Diyet ve yaşam tarzı önlemleri

Safra taşı riskini azaltmaya yönelik diyet ve yaşam tarzı önerilerinde amaç ideal kiloyu korumaktır. Aşırı kilolu ve obez kişilerde kilo vermek safra taşı riskini azaltır ancak staza bağlı safra çamurunu önlemek için kilo kaybı kademeli olmalıdır, hızlı kilo kaybının(>1.5kg/hafta) safra taşı oluşum riskini artırdığı bildirilmiştir. Çok düşük kalorili diyet ya da bariatrik cerrahiyi takiben hızlı kilo kaybı olan kişilerde safra kesesi kasılmasının ve safra döngüsünün doğru çalışabilmesi için günlük yağ alımı 7-10 gramdan düşük olmamalıdır(82). Total parenteral nütrisyon (TPN) alan hastalar olası enteral beslenme açısından periyodik olarak değerlendirilmelidir(60). Düzenli fiziksel aktivite, düşük vücut ağırlığı sürdürülmesinde önemlidir ve bu durum yukarıda açıklandığı üzere safra taşı oluşumunu önleyebilir(79).

2.8.2 Seçilen Hastalarda Ursodeoksikolik Asit

Profilaktik kolesistektomi yapılmaksızın gastrik bypass cerrahisi geçiren hastalarda hızlı kilo kaybına bağlı safra taşlarını önlemek için ursodeoksikolik asit kullanılabilmektedir(45, 47, 82, 83). Ursodeoksikolik asit ile profilaktik tedavinin, hızlı kilo kaybı sırasında taş oluşumu riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Çok düşük kalorili diyetle tedavi edilen 1004 hastanın dahil olduğu bir çalışmada, başlangıçta ve 8. ve 16. haftalarda ultrasonografi yapılmış. Safra taşı görülme sıklığı plasebo grubunda yüzde 28 iken, günde 300, 600 ve 1200 mg ursodeoksikolik asit ile tedavi edilenlerde sırasıyla yüzde 8, 3 ve 2 olduğu bildirilmiştir(47).

2.8.3 Diğer müdahaleler

Yüksek dozlarda hızla infüze edilen kristalin amino asitlerin endojen kolesistokinin salgılanmasını indüklediği ve TPN hastalarında stazı önlemek için safra kesesi boşalmasını desteklediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu infüzyonların safra taşı oluşumu riskini azaltıp azaltamayacağını belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır(84).

2.9 SAFRA TAŞI TERMİNOLOJİSİ VE KLİNİK SEYİR

2.9.1 Terminoloji

2.9.1.1 Kolelitiazis

Safra kesesinde taşların varlığına işaret eder. Safra kesesinde taş varlığı, semptomlara neden olmadıkça bir hastalık olarak kabul edilmez.

2.9.1.2 Safra taşı hastalığı

Semptomlara neden olan safra taşı anlamına gelir.

2.9.1.3 Komplike olmayan safra taşı hastalığı

Safra taşı ile ilişkili komplikasyonları olmaksızın biliyer kolik anlamına gelir.

2.9.1.4 Komplike safra taşı hastalığı

Akut kolesistit, kolanjit, koledokolitiazis, safra taşı pankreatiti, safra taşı ileus ve Mirizzi sendromunu içeren safra taşı ile ilgili komplikasyonları ifade eder.

2.9.1.5 Biliyer kolik

Sağ üst kadranda, epigastriyumda hissedilen veya sırtta (özellikle sağ skapula) yayılabilen bir ağrıdır. Ağrı sıklıkla terleme, bulantı ve kusma ile ilişkilidir. İsme rağmen, safra koliğinin ağrısı genellikle sabittir ve kolik değildir(85, 86).

2.9.2 Klinik Seyir

Hastaların çoğunda safra taşları yaşam boyu asemptomatik kalır. Bazı hastalar bilinmeyen bir nedenden ötürü sistik kanalı tıkayan bir taş sebebiyle semptomatik olabilirler. Safra taşı hastalığı semptomatik olduğunda safra taşlarına bağlı komplikasyonlar gelişebilir. Bunlar; kolanjitin eşlik ettiği ya da etmediği koledokolitiazis, akut kolesistit, kolesistokoledokal fistül, safra taşı pankreatiti, safra taşı ileusuna yol açabilen kolesistoduodenal veya kolesistoenterik fistül ve safra kesesi karsinomudur. Safra taşları nadiren komplikasyonlarıyla ortaya çıkar(87).

Semptomatik olmayan hastalarda taşlar genelde insidental olarak karın grafisi, ultrason, bilgisayarlı tomografi ya da laparotomi esnasında saptanır. Yapılan araştırmalar göstermiştir ki asemptomatik hastaların her yıl %3'ü semptomatik olur ve semptomatik hastaların %3'ü komplikasyon geliştirme olasılığına sahiptir. Kişi bir kez semptomatik olduğunda tekrarlayan biliyer kolik nöbetlerine eğilimli olurlar. 20 yıllık takipte hastaların 2/3'ü asemptomatik seyreder(88). Öncesinde biliyer semptomu

olmayan hastaların çok az bir bölümünde komplikasyon geliştiği için asemptomatik hastalara nadiren kolesistektomi önerilir. Diyabet hastalığı olan yaşlı hastalara, uzun süre tıbbi tedavi alamayacak kişilere ve safra kesesi kanser riskinde artış olan topluluklara profilaktik kolesistektomi önerilebilir. Kolesistektomi için mutlak endikasyon safra kesesi duvarının kalsifikasyonu ile karakterize premalign bir lezyon olan porselen safra kesesidir(89).

2.9.3 Semptomatik safra taşları

2.9.3.1 Kronik kolesistit

Safra taşı olan hastaların yaklaşık 2/3'ünde kronik kolesistit gelişir, bu durum tekrarlayan ağrı ataklarıyla karakterizedir. Taş, sistik kanalı tıkayarak safra duvarında giderek artan bir gerilim oluşturur, bu da ağrıya neden olur. Ağrı sabit olmakla birlikte ilk 30 dakikada artar ve tipik olarak 1 ile 5 saat içinde sona erer. Epigastrik bölge veya sağ üst kadranda görülür, sıklıkla sağ üste veya iki skapula arasına yansır. Tipik olarak geceleri ve yemek sonrası ani ve şiddetli bir biçimde oluşur. Genelde epizodik olup kusma ve bulantıyla birlikte. Fizik muayenede sağ üst kadranda hassasiyet saptanır. Komplike olmamış safra taşında laboratuvar bulgularında beyaz kan hücreleri ve karaciğer fonksiyonları genelde normaldir.

Ağrının 24 saatten uzun sürmesi durumunda sistik kanala sıkışan bir taş ya da akut kolesistit düşünülmelidir. Kolesistit eşlik etmeksizin sistik kanala sıkışmış bir taş safra kesesi hidropsuna sebep olur.

Tanı tipik semptomların görülmesi ve görüntüleme ile taşların saptanması ile konulur. Tanıda altın standart görüntüleme yolu, ultrasonografidir.

Tedavide semptomatik safra taşı olanlara elektif kolesistektomi önerilir(89).

2.9.3.2 Akut kolesistit

Vakaların %90-95 kadarında akut kolesistit safra taşlarına bağlı olarak gelişmektedir. Akut akalküloz kolesistit ise diğer akut sistemik hastalıkları bulunanlarda ortaya çıkmaktadır. Vakaların %1'lik kısmında ise nedeni sistik kanalı tıkayan tümör oluşturur. Sistik kanalın taşla tıkanması; safra kesesinin distansiyonunu, inflamasyonunu ve safra kesesi duvarının ödemi başlatır. Çoğunlukla perikolesistik

sıvı mevcuttur. %5-10 kadar şiddetli olgularda inflamatuvar süreç ilerler ve safra kesesi duvarında iskemi ve nekroz gelişir. Daha sık gözlenen safra taşının düşmesi sonrası inflamasyonun sona ermesidir.

Komplike olmayan akut kolesistit nedeniyle kolesistektomi yapılan hastaların %15-30'unda sekonder bakteriyel kontaminasyon gösterilmiştir. Safra kesesi obstrüksiyonu sonrası sekonder bakteriyel enfeksiyon geliştiğinde akut gangrenöz kolesistit gelişir ve safra kesesi içinde apse ve ampiyem oluşur. İskemik alanlarda nadiren perforasyon gelişir. Perforasyon nedeniyle peritonit, intrahepatik perforasyon nedeniyle intrahepatik apse ve komşu organlara (duodenum, kolon) perforasyon sonucu kolesistoenterik fistül gelişebilir. Sekonder enfeksiyonlar gaz oluşturan bakterilerle oluştuğunda safra kesesi duvarında ya da lümeninde bilgisayarlı tomografi ya da direkt grafi ile gaz görülebilir. Buna amfizematöz safra kesesi denir.

Akut kolesistit hastalarının biliyer kolik şeklinde atağı başlar ancak ağrı biliyer kolikteki gibi azalmaz günlerce devam edebilir. Tipik ağrı epigastrium veya sağ üst kadrandadır, sırta, sağ üste veya interskapuler alana yansıyabilir. Hastanın şikayetleri ateş, iştah kaybı, bulantı ve kusmadır. Pariyetal periton inflamatuvar süreçte etkilendikçe kişi hareket etmekten kaçınır. Fizik muayenede sağ üst kadranda fokal hassasiyet ve defans mevcuttur. Safra kesesi ve ona yapışmış omentum bazen palpasyonda hissedilebilir. Murphy bulgusu sağ subkostal alanda derin palpasyonda nefes almanın kesilmesidir.

Genelde lökosit sayısı 12000-15000 aralığındadır. Bazı hastalarda normal aralıkta olabilir. Yirmi bin ve üstü lökosit değerleri kolesistit komplikasyonlarının (gangrenöz kolesistit, perforasyon veya kolanjit) göstergesidir. Bilirubin değerlerinde hafif artış görülmekle birlikte serum karaciğer enzim değerleri genellikle normaldir. Şiddetli sarılık; koledok taşlarına ya da infundibulumdaki taşın safra kanalında mekanik bir obstrüksiyon (Mirizzi sendromu) oluşturmaları sonrası gelişen perikolesistik inflamasyona ve bunu takiben gelişen safra kanalı tıkanıklığına eşlik eder.

Tanıda en yararlı görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Safra kesesi üstüne proba bastırmakla gelişen hassasiyet (sonografik Murphy bulgusu) tanıyı destekler.

Tedavide intravenöz(iv) sıvı, analjezik ve antibiyotik verilir. Akut kolesistitin definitif tedavisi kolesistektomidir(89).

2.9.3.3 Koledokolitiazis

Safra kesesinde taş olan hastaların %6-12'sinde koledok taşı görülür. Koledokta oluşan taşlar genelde pigment taşlarıdır, bunlara primer koledok taşı denir. Safra kesesinde oluşup sistik kanal sayesinde koledoka düşen taşlara sekonder koledok taşı denir. Bunlar genelde kolesterol taşıdır.

Koledok taşları genelde rastlantısal olarak saptanır. Obstrüksiyona yol açarak kolanjit veya pankreatite yol açabilirler. Ağrı sistik kanalda sıkışmış taşın yol açtığı biliyer kolik benzer. Bulantı kusma sıktır. Fizik muayenede normal olabilmekle birlikte sağ üst kadranda ve epigastriumda hafif hassasiyet ve hafif sarılık saptanabilir. Küçük taşlar ampulladan geçerken belirtiler kaybolabilir ya da tamamen tıkayarak şiddetli sarılığa yol açabilir. Serum transaminaz, bilirubin, alkalen fosfataz değerlerinde artış sık görülür.

Görüntülemelerde ultrasonografi eğer hala mevcutsa safra kesesinde taşları göstermede ve koledok çapını ölçmede yardımcı olur. Safra taşı, sarılık ve biliyer ağrı mevcut olan hastada ana safra kanalının ultrasonla genişlemiş (>8mm çap) olduğunun saptanması koledok taşını akla getirmelidir(89). Manyetik rezonans kolanjiyografi çok iyi bir anatomik detay sağlar, 5 mm üstündeki koledok taşlarında sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %95 ve %89'dur(90). Koledok taşlarında altın standart tanı yöntemi endoskopik retrograt kolanjiyografidir. Tanı ile birlikte terapötik girişim avantajı mevcuttur(89).

2.9.3.4 Kolanjit

Kolanjit koledok taşlarının ana komplikasyonlarından biridir. Safra kanalı parsiyel ya da tam tıkanır ve asendan bakteri infeksiyonu görülür. Kolanjit hafif seyredebileceği gibi yaşamı tehdit eden septisemi tablosuyla da ortaya çıkabilir. Belirtiler en sık ağrı (epigastrik ve sağ üst kadranda), ateş ve sarılıktır (Charcot triadı). Septisemi ve dezoryantasyon hızlı bir şekilde ilerleyebilir ki buna Reynaud pentadı (ağrı, ateş, sarılık, septik şok, mental durum değişikliği) denir.

Lökositoz, hiperbilirubinemi, transaminaz ve alkalen fosfataz düzeyleri artmıştır. Ultrason ile dilate koledok ve safra taşları görülebilir. Definitif tanı endoskopik retrograd kolanjiografi (ERCP) ile konulur. ERCP yapılamıyorsa perkutan transhepatik kolanjiografi (PTK) yapılmalıdır. Her iki yöntemde de tıkanma yeri ve nedeni saptanıp taş çıkarılabilir sonrasında drenaj kateteri veya stentlerle safra akışına olanak sağlanır.

Tedavide öncelikle iv antibiyotik ve sıvı replasmanı verilmelidir. Yoğun bakım ünitesi takibi ve vazopressör desteği gerekebilir. Hasta stabilleşince tıkanma drene edilmelidir(89).

2.9.3.5 Biliyer pankreatit

Koledok taşlarının diğer bir komplikasyonudur. Ampulladan geçen bir taşın geçici obstrüksiyonu ya da pankreatik kanalın obstrüksiyonu pankreatite neden olur. Bu hastalar ultrasonla değerlendirilmelidir. Safra taşlarının görülmesi durumunda ve şiddetli pankreatitte ERCP ile birlikte sfinkterotomi ve taş ekstraksiyonu pankreatit atağını geçirebilir. Pankreatit geriledikten sonra aynı yatış sırasında kolesistektomi yapılmalıdır(89).

2.9.3.6 Kolanjiyohepatit (Rekürren pyojenik kolanjit)

Safra ağacının bakteriyel kontaminasyonu ile oluşur ve genellikle *Clonorchis sinensis*, *Opisthochis viverrini* ve *Ascaris lumbricoides* gibi parazitlerle ilişkilidir. Bakteriyel enzimler bilirubine dekonjuge eder ve bilirubin safra çamuru olarak çöker. Ölmüş bakteri hücreleri ve çamur kahverengi safra taşlarını meydana getirir. Safra ağacı boyunca bu taşlar tıkanmaya neden olur ve tekrarlayan kolanjit atakları gelişir. Tekrarlayan kolanjite bağlı gelişen biliyer striktürler enfeksiyona, hepatik apseye, karaciğer yetmezliğine (sekonder biliyer siroz) ve başka taş oluşumuna neden olabilmektedir(91) (89).

2.10 LİPOPROTEİNLER VE KOLESTEROL DÖNGÜSÜ

Plazma lipoproteinleri şilomikronlar, VLDL, IDL, LDL ve HDL içermektedirler. Lipoproteinler dokular arasında taşıdıkları lipitleri (triasilgliserol ve kolesterol esterler) çözünür şekilde tutmalıdırlar. Lipoproteinler, apolipoproteinler, fosfolipid ve esterleşmemiş kolesterolden oluşan amfipatik yapıdaki bir kabuk

tarafından çevrili nötral lipit bir çekirdekten (triacilgliserol, kolesterol ester içerir) oluşur.

2.10.1 Lipoproteinlerin Sınıflandırması ve Metabolizması

Kolesterol ve trigliseritler gibi lipitler plazmada çözünmez. Dolaşımdaki lipit, lipoproteinlerle taşınır. Bu lipoproteinler lipidi, enerji kullanımı, lipit depolanması, steroid hormon üretimi ve safra asidi oluşumu için çeşitli dokulara taşır. Lipoprotein esterlenmiş ve esterlenmemiş kolesterol, trigliseritler, protein ve fosfolipitlerden oluşur. Fizikokimyasal özelliklerine dayanarak lipoproteinler alt sınıf büyüklükleri ve konsantrasyonları baz alınarak sınıflandırılmıştır(92).

2.10.1.1 Şilomikronlar

Şilomikronlar, diyetdeki lipiti taşımakla görevli çok büyük parçacıklardır. AI, A-II, A-IV, B-48, C-I, C-II, C-III ve E dahil olmak üzere pek çok apolipoproteinle ilişkilidirler(93).

2.10.1.2 VLDL

VLDL partikülleri endojen trigliseritleri ve daha az derecede kolesterolü taşımakla görevlidir. B -100, CI, C-II, C-III ve E VLDL ile ilişkili başlıca apolipoproteinlerdir(93).

2.10.1.3 IDL

IDL partikülleri kolesterol esterleri ve trigliseritleri taşımakla görevlidir. Apolipoproteinlerden B-100, C-III ve E ile ilişkilidir(93).

2.10.1.4 LDL

LDL partikülleri kolesterol esterleri taşımakla görevlidir. Apo B-100 ve C-III ile ilişkilidir(93).

2.10.1.5 HDL

HDL partikülleri kolesterol esterleri taşımakla görevlidir. Bu parçacıklar apolipoproteinler AI, A-II, CI, C-II, C-III, D ve E ile ilişkilidir(93).

HDL partikülleri fizikokimyasal özelliklere göre alt sınıflara ayrılabilir(92, 94, 95). HDL2 yoğunluk aralığı ağırlıklı olarak apo AI içeren HDL parçacıklarından (HDL-VL, HDL-L, HDL-M) oluşur ve HDL3 yoğunluk aralığı ağırlıklı olarak apo AI ve A-II (HDL-S, HDL-VS) içeren parçacıklardan oluşur(93).

2.10.1.6 Apolipoproteinler

Farklı apolipoproteinlerin temel fonksiyonlarını anlamak klinik olarak önemlidir, çünkü apolipoprotein metabolizmasındaki bozukluklar lipit idaresinde anormalliklere yol açar(96).

- A-I: HDL için yapısal protein; lesitin-kolesterol asiltransferaz (LCAT) aktivatörü olan ABCA1 (ATP Bağlayıcı Kaset) taşıyıcı için ligand.

- A-II: HDL için yapısal protein; hepatik lipaz aktivatörü.

- A-IV: Lipoprotein lipaz (LPL) ve LCAT aktivatörü.

- B-100: VLDL, IDL, LDL ve Lipoprotein (a) (Lp (a)) için yapısal protein; LDL reseptörü için ligand; VLDL'nin toplanması ve salgılanması için gereklidir.

- B-48: B-100'ün yüzde 48'ini içerir; şilomikronların birleştirilmesi ve salgılanması için gerekli, LDL reseptörüne bağlanmaz.

- CI: LCAT aktivatörü.

- C-II: LPL için temel kofaktör.

- C-III: LPL ve hepatik lipaz tarafından gerçekleştirilen trigliserit hidrolizini inhibe eder. Trigliserit ile zenginleştirilmiş lipoproteinlerin ve özellikle karaciğerde hücrel reseptörlerin kalıntılarının apo-E-aracılı klerensinde görevlidir.

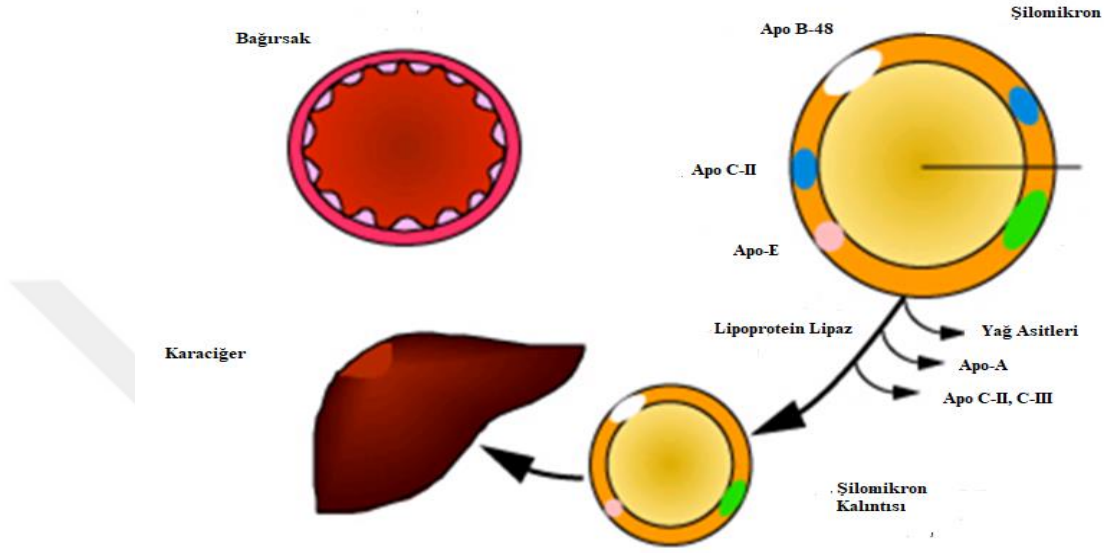
- D: Kolesterol ester transfer proteini için bir kofaktör olabilir.

- E: Bu lipoproteinlerin dolaşımdan temizlenmesine yol açan hepatik şilomikron ve VLDL kalıntı reseptörü için ligand; LDL reseptörü için ligand görevindedir.

- Apo (a): Lp (a) için yapısal protein; Lp (a) üzerinde plazminojen aktivasyonunun inhibitörü(93).

2.10.2. Lipid Metabolizmasının Ekzojen Yolağı

Lipoprotein metabolizması eksojen ve endojen yollara ayrılabilir. Eksojen yol, diyet kolesterolü ve yağ asitlerinin bağırsaktan emilimi ile başlar (Şekil 2). Diyet kolesterolünün emilim miktarını düzenleyen mekanizmalar bilinmemektedir.



Şekil 2: Şilomikron metabolizması(93)

Bağırsak hücresi içinde serbest yağ asitleri, trigliseritler oluşturmak için gliserol ile birleşir ve kolesterol, kolesterol esterleri oluşturmak için açıl-koenzim A: kolesterol açıltransferaz (ACAT) ile esterleştirilir.

Trigliseritler ve kolesterol, hücre içi olarak şilomikronlar olarak birleştirilir. Şilomikronlar için ana apolipoprotein B-48'dir, fakat dolaşıma girdiklerinde HDL'den apo C-II ve apo E alırlar. Apo B-48, şilomikrona lipit bağlanmasına izin verir, ancak düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörüne bağlanmaz, böylece şilomikronların LPL ile etkileşime girmeden önce dolaşımdan erken temizlenmesini önler.

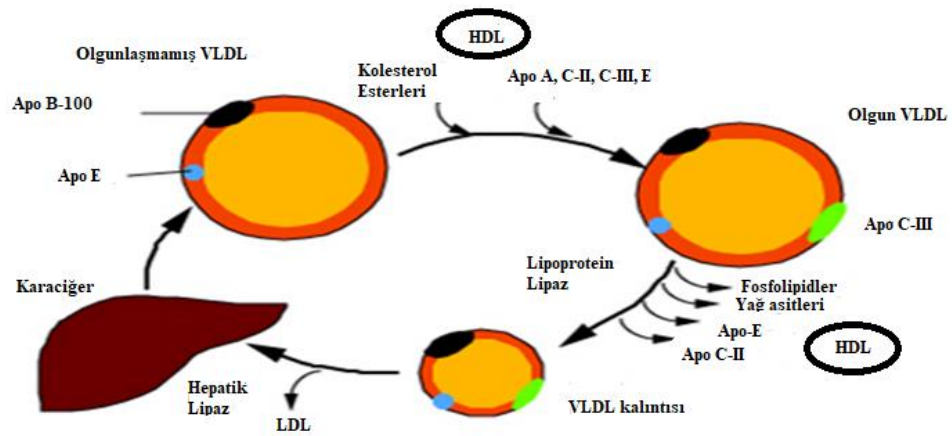
Apo C-II, esas olarak trigliseritleri hidrolize etmek suretiyle serbest yağ asitlerini serbest bırakarak, şilomikronları giderek daha küçük hale getiren LPL için bir kofaktördür. Serbest yağ asitleri daha sonra bir enerji kaynağı olarak kullanılır, trigliserit haline dönüştürülür veya yağ dokusunda depolanır. LPL ya da apo C-II eksikliği olan hastalarda plazmada şilomikronlarda ciddi artış görülür (tip1 hiperlipoproteinemi). Apo C-II triaçilgliserolü yıktıktan sonra HDL'ye geri döner.

Şilomikron metabolizmasının son ürünleri olan şilomikron kalıntıları karaciğerde apo E'yi tanıyan bir reseptöre bağlanır. Partikül endositozla alındıktan sonra lizozomal enzimler tarafından yıkılır(93) .

2.10.3 Lipid Metabolizmasının Endojen Yolağı

2.10.3.1 VLDL Metabolizması

Lipid metabolizmasının endojen yolu, VLDL'nin karaciğer tarafından sentezlenmesi ile başlar (Şekil 3). VLDL parçacıkları trigliserit (kütle olarak yüzde 60) ve kolesterol esterleri (kütle olarak yüzde 20) içerir. Mikrozomal trigliserit transfer proteinini (MTP), endoplazmik retikulumda bulunan hücre içi bir lipit transfer proteinidir. Lipit moleküllerinin (özellikle trigliseritlerin) karaciğerde apo B 100'e transferi için gereklidir(97, 98). VLDL için yüzey apolipoproteinleri yukarıda belirtilmiştir. Bunlar, LPL için bir kofaktör görevi gören apo C-II'yi; bu enzimi inhibe eden apo C-III ve apo B / E LDL reseptörü için ligand görevi gören apo B-100 ve E'yi içerir(96). Fonksiyonel MTP'nin yokluğunda, VLDL dolaşımında salgılanmaz.

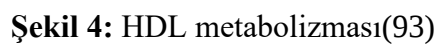


Şekil 3: VLDL metabolizması(93)

Olgunlaşmamış VLDL parçacıklarının trigliserit çekirdeği LPL tarafından hidrolize edilir. Lipoliz sırasında, VLDL parçacığının çekirdeği azaltılır ve şilomikron kalıntılarının oluşumuna benzer bir işlemle trigliseritlerden arınan VLDL kalıntı parçacıkları (aynı zamanda ara yoğunluk lipoprotein [IDL] olarak da adlandırılır) üretilir. Bu arada VLDL'den HDL'ye trigliserit, HDL'den VLDL'ye kolesterol transferi olur. Böylece VLDL trigliserit yönünden iyice fakirleşirken kolesterol esterleri

IDL, LDL öncüsüdür ve lipazların etkisiyle plazmada oluşturulan VLDL katabolizması ürünlerini temsil eder(93).

VLDL kalıntıları, apo B / E (LDL) veya kalan reseptörler tarafından dolaşımdan temizlenebilir veya LDL parçacıkları oluşturmak amacıyla hepatik lipaz ile yeniden modifiye edilebilir(93).



LDL partikülleri, bir kolesterol esterleri çekirdeği, daha az miktarda trigliserit içerir ve apo B / E (LDL) reseptörüne bağlanma ligandı olan apolipoprotein B-100'den zengindir(93, 101). LDL hepatik ve hepatik olmayan dokular tarafından internalize edilebilir. Karaciğerdeki LDL kolesterol, safra asitlerine dönüştürülebilir ve bağırsak

lümenine salgılanabilir. Hepatik olmayan dokular tarafından internalize edilen LDL kolesterol, hormon üretimi, hücre zarı sentezi için kullanılabilir veya esterlenmi  formda saklanabilir(93).

Kimyasal olarak modifiye edilmiş LDL'nin endositozuna makrofaj toplayıcı(scavenger) reseptörleri aracılık ederler. Toplayıcı reseptör sınıf A (scavenger receptör class A, SR-A) olarak adlandırılan bu reseptörler geniş bir ligand ba lama spektrumuna sahiptirler. Lipit içeriği ve apo B'nin oksidasyonu dolaşımdaki LDL'yi SR-A reseptörleri tarafından tanınabilen ligandlara dönüştürür. Bu reseptörler LDL reseptörlerinin aksine hücre içi kolesterol tarafından baskılanmaz. Kolesterol esterleri makrofajlarda birikerek bu hücrelerin aterosklerotik plak oluşumunda rol alan köpük hücrelere d n  şmesine yol açarlar(101).

2.10.3.3 HDL Metabolizması

HDL partikülleri bağırsaktan ve karaciğerden direkt olarak kana salınırlar.

HDL,  ilomikron ve VLDL'ye transfer edilen ve lipoprotein lipazın aktivatörü olan apo C II ve IDL ile  ilomikron kalıntılarının reseptör aracılı endositozunda görevli olan apo E için dolaşımda depo görevindedir.

Olgunla mamı  HDL partikülleri A, C, E lipoproteinleri ve fosfolipid içerirler ve disk şeklinde dirler. Kolesterol alımı sonrası k reselle irler. HDL partikülleri yüksek oranda fosfolipid içerdikleri için esterle memi  kolesterol için çok iyi bir alıcı görevi g r rl r.

Kolesterol HDL tarafından alındıktan sonra fosfatidilkolin:kolesterol açıltransferaz (PCAT ve LCAT- lesitin: kolesterol açıl transferaz- olarak bilinmektedir) tarafından esterle tirilir. LCAT bir plazma enzimidir ve karaciğerde sentezlenir. Olgunla mamı  HDL'ye ba lanır, apo A-1 tarafından aktive edilir. PCAT fosfatidilkolinin 2. karbonundaki ya  asitini kolesterole transfer eder ve sonucunda hidrofobik kolesterol ester oluşur. Hidrofobik kolesterol ester HDL çekirdeğinde tutulur. Bu süreçte olu mu  olan lizofosfatidilkolin albümine ba lanır. Olgunla mamı  HDL kolesterol birikimine ba lar ve en başta HDL3 olarak sınıflanır. Sonrasında küresel miçel benzeri HDL2 oluşur. Bu arada kolesterol ester transfer protein triaçilgliserol karşılığında bir kısım kolesterol esterlerini VLDL'ye transfer eder.

Kolesterolün aksi yönde taşınmasına bakıldığında kolesterolün periferik hücrelerden HDL' ye transferi, HDL' den safra asit sentezi ya da safra yoluyla atılım için karaciğere ve hormon sentezlenmesi için steroidojenik hücrelere transferi kolesterol dengesinde önemli bir rol oynar. Bu durum ateroskleroz ve HDL arasındaki ters ilişkinin ve HDL' nin iyi kolesterol taşıyıcısı olarak tanımlanmasının nedenidir. Aksi yönde kolesterol taşınması, periferik hücrelerden HDL' ye kolesterol aktarımını, kolesterolün PCAT tarafından esterleştirilmesini, kolesterol esterinden zengin HDL' nin (HDL2) karaciğer ve steroidojenik hücrelere bağlanmasını ve lipit içeriği tükenmiş HDL' nin (HDL3) salınmasını kapsar. Bu sürecin HDL' ye bağlanan bir hücre yüzey reseptörü (toplayıcı reseptör B, scavenger receptörclass B, SR-B) tarafından düzenlendiği düşünülmektedir.

Hepatik lipaz HDL 3 oluşumda görevlidir çünkü hem triaçilgliserolü hem de fosfolipidi yıkabilmektedir(102).

2.10.3.4 Lp (a)

Lp (a), apolipoprotein (a) ve LDL'den intrahepatik olarak oluşan özel bir LDL formudur (103,104). Apo (a) disülfid köprüleri ile LDL yüzeyinde apolipoprotein B-100'e bağlanır. Apo (a): apo B komplekslerinin oluşumu, belirli bir morfoloji ve bileşimin bir LDL partikülünü gerektirir. LDL'nin yapısal bütünlüğü ve dolayısıyla Lp (a) oluşumu LCAT ile modüle edilir(103).

2.10.3.5 Non-HDL

Non-HDL, Apo-B ile işaretli tüm aterojenik lipoproteinleri göstermektedir. Bu lipoproteinler, lipoprotein(a), VLDL, ara yoğunlukta lipoprotein (IDL) ve LDL'dir (9).

2.11 OKSİDATİF STRES VE OKSİDATİF DENGİ

Oksidatif stres hücresel metabolizma esnasında meydana gelen hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve süperoksit radikali gibi reaktif oksijen türlerinin artışı ve bunları detoksifiye eden antioksidanların yetersizliği nedeniyle oksidatif dengenin bozulmasıdır. Reaktif oksijen türleri (ROS) yüksek reaktiviteye sahiptirler. En başta mitokondri olmak üzere hücre organellerinde meydana gelen normal metabolizma sonucu ya da yaşlanma, radyasyon, yüksek oksijen basıncı, inflamasyon, iskemi perfüzyon ve kimyasal ajanlara maruz kalma gibi nedenlerle üretilirler(104-107).

Serbest radikaller dış yörüngelerinden birinde eşleşmemiş elektron içerirler. Normal bir metabolizma devamında ya da hücrede enerji üretimi için gerekli pek çok reaksiyon tarafından üretilbilirler. Bu radikaller hücre içi proteinlere, nükleik asitlere, membran lipidlerine etki eder ve bu moleküllerin yapı ve fonksiyonlarında değişikliğe yol açarak hücre hasara sebep olur(105).

Atmosferdeki oksijene moleküler oksijen(O_2) veya dioksijen denir. Normal oksijenin az bir kısmı başta mitokondri olmak üzere metabolizma sırasında indirgenir ve reaktif oksijen türlerine dönüşür. Başlıca reaktif oksijen türleri: Süperoksit radikali ($O_2 \cdot^-$), Hidroksil radikali ($OH\cdot$) ve Hidrojen peroksit'tir (H_2O_2). Hidrojen peroksit prooksidandır, diğerleri serbest radikaldir(108).

Süperoksit radikalleri aerobik hücrelerde moleküler oksijenin (O_2) bir elektron alarak indirgenmesiyle oluşurlar. Elektronca zengin olan iç mitokondri zarında ve ksantin oksidaz gibi flavoenzimlerce endojen olarak oluşturulur. Bunun yanında indirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu süperoksit radikali meydana getirebilir(109).

Hidrojen peroksit serbest radikal değildir ancak ROS kapsamındadır. Hücresel kompartımanlarda bulunan ürat oksidaz, glikoz oksidaz ve D-aminoasit oksidaz gibi birçok enzim iki elektronun oksijene transferi ile direk olarak hidrojen peroksit oluşturulur. Fe^{2+} veya diğer geçiş metallerinin (Fenton reaksiyonu) ve süperoksit radikalının ($O_2 \cdot^-$) varlığında (Haber-Weiss reaksiyonu) en güçlü radikal olan hidroksil radikalini ($OH\cdot$) oluşturur(110, 111). Hidrojen peroksit, yağda çözünür olduğu için oluşum yerinden uzaktaki Fe^{2+} içeren hücresel membranlarda da hasar oluşturabilir.

Hidroksil radikalleri ROS'un en güçlüsüdür ve son derece reaktiftirler(112). Geçiş metallerinin varlığında Haber -Weiss reaksiyonu ve Fenton reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten oluşurlar. Oluştukları yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak yeni radikal oluşturarak hücrede hasara sebep olurlar(113).

2.11.1 Antioksidanlar

Serbest radikallerin daha özgül olarak ROS'un hücresel yapılara vereceği hasarı engellemek için antioksidanlar olarak adlandırılan savunma mekanizmaları

mevcuttur. Endojen ve ekzojen olarak iki grupta toplanırlar(114).Ekzojen antioksidanlar askorbik asit, beta karoten ve vitamin E'dir. Endojen antioksidanlara enzim yapıda olanlar ve enzim yapıda olmayanlar olarak iki grupta toplanır. Enzim yapıda olmayanlar albümin, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, haptoglobulin, hemopeksin, bilirubin, glikoz, ürat, melatonin ve mukus; enzim yapıda olanlar ise süperoksit dismutaz (SOD), katalaz(CAT), glutatyon peroksidaz(GPx), sitokrom oksidazdır(115).

2.11.2 Oksidatif Stresin Hücresel Yapılar Üzerine Etkisi

ROS'un hücre içinde sayılan nedenlere bağlı artışı ve antioksidanların patolojik süreçler nedeniyle azalması sonucu oksidatif denge bozulur. ROS artışı hücre membranında hasar, hücre içi proteinlerin yapı ve fonksiyonlarında bozulma ve DNA yapısında yarattığı hasar sonucu hücre zedelenmesine sebep olur(116).

2.11.3 Oksidatif Stres ve Tiyol-Disülfid Dengesi

Merkaptanlar olarak da bilinen tiyoller, sülfidril grubu içeren bileşiklerdir(117). Plazma tiyol havuzu başlıca albümin tiyoller, protein tiyoller daha az olarak sistein, sisteinglisin, glutatyon, homosistein ve gama glutamilsistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyollerden oluşur(118). Tiyoller (RSH) oksidanlar yoluyla oksidasyona uğrar ve disülfid (RSSR) bağlarını oluştururlar(119). Disülfid bağı kovalent bağ özelliğindedir ve SS- bağı veya disülfid köprüsü olarak isimlendirilir. Oksidatif stres durumunda sistein kalıntılarının okside edilmesi protein tiyol grupları ve düşük molekül ağırlıklı tiyol grupları arasında geri dönüşümlü disülfidlerin oluşumuna yol açar. Disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir ve böylece tiyol-disülfid dengesi korunmuş olur(120).

Serum tiyol grupları plazma antioksidan sisteminde önemli bir üyedirler. Tiyol-disülfid dengesinin antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzimatik aktivite ve transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi ve hücre içi sinyal mekanizmaları için rolü kritiktir(121, 122). Tiyol-disülfid dengesindeki bozulmanın kanser, romatoid artrit, kronik böbrek yetmezliği, Parkinson hastalığı, Alzheimer's hastalığı, Friedreich's ataksi, multipl skleroz, amiotrofik lateral skleroz, kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS), karaciğer hastalığı, diabetes

mellitus ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı öne sürölmektedir. Plazma disöülfid değeriörlerinin diabetes mellitus, obezite, pnömoni gibi dejeneratif hastalıklarda yükseldiğı; multipl myelom, kolon kanser, böbrek kanseri gibi proliferatif hastalıklarda daha düşük olduğı bildirilmiştir(10).

2014 yılına kadar biyokimyasal olarak düşük moleköl ağırlıklı tiyol ve disöülfid düzeyleri ölçölebiliyordu. Düşük moleköl ağırlıklı tiyollerin toplam tiyol havuzunun düşük bir kısmını oluşturması sebebiyle organizmanın genel prooksidan-antioksidan durumu hakkında güvenilir bilgi sağlanamamaktaydı. Ancak 2014'ün son yarısından itibaren Erel ve Neşelioğlu'nun bulduğı yeni yöntemle plazma tiyol ve disöülfid düzeyleri ayrı ayrı ve total olarak ölçölebilmektedir. Bu yeni yöntem ile ölçölen tiyol-disöülfid parametreleri native tiyol, total tiyol ve disöülfid değeriörleridir(10).

Native tiyol indirgenmemiş fonksiyonel tiyol grubu içermekte olan moleköllerdir. Antioksidan savunma mekanizmasında görev alırlar. Oksidatif stresin arttığında miktarlarında azalma meydana gelir. Total tiyol ise, denge halindeki tiyol/disöülfid düzeyini göstermektedir. Total tiyol düzeyleri okside olmuş ve olmamış tiyollerin toplamını gösterir. Ayrıca tiyol/disöülfid homeostazının değeriendirilmesinde disöülfid/native tiyol (indeks 1), disöülfid/total tiyol (indeks 2) ve native tiyol/total tiyol (indeks 3) hesaplamalarından da faydalanılmaktadır(10).

3. MATERYAL METHOD:

Çalışma prospektif vaka-kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Bu çalışmaya 15 Eylül-31 Aralık 2019 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi gastroenteroloji bölümüne başvurmuş ve ultrason ile kolelitiazis tanısı almış, 18-70 yaş arasında gönüllü 42 hasta dahil edildi. Kontrol grubuna ise 18-70 arası sağlıklı gönüllü 51 hasta dahil edildi.

Dahil olma kriterleri: 18-70 yaş aralığında olmak ve kolelitiazis tanısı almış olmak.

Dışlanma kriterleri: 18 yaş altındaki hastalar, gebe hastalar, kanser tanısı olan hastalar, enfeksiyonu olan hastalar, pulmoner emboli öyküsü olan hastalar, derin ven trombozu olan hastalar, romatolojik bir hastalığı olan hastalar, kolestazi olan hastalar, kolanjiti olan hastalar, siroz hastalığı olan hastalar, inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalar, lipit düşürücü ilaç kullanan hastalar, akut pankreatit geçirmekte olan hastalar, akut/kronik böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Veri Toplama/Laboratuvar: Hastalardan periferik venöz kan örnekleri toplanarak; üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), total ve direkt bilirubin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), c reaktif protein (CRP), albümin, protein, hemogram, trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, serum tiyol/disülfid düzeyi bileşenleri bakılmıştır.

Serum tiyol/disülfid düzeyi için alınan kan örnekleri özel olarak 1600 g'de 15 dakika santrifuj edildi. Analize kadar -80 derecede saklandı. Alınan kan örnekleri ortalama 1 saatte aynı hastanedeki laboratuara ulaştırıldı. Serum analizleri 2014 yılında Erel&Neselioglu tarafından yeni bulunan otomatik spektrometre ile analiz edildi. Fonksiyone serbest tiyole sodyum borohidrit eklenerek disülfid bağları açığa çıkartıldı. Kalan indirgeyici sodyum borohidrit'e formaldehit eklenerek DTNB (5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic) acid) oluşturuldu. Native tiyol elde etmek için 412nm'de spektrometre ile DTNB kullanıldı. Toplam disülfid değerini bulmak için total ve native tiyol arasındaki fark alınarak ikiye bölündü. İşlemin sonunda disülfid, toplam

tiyol, native tiyol, indeks 1, indeks 2, indeks 3, iskemi modifiye albümin (İMA) ve albumin değerleri hesaplandı.

İstatistik Analiz: Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum maksimum) olarak özetlendi. Sürekli değişkenlerin normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler için gruplar arasındaki farklar, bağımsız örnekler t testi veya Mann-Whitney U testi ile uygun şekilde belirlendi. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon uygun şekilde Pearson analizi veya Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. P değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 17/07/2019 tarihinde 81 karar numarasıyla onay alınmıştır.

4. BULGULAR:

Çalışmaya 18-70 yaş arası kolelitiazis tanısı almış 42 hasta ve 51 sağlıklı kişi dahil edildi. Hasta grubunda yaş ortalaması $44,16 \pm 13,35$, kontrol grubunda yaş ortalaması $31,88 \pm 13,27$ olarak hesaplandı. Kolelitiazisli hasta grubunda, katılımcıların cinsiyete göre dağılımı hasta grubunda 26 (%61,9) kadın, 16 (%38) erkek iken, kontrol grubunda 30(%58,8) kadın, 21(%41,1) erkekti. Hasta grubunda 1 kişide hipertansiyon (HT), 1 kişide diabetes mellitus (DM), 1 kişide HT ve DM, 1 kişide HT ve DM ve koroner arter hastalığı (KAH) mevcuttu. Hasta ve kontrol grubu arasında diğer biyokimyasal parametrelerin karşılaştırıldığında; hasta grubunda albümin değeri kontrol grubuna göre düşük bulundu ($p<0,01$); AST, ALT, ALP, GGT, lipaz değerleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu ($p<0,05$). (Tablo-1)

Tablo-1: Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri ve bu iki grup arasındaki biyokimyasal ve hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

DEĞİŞKENLER	KONTROL GRUBU (n=51)	HASTA GRUBU (n=42)	P DEĞERİ
YAŞ	$31,88 \pm 13,27$	$44,16 \pm 13,35$	<0,001
CİNSİYET (K/E)	30/21	26/16	0,929
ÜRE (mg/dL)	$27,65 \pm 8,63$	$27,02 \pm 13,17$	0,286
KREATİNİN (mg/dL)	$0,78 \pm 0,16$	$0,74 \pm 0,13$	0,143
TOTAL PROTEİN (g/L)	$69,43 \pm 3,14$	$67,24 \pm 6,64$	0,096
ALBÜMİN (g/L)	$46,82 \pm 2,43$	$43,13 \pm 4,50$	<0,001
AST (U/L)	$21,90 \pm 6,86$	$24,45 \pm 7,93$	0,041
ALT (U/L)	$20,94 \pm 10,21$	$43,09 \pm 40,55$	<0,001
ALP (U/L)	$64,62 \pm 28,64$	$104,37 \pm 48,96$	<0,001
GGT (U/L)	$19,08 \pm 14,85$	$73,69 \pm 69,55$	<0,001
LDH (U/L)	$185,31 \pm 44,46$	$194,27 \pm 50,81$	0,274
AMİLAZ (U/L)	$72,65 \pm 22,01$	$84,34 \pm 25,43$	0,059
LİPAZ (U/L)	$37,73 \pm 8,97$	$45,95 \pm 18,19$	0,006
TOTAL BİLİRUBİN (mg/dL)	$0,76 \pm 0,42$	$0,97 \pm 1,1$	0,592
DİREKT BİLİRUBİN (mg/dL)	$0,23 \pm 0,12$	$0,48 \pm 0,90$	0,476
WBC ($\times 10^9/L$)	6656 ± 1449	7417 ± 2860	0,372

Hb (g/dL)	13,99 ± 1,53	13,46 ± 1,46	0,098
PLATELET (x10 ⁹ /L)	264340 ± 50621	275538 ± 86755	0,794
ESH (mm/saat)	6,87 ± 4,66	14,34 ± 11,21	0,052
CRP (mg/dL)	1,35 ± 0,97	4,83 ± 3,64	<0.001

K: Kadın, E: Erkek, WBC: Beyaz kan hücreleri, Hb: Hemoglobin, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, AST: Aspartat Aminotransferaz ALT: Alanin Aminotransferaz ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz

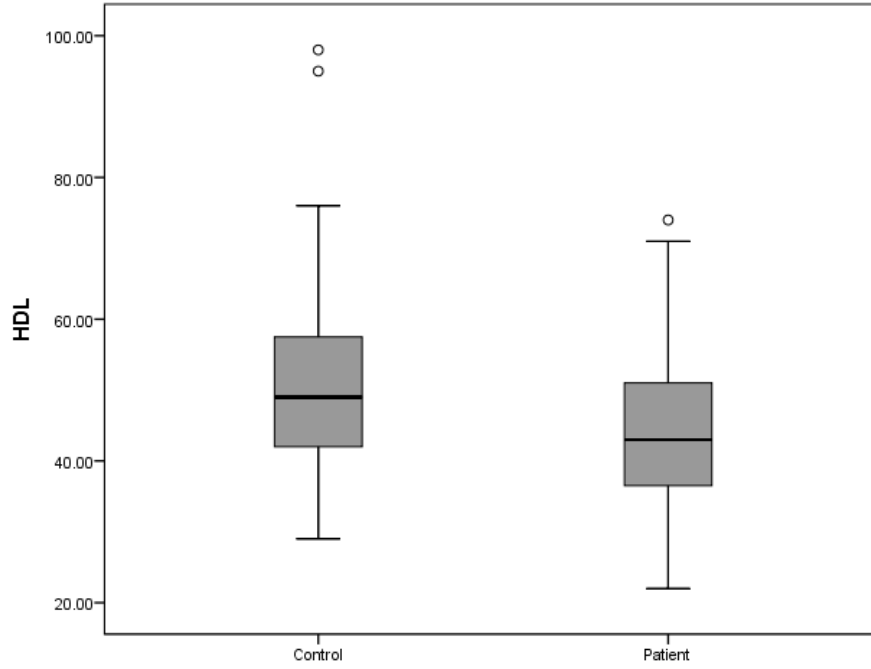
Hasta ve kontrol grubunda lipit profili karşılaştırıldığında; trigliserid, VLDL, total kolesterol/HDL, non-HDL düzeyleri hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunurken ($p < 0,05$), HDL istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,05$). Total kolesterol ve LDL hasta grubunda daha yüksek bulundu ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo-2) (Şekil 5)

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubu arasında lipit profillerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol Grubu (n = 51)	Hasta Grubu (n = 42)	P değeri
Total Kolesterol (mg/dL)	167,35 ± 29,40	179,53 ± 38,83	0,059
Trigliserid (mg/dL)	93,01 ± 47,24	142,68 ± 82,19	0,002
HDL (mg/dL)	51,47 ± 14,59	45,07 ± 13,47	0,027
LDL (mg/dL)	97,37 ± 7,83	105,43 ± 9,17	0,183
VLDL (mg/dL)	18,56 ± 9,42	30,57 ± 21,92	0,001
Total Kolesterol/HDL	3,45 ± 1,04	4,40 ± 1,48	0,001
Non-HDL (mg/dL)	115,96 ± 1,32	134,51 ± 37,79	0,015

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein, Non-HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein dışındaki lipoproteinler

Şekil 5: HDL kolesterol grafiği (box-plot grafiği)



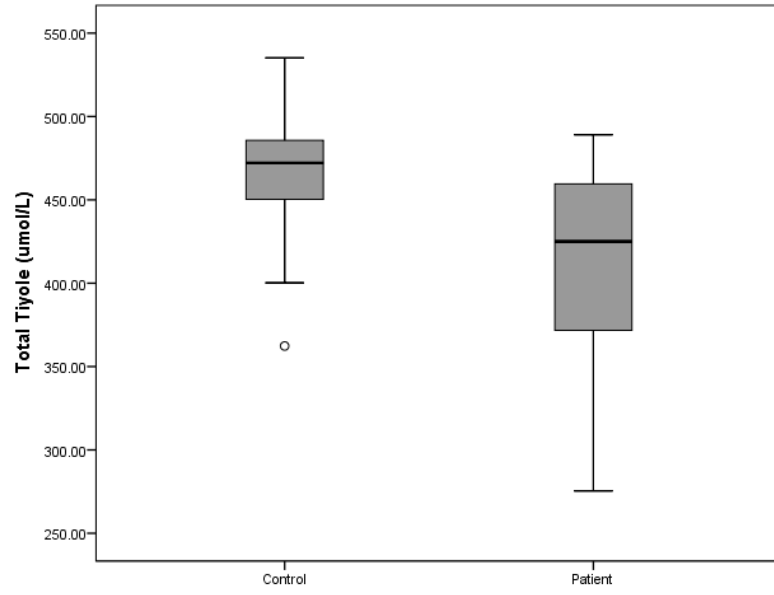
Hasta ve kontrol grubunun tiyol/disülfid dengesini sağlayan parametreleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda native tiyol, total tiyol, albümin değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulundu ($P<0.05$); İMA, indeks-1, indeks-2, indeks-3 değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ($P<0.05$). Disülfid düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (Tablo-3) (Şekil 6-8)

Tablo-3: Hasta ve kontrol grubu arasında tiyol/disülfid dengesini sağlayan parametrelerin karşılaştırılması

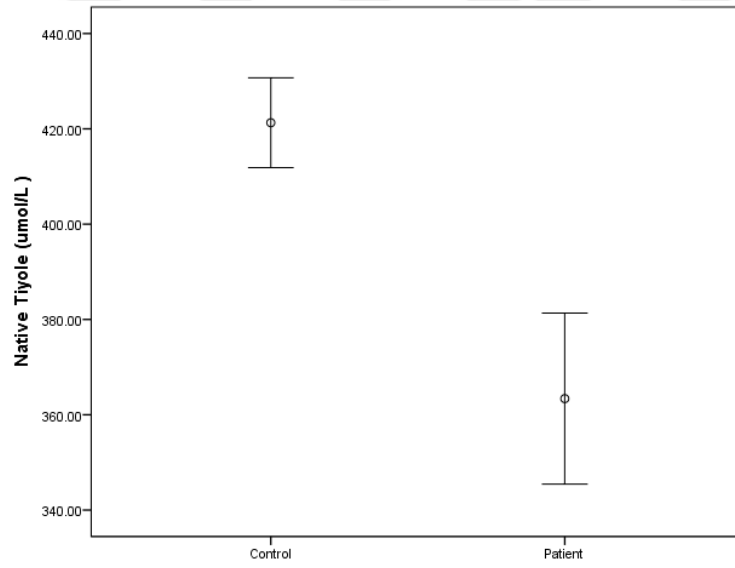
Değişkenler	Kontrol Grubu (n= 51)	Hasta Grubu (n= 42)	P değeri
NATİVE.TİYOL	421.28 ± 33.53	363.39 ± 57.57	<0.001
TOTAL.TİYOL	466,00±30,28	409,87±59,41	<0.001
DİSÜLFİD	22.36 ± 7.06	23.25 ± 9.66	0,623
İMA	0.60 ± 0.12	0.67 ± 0.13	0,007
ALBÜMİN	4,38 ±0,20	4,00±0,36	<0.001
İNDEKS 1	5.40 ± 1.92	6.56 ± 2.93	0,03
İNDEKS 2	4.82 ± 1.57	5.69 ± 2.28	0,04
İNDEKS 3	90.36 ± 3.14	88.62 ± 4.56	0,04

İNDEKS-1: disülfid/native tiyol, İNDEKS-2: disülfid/total tiyol, İNDEKS-3: nativ tiyol/total tiyol, DİSÜLFİD:total tiyol-native tiyol/2, İMA:iskemi modifiye albumin

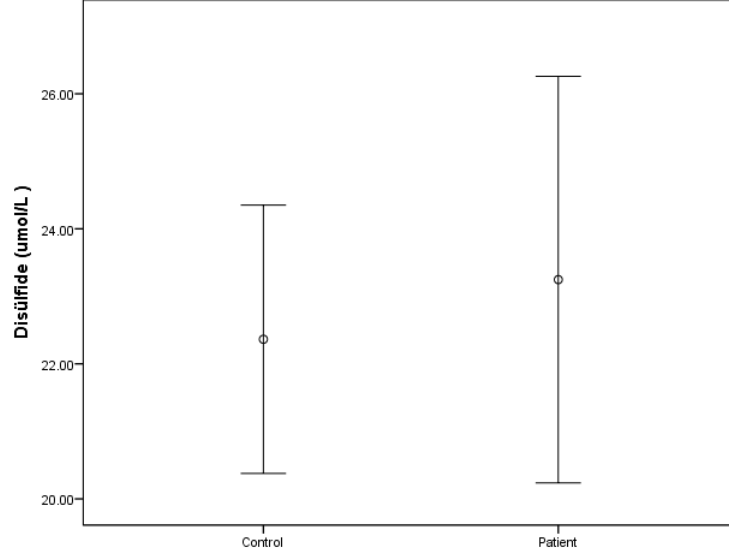
Şekil 6: Total Tiyol grafiği



Şekil 7: Nativ Tiyol grafiği



Şekil 8: Disülfid grafiği



Kontrol grubunda lipit profili (total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, VLDL, total kolesterol/HDL, non- HDL) ile tiyol/disülfid dengesini sağlayan parametrelerin karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmedi ($p > 0.05$). (Tablo-4) (Şekil 5)

Tablo-4: Kontrol grubunda lipit profili ile tiyol/disülfid dengesini sağlayan parametrelerin karşılaştırılması

Variables		NATIVE.TİYOL	TOTAL.TİYOL	DISÜLFİD	İMA	ALBÜMİN	INDEX 1	INDEX 2	INDEX 3
Total Kolesterol	Correlation Coefficient	0,031	0,154	0,142	,165	-,091	,129	0,129	-,129
	P value	0,83	,282	,321	,246	,525	,367	0,367	,367
Trigliserid	Correlation Coefficient	-0,166	-0,081	0,07	-0,04	-0,081	0,107	0,107	-0,107
	P value	0,244	0,573	0,624	0,77	0,573	0,456	0,456	0,456
HDL	Correlation Coefficient	0,116	0,082	-0,055	0,114	0,058	-0,036	-0,036	0,036
	P value	0,416	0,568	0,702	0,428	0,687	0,799	0,799	0,799
LDL	Correlation Coefficient	0,07	0,177	0,13	0,023	-0,092	0,077	0,092	-0,092
	P value	0,623	0,215	0,364	0,871	0,523	0,591	0,523	0,523
VLDL	Correlation Coefficient	-0,162	-0,084	0,054	-0,05	-0,074	0,095	0,095	-0,095
	P value	0,255	0,559	0,709	0,75	0,604	0,507	0,507	0,507
Total Kolesterol/HDL	Correlation Coefficient	-0,019	0,107	0,177	-0,08	-0,037	0,134	0,134	-0,134
	P value	0,896	0,456	0,215	0,573	0,795	0,348	0,348	0,348
Non HDL	Correlation Coefficient	0,043	0,132	0,064	0,011	-0,085	0,027	0,038	-0,038
	P value	0,767	0,355	0,655	0,94	0,552	0,85	0,793	0,793

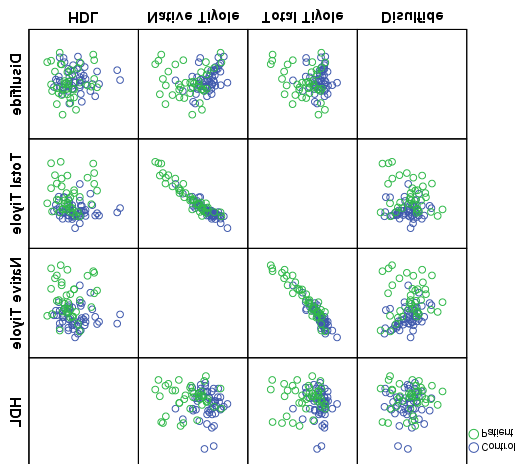
Hasta grubunda lipit profili (total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, VLDL, total kolesterol/HDL, non HDL) ile tiyol/disülfid dengesini sağlayan parametrelerin karşılaştırıldı;

Total kolesterol ile total tiyol($p=0.028$) ve albümin($p=0.033$); trigliserit ile albümin($p=0.027$); LDL ile native tiyol($p=0.032$), total tiyol($p=0.036$), disülfid($p=0.035$), albümin($p=0.025$); VLDL ile albümin($p=0.023$); total kolesterol/HDL ile albümin($p=0.047$); non-HDL ile nativ tiyol($p=0.032$), total tiyol($p=0.032$), disülfid ($p=0.048$) ve albümin($p=0.011$) arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. HDL ile tiyol/disülfid dengesini sağlayan parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. (Tablo-5) (Şekil 5)

Tablo-5: Hasta grubunda lipit profili ile tiyol/disülfid dengesini sağlayan parametrelerin karşılaştırılması

Variables		NATIVE.TİYO	TOTAL.TİYO	DİSÜLFİD	İMA	ALBÜMİN	INDEX 1	INDEX 2	INDEX 3
Total Kolesterol	Correlation Coefficient	0,302	0,352	0,177	,120	,343	,111	,111	-,111
	P value	0,062	,028	,280	,468	,033	,500	,500	,500
Trigliserid	Correlation Coefficient	0,115	0,175	0,201	-0,04	0,358	0,134	0,134	-0,134
	P value	0,493	0,293	0,225	0,81	0,027	0,424	0,424	0,424
HDL	Correlation Coefficient	0,058	0,059	-0,033	0,103	-0,099	0	0	0
	P value	0,726	0,722	0,844	0,534	0,55	1	1	1
LDL	Correlation Coefficient	0,34	0,333	0,335	0,066	0,354	0,189	0,189	-0,189
	P value	0,032	0,036	0,035	0,685	0,025	0,244	0,244	0,244
VLDL	Correlation Coefficient	0,175	0,233	0,208	0,063	0,359	0,134	0,134	-0,134
	P value	0,28	0,147	0,198	0,701	0,023	0,409	0,409	0,409
Total Kolesterol/HDL	Correlation Coefficient	0,165	0,193	0,095	-0,184	0,328	0,004	0,004	-0,004
	P value	0,328	0,253	0,578	0,275	0,047	0,98	0,98	0,98
Non HDL	Correlation Coefficient	0,344	0,344	0,318	0,175	0,403	0,17	0,171	-0,171
	P value	0,032	0,032	0,048	0,286	0,011	0,3	0,298	0,298

Şekil 9: Korelasyon grafiği



5. TARTIŞMA

Safra taşı oluşum sebepleri incelendiğinde hepatik kolesterolün anormal düzenlenmesi, safra kesesi disfonksiyonu, oksidatif stres ve prooksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması gibi pek çok metabolizma anormalliği bildirilmiş olmasına rağmen halen safra taşı oluşumunun mekanizması tam olarak ortaya konamamıştır(7). Safra taşı ile oksidatif stres arasındaki bağlantının incelendiği çalışmalarda prooksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulmasının, oksidatif stresin ve serbest radikallerin, safra taşı oluşumunda önemli katkılarının olabileceği gösterilmiştir(7, 8).

Serum tiyol grupları plazma antioksidan sisteminde önemli bir üyedirler. Tiyol-disülfid dengesinin antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzimatik aktivite ve transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi ve hücre içi sinyal mekanizmaları için rolü kritiktir(121, 122). Erel ve Neşelioğlu'nun bulduğu yeni yöntemle plazma tiyol ve disülfid düzeyleri ayrı ayrı ve total olarak ölçülebilmektedir(10).

Çalışmamızda asemptomatik kolelitiazisli hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu tiyol/disülfid dengesini sağlayan parametreler açısından karşılaştırıldı. Hasta grubunda native tiyol, total tiyol, albümin değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulundu ($P<0.05$); İMA, indeks-1, indeks-2, indeks-3 değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$). Disülfid düzeyinde artış görülse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hasta ve kontrol grubunda lipit profili karşılaştırıldığında; trigliserid, VLDL, total kolesterol/HDL, non-HDL düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, HDL değeri düşük bulundu ($p<0,05$). Total kolesterol ile total tiyol($p=0.028$) ve albümin($p=0.033$); trigliserit ile albümin($p=0,027$); LDL ile native tiyol($p=0.032$), total tiyol($p=0,036$), disülfid($p=0.035$) ve albümin($p=0.025$); VLDL ile albümin($p=0.023$); total kolesterol/HDL ile albümin($p=0.047$); non-HDL ile nativ tiyol($p=0.032$), total tiyol($p=0.032$), disülfid ($p=0.048$) ve albümin($p=0.011$) arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. HDL ile tiyol/disülfid dengesini sağlayan parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tiyoller oksidanlarla ile oksidatif reaksiyona girerek disülfid bağlarını oluşturur. Disülfid bağları kovalent bağlar olup, disülfid köprüsü ya da SS-bağları olarak da adlandırılır. Oksidatif stres altında, sistein (cys) kalıntılarının oksidasyonu düşük ağırlıklı tiyoller ile protein yapıdaki tiyoller arasında reversible mikst disülfidler oluşumuna yol açar. Disülfid bağları tekrar tiyol grubuna indirgenebilir. Özetle; tiyol ile disülfid bağları arasında dinamik bir homeostaz mevcuttur(119, 120). Bu fizyopatolojiye göre vücutta oksidatif stres varlığında tiyol miktarının gerilemesi, disülfid miktarının artması beklenir. Bizim çalışmamızda asemptomatik safra taşı olan hastalar değerlendirilmiş; bu hasta grubunda total tiyol ve native tiyol miktarının azaldığı, disülfid miktarının native tiyol ve toplam tiyole oranının (indeks 1 ve indeks 2) istatistiksel olarak arttığı gösterilmiştir ($p<0.05$). Toplam disülfid düzeyi hasta grubunda yüksek bulunsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p=0.623$). Bu sonuç bize tiyol/disülfid dengesindeki değişimin kolelitiazis patogenezinde rol alabileceğini düşündürmüştür.

Plazma tiyolleri fizyolojik serbest radikal çöpcüleri olup birçok mekanizma ile antioksidan özellik göstermektedir. Sağlıklı insanlarda plazmadaki tüm antioksidanların %52,9'unu tiyol grubu oluşturur. Plazma tiyol, tiyol/disülfid homeostazının ortaya konması, birçok hastalıkta serbest radikal oluşumunun bir yansıması olarak karşımıza çıkmaktadır(8, 10, 119, 120).

Erel & Neseoglu 2014 yılında yeni bir otomatik test sistemi geliştirerek tiyol-disülfid parametrelerinin hesaplamasını hızlı ve güvenilir bir şekilde yapılmasını sağlamışlardır(10). Bu tarihten sonra literatürdeki tiyol/disülfid homeostazı çalışmaları artmıştır.

Özyazıcı ve ark.akut apandisitte tiyol/disülfid homeostazının disülfid miktarında , disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranında artışa yol açtığını bildirmişlerdir(123). Haydar Ercan ve ark. akut pankreatitte tiyol seviyesinin düştüğünü, disülfid seviyesinin arttığını göstermiş ve tiyol/disülfid dengesinin akut pankreatit patogenezinde rol alabileceğini iddia etmiştir(124). Hiperemesis gravidarumda, akut miyokard infarktüsünde, non-ST miyokard infarktüste, tip 1 diyabette, Alzheimerda ve daha birçok hastalıkta tiyol disülfid dengesinin etkili olduğu gösterilmiştir(125-128).

Bunun yanında başka bir bakış açısıyla bakacak olursak tiyol/disülfid homeostazındaki bozukluk kolelitiazis patogeneğinde rol oynayabileceği gibi, kolelitiazisin hastalarda tiyol/disülfid homeostazındaki bozulmaya neden olabileceği de düşünülebilir.

Aydın ve ark. yaptıkları çalışmada semptomatik hastaların kolelitiazisli hastalarda operasyondan önce ölçülen nativ tiyol, total tiyol ve disülfid seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Disülfid/native tiyol, disülfid/ total tiyol, nativ tiyol /total tiyol oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık saptamamışlar ve kolelitiazis kaynaklı oksidatif stresin antioksidasyon kapasitesini azaltmış olabileceğini düşünmüşlerdir. Operasyondan sonra alınan nativ tiyol, total tiyol ve disülfid seviyelerini kontrol grubuna göre yine düşük bulmuşlar ancak disülfid/native tiyol, disülfid/ total tiyol seviyelerinde düşme nativ tiyol /total tiyol oranında artma gözlemlemişlerdir(7). Bizim çalışmamızda asemptomatik kolelitiazisli hastalarda disülfid/native tiyol, disülfid/ total tiyol, nativ tiyol /total tiyol düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış gözlenmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda yüksek trigliserid ve düşük HDL değerleri ile kolelitiazis arasında güçlü bir ilişkili görülürken, total kolesterol ve LDL arasında ile kolelitiazis arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur(129, 130). Ataman ve ark. ise yüksek kolesterol, yüksek LDL düzeyinin kolesterol safra taşı oluşumunda etkili olduğunu ancak düşük HDL düzeyinin kolesterol safra taşı oluşumunu etkilemediğini iddia etmişlerdir(6). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda lipit profili karşılaştırıldığında; trigliserid, VLDL, total kolesterol/HDL, non-HDL düzeyleri hasta grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunurken HDL değeri düşük bulunmuştur($p<0,05$).

Şimsek ve ark. ailesel hiperkolesterolemide total tiyol, nativ tiyol seviyesinin ve nativ tiyol/total tiyol oranının düştüğünü; disülfid seviyesinin arttığını göstermişlerdir. Antioksidan sisteminin bozulması durumunda LDL'nin oksidasyonunun artarak ateroskleroza yol açtığını savunmuşlardır. Hasta grubunda total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL düzeylerini native tiyol, total tiyol, disülfid/native tiyol, disülfid/ total tiyol, nativ tiyol /total tiyol oranları ile karşılaştırmışlar ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon

görememişlerdir($p>0.05$)(131). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu lipit profili karşılaştırıldığında; trigliserid, VLDL, total kolesterol/HDL, non-HDL düzeyleri hasta grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunurken HDL değeri düşük bulunmuştur($p<0,05$). Non-HDL ile disülfid ($p=0.048$) arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. Hasta grubunda HDL ile tiyol/disülfid dengesini sağlayan parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hiperlipidemik hastaların tedavisinde tiyol havuzunun bir komponenti olan N-asetilsistein (NAC) daha önce kullanılmış ve HDL kolesterol düzeyinin arttığı gözlenmiştir(132). Tedaviden yola çıkıp hastalık patogenezi bulmak için kurulan hipotezde; azalan tiyolun ve tiyol/disülfid redox status (REDST) 'un hiperlipidemiye yol açacağı varsayılmıştır. Kinscherf ve ark. yaptığı çalışmada plazma tiyol değerleri ve plazma REDST ile LDL kolesterolü arasında güçlü negatif korelasyon gözlenirken, HDL kolesterolü ile pozitif bir korelasyon gözlenmiştir. HDL ile tiyol grubunun arasındaki mekanizma henüz bilinmemektedir. Ancak HDL düşüşünün tiyol havuzundaki özellikle sistein konsantrasyonundaki düşüşün bir sonucu olabileceği bildirilmiştir(133). Bir başka teoride ise HDL ve LDL'yi oksidasyondan koruyan antioksidan enzim PON1 düzeyi azaldıkça diğer antioksidan sistem olan tiyol/disülfid mekanizmasının artacağı şeklindedir(12). Bizim çalışmamızda LDL ile native tiyol($p=0.032$), total tiyol($p=0.036$), non-HDL ile total tiyol ($p=0,032$), native tiyol ($p=0,032$) ve disülfid ($p=0.048$) arasında pozitif korelasyon gözlenmiş ancak HDL ile tiyol/disülfid dengesini sağlayan parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Parlak ve ark. tiyol/disülfid redox sistemi ve HDL'nin pulmoner emboli ile ilişkisini araştırmış; total tiyol, native tiyol ve HDL düzeylerini hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulmuşlardır($p=0.001$). Korelasyon analizinde ise HDL ile native ve total tiyol arasında önemli pozitif korelasyon, HDL ile SH/SS (native tiyol/total tiyol) arasında ise önemli negatif korelasyon gözlenmiştir(134).

Gyasi, kurşun maruziyeti olan gebelerde oksidatif stres ve kolesterol dengesini inceleyen çalışmasında oksidatif stres belirteci olarak GGT'yi kullanmış, kurşunun kolesterol biyosentezindeki enzimleri upregüle etmesi nedeniyle, kurşun toksisitesinin non-HDL üretimini destekleyerek oksidatif stresi şiddetlendirmiş olabileceğini iddia

etmiştir(135). Rosenblat ve ark. VLDL trigliseritlerin bir antioksidan olan PON1'in katalitik aktivitesini inhibe ettiğini iddia etmişlerdir(136). Cipollone ve ark. koroner anjioplasti sonrası oluşan restenoz gelişen hastalarda oksidatif stresi yüksek bulmuşlar ve bu oksidatif stres ile hastaların işlem öncesi ölçülmüş olan non-HDL değerleri arasında anlamlı derecede korelasyon bildirmişlerdir(137).

Sonuç olarak bizim çalışmamızda hasta grupta non-HDL ve VLDL değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş non-HDL ile total tiyol, nativ tiyol ve disülfid arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu iki çalışmadan yola çıkarak hasta grupta VLDL düzeyindeki artış non-HDL değerini artırmış olduğu, artan non-HDL miktarının oksidatif strese yol açarak tiyol disülfid dengesini bozmuş ve safra taşı oluşumunu tetiklemiş olabileceği kanaatindeyiz.

Literatür taramamızda asemptomatik kolelitiazisli hastalarda tiyol/disülfid metabolizması ve lipit parametreleri korelasyonu ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu anlamda çalışmamız literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Kontrol grubu seçilirken olguların ek hastalığı olmaması göz önüne alınmıştır. Yaş arttıkça kronik hastalık görülme sıklığı arttığından ve çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayandığından kontrol grubunun hasta yaşı hasta grubundan düşüktür. Çalışma prospektif olmasına rağmen tek merkezlidir ve az sayıda hastayla yapılmıştır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma asemptomatik safra taşı hastalarında oksidasyon/antioksidasyon dengesinin oksidasyon yönüne kaydığını, non-HDL değerinin arttığını ve tiyol disülfid parametrelerinin non-HDL değerini ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık. Bu durum bize artan non-HDL miktarının oksidatif dengeyi bozarak safra taşı hastalığı patogeneğinde etkin olabileceğini düşündürmüştür. Yapılacak çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



7.KAYNAKLAR

1. Shabanzadeh DM. New determinants for gallstone disease? ^[P]_[SEP]. Danish medical journal. 2018;65(2).
2. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. Gastroenterology. 1999;117(3):632-9.
3. Brett M, Barker DJ. The world distribution of gallstones. International journal of epidemiology. 1976;5(4):335-41.
4. Beyler AR, Uzunlimalıoğlu Ö, Gören A, ÖZDEN A, SİPAHİ N, KESİM E, et al. Türkiye'de normal popülasyonda safra kesesi taşı prevalansı. 1993;4:434-7.
5. BelloWS CF, BErGEr DH, Crass RAJAfp. Management of gallstones. 2005;72(4):637-42.
6. Atamanalp SS, Keles MS, Atamanalp RS, Acemoglu H, Laloglu EJPjoms. The effects of serum cholesterol, LDL, and HDL levels on gallstone cholesterol concentration. 2013;29(1):187.
7. AYDIN O, PEHLİVANLI F, KARACA G, DAPHAN ÇE, AYDINURAZ K, BOYUNAĞA H, et al. Kolesistektomi Planlanan Hastalarda kolelitiazisin ve kolesistektominin Tiyo/Disülfid Dengesine Etkisi.21(1):95-101.
8. Sanikidze T, Chikvaizde EJRpd. Role of the free radicals in mechanisms of gallstone formation: An EPR Study. 2016;172(1-3):317-24.
9. Obezite DG, Ç. H. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2018.
10. Erel O, Neselioglu SJCb. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. 2014;47(18):326-32.
11. BAŞKOL G, KÖSE K. PARAOKSONAZ: BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ, FONKSİYONLARI VE KLİNİK ÖNEMİ Paraoxanase: Biochemical features, functions and clinical importance.
12. Go Y-M, Jones DPJFRB, Medicine. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. 2011;50(4):495-509.
13. RS S. Gastrointestinal kanalın eklenti organları. Klinik Anatomi. . 1998:216-24.
14. Skandalakis JE SN, Skandalakis LJ. . Extrahepatic biliary tract anatomy. Surgical Anatomy and Technique. 1995:513-48.
15. Safra Kesesi Anatomisi.
16. (Ed.) HRvCP. Lippincott's Illustrated Rewiews Serisinden:BiyoKimya (3. Baskı) 2007:217-24.
17. Yeğen) GAÇEPDBÇ. Guyton ve Hail Tıbbi Fizyoloji (12.baskı). 2013:783-6.
18. Acalovschi MJPMj. Cholesterol gallstones: from epidemiology to prevention. 2001;77(906):221-9.
19. Wang HH, Portincasa P, Wang DJFB. Molecular pathophysiology and physical chemistry of cholesterol gallstones. 2008;13(4):401-23.
20. Afdhal NH ZS, Chopra S (Ed). . Gallstones: Epidemiology, risk factors and prevention. .
21. Zeng Q, He Y, Qiang D-c, Wu L-xJEjog, hepatology. Prevalence and epidemiological pattern of gallstones in urban residents in China. 2012;24(12):1459-60.
22. Sampliner RE, Bennett PH, Comess LJ, Rose FA, Burch TAJNEJoM. Gallbladder disease in Pima Indians: demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. 1970;283(25):1358-64.

23. Özütemiz Y, Batur T, Özgüven ÖJG. Ege bölgesinde sessiz safra kesesi taşı prevalansı. 1992;5:1737-41.
24. YILDIRIM B, AKTÜRK Y, FIRAT MM, ÖZTÜRK B, ÖZÜĞÜRLÜ F, ŞAHİN İ, et al. Tokat ili erişkinleri'nde kolelitiazis sıklığı ve olası risk faktörleri. 2008;7(2):83-6.
25. Attili A, Carulli N, Roda E, Barbara B, Capocaccia L, Menotti A, et al. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (MI COL.). 1995;141(2):158-65.
26. Maurer KR, Everhart JE, Ezzati TM, Johannes RS, Knowler WC, Larson DL, et al. Prevalence of gallstone disease in Hispanic populations in the United States. 1989;96(2):487-92.
27. Gilat T, Feldman C, Halpern Z, Dan M, Bar-Meir SJG. An increased familial frequency of gallstones. 1983;84(2):242-6.
28. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part I. Prevalence data in men. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). Hepatology (Baltimore, Md). 1988;8(4):904-6.
29. Katsika D, Grjibovski A, Einarsson C, Lammert F, Lichtenstein P, Marschall HJH. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs. 2005;41(5):1138-43.
30. Buch S, Schafmayer C, Völzke H, Becker C, Franke A, von Eller-Eberstein H, et al. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. 2007;39(8):995-9.
31. De Santis A, Attili AF, Corradini SG, Scafato E, Cantagalli A, De Luca C, et al. Gallstones and diabetes: a case-control study in a free-living population sample. 1997;25(4):787-90.
32. Chapman BA, Wilson IR, Frampton CM, Chisholm RJ, Stewart NR, Eagar GM, et al. Prevalence of gallbladder disease in diabetes mellitus. 1996;41(11):2222-8.
33. Biddinger SB, Haas JT, Bian BY, Bezy O, Jing E, Zhang W, et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. 2008;14(7):778-82.
34. Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. 2000;31(2):299-303.
35. Shabanzadeh DM, Sørensen LT, Jørgensen TJS. Determinants for gallstone formation—a new data cohort study and a systematic review with meta-analysis. 2016;51(10):1239-48.
36. Friedman GD, Kannel WB, Dawber TR. The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham Study. 1966;19(3):273-92.
37. Mabey TM, Meyer P, DenBesten L, Mason EE. The mechanism of increased gallstone formation in obese human subjects. 1976;79(4):460.
38. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. 1992;55(3):652-8.
39. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. 1999;341(6):427-34.
40. Amaral J, Thompson WR. Gallbladder disease in the morbidly obese. 1985;149(4):551-7.
41. Barbara L, Sama C, Morselli-Labate A, Danesi G, Festi D, Mastroianni AJ. A ten year incidence of gallstone disease: The Sirmione study. 1993;18(Suppl 1):S43.
42. JØRGENSEN TJA. Prevalence of gallstones in a Danish population. 1987;126(5):912-21.
43. Scragg R, McMichael A, Baghurst P. Diet, alcohol, and relative weight in gall stone disease: a case-control study. 1984;288(6424):1113-9.

44. Stender S, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen AJH. Elevated body mass index as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease: a Mendelian randomization study. 2013;58(6):2133-41.
45. Broomfield PH, Chopra R, Sheinbaum RC, Bonorris GG, Silverman A, Schoenfield LJ, et al. Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile and gallstones during loss of weight. The New England journal of medicine. 1988;319(24):1567-72.
46. Liddle RA, Goldstein RB, Saxton J. Gallstone formation during weight-reduction dieting. Archives of internal medicine. 1989;149(8):1750-3.
47. Shiffman ML, Kaplan GD, Brinkman-Kaplan V, Vickers FF. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. Annals of internal medicine. 1995;122(12):899-905.
48. Ståhlberg D, Reihner E, Rudling M, Berglund L, Einarsson K, Angelin BJH. Influence of bezafibrate on hepatic cholesterol metabolism in gallstone patients: Reduced activity of cholesterol 7 α -hydroxylase. 1995;21(4):1025-30.
49. Arvidsson A, Alván G, Angelin B, Borgå O, Nord CEJJoAC. Ceftriaxone: renal and biliary excretion and effect on the colon microflora. 1982;10(3):207-15.
50. Shiffman ML, Keith FB, Moore EWJG. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge: in vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. 1990;99(6):1772-8.
51. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Newman C, Klibanski A, et al. Octreotide treatment of acromegaly: a randomized, multicenter study. 1992;117(9):711-8.
52. Hussaini SH, Murphy GM, Kennedy C, Besser GM, Wass JA, Dowling RHJG. The role of bile composition and physical chemistry in the pathogenesis of octreotide-associated gallbladder stones. 1994;107(5):1503-13.
53. Newman CB, Melmed S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy L, Levy R, et al. Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients--a clinical research center study. 1995;80(9):2768-75.
54. Henriksson P, Einarsson K, Eriksson Am, Kelter U, Angelin BJTJoci. Estrogen-induced gallstone formation in males. Relation to changes in serum and biliary lipids during hormonal treatment of prostatic carcinoma. 1989;84(3):811-6.
55. Medicine CDPRGJNEJo. Gallbladder disease as a side effect of drugs influencing lipid metabolism experience in the coronary drug project. 1977;296(21):1185-90.
56. Scragg R, McMichael A, Seamark RJBMJ. Oral contraceptives, pregnancy, and endogenous oestrogen in gall stone disease--a case-control study. 1984;288(6433):1795-9.
57. Strom BL, Tamragouri RN, Morse M, Lazar EL, West SL, Stolley PD, et al. Oral contraceptives and other risk factors for gallbladder disease. 1986;39(3):335-41.
58. Thijs C, Leffers P, Knipschild P. Oral contraceptive use and the occurrence of gallstone disease--a case-control study. Preventive medicine. 1993;22(1):122-31.
59. Nightingale JM, Lennard-Jones JE, Gertner DJ, Wood SR, Bartram CI. Colonic preservation reduces need for parenteral therapy, increases incidence of renal stones, but does not change high prevalence of gall stones in patients with a short bowel. Gut. 1992;33(11):1493-7.
60. Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. Gastroenterology. 1993;104(1):286-301.
61. Apstein MD, Dalecki-Chipperfield K. Spinal cord injury is a risk factor for gallstone disease. Gastroenterology. 1987;92(4):966-8.
62. Acalovschi M, Dumitraşcu DL, Csakany I. Gastric and gall bladder emptying of a mixed meal are not coordinated in liver cirrhosis--a simultaneous sonographic study. Gut. 1997;40(3):412-7.

63. Alvaro D, Angelico M, Gandin C, Ginanni Corradini S, Capocaccia L. Physico-chemical factors predisposing to pigment gallstone formation in liver cirrhosis. *Journal of hepatology*. 1990;10(2):228-34.
64. Stauber RE, Rosenblum E, Eagon PK, Gavalier JS, Van Thiel DH. The effect of portal-systemic shunting on hepatic sex hormone receptors in male rats. *Gastroenterology*. 1991;100(1):168-74.
65. Brink MA, Slors JF, Keulemans YC, Mok KS, De Waart DR, Carey MC, et al. Enterohepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1420-7.
66. Fraquelli M, Losco A, Visentin S, Cesana BM, Pometta R, Colli A, et al. Gallstone disease and related risk factors in patients with Crohn disease: analysis of 330 consecutive cases. *Archives of internal medicine*. 2001;161(18):2201-4.
67. Lapidus A, Bångstad M, Aström M, Muhrbeck O. The prevalence of gallstone disease in a defined cohort of patients with Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(5):1261-6.
68. Parente F, Pastore L, Bargiggia S, Cucino C, Greco S, Molteni M, et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;45(5):1267-74.
69. Stender S, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A. Extreme bilirubin levels as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease. *JAMA internal medicine*. 2013;173(13):1222-8.
70. Wasmuth HE, Keppeler H, Herrmann U, Schirin-Sokhan R, Barker M, Lammert F. Coinheritance of Gilbert syndrome-associated UGT1A1 mutation increases gallstone risk in cystic fibrosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2006;43(4):738-41.
71. Gustafsson U, Wang FH, Axelson M, Kallner A, Sahlin S, Einarsson K. The effect of vitamin C in high doses on plasma and biliary lipid composition in patients with cholesterol gallstones: prolongation of the nucleation time. *European journal of clinical investigation*. 1997;27(5):387-91.
72. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. The effect of long-term intake of cis unsaturated fats on the risk for gallstone disease in men: a prospective cohort study. *Annals of internal medicine*. 2004;141(7):514-22.
73. Tsai CJ, Leitzmann MF, Hu FB, Willett WC, Giovannucci EL. A prospective cohort study of nut consumption and the risk of gallstone disease in men. *American journal of epidemiology*. 2004;160(10):961-8.
74. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Giovannucci EL. Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women. *Gastroenterology*. 2002;123(6):1823-30.
75. Leitzmann MF, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Spiegelman D, Colditz GA, et al. A prospective study of coffee consumption and the risk of symptomatic gallstone disease in men. *Jama*. 1999;281(22):2106-12.
76. Lander EM, Wertheim BC, Koch SM, Chen Z, Hsu CH, Thomson CA. Vegetable protein intake is associated with lower gallbladder disease risk: Findings from the Women's Health Initiative prospective cohort. *Preventive medicine*. 2016;88:20-6.
77. Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary predictors of symptom-associated gallstones in middle-aged women. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;52(5):916-22.
78. Pixley F, Wilson D, McPherson K, Mann J. Effect of vegetarianism on development of gall stones in women. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1985;291(6487):11-2.

79. Leitzmann MF, Giovannucci EL, Rimm EB, Stampfer MJ, Spiegelman D, Wing AL, et al. The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men. *Annals of internal medicine*. 1998;128(6):417-25.
80. Bodmer M, Brauchli YB, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy. *Jama*. 2009;302(18):2001-7.
81. Erichsen R, Frøselev T, Lash TL, Pedersen L, Sørensen HT. Long-term statin use and the risk of gallstone disease: A population-based case-control study. *American journal of epidemiology*. 2011;173(2):162-70.
82. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *Journal of hepatology*. 2016;65(1):146-81.
83. Sugerman HJ, Brewer WH, Shiffman ML, Brolin RE, Fobi MA, Linner JH, et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss. *American journal of surgery*. 1995;169(1):91-6; discussion 6-7.
84. Zoli G, Ballinger A, Healy J, O'Donnell LJ, Clark M, Farthing MJ. Promotion of gallbladder emptying by intravenous aminoacids. *Lancet (London, England)*. 1993;341(8855):1240-1.
85. Diehl AK, Sugarek NJ, Todd KH. Clinical evaluation for gallstone disease: usefulness of symptoms and signs in diagnosis. *The American journal of medicine*. 1990;89(1):29-33.
86. Lund J. Surgical indications in cholelithiasis: prophylactic cholelithiasis: prophylactic cholecystectomy elucidated on the basis of long-term follow up on 526 nonoperated cases. *Annals of surgery*. 1960;151(2):153-62.
87. Brasca A, Berli D, Pezzotto SM, Gianguzza MP, Villavicencio R, Fray O, et al. Morphological and demographic associations of biliary symptoms in subjects with gallstones: findings from a population-based survey in Rosario, Argentina. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2002;34(8):577-81.
88. Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1995;21(3):655-60.
89. (Ed) BFvAD. Schwartz cerrahinin ilkeleri(onuncu baskı). . 2016.
90. Magnuson TH, Bender JS, Duncan MD, Ahrendt SA, Harmon JW, Regan F. Utility of magnetic resonance cholangiography in the evaluation of biliary obstruction. *Journal of the American College of Surgeons*. 1999;189(1):63-71; discussion -2.
91. Sperling RM, Koch J, Sandhu JS, Cello JP. Recurrent pyogenic cholangitis in Asian immigrants to the United States: natural history and role of therapeutic ERCP. *Digestive diseases and sciences*. 1997;42(4):865-71.
92. Rosenson RS, Brewer HB, Jr., Chapman MJ, Fazio S, Hussain MM, Kontush A, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clinical chemistry*. 2011;57(3):392-410.
93. Rosenson RS FME, Saperia GM (Ed). . Lipoprotein classification, metabolism, and role in atherosclerosis.
94. Albers JJ, Aladjem F. Precipitation of 125 I-labeled lipoproteins with specific polypeptide antisera. Evidence for two populations with differing polypeptide compositions in human high density lipoproteins. *Biochemistry*. 1971;10(18):3436-42.
95. Puchois P, Kandoussi A, Fievet P, Fourrier JL, Bertrand M, Koren E, et al. Apolipoprotein A-I containing lipoproteins in coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1987;68(1-2):35-40.

96. Rader DJ, Hoeg JM, Brewer HB, Jr. Quantitation of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Annals of internal medicine*. 1994;120(12):1012-25.
97. Raabe M, Véniant MM, Sullivan MA, Zlot CH, Björkegren J, Nielsen LB, et al. Analysis of the role of microsomal triglyceride transfer protein in the liver of tissue-specific knockout mice. *The Journal of clinical investigation*. 1999;103(9):1287-98.
98. Wetterau JR, Lin MC, Jamil H. Microsomal triglyceride transfer protein. *Biochimica et biophysica acta*. 1997;1345(2):136-50.
99. Föger B, Ritsch A, Doblinger A, Wessels H, Patsch JR. Relationship of plasma cholesteryl ester transfer protein to HDL cholesterol. *Studies in normotriglyceridemia and moderate hypertriglyceridemia. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1996;16(12):1430-6.
100. Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, Kathiresan S, Gaudet D. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(23):2525-40.
101. Harvey RA ve Champe PC (Ed.)(E Ulukaya ÇE. Lippincott's Illustrated Rewiews Serisinden:Biyokimya (3. Baskı). 2007:229-32.
102. (Ed.)(HRvCP. Lippincott's Illustrated Rewiews Serisinden:Biyokimya (3. Baskı). 2007:232-4.
103. Steyrer E, Durovic S, Frank S, Giessauf W, Burger A, Dieplinger H, et al. The role of lecithin: cholesterol acyltransferase for lipoprotein (a) assembly. Structural integrity of low density lipoproteins is a prerequisite for Lp(a) formation in human plasma. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94(6):2330-40.
104. Dokuyucu R, Karateke A, Gokce H, Kurt RK, Ozcan O, Ozturk S, et al. Antioxidant effect of erdosteine and lipoic acid in ovarian ischemia-reperfusion injury. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2014;183:23-7.
105. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden ZJCEI. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. 2015;6(3):331-6.
106. Yan LJ. Positive oxidative stress in aging and aging-related disease tolerance. *Redox biology*. 2014;2:165-9.
107. Yan LJ, Sohal RS. Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(22):12896-901.
108. Navarro A, Boveris AJAJoP-R, Integrative, Physiology C. Rat brain and liver mitochondria develop oxidative stress and lose enzymatic activities on aging. 2004;287(5):R1244-R9.
109. Valko M, Morris H, Cronin MJCmc. Metals, toxicity and oxidative stress. 2005;12(10):1161-208.
110. Jomova K, Valko MJT. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. 2011;283(2-3):65-87.
111. Moncada SJPr. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. 1991;43:109-42.
112. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles SJOm, longevity c. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. 2014;2014.
113. Yin H, Xu L, Porter NAJCr. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. 2011;111(10):5944-72.
114. Gupta RK, Patel AK, Shah N, Choudhary AK, Jha UK, Yadav UC, et al. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. 2014;15(11):4405-9.

115. Gutteridge JJC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. 1995;41(12):1819-28.
116. Sies HJTajom. Oxidative stress: from basic research to clinical application. 1991;91(3):S31-S8.
117. Sen CK, Packer LJTAjocn. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. 2000;72(2):653S-69S.
118. Turell L, Radi R, Alvarez BJFRB, Medicine. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. 2013;65:244-53.
119. Cremers CM, Jakob UJJoBC. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. 2013;288(37):26489-96.
120. Jones DP, Liang YJFRB, Medicine. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. 2009;47(10):1329-38.
121. Biswas S, Chida AS, Rahman IJBp. Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling. 2006;71(5):551-64.
122. Circu ML, Aw TYJFRB, Medicine. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. 2010;48(6):749-62.
123. Ozyazici S, Karateke F, Turan U, Kuvvetli A, Kilavuz H, Karakaya B, et al. A novel oxidative stress mediator in acute appendicitis: thiol/disulphide homeostasis. 2016;2016.
124. Haydar FGE, Otal Y, Şener A, Günaydın GP, İçme F, Temrel TA, et al. The thiol-disulphide homeostasis in patients with acute pancreatitis and its relation with other blood parameters. 2020;26(1):37-42.
125. Ates I, Kaplan M, Yuksel M, Mese D, Alisik M, Erel Ö, et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. 2016;51(1):47-51.
126. Ergin M, Cendek B, Neselioglu S, Avsar A, Erel OJJop. Dynamic thiol-disulfide homeostasis in hyperemesis gravidarum. 2015;35(10):788-92.
127. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel OJAn. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer’s disease: dynamic thiol–disulphide homeostasis. 2016;28(6):315-20.
128. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Neselioglu S, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. 2015;33(11):1567-71.
129. Ahlberg JJAcS. Serum lipid levels and hyperlipoproteinaemia in gallstone patients. 1979;145(6):373.
130. Singh R, Shah L, Shrestha K, Dahal PJP-GMJOn. Relation of Lipid Profile, BMI and Cholelithiasis in Nepalese Population. 2015;12(01).
131. Şimşek Ö, Çarlıoğlu A, Alışık M, Edem E, Biçer CKJCr, practice. Thiol/disulfide balance in patients with familial hypercholesterolemia. 2018;2018.
132. Franceschini G, Werba J, Safa O, Gikalov I, Sirtori CJPr. Dose-related increase of HDL-cholesterol levels after N-acetylcysteine in man. 1993;28(3):213-8.
133. Kinscherf R, Cafaltzis K, Röder F, Hildebrandt W, Edler L, Deigner H-P, et al. Cholesterol levels linked to abnormal plasma thiol concentrations and thiol/disulfide redox status in hyperlipidemic subjects. 2003;35(10):1286-92.
134. Parlak ES, Alisik M, Karalezli A, Sayilir AG, Bastug S, Er M, et al. Are the thiol/disulfide redox status and HDL cholesterol levels associated with pulmonary embolism? Thiol/disulfide redox status in pulmonary embolism. 2017;50(18):1020-4.
135. Obeng-Gyasi EJMS. Cholesterol and Oxidative Stress in US Pregnant Women Exposed to Lead. 2019;7(3):42.
136. Rosenblat M, Ward S, Volkova N, Hayek T, Aviram MJB. VLDL triglycerides inhibit HDL-associated paraoxonase 1 (PON1) activity: in vitro and in vivo studies. 2012;38(4):292-9.

137. Cipollone F, Fazia M, Iezzi A, Pini B, Costantini F, De Cesare D, et al. High preprocedural non-HDL cholesterol is associated with enhanced oxidative stress and monocyte activation after coronary angioplasty: possible implications in restenosis. 2003;89(7):773-9.



8.ÖZGEÇMİŞ

Güniz YANIK ÜSTÜNER, 1985 yılında İzmir’de doğdu. İlkokulu Aliğa Gazi İlköğretim Okulu’nda, ortaokul ve liseyi Aliğa Alp Oğuz Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 2003 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Matematik (İngilizce) bölümüne, 2004 yılında Anadolu Üniversitesi İşletme Fakültesi İşletme Bölümü’nde eğitim almaya başladı. 2007 yılında matematik bölümünden, 2008 yılında işletme bölümünden mezun oldu. 2008 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne başladı ve 2014 yılında mezun oldu. 2015 yılında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi (AYBÜ) İç Hastalıkları Kliniği’nde tıpta uzmanlık eğitimine başladı. Halen AYBÜ’de asistan hekim olarak görevine devam etmektedir.

