



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
Ankara Şehir Hastanesi

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ILIMLI HİPERBİLİRUBİNEMİ İLE SEYREDEN GİLBERT
SENDROMU HASTALARINDA ENDOTEL DİSFONKSİYONU
VE ENDOKAN DÜZEYİ

Dr. Oğuzhan ZENGİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2020



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
Ankara şehir Hastanesi

T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA şEHİR HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

İLİMLİ HİPERBİLİRUBİNEMİ İLE SEYREDEN GİLBERT
SENDROMU HASTALARINDA ENDOTEL DİSFONKSİYONU
VE ENDOKAN DÜZEYİ

Dr. Oğuzhan ZENGİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIřMANI
Doç. Dr. İHSAN ATEş

ANKARA

2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca deneyiminden, bilgisinden ve vizyonundan istifade ettiğim, bu süreçte her zaman destekleyici rol üstlenen, tez danışmanım olarak tezimin tasarlanmasından yazım aşamasına kadar büyük yardımlarını gördüğüm bizleri şanslı hissettiren kıymetli hocam Doç. Dr. İhsan Ateş'e,

Engin tecrübesinden ve klinik yaklaşımından faydanlanma fırsatı bulduğum, değerli bilgi ve birikimini esirgmeden aktaran, her zaman daha iyi hekim nasıl olunur arayışı içinde biz asistanlarına sadece dahiliyeyi değil hayatı öğreten, kıymetli hocam Uzm. Dr. Nisbet Yılmaz'a ,

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde başlayıp Ankara Şehir Hastanesinde bitirdiğim dört yılın sonunda; yoğun çalışma temposu ve ağır sorumluluklarla karşılaştığımız asistanlık sürecinde gösterdikleri destek, dayanışma ve işbirliği sebebiyle başta Dr.Oğuz Öztürk ve Dr.Aslı Kısacık bütün asistan arkadaşlarıma,

Her koşulda daha iyisi için teşvik eden ve yol gösteren, hayatımın her döneminde olduğu gibi asistanlık sürecinde de desteklerini her zaman hissettiğim, aileme ve dostlarıma

Sonsuz teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BİLİRUBİN VE BİLİRUBİN METABOLİZMASI.....	3
2.2. BİLİRUBİNİN ANTİOKSİDAN ETKİSİ.....	6
2.3. HİPERBİLİRUBİNEMİLER	7
2.3.1. İndirekt Hiperbilirubinemiler.....	8
2.4. ATEROSKLERoz TANIMI VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	12
2.5. ATEROSKLERoz OLUŞUM MEKANİZMASI.....	14
2.5.1. Endotel Disfonksiyonu	15
2.5.2. LDL Oksidasyonu.....	15
2.5.3. Fibröz Plak Oluşumu	16
2.5.4. İlerlemiş Lezyon ve Tromboz.....	16
2.6. OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN DENGİ	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. ÇALIŞMA POPULASYONU	19
3.2. LABARATUAR PARAMETRELERİ.....	20
3.3. EKOKARDİYOGRafİK DEĞERLENDİRME	21
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	22
5. BULGULAR.....	23
5.1. TUM POPÜLASYON	23

5.2. BİLİRUBİN DÜZEYLERİNE GÖRE DAĞILIMLAR	27
5.2.1. Tüm popülasyon.....	27
5.2.2. Gilbert Sendromu Hasta Grubu	30
5.3. SVKİ DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİLİ BULGULAR.....	32
5.4. ENDOKAN DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİLİ BULGULAR.....	35
6. TARTIŞMA	38
7. SONUÇ	43
8. KAYNAKÇA.....	44
9. ETİK KURUL KARARI	50
10. ÖZGEÇMİŞ	51

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

GS	: Gilbert Sendromu
SVKİ	: Sol ventrikül kitle indeksi
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
ALT	: Alanin Amino Transferaz
AST	: Aspartat Amino Transferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
CRP	: C-Reaktif Protein
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
NO	: Nitrit Oksit
TAS	: Toplam Antioksidan Statusu
TOS	: Toplam Oksidan Statusu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışma popülasyonuna ait klinik ve demografik bulgular	24
Şekil 2. Kontrol ve Gilbert grubunda SVKİ ve endokan düzeyinin dağılımı	26
Şekil 3. Çalışma popülasyonunda SVKİ ve endokan düzeyinin dağılımı	27
Şekil 4. Total bilirubin düzeyi ile SVKİ arasındaki negatif korelasyonun saçılım grafiği ile gösterimi	35
Şekil 5. Gilbert sendromu hastalarında total bilirubin düzeyi ile endokan düzeyleri arasındaki negatif korelasyonun saçılım grafiği ile gösterimi	36

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Çalışma popülasyonuna ait klinik ve demografik bulgular	23
Tablo 2. Çalışma popülasyonuna ait Laboratuvar bulguların dağılımı.....	25
Tablo 3. Çalışma popülasyonunda SVKİ ve endokan düzeyinin dağılımı	26
Tablo 4. Bilirubin düzeylerine göre demografik özelliklerin dağılımı	28
Tablo 5. Bilirubin düzeylerine göre laboratuvar bulguların dağılımı	29
Tablo 6. Bilirubin düzeylerine göre SVKİ ve endokan düzeylerinin dağılımı	30
Tablo 7. Gilbert hastalarında bilirubin düzeylerine göre demografik özelliklerin dağılımı	30
Tablo 8. Gilbert hastalarında bilirubin düzeylerine göre laboratuvar bulguların dağılımı	31
Tablo 9. Bilirubin düzeylerine göre endotel disfonksiyonu parametrelerinin dağılımı	32
Tablo 10. SVKİ düzeyi ile demografik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki	33
Tablo 11. SVKİ etkileyen bağımsız prediktörler	34
Tablo 12. Endokan düzeyi ile demografik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki	37

ÖZET

Gilbert Sendromu ılımlı bilirubin yüksekliği ile karakterizedir. Hastalarda karaciğer fonksiyon testleri, hematolojik veriler ve karaciğer biyopsisi normaldir.

Endokan ,endotel hücre spesifik molekül – 1 olarak bilinir ve endotelden akut ya da kronik inflamasyon durumunda sentezlenir. Ayrıca endokan, endotelyal aktivasyonu yansıttığı düşünülen vasküler endotelden salınan bir proteoglikan olup sistein kalıntıları bakımından zengindir . Ekspresyonu çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından düzenlenir.

Bu tez çalışmasında Gilbert Sendromu tanılı hastalarda endokan düzeyi ve sol ventrikül kitle indeksi belirlenerek bunların bilirubin düzeyi ve diğer faktörlerle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gilbert hastalarında kontrol grubuna kıyasla ortalama hemoglobin düzeyi ($15,5 \pm 1,6$ karşı $14,6 \pm 1,8$; $p=0,004$), ortalama albümin ($5,0 \pm 0,4$ karşı $4,8 \pm 0,5$; $p=0,010$) yüksek saptandı, ortalama total kolesterol ($147,9 \pm 31,6$ karşı $164,4 \pm 37,0$; $p=0,010$) ve ortalama LDL ($78,6 \pm 27,5$ karşı $89,4 \pm 28,3$; $p=0,036$) düşük saptandı

Total bilirubin düzeyi 1'in altında olanlarda diğer Tb düzeylerine kıyasla ortalama SVKİ düzeyi (Tb <1: $68,0 \pm 14,0$ karşı Tb 1-2: $61,8 \pm 12,3$ karşı Tb >2: $60,4 \pm 8,6$; $p=0,033$) ve ortanca endokan düzeyi (Tb <1: 297,4 karşı Tb 1-2: 221,3 karşı Tb >2: 203,6; $p=0,013$) yüksek saptandı, Tb düzeyi 2'in üstünde olanlar ile 1-2 arasında olanlarda SVKİ ve endokan düzeyleri benzerdi.

Bizim çalışmamızda Gilbert Sendromu ve kontrol grubu arasında yaş oranı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamasına rağmen, Gilbert Sendromunda hem endokan hem de SVKİ düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptandı. Ayrıca bilirubin düzeyinin SVKİ için negatif bağımsız bir risk faktörü olduğu saptandı. Bu durum Gilbert Sendromunda var olan ılımlı hiperbilirubineminin subklinik ateroskleroz göstergesi olan endotel disfonksiyonu için koruyucu role sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: endokan,sol ventrikül kitle indeksi,endotel disfonksiyon; hiperbilirubinemi; Gilbert Sendromu

ABSTRACT

Gilbert Syndrome is characterized by a moderate height of bilirubin. Liver function tests, hematological data and liver biopsy are normal in patients. Endokan is known as the endothelial cell-specific molecule - 1 and is synthesized from the endothelium in case of acute or chronic inflammation. Endokan is a proteoglycan released from the vascular endothelium, which is thought to reflect endothelial activation, and is rich in cysteine residues. Its expression is regulated by various cytokines and growth factors. In this thesis, it is aimed to determine the endokan level and left ventricular mass index in patients with Gilbert Syndrome and to examine their relationship with bilirubin level and other factors. Average hemoglobin level (15.5 ± 1.6 vs 14.6 ± 1.8 ; $p = 0.004$) in Gilbert patients compared to the control group, mean albumin (5.0 ± 0.4 to 4.8 ± 0.5 ; $p = 0.010$) high, mean total cholesterol (147.9 ± 31.6 vs. 164.4 ± 37.0 ; $p = 0.010$) and average LDL (78.6 ± 27.5 vs. 89.4 ± 28.3 ; $p = 0.036$) was found to be low. Average SVKI level compared to other Tb levels in those with total bilirubin level below 1 (Tb <1: 68.0 ± 14.0 vs Tb 1-2: 61.8 ± 12.3 to Tb > 2: 60.4 ± 8.6 ; $p = 0.033$) and the median endokan level (Tb <1: 297.4 vs. Tb 1-2: 221.3 vs. Tb > 2: 203.6; $p = 0.013$) were higher, Tb level above 2 SVKI and endokan levels were similar in those with 1-2. In our study, although no significant difference was found between the Gilbert Syndrome and the control group in terms of age, both endokan and SVKI levels in Gilbert Syndrome were found lower compared to the control group. Also, bilirubin level was found to be a negative independent risk factor for SVKI. This indicates that the moderate hyperbilirubinemia present in Gilbert Syndrome has a protective role for endothelial dysfunction, which is a sign of subclinical atherosclerosis.

Keywords: endokan, left ventricular mass index, endothelial dysfunction; hyperbilirubinemia; Gilbert Syndrome

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gilbert sendromu, herhangi bir hemoliz veya karaciğer hastalığının olmadığı durumlarda ılımlı sarılık ile seyreden benign, otozomal resesif kalıtsal bir hastalıktır.

Bu hastalığın uridine difosfat glukuroniltransferaz (UGT) 1A1 geninin promoter bölgesinde meydana gelen bir mutasyondan kaynaklandığı ve neticede UGT üretiminin azalmasına neden olduğu bilinmektedir. Bunun sonucunda da indirekt bilirubin düzeyinde ılımlı bir yükselik saptanır. Tüm dünyada prevalansı % 3 – 7 civarındadır. Gilbert sendromu olgularının birçoğunda indirekt bilirubin düzeyleri 3 mg/dL'nin altında iken; bu düzey 6 mg/dL düzeyine kadar çıkabilir. Literatürde ılımlı hiperbilirubineminin hücresel sistemde toksik ya da olumlu etkilerinin olup olmadığı uzun bir süre çalışma konusu olmuştur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ılımlı hiperbilirubineminin antioksidan etkileri olduğu ve hücresel sistemde aterosklerozdan koruduğu ortaya atıldı. Bu çalışmalarda biliverdini bilirubine indirgeyen biliverdin reduktaz enziminin ve indirgenme reaksiyonu sonucundaki oksidasyon aşamalarının güçlü antioksidan etkilerinin olduğu ortaya atıldı.

Endotel disfonksiyonu, tüm aterosklerotik süreçler ve kardiyovasküler hastalıkların başlangıç aşamasında ortaya çıkar. Bu nedenle aterosklerozun erken markırı olarak düşünülmektedir. Endotel disfonksiyonu, direkt vasküler hasarla – yüksek kan basıncı gibi – ortaya çıktığı gibi kronik inflamasyon ve oksidatif stres ile de ortaya çıkabilir. Endotel disfonksiyonu non invaziv yöntemlerle (sol ventrilül kitle indeksi, karotis intima media kalınlığı, brakial arter çap ölçümü..) saptanabildiği gibi endotel hücre spesifik molekül 1 gibi protein düzeylerinin ölçümü ile de belirlenebilir.

Endotel hücre spesifik molekül – 1, endokan olarak da bilinir, endotelden akut ya da kronik inflamasyon durumunda sentezlenir. Endokan , endotelyal aktivasyonu yansıttığı düşünülen vasküler endotelden salınan bir proteoglikandır ve sistein kalıntıları içeren protein bakımından zengindir . Endokan ekspresyonu çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından düzenlenir. Ayrıca birçok çalışmada endokan düzeyi ile vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ile arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir

Aynı şekilde endokan düzeyi, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a) bir yanıt olarak artış göstermektedir .Normal endotel dokusunda plazmada endokan düzeyi normal sınırlarda iken; endotel disfonksiyonu durumunda düzeyleri, endotel disfonksiyonu ile korele bir şekilde artış gösterir.

İlımlı hiperbilirubineminin antioksidan etkiyle kardiyovasküler sistemde koruyucu rol oynadığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Buna bağlı olarak Gilbert sendromu hastalarında var olan ılımlı hiperbilirubinemiye bağlı olarak endotel bütünlüğünün normal popülasyona kıyasla daha fazla korunduğunu düşünüyoruz.

Bu çalışmada Gilbert sendromu hastalarında sol ventrikül kitle indeksi ve endokan düzeyleri ile normal popülasyona kıyasla endotel disfonksiyonunu değerlendirmeyi amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.BİLİRUBİN ve BİLİRUBİN METABOLİZMASI

Bilirubin hem metabolizmasının son ürünüdür. İlk olarak Rudolf Virchow tarafından 1847' de tanımlanmıştır [6] .1916'da Van den Bergh ve arkadaşları tarafından aslında direk ve indirek olmak üzere iki tip bilirubin olduğu ortaya konulmuştur [7]. 1956'da ise direk bilirubinin glukronik asit ile konjuge, indirek bilirubinin ise unkonjuge bilirubin olduğu anlaşılmıştır [8]. Yaşlanan eritrositlerin karaciğer, dalak, kemik iliğinde retiküloendotel hücrelerce parçalanması sonucu hemoglobin açığa çıkar ve bu hemoglobinin yıkımı sonucu da insan vücudundaki bilirubinin yaklaşık %70-90'ı oluşur [9]. Hem proteini içeren myoglobin, katalaz, sitokromlar, peroksidaz ve triptofan pirolaz ise geri kalan %10-20'lik bilirubinin kaynağını oluştur [10].

Hem proteini dört pirol halkasının karbon köprüleriyle birleşmesi, merkezinde ise bir demir atomundan meydana gelir ve aynı zamanda ferroprotoporfirin-IX olarak da isimlendirilir. Hem-bilirubin dönüşümünde hem-oksijenaz ve biliverdin-redüktaz enzimleri rol oynar. Hem oksijenaz, dalak retiküloentotelyal hücrelerinde ve karaciğer kuppfer hücrelerinde yüksek konsantrasyonda bulunur ve her türlü hemolitik durumda ise eritrosit yıkımı sonucunda artan hem tarafından indüklenir [11, 12]. Hem-oksijenaz enziminin Hem proteininin porfiri halkasını açması alfa-karbon köprüsünü oksidasyonu ile başlar. Bunun sonucunda yeşil renkli biliverdin oluşur, biliverdin ise biliverdin redüktaz enzimi ile turuncu-sarı pigmentli bilirubin-IX-alfa molekülüne indirgenir. Bu reaksiyonlarla Hem proteininin merkezinde bulunan demir atomu serbestleştirilir. Hem-bilirubin dönüşümünde ilk basamakta hem oksijenaz ile okside edilmiş karbon

atomu ise karbon monoksit (CO) olarak uzaklaştırılır. Biliverdin reduktaz enzimi kofaktör olarak NADH (reduced nicotinamide adenine dinucleotide) ya da NADPH(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.) kullanır [13, 14].

Bilirubin suda çözünmesi zayıftır, bunun nedeni ise molekül içi sıkı hidrojen bağlarıdır [15]. Bu nedenle periferik dokulardan karaciğere taşınması sırasında albumine sıkıca bağlıdır, bu şekilde albümin ile bağlanarak serbest bilirubin karaciğer dışı dokularda birikmesi ve toksik etki yapması engellenmiş olur [16].

Bilirubin kandan safraya transferi birkaç aşamada gerçekleşmektedir. Bunlardan ilki; karaciğer sinüzoidlerinde hepatositler tarafından kolaylaştırılmış difüzyon ile bağlı bulunduğu albümininden ayrılıp hücre içine alınmasıdır. Bu geçişte enerji harcanmaz, bu nedenle de konsantrasyon gradientine karşı geçiş olmaz ve her iki yöne de geçiş olabilir. Bu geçişte klor gibi inorganik anyonlar ve bazı taşıyıcı proteinlerin rol aldığı düşünülmektedir [17]. Hepatosit içine giren bilirubin ligandin olarak adlandırılan glutatyon s-transferaz tarafından bağlanır ve bu şekilde gradient devamı sağlanarak hücre içine bilirubin alımının devamı sağlanır [9]. Ligandin konsantrasyonu doğumda düşük seviyelerdedir ancak yaşamın ilk iki haftasında erişkin değerlerine ulaşır, fenobarbital gibi ilaçlarla düzeyi artırılabilir [18, 19]. Hepatosit içindeki konjuge ve unkonjuge bilirubin bir kısmı ise sinüzoidal alana geri çıkar, bu kısım sinüzoidal kan akımı ile birlikte organik anyon transporter protein OATP1B1 ve OATP1B3 aracılığı ile tekrar hepatosit içine alınır [20].

Uridindifosfo-glukuroniltransferaz (UGT1) enzim ailesi içinde bilirubin konjugasyonu için önemli olan izoform bilirubin-UDP-glukuroniltransferaz (UGT1A1) enzimidir. UGT1A1 enzimi endoplazmik retikulumda bulunur. Bu nedenle konjugasyonda glikoz donörü olarak kullanılan Uridindifosfo-glukronik asit

(UDPGA) endoplazmik retikulum içine girmelidir, UDPGA'nın endoplazmik retikulum içine girişini UDP-N-asetilglukozamin indükler. Reaksiyon sonucunda UGT1A1 enzimi ile bilirubin, monoglukronid ya da bilirubin diglukronid formuna konjuge edilmiş olur. Konjugasyon sırasında, bilirubin içindeki hidrojen bağlarının yapısı bozulur bu bozulma sayesinde konjuge edilmiş bilirubinin suda çözünürlüğü artar [9, 21, 22]

Bilirubinin konjugasyonu tamamlandıktan sonra hepatosit içinden sinüzoidal aralığı da safra kanaliküllerine de diffüze olabilir. Konjuge bilirubin safra kanaliküllerine hepatositlerin safra kanaliküler membranları aracılığı ile bir konsantrasyon gradientine karşı, aktif transport mekanizması kullanılarak, enerji harcanarak taşınır. Hepatositten safra kanaliküllerine geçişte taşıyıcı proteinler kullanılır. Bunlar arasında en önemlisi multidrug resistance protein 2 (MRP2) ya da Adenozin trifosfat (ATP) bağlayıcı kaset C2 (ABCC2) olarak adlandırılan aynı zamanda birçok organik anyonun safraya sekrete edilmesinde görev alan taşıyıcı proteindir. Hepatosit içinde konjuge edilmiş bilirubinin bir kısmı ise ATP bağımlı bir pompa olan Multidrug resistance protein 3 (MRP3) ya da ABCC3 olarak adlandırılan bir sinüzoidal membran protein aracılığı ile sinüzoidal aralığı dönebilir. Sinüzoidal aralıktan bu konjuge bilirubinin tekrar hepatosite alınması ise hepatosit sinüzoidal yüzeyinde bulunan organik anyon transporter protein OATP1B1 ve OATP1B3 aracılığı ile olur [23, 24].

Safradaki bilirubinin yaklaşık %98' i konjugedir. Konjuge bilirubin suda çözünür olduğu için lipofilik intestinal mukozal membranlardan serbestçe geçemez. Unkonjuge bilirubin ise, intestinal mukozadan tekrar emilerek enterohepatik dolaşıma katılır. Barsak epitelinde ve bakterilerde b-glukronidaz enzimi ile konjuge bilirubin parçalanır. Barsak bakterileri tarafından bilirubin renksiz ürobilinojene

çevrilir ve ürobilinojenin bir kısmı emilerek enterohepatik dolaşıma katılır, bunun bir kısmı sistemik dolaşımla böbreklere ulaşır ve idrarla atılır. Bağırsakta kalan iki ana ürobilinoide vardır, bunlar ürobilinojen ve sterkobilinojendir. Bunlar renksizdir ancak ürobilinlere okside olmaları halinde sarı-turuncu-kahverengi renk alırlar, feçese renk verirler ve feçesle dışarı atılırlar [25, 26].

2.2.BİLİRUBİNİN ANTİOKSİDAN ETKİSİ

Bilirubinin antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinin olabileceği üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bilirubinin antioksidan etkisinin LDL oksidasyonunu inhibe etmesi, oksijen radikallerinin düzeyini azaltması, oksidatif stresi azaltması sayesinde olduğu düşünülmektedir. Bilirubin, vitamin C ve vitamin E gibi antioksidanlara göre vetriküler monositlerde daha fazla koruyucu etki göstermektedir ve toplam antioksidan kapasite ile direkt olarak ilgili olduğu gösterilmiştir [27, 28].

Bilirubin metabolizmasında görevli hem oksijenaz enziminin düzeyinin azalması ya da enzimin inhibe edilmesi sonucunda vasküler intima tabakasında kalınlaşma ve ateroskleroz riskinde artış saptanmıştır. Hem oksijenazın aterosklerozdan koruyucu etkilerinin, LDL oksidasyonuna sebep olan hem molekülünün konsantrasyonunu azaltması ve ortama vazodilatör antiproliferatif etkili Nitrik Oksid (NO) salınımı yapması sayesinde gerçekleştiği düşünülmektedir. Düşük serum bilirubin düzeyi aortun elastikiyetinde de azalmaya yol açmaktadır [29-32].

Bilirubin ve hem oksijenazın koroner arter hastalığı ile ilişkisi ilk olarak 1994'te gösterilmiştir, total bilirubin düzeyi ile koroner arter hastalığı riski arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır. Bu ilişkinin ateroskleroz için risk faktörlerinden sigara

içimi, sistolik hipertansiyon ve HDL konsantrasyonu kadar güçlü düzeyde olduğu gösterilmiştir [33, 34].

Sonraki tarihlerden günümüze dek bilirubin ile ateroskleroz ilişkisi, aterosklerotik risk faktörleri arasındaki ilişki konularında birçok çalışma yapılmıştır. 4276 katılımcıyla yapılan bir çalışmada; bilirubin düzeyi ile miyokard infarktüsü (MI), koroner arter hastalığı ve periferik vasküler hastalık riski arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir [35]. Serum bilirubin düzeyi ile karotis intima media kalınlığı arasında yine ters orantı olduğu gösterilmiştir [36]. 11 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde serum bilirubin düzeyinde 1.0 mikromol/L artışın kardiyovasküler hastalık riskinde % 6.5 azalma sağladığı gösterilmiştir [37]. Gilbert sendromu tanılı hastalarla yapılan çalışmada ise normal popülasyona göre azalmış kardiyovasküler hastalık riski olduğu, artmış HDL kolesterol düzeyi ve artmış toplam antioksidan kapasiteye sahip oldukları gösterilmiştir [27, 38].

2.3.HİPERBİLİRUBİNEMİLER

Bilirubin metabolizmasının fizyolojik olarak birkaç bölümden oluştuğunu görmekteyiz. Bilirubinün hepatositlere alınması, hepatosit içinde bağlanması ve konjuge edilmesi, safraya sekrete edilmesi sürecinde oluşabilecek patolojiler hiperbilirubinemiye yol açmaktadır. Klinik yaklaşımı kolaylaştırması, etyolojiyi belirlemede yardımcı olması, fizyolojik ve patolojik sürecin anlaşılması açısından yararlı olması sebebiyle hiperbilirubinemiler temel olarak direkt hiperbilirubinemiler ve indirekt hiperbilirubinemiler olarak ikiye ayrılrsa da her iki grupta da miks bilirubin yüksekliği görülebilmektedir.

2.3.1. İndirekt Hiperbilirubinemiler

İndirekt/unkonjuge hiperbilirubinemiler de etyolojik mekanizmasına göre birkaç gruba ayrılır. Artmış bilirubin üretimi, azalmış hepatik bilirubin alımı ve bilirubin konjugasyonunda defektler indirekt hiperbilirubinemi için ana mekanizmalardır [39].

Hemoliz sonucu eritrosit yıkımının artması hem üretiminin artması dolayısıyla bilirubin oluşumunda artışla sonuçlanmaktadır. Sağlıklı bireyde oluşan hemoliz genellikle izole unkonjuge hiperbilirubinemiye yol açar. Eşlik eden sistemik kronik hastalıklar veya karaciğer disfonksiyonu olması halinde ise mix bilirubin yüksekliği görülebilmektedir [9].

Eritropoezde yaşanan kusurlar sonucu bilirubin üretimi artabilir. Sık karşılaşılan megaloblastik anemilerden B12 vitamini eksikliği, folat eksikliği, hemoglobinopatilerden talasemi major, bazı porifiriya türleri efektif olmayan eritropoez sebebiyle artmış yıkıma ve hiperbilirubinemiye yol açabilir. Normal eritropoezde de az miktarda olsa kemik iliğinde eritroid seri öncüllerinin yıkımı bilirubin oluşumuna katkıda bulunur[9].

Azalmış hepatik bilirubin alımı, hepatositlere kan akımının azalmasına yol açan konjestif kalp yetmezliği veya portosistemik şantlar sebebiyle olabildiği gibi; probenesid, rifampin, flavaspidik asit gibi ilaçlar sebebiyle de olabilir. Gilbert sendromunda da bazı hastalarda hepatosit sinüzoidal yüzeylerinden bilirubin alımının azaldığı bildirilmiştir [9, 40].

Bilirubinin konjugasyonunda yetersizlik fizyolojik yenidoğan sarılığına sebep olmaktadır. Yenidoğanda UGT1A1 konsantrasyonu yetersiz olduğu için doğumu

takip eden ilk iki hafta enzim düzeyleri erişkin seviyesine gelene dek fizyolojik olarak kabul edilen unkonjuge hiperbilirubinemi görülebilmektedir [25].

Edinilmiş konjugasyon defektine ise bazı ilaçlar sebep olabilmektedir. Novobiosin, kloramfenikol, gentamisin gibi ilaçlar UGT1A1 aktivitesinin inhibisyonu ile konjugasyon kusuruna yol açabilmektedir. Maternal UGT1A1 inhibitörünü dolayısıyla oluşan geçici ailesel yenidoğan hiperbilirubinemisi yine konjugasyon defektine yol açmaktadır [9].

2.3.1.1.Herediter Konjugasyon Kusurları

2.3.1.1.1. Crigler-Najjar Sendromu

Otozomal resesif geçişli nadir görülen ilk kez 1952 yılında adlarını aldığı Crigler ve Najjar tarafından tanımlanan bir hastalıktır [41]. Crigler-Najjar Tip 1a'da, UGT1 gen kompleksinde bütün UGT1 izoformlarının karboksil-terminal yarısını kodlayan ortak ekzonlar olan ekzon 2-5'de mutasyon vardır ve bilirubinle birlikte birçok substrat glukronidasyona uğrayamaz [42]. Her UGT1 izoformu için spesifik substrat bağlanma bölgesini kodlayan, değişken bölge olan ekzon 1'de mutasyon olması halinde, bilirubin spesifik ekzon A1 mutasyonu sonucu izole olarak UGT1A1 oluşumu etkilenir ve bilirubin glukronidasyonu yapılamaz, bu da Tip 1b olarak adlandırılır [43]. Her iki tipin de prognozu kötüdür, unkonjuge bilirubin düzeyleri 20 mg/dl üzerindedir, yaşamın ilk gününden itibaren semptomatiktir ve bilirubin toksisitesine bağlı kalıcı beyin hasarı sebebiyle mortaldır [44].

Crigler-Najjar Sendromu Tip 2'de ise UGT1A1 aktivitesi $<10\%$ olarak devam etmektedir ve fenobarbital ile indüksiyon sonrası bilirubin seviyelerinde gerileme görülmektedir. Unkonjuge bilirubin düzeyleri genellikle 5-20 mg/dl seviyesindedir.

Bu hastaların çoğunda UGT1A1 aktivitesi bilirubinün kalıcı beyin hasarı gelişmesini önleyecek düzeydedir [45].

2.3.1.1.2. Gilbert Sendromu

Kronik, dalgalanmalarla seyreden, genellikle hafif unkonjuge hiperbilirubinemi gözlenen bir hastalıktır. İsmi aldığı Fransız Doktor Gilbert tarafından 1901'de tanımlanmıştır. Bu hastalık Alman literatüründe ise daha çok Meulengracht sendromu ya da Meulengracht-Gilbert sendromu olarak adlandırılır. Serum bilirubin düzeyleri genellikle <3 mg/dL düzeyindedir ancak daha yüksek ve daha düşük değerler görülebilir. Prevalansı etnik gruplara göre farklılıklar gösterse de %4-16 oranlarında görülmektedir. Hastalıkta otozomal dominant ya da otozomal resesif geçiş ve farklı mutasyon tipleri belirlenmiştir [1, 9, 25, 46, 47].

Gilbert sendromu genellikle pubertede, puberteden hemen sonra ya da erişkinde rutin biyokimyasal tetkiklerde unkonjuge hiperbilirubinemi saptanması üzerine tanı alır. Puberte dönemi ile ilişkisi artan endojen steroidlerin bilirubin glukronidasyonunu baskılaması olarak düşünülmektedir. Hastalarda karaciğer fonksiyon testleri normaldir ve hemoliz durumu yoktur, ayrıca tekrar eden ölçümlerde stres, alkol kullanımı, açlık, yoğun egzersiz gibi durumlarda bilirubin düzeyleri dalgalanma gösterebilmektedir. UGT1A1 aktivitesi %10-%35 arasında devam etmektedir. Safra içinde bilirubin diglukronid yine çoğunluğu oluşturur ancak normale göre bilirubin monoglukronid oranında artış vardır. Hastalarda bilirubin konjugasyonu ve hepatosit içine alımında defekt olduğu düşünülmektedir [9].

Hastalarda UGT1A1 gen mutasyonu vardır. Bu gende 130 civarı mutasyon saptanmıştır. En sık saptanan mutasyon ise fazladan bir dinükleotid sekansının (TA), promoter bölge TATA kutusuna eklenmesiyle oluşur. Popülasyon çalışmalarında

homozigot promoter bölge mutasyonuna sahip bireylerde dahi unkonjuge hiperbilirubineminin %40 civarında görülmesi, tek başına bu mutasyonun klinik ve biyokimyasal bulgulara yol açmayabileceğini ve ek bazı faktörlerin olabileceğini düşündürmüştür. Hepatositlere bilirubin alımında defektler, farklı mutasyonlar, eritropoezde defekte yol açan sebepler UGT1A1 mutasyonu ile birlikte klinik ve biyokimyasal olarak Gilbert sendromunun ortaya çıkmasına yol açabilir[43, 48].

Gilbert sendromunda fenobarbital uygulaması sonrasında serum bilirubin düzeyi ve hepatik bilirubin klirensi normale dönmektedir. Bilirubinle benzer şekilde hepatosit içine alındığı bilinen sülfobromofitalein ve indosiyanin yeşili gibi organik anyonların hepatosit içine alımında yetersizlikler bazı hastalarda görülmektedir. Bazı provokasyon testleri tanısal yaklaşımda kullanılmıştır en yaygın olanları 48 saatlik açlık testi ve nikotinic asidin intravenöz uygulanmasıdır. Ancak bu testlerin bazal serum bilirubin konsantrasyonları ölçümüne göre fazladan bir bilgi vermediği anlaşılmıştır.

Gilbert sendromu tanısından tekrarlayan unkonjuge bilirubin ölçümleri, normal tam kan sayımı, retikülosit sayısı ve periferik yayma, normal aminotransferaz alkalenfosfataz düzeyi güncel yaklaşımda ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle tercih edilmektedir. İlk ölçümden sonraki 12-18 aylık süreçte bilirubin yüksekliğinin devam etmesi ve diğer testlerin normalliğinin devamı tanıyı kesinleştirir [9, 44].

Gilbert sendromunda glukronidasyon ile elimine edilen birçok ksenobiyotik için metabolizmalarında normale göre fark görülmemiştir. Ancak irinotekanın aktif metaboliti UGT1A1 ile glukronidasyona uğradığı için kullanılması durumunda toksik etkiler ortaya çıkmaktadır. Ayrıca HIV tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörlerinden indinavir ve atanazavir UGT1A1 inhibisyonuna yol açabilmektedir.

Tanı için rutin genetik test önerilmemektedir, ancak şüpheli durumlarda irinotekan kullanımını öncesi yapılabilir [9, 44].

Gilbert sendromunda uzun dönemde normal popülasyonla benzer sonuçlar alınmıştır. Tedavi ihtiyacı hemen hiç görülmeksizin yaşamlarını devam ettirmektedirler. Üstelik Gilbert sendromunun bir avantaj olduğu düşüncesi son yıllarda artan şekilde kabul görmeye başlamıştır. Bilirubinin anti oksidan etkisi sayesinde Gilbert sendromlu hastaların aterosklerotik kalp hastalığı, endometrial kanser, hodgkin lenfoma ve kanser ilişkili mortalite insidansının normal popülasyona göre daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır [1, 49]. Nonalkolik steatohepatit (NASH) gelişen fazla kilolu çocuklarda bilirubin seviyelerinin NASH gelişmeyenlere göre daha düşük seviyede olduğu da gösterilmiştir[50]. Bilirubinin dolaşımdaki anti oksidanları artırdığı, oksidan strese karşı direnci artırdığı ve inflamasyonu baskıladığı bu sayede, kardiyovasküler hastalık insidansının Gilbert sendromunda daha düşük olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte diyabetik hastalarda vasküler komplikasyon riskinin de daha az olduğu ortaya konmuştur[1].

2.4.ATEROSKLEROZ TANIMI VE RİSK FAKTÖRLERİ

Ateroskleroz vücuttaki büyük ve orta boy arterlerde pıhtılı yağlı fibröz plaklar ve kronik inflamasyon oluşumu ile tanımlanmış ilerleyici, kronik, morbidite ve mortaliteye yol açan bir hastalıktır. En çok etkilenen damarlar koroner arterler, aort, karotis arterler, ilio-femoral arterler, renal arterler ve intrakranial arterlerdir. Aterosklerozun patogenezinde kronik inflamasyonun rolü büyüktür. Gelişiminde birçok faktörün bulunduğu, vücutta birçok sistemi doğrudan ya da dolaylı olarak

etkileyen ateroskleroz için bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerinin yönetimi ve değerlendirilmesi aterosklerotik zeminde gelişen birçok hastalık için daha iyi sonuçlar ortaya koymuştur [2, 51].

Aterosklerotik risk faktörlerinin belirlendiği temel çalışmalarda birkaç risk faktörü öne çıkmıştır. Bunlar; yaş, cinsiyet, sigara içiciliği, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve aile öyküsüdür.

Yaş ve Cinsiyet : Kadınlar için menopoza öncesi riskin erkek cinsiyete göre daha düşük olduğu, ancak menopoza sonrası kadınlar için de riskin arttığı bilinmektedir. Erkekler için 45 yaş ve üzeri risk artarken, kadınlar için 45 yaş ve menopozun hangi aşamada olduğu risk için belirleyicilik göstermektedir.

Sigara : Sigara kullanım miktarı ve süresi ile ateroskleroz riski artmaktadır. Özellikle akut miyokard enfarktüsü, genç yaşta ani kardiyak ölüm, akut serebrovasküler olay riski sigara kullanmayanlara göre belirgin artış göstermektedir. Sigara aterosklerotik patogenezi birçok basamakta hızlandırmaktadır.

Hipertansiyon: Özellikle sistolik kan basıncı yüksekliği ateroskleroza hızlandırmaktadır. Koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay riski hipertansif popülasyonda belirgin artmıştır. Hipertansiyonun kontrol altına alınması hipertansif organ hasarının engellenmesi ve geciktirilmesi için önemlidir.

Diyabetes Mellitus: Diyabet, gün geçtikçe artan hasta sayısı ile global düzeyde önemli bir ateroskleroz risk faktörü haline gelmiştir. Diyabetli hastalarda koroner arter hastalığı riski 3-7 kat artış göstermektedir.

Hiperlipidemi : LDL kolesterol düzeyinin artışı, HDL kolesterol düzeyinin azalması, trigliserid düzeyinin yüksekliği koroner arter hastalığı riskini artırmaktadır. LDL kolesterol oksidasyonu ateroskleroz patogenezinde önemli role sahiptir.

Aile Öyküsü: Koroner arter hastalığı öyküsü olan hastalarda sonraki kuşaklarda miyokard enfarktüsü riskinde artış saptanmıştır. Aile öyküsü olan bireylerde diğer risk faktörlerinin yönetimi ile risk kontrol altında tutulabilir [52, 53] .

2.5.ATEROSKLEROZ OLUŞUM MEKANİZMASI

Ateroskleroz gelişim mekanizmasını açıklamak için bazı hipotezler üretilmiştir. Bu hipotezlerde endotel hasarı ya da fonksiyon bozukluğunun sürekli ve yinelenen şekilde devam etmesi, aterosklerozun LDL oksidasyonu üzerinden kurulan oluşum hipotezinin, immünolojik hipotez ile hasara cevap hipotezinin ve hemodinamik bozukluklar hipotezinin temelini oluşturmaktadır.

Ateroskleroz birkaç aşamada gerçekleşmektedir. Bunlardan ilki, damar endotelinde fonksiyon bozukluğuna yol açan değişikliklerle birlikte endotel geçirgenliğinde artış olmasıdır. Bunu, LDL ve VLDL gibi lipoproteinlerin geçirgenliği artmış damar endotelinden sızması ve intima tabakasına ulaşması izlemektedir. İntima tabakasında monosit/makrofajlar, T lenfositler, proinflamatuvar sitokinler ve lipoproteinlerin etkileşime girmesi normalde mevcut düz kas hücrelerinin çoğalması ve damar intimasında bir bağ dokusu oluşturması sonrasında da fibröz plak oluşumu ve trombozla sonuçlanır [54, 55].

2.5.1. Endotel Disfonksiyonu

Aterosklerozda endotel tabakasında normal fonksiyonlarında bozulma başlar. Lökositlerin damar duvarına yapışması ve artan geçirgenlik ile subendotel alana hücre göçünün önü açılır, bunların sonucunda köpük hücre oluşur.

Köpük hücre oluşumuna neden olan Monosit ve T lenfositlerin damar duvarına yapışmasını bazı adezyon molekülleri kolaylaştırır. Bunlardan en önemlilerinden biri "Vaskular cell adhesion molecule-1" (VCAM-1) 'dir. Aterosklerozun erken evrelerinde damar endotelinde normale göre artan düzeyde VCAM-1 saptanmıştır. Yine adezyon moleküllerinden olan P-selektin endotel hücrelerce üretilir ve hasarlı endotele daha fazla lökositin yapışmasına neden olurlar. E-selektin özellikle aterom plağının oturduğu endotelden yüksek miktarda üretilmektedir [52, 55].

2.5.2. LDL Oksidasyonu

Köpük hücre oluşumunu anlamak için LDL'nin rolünü de anlamak gerekir. LDL'nin kendisinin aterojenik olduğu kanıtlanmamıştır ancak LDL oksidasyonu ile oluşan okside LDL molekülleri aterojeniktir, okside edilmiş LDL damar duvarında harabiyete sebep olur. LDL'nin endotel altında birikmesi dolaşımda olan LDL konsantrasyonu yükseldikçe kolaylaşır. Okside LDL makrofaj çöpçü reseptörleri tarafından bağlanabilecek haldedir. Miyeloperoksidaz, sfingomyelinaz ve sekretuar fosfolipaz LDL oksidasyonunda rol alan bazı enzimlerdendir. Okside LDL ile uyarılan damar endotelinden bazı adezyon molekülleri ve kemotaktik proteinlerin üretimi artar. Bu kemotaktik proteinler ve adezyon molekülleri monositlerin, T lenfositlerin çekilmesine ve subendotel alana yerleşmesine yol açar. Tümör nekroz

faktör (TNF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), interlökin-1 (IL-1), makrofaj koloni stimule edici faktör (M-CSF), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) bu süreçte başlıca rol alan aterojenik moleküllerdir. Subendotelyal alanda monositler makrojafa evrilir ve makrofajlar tarafından, okside LDL fagositozu başlar. Bu fagositoz sonucu köpük hücreleri oluşur [55, 56].

2.5.3. Fibröz Plak Oluşumu

Düz kas hücreleri normalde media tabakasında bulunmaktadır ancak aterosklerotik süreçte intima tabakasına göç ederler ve burada çoğalırlar. Bu göç ve sonrasında düz kas çoğalması için makrofajlar ve T hücreleri tarafından salınan sitokinler ve büyüme faktörleri hızlandırıcı ve artırıcı etki gösterirler. Düz kas hücreleri okside LDL moleküllerini içlerine alarak köpük hücre oluşumu, hücre dışı matriks proteinlerinin sentezi, hücre dışı lipid birikimi ve fibröz plak oluşumuna katkıda bulunurlar[51, 55].

2.5.4. İlerlemiş Lezyon ve Tromboz

Oluşan aterosklerotik plaklar ilerleyen süreçte damar lümeninde daralma, kan akışında azalma, trombüs oluşumu ve lezyonlu damar aracılığı ile beslenen dokularda iskemiye sebep olurlar. Plak rüptürleri ise miyokard infarktüsünden serebrovasküler olaya kadar ani damar tıkanıklıklarına sebep olabilir. Plakların tromboze olmasında ise pıhtılaşma kaskadını başlatan doku faktörü rol almaktadır. Doku faktörü oluşumu makrofajlar ve endotel hücreler tarafından indüklenir ve böylece trombüs oluşumu artırılmış olur [55, 57] .

2.6.OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN DENGE

Moleküllerin kararlılık durumları reaksiyona girme hızını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Kararlı haldeki atomların elektronları eşlenmiş halde çiftli haldedir. Bu çiftli yapıya sahip atomların reaksiyona girme gücü zayıftır. Oksidanlar/serbest radikaller dış yörüngelerinde eşlenmemiş, tekli şekilde elektrona sahiptirler ve bu tekli elektronlar aracılığı ile kolaylıkla reaksiyona girme eğilimindedirler. Oksijen atomu eşlenmemiş halde iki elektron bulundurduğundan elektronlarını eşlemek için reaktif gücü yüksektir bu nedenle reaksiyona daha hızlı girebilir. Reaktif oksijen türleri (ROT) oksijen kaynaklıdır ve oldukça reaktif etki gösterirler. En önemlileri; oksijenin elektronlanmasıyla oluşan süperoksit, süperoksit dismutaz tarafından katalizlenen reaksiyonla süperoksitten oluşan hidrojen peroksit (H_2O_2), myeloperoksidaz tarafından katalizlenen reaksiyonla oluşan hipoklorid ($HOCl$), Fe^{+2} (demir) ve H_2O_2 'nin Fenton reaksiyonu olarak bilinen tepkimeye girmesiyle oluşan hidroksil ($OH\cdot$) radikali veya süperoksit radikali ile H_2O_2 'nin non-enzimatik Haber-Weiss reaksiyonu ile hidroksil ($OH\cdot$) radikali örnek olarak verilebilir [58].

Oksidanlarla antioksidanlar metabolizmada bir denge içindedir ve buna oksidatif denge denmektedir. Bu dengenin iki ayağından birini oluşturan oksidanlar kısmına kayması oksidatif stress olarak adlandırılır. İnflamasyon süreçleri, kronik iskemi, kronik kimyasal maruziyeti, radyasyon gibi etkenler oksidatif stress oluşması lehine dengeyi bozmaktadır. Oksidatif stresse maruz kalan hücre lipidleri, hücre proteinleri, nükleik asitler, sinyal yolları kalıcı deformasyona uğrayabilmektedir. Oksidatif stress proteinler üzerinde etkisini peptit bağlarını bozmak, elektriksel

aktivitelerini değiştirmek gibi yollarla gösterirler. Özellikle metionin ve sistein aminoasitleri oksidasyona duyarlıdır ve oksidatif strese maruz kaldıklarında proteinlerde yapısal değişikliklere aracılık ederler [59, 60].

Hücre membranları poliansatüre yağ asitleri (PUFA) açısından zengindirler. Serbest radikallerin PUFA'ları oksidasyona uğratması lipid peroksidasyonu olarak tanımlanır. Bu peroksidasyon enzim aracılığı ile olabileceği gibi non-enzimatik de olabilir. Hücre membranı üzerinden gerçekteşen iletim ve sitoplazmik içeriğin kontrolü PUFA yapısının bozulmasıyla etkilenmektedir. Hücre membranı lipidlerinin oksidan hasara uğraması ile membran bütünlüğünde bozulmadan geçirgenlik artışına, membran akışkanlığında değişikliğe kadar kalıcı ve ölümcül hasarlar oluşabilir [61].

ROS' lar hücre genetik materyali olan nükleer ve mitokondriyal DNA'ya oksidatif hasar verebilir. Bu hasar sonucunda hasarlı genetik kodlar yapısı bozulmuş proteinlerin oluşmasına ya da mevcut protein yapıda işlev bozukluğuna sebep olabilmektedir [62].

Antioksidanlar hücre temel yapıtaşlarını oksidatif strese karşı koruyucu olarak görev yaparlar. Bu görevi; oksidanlara hidrojen iyonu ekleyerek oksidatif etkilerini nötürleme, hasarlı dna tamiri, oksidanları daha az reaktif moleküllere çevirme, oksidanlara bağlanarak fonksiyonlarını bozma gibi birkaç yolla yerine getirmektedirler. Enzimatik olan ve olmayan antioksidanlar bulunmaktadır. Enzimatik antioksidanlar; Glutasyon Peroksidaz, Glutasyon Redüktaz, Süperoksit Dismutaz, Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz, Katalaz, Glutasyon-S-Transferazlar'dır. Enzimatik olmayan antioksidanlar ise; Vitamin-C, Beta-Karoten, Vitamin E, Melatonin, Seruloplazmin, Albumin, Ürik asit, Bilirubin, Haptoglobulin, Transferrin, Selenyum'dur [63].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma popülasyonu

Bu tez çalışması 2013 yılında Brezilya’da revize edilmiş Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzuna uygun bir şekilde tasarlandı. Bu çalışma için Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurul Komisyonundan 18/04/2019 tarih 2666 nolu Etik Kurul onayı alındı.

Çalışmaya İç Hastalıkları Kliniğinde Nisan 2019 – Temmuz 2019 tarihleri arasında prospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya İç Hastalıkları Kliniğinde “Gilbert Sendromu” ICD tanı kodu E80.4 tanısıyla takipli >18 yaş 60 olgu dahil edildi. Çalışmaya, olgular dosya sıralarına göre cinsiyet farkı gözetmeksizin dahil edilme kriterlerine uygun bir şekilde alındı. Kontrol grubu, Kliniğimize check – up amacıyla başvurup da bilinen herhangi bir hastalık ve ilaç kullanımı olmayan 60 gönüllü olgudan oluştu.

Eşlik eden akut veya kronik hastalıkları olan hastalar (anemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, akut/kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, aritmi, serebrovasküler hastalık, kronik obstruktif akciğer hastalığı, astım, tiroid hastalığı, kanser, otoimmün hemolitik hastalıklar) ve herhangi bir ilaç kullanımı (asetil salisilik asit, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, warfarin, düşük molekül ağırlıklı heparin, yeni nesil antikoagülanlar) olan hastalar, sigara kullanımı olan ve vitamin desteği alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma popülasyonuna ait klinik demografik bulgular dosyalardan kaydedildi.

3.2.Labaratuvar parametreleri

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan biyokimyasal parametrelerin ve endokan düzeylerinin ölçülmesi için 12 saat açlıktan sonra sabah saat 08:00 – 10:00 arası anetekübital bölgeden 1 tüp biyokimya ,1 tüp hemogram,1 tüp sedim venöz kan örneği alındı. Daha sonra 10 dk 4000 devirde santrifüj edildikten sonra endokan düzeylerinin toplu halde ölçülmesi için -80 derecede saklandı. Biyokimyasal parametreler rutin alınan kontrol kanlarıyla analiz edildi.

Eritrosit ve trombosit; impedans (rezistans) yöntemi ile, lökosit; optic laser scatter (ışık saçılması) ile ve diğer hemogram parametreleri Sysmex XE 2100 (Roche Diagnostic, Corp. Indiana, USA) hematoloji analizöründe ölçülmüş. Hemoglobin fotometrik olarak ölçüldü. C-reactive protein immünotürbidimetrik yöntem ile, albümin bromcresol green yöntemi ile, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, gamaglutamil transferaz, laktat dehidrojenaz, alkalen fosfataz, trigliserid, total kolesterol ve ürik asit enzimatik kolorimetrik yöntem ile, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol homojen enzimatik kolorimetrik yöntem ile, 24 saatlik idrarda protein, mikroalbumin türbidimetrik yöntem ile Hitachi Modüler P800 (Roche Diagnostic Corp., Indiana, Indianapolis, USA) oto analizöründe ölçülmüş. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol Friedewald formülüne göre hesaplanmış [13]. Diğer biyokimyasal parametreler hasta dosyasından kaydedildi.

Human endokan ölçümü, insan serumuyla BOSTER marka human endokan / ESMI (Boster, Pleasanton, ABD. Lot NO.: 4031195916) kiti kullanılarak sandwich ELISA yöntemi ile çalışıldı. Human endokan kitinin ölçüm aralığı 31,2 - 2000 pg / ml sensitivitesi < 10.

3.3.Ekokardiyografik değerlendirme

Çalışmaya katılan tüm hastalardan periferik kan alımı sonrası Vivid 7 Dijital ultrason cihazı (Horten, Norway, GE) ile 3.5 MHz S5-1 transduser kullanılarak 2 boyutlu, M-mod, doku Doppler ekokardiyografik parametreler elde edilmiştir. Ekokardiyografik değerlendirme, hastalar sol lateral pozisyonda yatırılarak, parasternal ve apikal görüntülerden gerçekleştirilmiştir. EKG kayıtları ile birlikte SV boyutları, interventriküler septum (IVS) ve SV arka duvar (PW) ölçümleri mitral yaprak uçlarından uzun eksenin M-mod ile dik kesilmesiyle elde edilmiştir.

Devereux formülü: $LVM=0,8[1.04 \times [(IVST+PWT+LVDd)^3 - (LVDd)^3 + 0.6]]$ ve vücut yüzey alanına endekslendi. LVMI'nin kadınlarda $> 95 \text{ g/m}^2$ ve erkeklerde $> 115 \text{ g/m}^2$ olması sol ventrikül hipertrofisi için anlamlı kabul edildi.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum, maksimum) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. İki grup arasında normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında student T testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla gruplar arasında normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında ANOVA testi (posthoc: Bonferroni düzeltmesi), normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında Kruskal Wallis H testi (posthoc: Dun's düzeltmesi) kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki normal dağılım uygunluğuna göre Pearson veya Spearman korelasyon analizleri ile değerlendirildi. Sol ventrikül kitle indeksini (SVKİ) etkileyen bağımsız öngördürücülerin belirlenmesinde çok değişkenli doğrusal regression analizi kullanıldı.

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

5. BULGULAR

5.1. Tüm Popülasyon

Araştırma popülasyonu sağlıklı olan 60 kişi ve Gilbert hastalığı olan 60 kişi olmak üzere 120 kişiden oluştu. Popülasyon yaş aralığı 18-60 yıl olup ortancası 25 yıl ve %70,8'i (n:85) erkek idi. Kontrol grubu ile Gilbert hastalarında yaş dağılımları anlamlı farklılık göstermedi (28 karşı 22; $p=0,082$). Gilbert grubunda kontrol grubuna kıyasla erkeklerin oranı yüksek saptandı (%81,7 karşı %60; $p=0,015$).

Tablo 1. Çalışma popülasyonuna ait klinik ve demografik bulgular

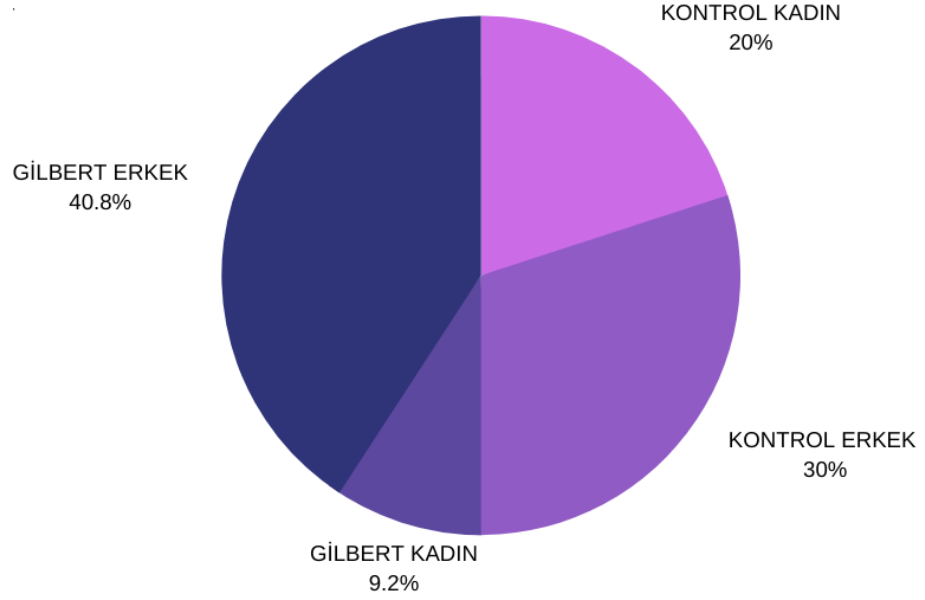
Değişkenler	Tüm popülasyon n=120	Kontrol n=60	Gilbert n=60	p
Yaş, (yıl)	25(18-60)	28(18-52)	22(18-60)	0,082
Cinsiyet, (%)				
Kadın	35(29,2)	24(40,0)	11(18,3)	0,015*
Erkek	85(70,8)	36(60,0)	49(81,7)	

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (en düşük değer-en yüksek değer) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

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

DEMOGRAFİK BİLGİLER



Şekil 1. Çalışma popülasyonuna ait klinik ve demografik bulgular

Gilbert hastalarında kontrol grubuna kıyasla ortalama total bilirubin (1,9 karşı 0,5; $p<0,001$), ortalama direkt bilirubin (0,5 karşı 0,2; $p<0,001$) ve ortalama indirekt bilirubin (1,3 karşı 0,3; $p<0,001$) yüksek saptandı (Tablo 2).

Gilbert hastalarında kontrol grubuna kıyasla ortalama hemogloblin düzeyi ($15,5\pm1,6$ karşı $14,6\pm1,8$; $p=0,004$), ortalama albümin ($5,0\pm0,4$ karşı $4,8\pm0,5$; $p=0,010$) yüksek saptandı, ortalama total kolesterol ($147,9\pm31,6$ karşı $164,4\pm37,0$; $p=0,010$) ve ortalama LDL ($78,6\pm27,5$ karşı $89,4\pm28,3$; $p=0,036$) düşük saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma popülasyonuna ait Laboratuvar bulguların dağılımı

Değişkenler	Tüm popülasyon n=120	Kontrol n=60	Gilbert n=60	p
WBC	7305,8±1746,5	7231,7±1766,8	7380±1737,6	0,644
Nötrofil	4200±1441,2	4165±1488,2	4235±1404,2	0,791
Monosit	500(100-1800)	500(200-900)	500(100-1800)	0,831
Hemoglobin	15,0±1,7	14,6±1,8	15,5±1,6	0,004*
Trombosit	258700±60580,7	260566,7±59116,8	256833,3±62453	0,637
MCV	85,7±5	86,4±5,1	84,9±4,9	0,101
Albumin	4,9±0,5	4,8±0,5	5,0±0,4	0,010*
ALT	15(5-89)	15,5(5-89)	15(6-57)	0,686
AST	17(9-56)	17(11-42)	16,5(9-56)	0,956
GGT	16(6-169)	16(6-47)	16(6-169)	0,795
LDH	183,3±29,2	187±23,6	179,4±33,9	0,210
ALP	70,5(24-160)	67,5(36-139)	74,5(24-160)	0,142
Sedim	2(2-37)	3(2-33)	2(2-37)	0,095
CRP	1(0,3-22)	1(0,3-9)	1(0,3-22)	0,582
Ürik asit	5,3±5,3	4,7±1,3	6,0±7,7	0,901
Total bilirubin	1,1(0,1-6,1)	0,5(0,1-1,3)	1,9(0,4-6,1)	<0,001*
Direkt bilirubin	0,3(0,1-3,5)	0,2(0,1-0,4)	0,5(0,2-3,5)	<0,001*
İndirekt bilirubin	0,7(0-3,1)	0,3(0-1)	1,3(0,3-3,1)	<0,001*
Trigliserid	92,5(35-518)	101(37-518)	90,5(35-234)	0,125
Total kolesterol	156,1±35,2	164,4±37	147,9±31,6	0,010*
HDL	49,4±11,5	49,6±11,4	49,3±11,7	0,918
LDL	84,0±28,3	89,4±28,3	78,6±27,5	0,036*

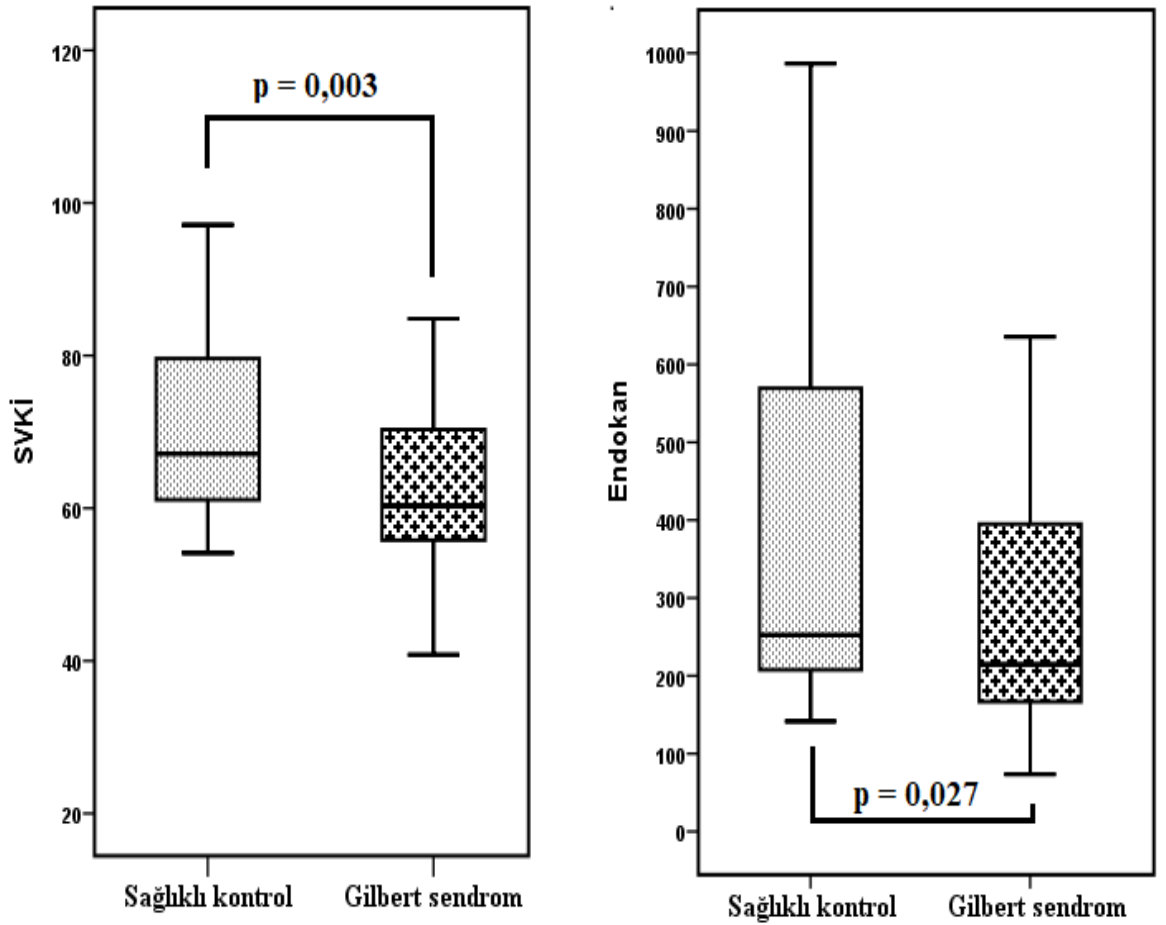
Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (en düşük değer-en yüksek değer) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Gilbert hastalarında kontrol grubuna kıyasla ortalama sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) (61,0±10,8 karşı 68,0±14,0; p=0,003) ve ortanca Endokan düzeyi (214,6 karşı 252,5; p=0,027) düşük saptandı (Tablo 3) (Şekil 1).



Şekil 2. Kontrol ve Gilbert grubunda SVKİ ve endokan düzeyinin dağılımı

Tablo 3. Çalışma popülasyonunda SVKİ ve endokan düzeyinin dağılımı

Değişkenler	Tüm popülasyon n=120	Kontrol n=60	Gilbert n=60	p
SVKİ	64,5±12,9	68,0±14,0	61,0±10,8	0,003*
Endokan	233(73,5-986,7)	252,5(141,4-986,7)	214,6(73,5-794,7)	0,027*

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

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (en düşük değer-en yüksek değer) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Kısaltmalar: SVKİ, sol ventrikül kitle indeksi



Şekil 3. Çalışma popülasyonunda SVKİ ve endokan düzeyinin dağılımı

5.2. Bilirubin Düzeylerine Göre Dağılımlar

5.2.1. Tüm popülasyon

Tüm popülasyonun %48,3'ünde (n:58) Total bilirubin (Tb) düzeyi 1'den küçük, %29,2'sinde (n:35) 1-2 arasında ve %22,5'inde (n:27) 2'nin üzerinde idi. Kontrol grubunun %91,7'sinde (n:55) Tb düzeyi 1'den küçük iken, Gilbert sendromu hastalarının %5'inde (n:3) Tb düzeyi 1'den küçük idi. Total bilirubin düzeyi 1-2

arasında olanların oranı kontrol grubunda %8,3 (n:5) iken Gilbert sendromu olan hastalarda %50 (n:30) idi. Total bilirubin düzeyi 2'nin üzerinde olanların tamamı Gilbert sendromu grubunda idi (%45; n:27).

Tüm popülasyonda Tb düzeyi 2'nin üstünde olanlarda diğer Tb düzeylerine kıyasla erkeklerin oranı yüksek saptandı, ortalama yaş ise bilirubin düzeyleri arası anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4).

Tablo 4. Bilirubin düzeylerine göre demografik özelliklerin dağılımı

Değişkenler	Bilirubin düzeyi			p
	<1 n=58	1-2 n=35	>2 n=27	
Yaş	28(18-52)	22(18-60)	23(18-52)	0,644
Cinsiyet				
Kadın	21(36,2)	11(31,4)	3(11,1)	0,049*
Erkek	37(63,8)	24(68,6)	24(88,9)	
Tanı				
Kontrol	55(94,8)	5(14,3)	-	<0,001*
Gilbert sendrom	3(5,2)	30(85,7)	27(100)	

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

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Total bilirubin düzeyi 2'in üstünde olanlarda 1 – 2 arası ve 1'in altında olanlara kıyasla ortalama albumin düzeyi yüksek saptandı (Tb <1: 4,9±0,5 karşı Tb 1-2: 4,9±0,4 karşı Tb>2: 5,1±0,4; p=0,027), Tb düzeyi 1'in altında olanlar ile 1-2 arasında olanlarda ortalama albumin düzeyi benzerdi.

Total bilirubin düzeyi 1'in altında olanlarda diğer Tb düzeylerine kıyasla ortalama total kolesterol (Tb <1: 165,4±36,8 karşı Tb 1-2: 148,5±29,2 karşı Tb >2: 142,3±34,3; p=0,017) ve ortalama LDL (Tb <1: 91±27,9 karşı Tb 1-2: 78,1±25,3 karşı Tb >2: 74,1±29,8; p=0,034) yüksek saptandı, Tb düzeyi 2'in üstünde olanlar ile 1-2 arasında olanlarda lipid düzeyleri benzerdi. (Tablo 5).

Diğer laboratuvar bulguları bilirubin düzeylerine göre anlamlı farklılık göstermedi.

Tablo 5. Bilirubin düzeylerine göre laboratuvar bulguların dağılımı

Değişkenler	Bilirubin düzeyi			P
	<1 n=58	1-2 n=35	>2 n=27	
WBC	7348,3±1757,2	7545,7±1701,1	6903,7±1776,9	0,264
Nötrofil	4000(1900-8600)	3900(2200-8500)	4000(2200-7600)	0,789
Monosit	560,3±147,4	614,3±272,4	514,8±223,1	0,242
Hemoglobin	14,7±1,8	15,2±1,8	15,6±1,3	0,066
Trombosit	265465,5±59694,9	257257,1±62910,9	246037±59482,7	0,414
MCV	86±5	85,4±4,1	85,3±6,1	0,468
Albumin	4,9±0,5	4,9±0,4	5,1±0,4	0,027*
ALT	15(5-89)	17(6-53)	15(10-57)	0,722
AST	17(11-42)	16(11-28)	17(9-56)	0,507
GGT	16(6-47)	16(6-169)	15(9-128)	0,992
LDH	186,5(142-302)	171,5(73-224)	189(132-273)	0,209
ALP	69,5(36-139)	75(32-160)	67(24-155)	0,808
Sedim	3(2-33)	2(2-37)	2(2-16)	0,196
CRP	1(0,3-9)	1(0,3-22)	1(0,3-12)	0,371
Ürik asit	4,7±1,3	4,6±1,1	4,8±1,1	0,882
Total bilirubin	0,5(0,1-0,9)	1,6(1,1-2)	2,6(2-6,1)	<0,001*
Direkt bilirubin	0,2(0,1-0,3)	0,5(0,2-0,6)	0,6(0,3-3,5)	<0,001*
İndirekt bilirubin	0,3(0-0,6)	1,1(0,7-1,4)	1,9(1,5-3,1)	<0,001*
Trigliserid	101,5(37-518)	93(35-332)	85(40-234)	0,148
Total kolesterol	165,4±36,8	148,5±29,2	142,3±34,3	0,017*
HDL	49,2±12	49,9±11,7	49,3±10,6	0,905
LDL	91±27,9	78,1±25,3	74,1±29,8	0,034*

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

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (en düşük değer-en yüksek değer) olarak gösterildi.

Bold karakterler gruplar arası farklılık göstermektedir.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Total bilirubin düzeyi 1'in altında olanlarda diğer Tb düzeylerine kıyasla ortalama SVKİ düzeyi (Tb <1: 68,0±14,0 karşı Tb 1-2: 61,8±12,3 karşı Tb >2: 60,4±8,6; p=0,033) ve ortanca endokan düzeyi (Tb <1: 297,4 karşı Tb 1-2: 221,3 karşı Tb >2: 203,6; p=0,013) yüksek saptandı, Tb düzeyi 2'in üstünde olanlar ile 1-2 arasında olanlarda SVKİ ve endokan düzeyleri benzerdi (Tablo 6).

Tablo 6. Bilirubin düzeylerine göre SVKİ ve endokan düzeylerinin dağılımı

Değişkenler	Bilirubin düzeyi			p
	<1 n=58	1-2 n=35	>2 n=27	
SVKİ	68,0±14,0	61,8±12,3	60,4±8,6	0,033*
Endokan	297,4(141,4-986,7)	221,3(84-963,3)	203,6(73,5-767,5)	0,013*

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

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (en düşük değer-en yüksek değer) olarak gösterildi.

Bold karakterler gruplar arası farklılık göstermektedir.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

5.2.2. Gilbert Sendromu Hasta Grubu

Gilbert sendromu olan hastalarda Tb düzeyi 2'in altında ve üstünde olanlarda demografik özellikler anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 7).

Tablo 7. Gilbert hastalarında bilirubin düzeylerine göre demografik özelliklerin dağılımı

Değişkenler	Bilirubin düzeyi		p
	≤2 n=33	>2 n=27	
Yaş	22(18-60)	23(18-52)	0,626
Cinsiyet			
Kadın	8(24,2)	3(11,1)	0,331
Erkek	25(75,8)	24(88,9)	

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

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Gilbert sendromu olan hastalarda bilirubin düzeyi 2'in altında ve üstünde olanlarda laboratuvar bulguları anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 8).

Tablo 8. Gilbert hastalarında bilirubin düzeylerine göre laboratuvar bulguların dağılımı

Değişkenler	Bilirubin düzeyi		p
	≤2 n=33	>2 n=27	
WBC	7769,7±1628,9	6903,7±1776,9	0,066
Nötrofil	4200(2200-8500)	4000(2200-7600)	0,274
Monosit	624,2±271,6	514,8±223,1	0,076
Hemoglobin	15,4±1,8	15,6±1,3	0,970
Trombosit	265666,7±64325,2	246037±59482,7	0,334
MCV	84,6±3,6	85,3±6,1	0,090
Albumin	5±0,4	5,1±0,4	0,089
ALT	15(6-53)	15(10-57)	0,628
AST	16(11-24)	17(9-56)	0,207
GGT	17(6-169)	15(9-128)	0,693
LDH	171,5(73-224)	189(132-273)	0,174
ALP	78(32-160)	67(24-155)	0,440
Sedim	2(2-37)	2(2-16)	0,433
CRP	1(0,3-22)	1(0,3-12)	0,898
Ürik asit	4,7±1,1	4,8±1,1	0,658
Total bilirubin	1,6(0,4-2)	2,6(2-6,1)	<0,001*
Direkt bilirubin	0,5(0,2-0,6)	0,6(0,3-3,5)	0,004*
İndirekt bilirubin	1,1(0,3-1,4)	1,9(1,5-3,1)	<0,001*
Trigliserid	93(35-229)	85(40-234)	0,243
Total kolesterol	152,5±28,8	142,3±34,3	0,130
HDL	49,3±12,6	49,3±10,6	0,876
LDL	82,3±25,4	74,1±29,8	0,160

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

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (en düşük değer-en yüksek değer) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Gilbert sendromu olan hastalarda hastalarında bilirubin düzeyi 2'in altında ve üstünde olanlarda SVKİ ve endokan düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 9).

Tablo 9. Bilirubin düzeylerine göre endotel disfonksiyonu parametrelerinin dağılımı

Değişkenler	Bilirubin düzeyi		p
	≤2 n=33	>2 n=27	
SVKİ	61,5±12,4	60,4±8,6	0,577
Endokan	225,6(84-794,7)	203,6(73,5-767,5)	0,137

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

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (en düşük değer-en yüksek değer) olarak gösterildi.

5.3. SVKİ Düzeyleri ile İlişkili Bulgular

Tüm popülasyonda SVKİ ile yaş ($r=0,211$; $p=0,021$), GGT ($r=0,231$; $p=0,011$), ürik asit ($r=0,266$; $p=0,018$), total kolesterol ($r=0,202$; $p=0,027$), trigliserid ($r=0,232$; $p=0,011$), LDL ($r=0,218$; $p=0,027$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon, total bilirubin ($r= -0,246$; $p=0,007$) (Şekil 2), direkt bilirubin ($r= -0,234$; $p=0,034$), indirekt bilirubin ($r= -0,243$; $p=0,011$) ve HDL ($r= -0,218$; $p=0,017$) negatif korelasyon saptandı (Tablo 10).

Kontrol grubunda SVKİ ile GGT ($r=0,401$; $p=0,002$), ürik asit ($r=0,382$; $p=0,013$), total kolesterol ($r=0,279$; $p=0,031$), LDL ($r=0,304$; $p=0,018$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Kontrol grubunda diğer laboratuvar bulguları ile SVKİ arasında ilişki saptanmadı (Tablo 10).

Gilbert sendromu grubunda SVKİ ile HDL ($r= 0,358$; $p=0,005$) düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı, diğer laboratuvar bulguları ile SVKİ arasında ilişki saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. SVKİ düzeyi ile demografik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki

Değişkenler	SVKİ					
	Tüm popülasyon		Kontrol		Gilbert	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	0,211	0,021*	0,124	0,346	0,198	0,129
WBC	-0,022	0,810	-0,057	0,664	0,049	0,711
Nötrofil	-0,023	0,799	-0,126	0,336	0,130	0,322
Monosit	-0,013	0,885	-0,036	0,783	-0,020	0,879
Hemoglobin	0,044	0,632	0,026	0,845	0,213	0,142
Trombosit	-0,097	0,290	0,003	0,980	-0,209	0,109
MCV	-0,163	0,075	-0,228	0,101	0,070	0,593
Albumin	-0,133	0,149	0,018	0,894	-0,195	0,136
ALT	0,175	0,066	0,184	0,159	0,201	0,124
AST	0,083	0,368	0,116	0,378	0,069	0,598
GGT	0,231	0,011*	0,401	0,002*	0,089	0,497
LDH	0,131	0,157	0,175	0,182	0,050	0,707
ALP	-0,002	0,984	0,073	0,580	-0,003	0,983
Sedim	-0,047	0,615	-0,075	0,575	-0,105	0,426
CRP	-0,189	0,089	-0,174	0,271	-0,216	0,181
Ürik asit	0,266	0,018*	0,382	0,013*	0,092	0,587
Total bilirubin	-0,246	0,007*	0,201	0,123	-0,182	0,164
Direkt bilirubin	-0,234	0,034*	0,195	0,136	-0,163	0,213
İndirekt bilirubin	-0,243	0,011*	0,193	0,140	-0,136	0,300
Trigliserid	0,232	0,011*	0,235	0,071	0,144	0,273
Total kolestrol	0,202	0,027*	0,279	0,031*	-0,048	0,714
HDL	-0,214	0,019*	-0,122	0,352	-0,358	0,005*
LDL	0,218	0,017*	0,304	0,018*	0,010	0,940
Endokan	0,156	0,089	0,013	0,920	0,176	0,179

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

SVKİ ile ilişkili olan yaş, GGT, ürik asit, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin ve lipid düzeylerinin dahil edildiği çok değişkenli doğrusal regresyon modelinde; log(yaş) ($\beta \pm SE = 20,78 \pm 7,47$; $p = 0,006$), log(Tb) ($\beta \pm SE = -6,09 \pm 3,02$; $p = 0,046$) ve HDL ($\beta \pm SE = -0,27 \pm 0,09$; $p = 0,007$) SVKİ düzeylerini etkileyen bağımsız prediktörler olarak saptandı. Buna göre; log(yaş) düzeyinde 1 birimlik artış SVKİ'yi 20,78 kat arttırırken, log(Tb) düzeyindeki 1 birimlik artış SVKİ'yi 6,09 kat azalttığı ve HDL düzeyindeki 1 birimlik artış SVKİ'yi 0,27 kat azalttığı saptandı (Tablo 11).

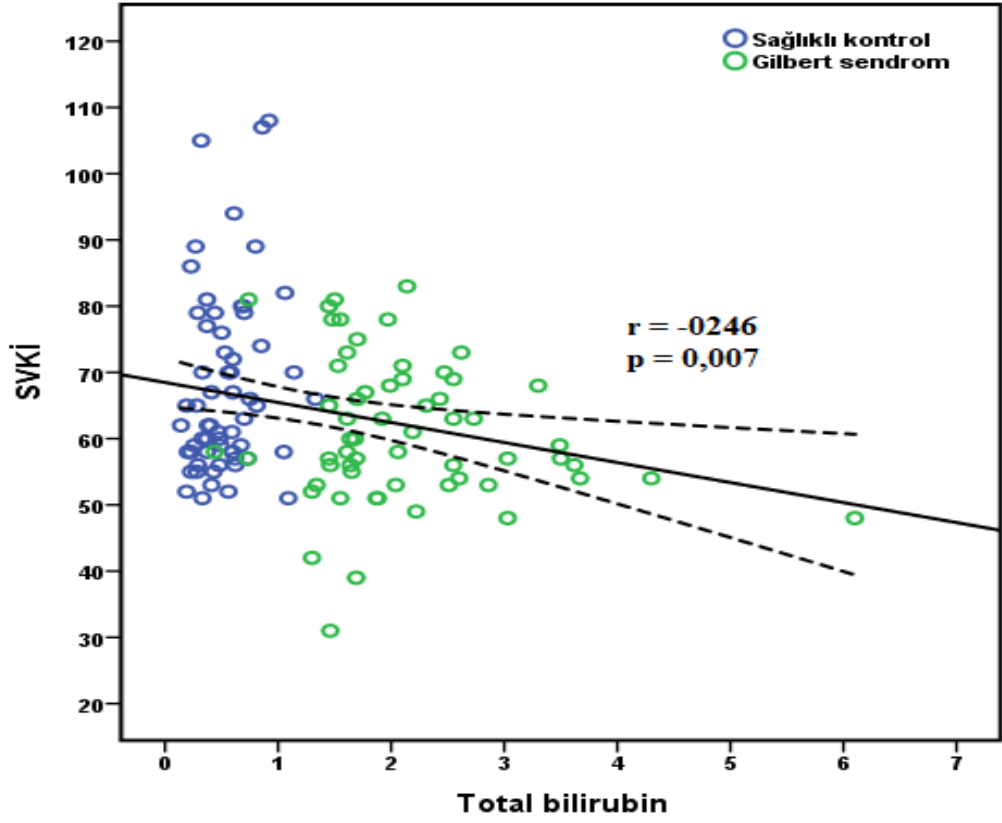
Tablo 11. SVKİ etkileyen bağımsız prediktörler

Değişkenler	β	SE	%95 GA		p
			alt sınır	üst sınır	
log(yaş)	20,78	7,47	5,97	35,58	0,006*
log(Tb)	-6,09	3,02	-12,07	-0,12	0,046*
HDL	-0,27	0,09	-0,46	-0,07	0,007*
$R^2 = 0,244$; $p < 0,001$ *					

Regresyon analizi öncesi normal dağılım göstermeyen risk faktörlerine logaritmik dönüşüm uygulandı.

Kısaltmalar: β , regresyon katsayısı; SE, standart hata; GA, güven aralığı

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

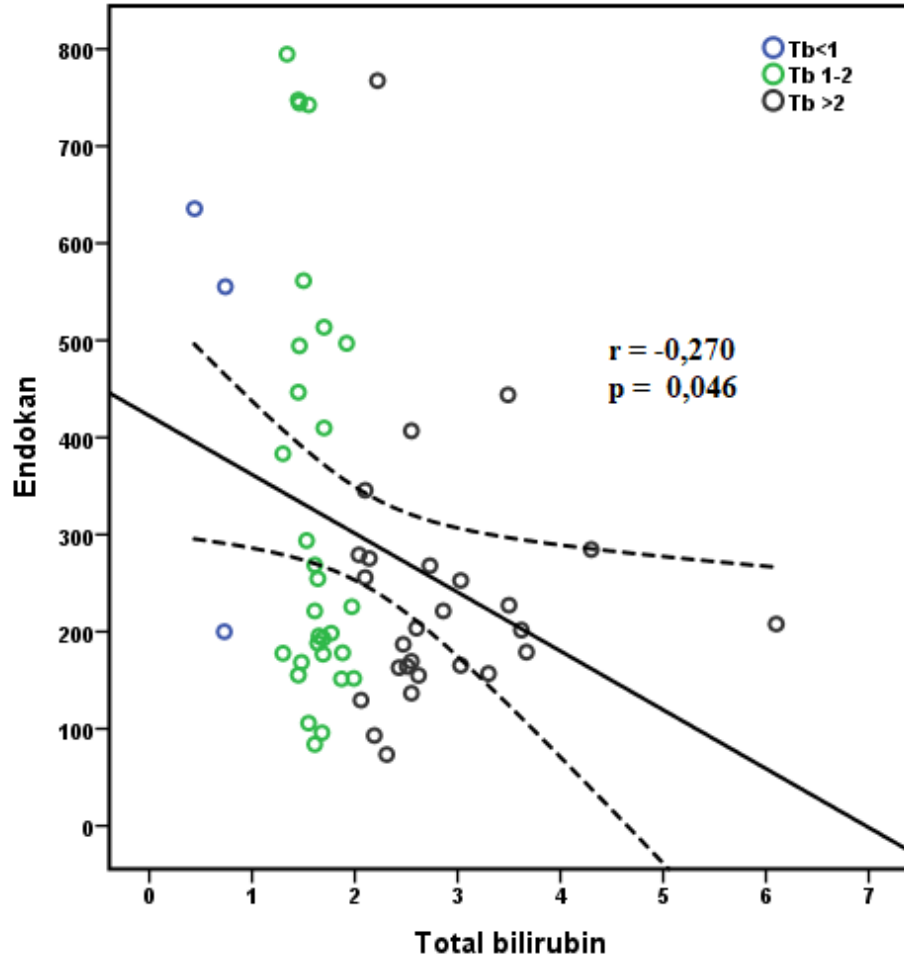


Şekil 4. Total bilirubin düzeyi ile SVKİ arasındaki negatif korelasyonun saçılım grafiği ile gösterimi

5.4. Endokan Düzeyleri ile İlişkili Bulgular

Tüm popülasyonda ve kontrol grubunda endokan düzeyleri ile laboratuvar bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Gilbert hastalarında Endokan düzeyleri ile Tb ($r = -0,270$; $p = 0,046$) (Şekil 3), direkt bilirubin ($r = -0,231$; $p = 0,046$) ve indirekt bilirubin ($r = -0,288$; $p = 0,026$) düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı, diğer laboratuvar bulguları ile endokan düzeyleri arasında ilişki saptanmadı (Tablo 11).



Şekil 5. Gilbert sendormu hastalarında total bilirubin düzeyi ile endokan düzeyleri arasındaki negatif korelasyonun saçılım grafiği ile gösterimi

Tablo 12. Endokan düzeyi ile demografik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki

Değişkenler	Endokan					
	Tüm popülasyon		Kontrol		Gilbert	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	0,033	0,804	0,033	0,804	0,209	0,155
WBC	-0,218	0,096	-0,228	0,086	0,075	0,571
Nötrofil	-0,224	0,080	-0,234	0,060	-0,058	0,658
Monosit	-0,201	0,213	-0,214	0,190	0,011	0,936
Hemoglobin	-0,079	0,551	-0,079	0,551	-0,133	0,310
Trombosit	0,029	0,828	0,029	0,828	-0,153	0,243
MCV	0,102	0,438	0,102	0,438	-0,154	0,239
Albumin	-0,106	0,421	-0,106	0,421	-0,353	0,006*
ALT	0,097	0,460	0,097	0,460	-0,001	0,995
AST	0,171	0,190	0,171	0,190	-0,161	0,220
GGT	0,050	0,705	0,050	0,705	-0,097	0,462
LDH	-0,110	0,401	-0,110	0,401	-0,181	0,174
ALP	-0,124	0,344	-0,124	0,344	0,006	0,965
Sedim	0,163	0,223	0,163	0,223	0,065	0,627
CRP	0,145	0,359	0,145	0,359	-0,188	0,245
Ürik asit	-0,152	0,338	-0,152	0,338	0,003	0,988
Total bilirubin	-0,140	0,286	-0,140	0,286	-0,270	0,037*
Direkt bilirubin	-0,094	0,475	-0,094	0,475	-0,231	0,046*
İndirekt bilirubin	-0,136	0,300	-0,136	0,300	-0,288	0,026*
Trigliserid	-0,060	0,651	-0,060	0,651	0,101	0,445
Total kolesterol	-0,089	0,501	-0,089	0,501	0,121	0,359
HDL	0,025	0,850	0,025	0,850	-0,188	0,150
LDL	-0,140	0,286	-0,140	0,286	0,162	0,216

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda Gilbert sendromu olgularında endokan ve SVKİ düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptandı. Gilbert Sendromu olgularında endokan ve SVKİ düzeyleri ile bilirubin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptandı. Gilbert Sendromu olgularında yaşı artmasının SVKİ için negatif bağımsız bir prediktör, HDL ve total bilirubin düzeylerinin ise artmasının pozitif bağımsız bir prediktör olduğu saptandı. Bu çalışma Gilbert Sendromu olgularında yapılan ilk çalışma niteliğini taşımaktadır.

Bilirubin, hem oksijenazlar ve hem degradasyonunun bir son ürünüdür. Yüksek düzeylerde bilirubin, beyin hasarına ve pigment nefropatisine neden olabilecek sitotoksik bir metabolit gibi davranırken, düşük düzeylerde endojen bir antioksidan molekül görevi görür. Yapılan deneysel çalışmalarda bilirubinin, reaktif oksijen türlerinin atılmasına ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz enzim aktivitesinin inhibisyonuna neden olarak, antioksidan gibi davrandığı ortaya konulmuştur. Bu özellikleri ile bilirubin aterosklerozun patojenezinde ve gelişiminde kritik rol oynayıp oksidatif stresin azalmasına neden olur. Bu nedenle, hafif hiperbilirubineminin oksidatif stresin azalmasıyla antiaterosklerotik etkiler göstermesi beklenir.

Popülasyon bazlı çalışmaların ve epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, daha yüksek fizyolojik serum bilirubin düzeylerinin kardiyovasküler ve metabolik hastalıklara karşı koruyucu bir etkisi olduğunu göstermiştir. Ek olarak, iskemik kalp hastalığı veya diyabetik vasküler komplikasyonların prevalansının, hafif hiperbilirubinemi ile karakterize kalıtsal bir bozukluk olan Gilbert sendromu olan hastalarda, Gilbert sendromu olmayan hastalardan daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Endotel disfonksiyon aterosklerozun başlangıç aşamasında ortaya çıkan prelinik bir durumdur. Vasküler yapı endotelinde ilerleyen hasar organlarda disfonksiyona neden olur. Bu nedenle aterosklerotik hastalıkların endotel disfonksiyonu aşamasında tanınip gerekli önlemlerin alınması hayati öneme sahiptir. Endotel disfonksiyonu çeşitli yöntemlerle belirlenebilir. Fakat her yerde her koşulda kullanılabilmesi için non – invaziv ve ucuz olmalıdır. Klinikte karotis intima media kalınlığı, sol ventrikül kitle indeksi, brakial arter indeksi endotel disfonksiyonunu belirlemede önemli markırlardır. Fakat bu markırların belirlenmesi bu alanda uzman uygulayıcılara ihtiyaç duyulması ve her yerde yapılamaması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Endokan hızlı kolayca uygulanabilir biyokimyasal bir parametredir. Endotelin maruz kaldığı harabiyet sonrasında endotel hücrelerinden endokan düzeyi, endotel hasar düzeyine bağlı olarak artar.

Literatürde Gilbert Sendromu ve aterokslerotik hastalıklarla yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Çopur ve arkadaşları 41 Gilbert Sendromu olgularında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla SVKİ ve oksidatif stres parametrelerinin düzeylerini kıyaslamışlar. Gilbert Sendromu olgularında SVKİ düzeyleri açısından kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık saptanmamış. Fakat total antioksidan status düzeyi açısından Gilbert Sendromu olgularında sağlık kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılık saptanmış. Gilbert Sendromu olgularında bilirubin düzeylerinin total antioksidan status için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmış. Bu durum bilirubinin antioksidan özelliğinin olduğunu bir kere daha göstermiş oluyor. Bizim çalışmamızda SVKİ Gilbert Sendromu olgularında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptandı. Çopur ve arkadaşlarında SVKİ düzeyleri açısından anlamlı farklılığın olmamasını, onların çalışmasında Gilbert Sendromunda kadın katılımcı oranının kontrol grubuna kıyasla daha düşük olmasıyla ilişkili olabileceğini

söyleyebiliriz. Normal şartlarda kadınlarda SVKİ erkeklere kıyasla daha düşüktür. Çopur ve arkadaşlarının çalışmasında Gilbert Sendromu grubunda 12 kadın, kontrol grubunda 25 kadın olgu bulunmaktadır. Yaptıkları subgrup analizinde erkeklerde Gilbert Sendromu olanlarda olmayanlara kıyasla istatistiksel anlamlılık olmasa da SVKİ daha düşük saptanmış. Kadınlarda da aynı durum söz konusudur. Ayrıca bahsettiğimiz gibi erkeklerde kadınlara kıyasla SVKİ daha yüksek bulunmuş.

Literatürde bilirubin düzeyleri ve ateroskleroz ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda; Schwertner ve ark.'ları 877 erkek hastada yaptıkları bir çalışmada, serum bilirubin konsantrasyonları ile koroner arter hastalığı varlığı arasında negatif bir ilişki olduğunu saptamışlar. 78 724 erkek olguda yapılmış bir çalışmada iskemik inme riskinin yüksek bilirubin düzeyi olan bireylerde, düşük bilirubin düzeyi olan bireylere kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiş . Perlstein ve ark.'ları bilirubin düzeyindeki artışın periferi arter hastalığı prevalansında azalmaya neden olduğunu ve 0,1 mg/dL'lik bilirubin artışının periferik arter hastalığı prevalansında %6 azalmayla ilişkili olduğunu saptamışlar . Bu çalışmalara ek olarak erkek hastalarla yapılmış 11 hastanın dahil edildiği bir çalışmada bilirubin düzeyleri ile ateroskleroz ciddiyeti arasında kuvvetli ters ilişki saptanmış . Gilbert Sendromu olgularında yapılan çalışmalara baktığımızda, Vitek ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada normal popülasyonda %12 olan iskemik kalp hastalığı prevalansını Gilbert Sendromu olgularında %2 civarında saptamışlar. Yapılmış farklı bir çalışmada ise, diyabetes mellituslu hastalarda, retinopati, makroalbüminüri ve koroner arter hastalığı gibi vasküler komplikasyonların prevalansının Gilbert Sendromu olgularında, Gilbert Sendromu olmayan olgulara kıyasla daha düşük olduğu ortaya konulmuş .

Bizim çalışmamızda Gilbert Sendromu ve kontrol grubu arasında yaş oranı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamasına rağmen, Gilbert Sendromunda hem

endokan hem de SVKİ düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptandı. Ayrıca bilirubin düzeyinin SVKİ için negatif bağımsız bir risk faktörü olduğu saptadı. Bu durum Gilbert Sendromunda var olan ılımlı hiperbilirubineminin subklinik ateroskleroz göstergesi olan endotel disfonksiyonu için koruyucu role sahip olduğunu göstermektedir

Çalışmamızda bilirubin düzeyleri 2 ve altında olan olgularda 2'nin üzerinde olan Gilbert Sendromu olgularına kıyasla hem endokan hem de SVKİ düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum, 2'nin altında olan her hangi bir bilirubin yüksekliğinin antioksidan etki için yeterli olduğu sonucuna varmamızı sağlıyor. Ama tüm popülasyonda bilirubin düzeylerine göre endokan ve SVKİ düzeyleri açısından yapılan değerlendirmede, bilirubin düzeyleri 1 – 2 arasında olan olgularda ve >2 olan olgular açısından anlamlı farklılık saptanmazken; bilirubin düzeyi <1 olan olgulardan hem endokan hem de SVKİ düzeyleri, bilirubin düzeyi 1 - 2 arasında ve >2 olan olgulara kıyasla daha yüksek saptandı. Bu durumda bize bilirubin düzeyi 1 – 2 arasında olan olgularda etkin antioksidan etkinin ortaya çıkabileceği sonucunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda Gilbert Sendromu grubu ile kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı farklılığın olmamasına rağmen cinsiyet oranı açısından anlamlı farklılık mevcuttur. Bu durum çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır. Çünkü cinsiyete göre endotel disfonksiyonunda anlamlı farklılık saptanmaktadır. Fakat yaptığımız regresyon analizinde SVKİ için bilirubinin bağımsız risk faktörü olarak saptanması bu kısıtlılığı sınırlandırmaktadır. Hem çalışmanın tasarlanmasında ve vaka dahil edilmesinde cinsiyet seçiminin yapılması biasa sebep olabileceğinden dolayı böyle bir yaklaşım uygulanmadı. Ayrıca çalışmamızın 120 kişilik bir popülasyondan oluşması, katılımcıların ortalama yaşının literatürdeki benzer çalışmalara göre daha

PDF Eraser Free

küçük olması, çalışmamızda olguların kardiyovasküler risk faktörlerinin net olarak ortaya konulmaması da diğer kısıtlılıklarımızdandır.



7. SONUÇ

Gilbert sendromu olgularında endotel disfonksiyonu göstergeleri olan endokan ve SVKİ düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğunu saptadık. Gilbert sendromu olgularında bilirubin düzeyleri ile endokan ve SVKİ düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptandı. Yapılan regresyon analizinde bilirubin düzeylerinin SVKİ için negatif bağımsız bir prediktif olduğu saptandı. Tüm popülasyonda bilirubin düzeylerine göre yapılan analizde, bilirubin düzeyinin 1 – 2 arasında olmasının endotel için koruyucu etkiye sahip olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak ılımlı hiperbilirubinemi ile seyreden Gilbert Sendromu olgularında endotel disfonksiyonu düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğunu söyleyebiliriz.

8. KAYNAKÇA

1. Fretzayas, A., et al., *Gilbert syndrome*. Eur J Pediatr, 2012. **171**(1): p. 11-5.
2. Mallika, V., B. Goswami, and M. Rajappa, *Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective*. Angiology, 2007. **58**(5): p. 513-522.
3. Van der Veen, B.S., M.P. de Winther, and P. Heeringa, *Myeloperoxidase: molecular mechanisms of action and their relevance to human health and disease*. Antioxidants & redox signaling, 2009. **11**(11): p. 2899-2937.
4. Eriksson, E.E., et al., *Importance of primary capture and I-selectin-dependent secondary capture in leukocyte accumulation in inflammation and atherosclerosis in vivo*. The Journal of experimental medicine, 2001. **194**(2): p. 205-218.
5. Erel, O. and S. Neselioglu, *A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis*. Clinical biochemistry, 2014. **47**(18): p. 326-332.
6. Virchow, R., *Die pathologischen pigmente*. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin, 1847. **1**(3): p. 407-486.
7. van den Bergh, A.A.H., *Ueber eine direkte und eine indirekte Diazoreaktion auf Bilirubin*. 1916.
8. Schmid, R., *Direct-reacting bilirubin, bilirubin glucuronide, in serum, bile, and urine*. Science, 1956. **124**(3211): p. 76-77.
9. Wolkoff, A.W., *The hyperbilirubinemias*. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition, 2015: p. 1999-2004.
10. Berk, P.D., et al., *Studies of bilirubin kinetics in normal adults*. J Clin Invest, 1969. **48**(11): p. 2176-90.
11. Tenhunen, R., H.S. Marver, and R. Schmid, *Microsomal heme oxygenase. Characterization of the enzyme*. J Biol Chem, 1969. **244**(23): p. 6388-94.
12. Sassa, S., et al., *Heme biosynthesis and drug metabolism in mice with hereditary hemolytic anemia. Heme oxygenase induction as an adaptive response for maintaining cytochrome P-450 in chronic hemolysis*. J Biol Chem, 1979. **254**(3): p. 729-35.
13. Ostrow, J.D., J.H. Jandl, and R. Schmid, *The formation of bilirubin from hemoglobin in vivo*. J Clin Invest, 1962. **41**: p. 1628-37.
14. Heirwegh, K.P., *Bilirubin: Volume I: Chemistry*. 2018: CRC Press.
15. Wong, R.J., et al., *Neonatal jaundice: bilirubin physiology and clinical chemistry*. NeoReviews, 2007. **8**(2): p. e58-e67.

16. Brodersen, R. and L. Stern, *Binding of bilirubin to albumin*. Crc critical reviews in clinical laboratory sciences, 1980. **11**(4): p. 307-399.
17. Wolkoff, A.W., *Hepatocellular sinusoidal membrane organic anion transport and transporters*. Semin Liver Dis, 1996. **16**(2): p. 121-7.
18. Wolkoff, A.W., et al., *Role of ligandin in transfer of bilirubin from plasma into liver*. Am J Physiol, 1979. **236**(6): p. E638-48.
19. Levi, A.J., Z. Gatmaitan, and I.M. Arias, *Deficiency of hepatic organic anion-binding protein, impaired organic anion uptake by liver and "physiologic" jaundice in newborn monkeys*. N Engl J Med, 1970. **283**(21): p. 1136-9.
20. van de Steeg, E., et al., *Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver*. J Clin Invest, 2012. **122**(2): p. 519-28.
21. Rowland, A., J.O. Miners, and P.I. Mackenzie, *The UDP-glucuronosyltransferases: their role in drug metabolism and detoxification*. Int J Biochem Cell Biol, 2013. **45**(6): p. 1121-32.
22. Kobayashi, T., et al., *Molecular and functional characterization of microsomal UDP-glucuronic acid uptake by members of the nucleotide sugar transporter (NST) family*. Biochem J, 2006. **400**(2): p. 281-9.
23. Jemnitz, K., et al., *ABCC2/Abcc2: a multispecific transporter with dominant excretory functions*. Drug Metab Rev, 2010. **42**(3): p. 402-36.
24. Keppler, D., *Multidrug resistance proteins (MRPs, ABCCs): importance for pathophysiology and drug therapy*. Handb Exp Pharmacol, 2011(201): p. 299-323.
25. Roy-Chowdhury, N., X. Wang, and J. Roy-Chowdhury, *Bile pigment metabolism and its disorders*, in *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics*. 2020, Elsevier. p. 507-553.
26. Lester, R. and R. Schmid, *Intestinal absorption of bile pigments. II. Bilirubin absorption in man*. N Engl J Med, 1963. **269**: p. 178-82.
27. Vitek, L., et al., *Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels*. Atherosclerosis, 2002. **160**(2): p. 449-56.
28. Wu, T.-W., et al., *Antioxidation of human low density lipoprotein by unconjugated and conjugated bilirubins*. Biochemical pharmacology, 1996. **51**(6): p. 859-862.
29. Ishikawa, K., et al., *Heme oxygenase-1 inhibits atherogenesis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits*. Circulation, 2001. **104**(15): p. 1831-1836.
30. Duckers, H.J., et al., *Heme oxygenase-1 protects against vascular*

constriction and proliferation. Nature medicine, 2001. 7(6): p. 693-698.

31. Camejo, G., et al., *Hemin binding and oxidation of lipoproteins in serum: mechanisms and effect on the interaction of LDL with human macrophages*. Journal of lipid research, 1998. **39**(4): p. 755-766.
32. Caliskan, M., et al., *Low serum bilirubin concentrations are associated with impaired aortic elastic properties, but not impaired left ventricular diastolic function*. Int J Clin Pract, 2007. **61**(2): p. 218-24.
33. Schwertner, H.A., W.G. Jackson, and G. Tolan, *Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease*. Clinical chemistry, 1994. **40**(1): p. 18-23.
34. Hopkins, P.N., et al., *Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 1996. **16**(2): p. 250-255.
35. Djoussé, L., et al., *Total serum bilirubin and risk of cardiovascular disease in the Framingham offspring study*. American journal of cardiology, 2001. **87**(10): p. 1196-1200.
36. Vitek, L., et al., *The inverse association of elevated serum bilirubin levels with subclinical carotid atherosclerosis*. Cerebrovascular diseases, 2006. **21**(5-6): p. 408-414.
37. Novotný, L. and L. Vitek, *Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in men: a meta-analysis of published studies*. Experimental biology and medicine, 2003. **228**(5): p. 568-571.
38. Copur, B., et al., *Relationship between elevated bilirubin level and subclinical atherosclerosis as well as oxidative stress in Gilbert syndrome*. Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench, 2020. **13**(2): p. 133.
39. Strassburg, C.P., *Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome)*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2010. **24**(5): p. 555-71.
40. Kenwright, S. and A.J. Levi, *Sites of competition in the selective hepatic uptake of rifamycin-SV, flavaspidic acid, bilirubin, and bromsulphthalein*. Gut, 1974. **15**(3): p. 220-6.
41. Crigler, J.F., Jr. and V.A. Najjar, *Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus*. Pediatrics, 1952. **10**(2): p. 169-80.
42. Canu, G., et al., *Gilbert and Crigler Najjar syndromes: an update of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) gene mutation database*. Blood Cells Mol Dis, 2013. **50**(4): p. 273-80.
43. Kadakol, A., et al., *Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert*

syndromes: correlation of genotype to phenotype. Hum Mutat, 2000. **16**(4): p. 297-306.

44. Erlinger, S., I.M. Arias, and D. Dhumeaux, *Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences.* Gastroenterology, 2014. **146**(7): p. 1625-38.
45. Gordon, E.R., E.A. Shaffer, and A. Sass-Kortsak, *Bilirubin secretion and conjugation in the Crigler-Najjar syndrome type II.* Gastroenterology, 1976. **70**(5 PT.1): p. 761-5.
46. Roy-Chowdhury, N., et al., *Presence of the genetic marker for Gilbert syndrome is associated with increased level and duration of neonatal jaundice.* Acta Paediatr, 2002. **91**(1): p. 100-1.
47. Bosma, P.J., et al., *The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome.* N Engl J Med, 1995. **333**(18): p. 1171-5.
48. Matsui, K., et al., *Combined effect of regulatory polymorphisms on transcription of UGT1A1 as a cause of Gilbert syndrome.* BMC Gastroenterol, 2010. **10**: p. 57.
49. de Morais, S.M., J.P. Uetrecht, and P.G. Wells, *Decreased glucuronidation and increased bioactivation of acetaminophen in Gilbert's syndrome.* Gastroenterology, 1992. **102**(2): p. 577-86.
50. Lin, Y.C., et al., *Variants in the UGT1A1 gene and the risk of pediatric nonalcoholic fatty liver disease.* Pediatrics, 2009. **124**(6): p. e1221-7.
51. Libby, P., *Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art.* The American journal of cardiology, 2003. **91**(3): p. 3-6.
52. Libby, P., P.M. Ridker, and G.K. Hansson, *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis.* Nature, 2011. **473**(7347): p. 317-325.
53. Libby, P., P.M. Ridker, and A. Maseri, *Inflammation and atherosclerosis.* Circulation, 2002. **105**(9): p. 1135-1143.
54. Libby, P., *Inflammation in atherosclerosis.* Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2012. **32**(9): p. 2045-2051.
55. Davignon, J. and P. Ganz, *Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis.* Circulation, 2004. **109**(23_suppl_1): p. III-27-III-32.
56. Tabas, I., K.J. Williams, and J. Borén, *Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications.* Circulation, 2007. **116**(16): p. 1832-1844.
57. Frostegård, J., *Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease.* BMC

- medicine, 2013. **11**(1): p. 117.
58. Pryor, W.A., et al., *Free radical biology and medicine: it's a gas, man!* American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2006. **291**(3): p. R491-R511.
 59. Birben, E., et al., *Oxidative stress and antioxidant defense*. World Allergy Organization Journal, 2012. **5**(1): p. 9-19.
 60. Özcan, O., et al., *Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri*. Journal of Clinical and Experimental Investigations, 2015. **6**(3): p. 331-336.
 61. Catalá, A., *An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay*. The international journal of biochemistry & cell biology, 2006. **38**(9): p. 1482-1495.
 62. Sharma, P., et al., *Reactive oxygen species, oxidative damage, and antioxidative defense mechanism in plants under stressful conditions*. Journal of botany, 2012. **2012**.
 63. Droge, W., *Free radicals in the physiological control of cell function*. Physiological reviews, 2002. **82**(1): p. 47-95.
 64. Yang, C.-W., et al., *Neutrophils influence the level of antigen presentation during the immune response to protein antigens in adjuvants*. The Journal of Immunology, 2010. **185**(5): p. 2927-2934.
 65. Agner, K., *Verdoperoxidase: a ferment isolated from leucocytes*. Acta physiol. scand., 1941. **2**: p. 1-64.
 66. Hansson, M., I. Olsson, and W.M. Nauseef, *Biosynthesis, processing, and sorting of human myeloperoxidase*. Archives of biochemistry and biophysics, 2006. **445**(2): p. 214-224.
 67. Odobasic, D., A.R. Kitching, and S.R. Holdsworth, *Neutrophil-mediated regulation of innate and adaptive immunity: the role of myeloperoxidase*. Journal of immunology research, 2016. **2016**.
 68. Abu-Soud, H.M. and S.L. Hazen, *Nitric oxide modulates the catalytic activity of myeloperoxidase*. Journal of Biological Chemistry, 2000. **275**(8): p. 5425-5430.
 69. Van Der Vliet, A., et al., *Formation of reactive nitrogen species during peroxidase-catalyzed oxidation of nitrite a potential additional mechanism of nitric oxide-dependent toxicity*. Journal of Biological Chemistry, 1997. **272**(12): p. 7617-7625.
 70. Eiserich, J.P., et al., *Formation of nitric oxide-derived inflammatory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils*. Nature, 1998. **391**(6665): p. 393-397.

71. Zheng, L., et al., *Apolipoprotein AI is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease*. The Journal of clinical investigation, 2004. **114**(4): p. 529-541.
72. Lefkowitz, D.L., et al., *The endothelium and cytokine secretion: the role of peroxidases as immunoregulators*. Cellular immunology, 2000. **202**(1): p. 23-30.
73. Circu, M.L. and T.Y. Aw, *Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis*. Free Radical Biology and Medicine, 2010. **48**(6): p. 749-762.
74. Cremers, C.M. and U. Jakob, *Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation*. Journal of Biological Chemistry, 2013. **288**(37): p. 26489-26496.
75. Kuller, L., et al., *Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study*. American journal of epidemiology, 1994. **139**(12): p. 1164-1179.
76. Ateş, İ., et al., *Oxidative stress level in patients with chronic kidney disease*. Ortadogu Medical Journal/Ortadogu Tip Dergisi, 2018. **10**(1).
77. Gulpamuk, B., et al., *Novel Assay Assessment of Oxidative Stress Biomarkers in Patients with Keratoconus: Thiol–Disulfide Homeostasis*. Current Eye Research, 2017. **42**(9): p. 1215-1219.
78. Dröge, W., *Aging-related changes in the thiol/disulfide redox state: implications for the use of thiol antioxidants*. Experimental gerontology, 2002. **37**(12): p. 1333-1345.
79. Gen Son, T., et al., *Aging effect on myeloperoxidase in rat kidney and its modulation by calorie restriction*. Free Radical Research, 2005. **39**(3): p. 283-289.
80. Bulmer, A.C., et al., *Improved resistance to serum oxidation in Gilbert's syndrome: a mechanism for cardiovascular protection*. Atherosclerosis, 2008. **199**(2): p. 390-396.
81. Kundur, A.R., I. Singh, and A.C. Bulmer, *Bilirubin, platelet activation and heart disease: a missing link to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome?* Atherosclerosis, 2015. **239**(1): p. 73-84.

9. ETİK KURUL KARARI



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

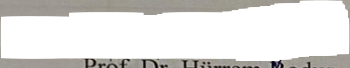


Sayı : E.Kurul –E-19-2666

2666-no’lu çalışma

Hastanemiz Genel Dahiliye Kliniği’nden “İlımlı Hiperbilirubinemi İle Seyreden Gilbert Sendromu Hastalarında Endotel Disfonksiyonu Ve Endokan Düzeyi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

18/04/2019


Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

10.ÖZGEÇMİŞ

BİREYSEL BİLGİLER:

Adı Soyadı : Oğuzhan Zengin

Doğum Tarihi : 1991

Uyruğu : T.C

Medeni durumu : Bekar

E-mail Adresi :

EĞİTİM:

Ankara Atatürk Anadolu Lisesi 2005-2009

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 2009-2015

MESLEKİ DENEYİM:

2016- 2019 Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2019-2020 Ankara Şehir Hastanesi