

**SERUM BİLİRUBİN DÜZEYİNİN KAROTİSİN İNTİMAL-MEDİAL
HİPERPLAZİSİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**
**Evaluation of the effects of serum bilirubin levels on
intimal medial hyperplasia of carotis vessels**

Yeltekin DEMİREL¹, Ayşenur TAŞ², Fikret TAŞ³, Ertuğrul BOLAYIR², Suat TOPAKTAŞ⁴

Özet

Amaç: Serum total bilirubin düzeyinin karotis aterosklerozu üzerine bağımsız bir etkisinin olup olmadığını incelemek.

Gereç ve Yöntem: Toplam 145 kişi vaka-kontrol tipindeki bu çalışmaya dahil edildi. İntimal medial hiperplazi tespit edilen 75 kişi vaka grubuna, ateroskleroz için aynı risk faktörlerine sahip olan ancak intimal medial hiperplazi tespit edilmeyen 70 kişi ise kontrol grubuna alındı. Bağımlı değişken olarak intimal medial hiperplazi, bağımsız değişken olarak ise hipertansiyon, diabet, kolesterol yüksekliği, aktif sigara kullanımı ve serum total bilirubini kullanıldı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş ve cinsiyet farkı yoktu. Mutiple lojistik regresyon analizi sonucunda düşük serum total bilirubin düzeyinin intimal medial hiperplazi için risk faktörü olduğu saptandı (OR 1.57, %95 güvenlik sınırı 1.16-1.93). Hipertansiyonun (OR 0.28, %95 güvenlik sınırı 0.16-0.36) ve hiperkolesteroleminin (OR 0.31, %95 güvenlik sınırı 0.23-0.42) intimal medial hiperplazi için risk faktörü olduğu gözlemlendi. Diabetes mellitusun (OR 1.38, %95 güvenlik sınırı 0.97-1.84) ve aktif sigara kullanımının ise (OR 0.90, %95 güvenlik sınırı 0.68-1.16) intimal medial hiperplazi için risk faktörü olmadığı saptandı.

Sonuç: Düşük serum total bilirubin düzeyi karotis intimal medial hiperplazi için risk faktörü olabileceği gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Bilirubin; Hiperplazi; Intima tabakası

Abstract

Purpose: To investigate whether there is an independent effect of serum total bilirubin level on carotid atherosclerosis.

Material and Methods: A total number of 145 subjects was used in this case-control type study. While 75 of the subjects had intimal medial hyperplasia in their carotid arteries, 70 of subjects served as the control group who had the same risk factors without intimal medial hyperplasia. Intimal medial hyperplasia was used as a dependent variable whereas hypertension, diabetes, high cholesterol levels, smoking and serum bilirubin levels were used as independent variables.

Results: There were no differences between groups when age and sex were compared. Low total bilirubin level was found to be a risk factor for intimal medial hyperplasia as a result of logistic regression analysis [OR: 1.57, confidential limit 95% (1.16-1.93)]. On the other hand, hypertension (OR: 0.28, CI 95 %) and hypercholesterolemia (OR: 0.31, CI 95 %) were found to be risk factors for intimal medial hyperplasia. Diabetes (OR: 1.38, CI 95 %) and smoking (OR: 0.90, CI 95 %) were not found as risk factors for intimal medial hyperplasia.

Conclusion: Low serum total bilirubin level could be suggested as a risk factor for carotid intimal medial hyperplasia.

Key Words: Bilirubin; Hyperplasia; Tunica intima

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi 58140, SİVAS
Aile Hekimliği. Y.Doç.Dr.¹, Nöroloji. Y.Doç.Dr.², Prof.Dr.⁴.
Radyodiagnostik. Y.Doç.Dr.³.

Geliş tarihi: 9 Mart 2004

Bilirubin, hem katabolizmasının son ürünüdür. Kandaki normal total bilirubin seviyesi 0.4 ± 0.2 mg/dl'dir (1). Daha önce yapılan bazı invitro çalışmalarda hem serbest hem de protein-bağlı bilirubinin antioksidan etkisi olduğu gösterilmiştir (2,3). Çeşitli hayvan deneylerinde yüksek bilirubin düzeylerinin antioksidan etkisi ve ateroskleroz gelişiminde koruyucu özelliğinden bahsedilmiştir (4). Ancak bu etki in vivo çalışmalarda henüz tam olarak açık bir şekilde ortaya konulamamıştır. Schwertner (5) ve ark. ise serum bilirubin düzeyindeki azalma ile beraber koroner arter hastalığında bir artış meydana geldiğini ileri sürmüşlerdir.

Bu çalışmada amacımız, her iki karotis sistemindeki intimal medial kalınlık ile serum bilirubin düzeyi arasındaki ilişkiyi hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, aktif sigara kullanımı gibi diğer aterosklerotik risk faktörlerinden bağımsız olarak araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hem anamnez hem de rutin muayene sonucu, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, aktif sigara kullanımı ve yaş yönünden birbirine benzeyen 145 vaka (71 kadın, 74 erkek) çalışmaya dahil edildi.

Vakalara Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS) uygulanarak bilateral karotis sistemleri aynı radyolog (F.T.) tarafından değerlendirildi. RDUS inceleme Hitachi EUB 515 and Toshiba power vision 6000 model ultrason cihazı ile ve 7.5 mHZ lineer prob kullanılarak transvers ve longitudinal olarak ekstrakraniyal karotis sistemine yapıldı. İntimal medial kalınlık (İMK) hesaplandı. Sağlıklı erişkinlerde İMK sınırları 0.25 mm ile 1.5 mm arasında değişmekle birlikte 1.0 mm'nin üstü genellikle patolojik olarak kabul edilmektedir(6-9). Çalışmamızda da ekstrakraniyal karotis duvarlarının iki paralel ekojen çizgisi arasındaki genişliğin 1.0 mm'den daha kalın olması halinde ve kalsifiye ya da nonkalsifiye plakların varlığı durumunda olgular İntimal Medial Hiperplazi (İMH) olarak kabul edildi. Tüm vakaların serum total bilirubin düzeyleri ve rutin biyokimyasal

tetkikleri çalışıldı. Bilirubin düzeyi lab 900/1800 oto analizatörü kullanılarak bikromatik yöntemle çalışıldı. Total bilirubin kiti olarak IL ä kullanıldı. RDUS inceleme ile İMH varlığı saptanmış 75 kişi (37 kadın, 38 erkek) vaka grubunu ve bu grupta yaş, cins ve hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), aktif sigara kullanımı, hiperkolesterolemi (HK) gibi ateroskleroz gelişimi için risk faktörlerinin varlığı yönünden birbirine benzeyen fakat intimal medial hiperplazi saptanmayan 70 kişi (34 kadın, 36 erkek) kontrol grubunu oluşturdu.

Veriler SPSS yazılım programında girildi. İstatistiksel yöntem olarak grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılmasında yaş ve total bilirubin değerleri için student t testi, diğer demografik özellikler için chi-kare testi, bilirubinin İMH için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını göstermek için ise lojistik regresyon analizi uygulandı. Bağımlı değişken olarak İMH, bağımsız değişkenler ise serum total bilirubini, hipertansiyon, diabet, hiperkolesterolemi ve aktif sigara kullanımı alındı.

BULGULAR

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet farkı yoktu. Vaka grubunun yaş ortalaması 61.1 ± 10.2 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 59.3 ± 12.8 idi. Aynı zamanda her iki grup arasında aterosklerotik risk faktörleri olan hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara, hiperkolesterolemi açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$), (Tablo I).

Serum total bilirubin düzeyinin İMH gelişimine diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak etkisi araştırıldığında; düşük serum total bilirubin seviyesinin İMH gelişimi üzerine bağımsız olarak etki eden önemli bir faktör olduğu tespit edildi (OR 1.57; %95 güvenlik sınırları 1.16-1.93). Diğer risk faktörlerinin İMH üzerine etkisi ele alındığında ise, HT ve hiperkolesteroleminin, bağımsız olarak önemli risk faktörleri olduğu, DM ve aktif sigara kullanımının bağımsız olarak risk faktörü olmadığı saptandı. Tüm risk faktörlerinin ve serum total bilirubininin bağımsız olarak İMH üzerine etkisi Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo I. Vaka ve kontrol gruplarının risk faktörleri ve demografik özellikleri (Ort ± SD).

Risk faktörleri	Vaka n (%)	Kontrol n (%)	p
Yaş	61.1±10.2	59.3±12.8	0.69
Kadın/erkek	37/38	34/36	0.94
HT	39 (%52)	34 (%48)	0.73
DM	20 (%18)	18 (%16)	0.88
HK	22 (%21)	19 (%18)	0.81
Sigara kullanımı	21(%20)	22 (%24)	0.62
Total Bilirubin	0.32±0.12	0.37±0.18	0.02

Tablo II. Risk faktörlerinin İMH üzerine etkisinin lojistik regresyon yöntemi ile analizi

Faktörler	OR	%95 CL
Hipertansiyon	0.28	0.16-0.36*
Diabetes Mellitus	1.38	0.97-1.84
Hiperkolesterolemi	0.31	0.23-0.42*
Sigara	0.90	0.68-1.16
Bilirubin	1.57	1.16-1.93*

* p<0.05

TARTIŞMA

Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, sigara ateroskleroz ve İMH gelişimi için önemli risk faktörleridir (10-17). Ateroskleroz üzerine etki eden önlenemez risk faktörlerinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Çünkü bu sayede ateroskleroz gibi bir patolojik süreç belki de bir miktar da olsa zayıflatılabilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda, bilirubin antioksidan etkisinden (2,3,18,19) ve de ateroskleroz gelişimini önleyici etkisinden bahsedilmiştir (4,20-24). Bu antiaterojenik etkinin mekanizması tam olarak açıklanamamakla beraber, bilirubin antioksidan bir etkisi olduğu ve bu etki nedeniyle etkili olabileceği düşünülmektedir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda bilirubin ateroskleroz lezyona karşı antioksidatif etkisi olduğu gösterilmiştir (25).

Schwertner (5) ve ark. serum bilirubin düzeyinde azalma ile beraber, sigara içimi ve sistolik kan basıncındaki yükseklik kadar, koroner arter hastalığında bir artış meydana geldiğini ileri sürmüşlerdir. Yine yüksek bilirubin düzeyinin erken familial koroner arter hastalığının gelişiminde azalma ile beraber olduğu ve yüksek bilirubin koruyucu bir etki gösterebileceği belirtilmiştir (26, 27). Hatta Hopkins (26) ve ark. bilirubin kronik koroner arter hastalığındaki koruyucu etkisinin HDL kolesterole denk düzeyde olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmaların hepsi yüksek bilirubin düzeyinin önemini vurgulamaktadır. Bunlarla çelişen, serum bilirubin düzeyi ile aterosklerotik lezyon arasında ilişki bulamayan çalışmalar da mevcuttur (28,29). Ancak ateroskleroz üzerine pek çok farklı neden etkili olabilir. Bu yüzden tüm etkenlerin bağımsız bir şekilde nasıl bir risk oluşturduğunu saptamak önemlidir.

Bizim sonuçlarımız daha önce yapılan çalışmaların çoğu ile uyumlu gözükmektedir. Çalışmamızda, serum total bilirubin düzeyinin ateroskleroz sürecinin başlangıcı olabilen İMH üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu saptanmıştır. Bu etki daha önce kesin olarak kanıtlanmış HT ve hiperkolesterolemi gibi ateroskleroz risk faktörleriyle benzer düzeyde sayılabilir. Sonuç olarak düşük serum total bilirubin düzeyleri ateroskleroz gelişimine zemin hazırlayıcı nitelikte olabilir.

Çalışmamızın küçük bir hasta grubunda yapılmış olması bu çalışmanın kısıtlayıcı bir yönü olabilir. Ancak literatür gözden geçirildiğinde bu konuda pek fazla sayıda araştırma yapılmamıştır ve çelişkili sonuçlar vardır. Bu çalışma ateroskleroz gibi önemli bir konu üzerine bilirubinün etkisine dikkat çekmek açısından önemli olabilir.

Ateroskleroz gelişimini önleyebilmek önemlidir. Böylece ateroskleroza bağlı olarak gelişebilen hastalıkların da önüne bir miktar engel çekilebilecektir. Serum bilirubin düzeyi kolay ölçülebilen bir incelemedir. Yaptığımız bu çalışmada olduğu gibi yapılacak diğer çalışmalarla da bilirubin ve ateroskleroz arasındaki ilişki net olarak ortaya çıkarılabilirse bu durum ateroskleroz gelişim sürecinde önlenabilir bir risk faktörünün belirlenmesi nedeniyle oldukça yüz güldürücü olacaktır. Ancak bilirubinün ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu net olarak ortaya çıkaracak daha ayrıntılı ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Oykan İ. Gastroenteroloji. 1. baskı. Türk Gastroenteroloji Vakfı (ed). Fersa Matbaacılık Ltd. Sti. Eylül 2002, s: 435.
2. Wu TW, Fung KP, Wu J, Yang CC, Weisel RD. Antioxidation of human low density lipoprotein by unconjugated and conjugated bilirubins. *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 859-862.
3. Neuzil J, Stocker R. Free and albumin-bound bilirubin are efficient co-antioxidants for alpha-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. *J Biol Chem* 1994; 269: 16712-16719.
4. Singh RB, Singh NK, Rastogi SS, et al. Antioxidant effects of lovastatin and vitamin E on experimental atherosclerosis in rabbits. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 575-580.
5. Schwertner HA, Jackson WG, Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease. *Clin Chem* 1994; 40: 18-23.
6. Veller MG, Fisher CM, Nicolaidis AN, et al. Measurement of the ultrasonic intima-media complex thickness in normal subjects. *J Vasc Surg* 1993; 17: 719-725.
7. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87: 56-65.
8. Howard G, Sharrett R, Heiss G, et al. Carotid artery intimal medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1993; 24: 1297-1304.
9. Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke* 2001; 32: 830-835.
10. Tell GS, Crouse JR, Furberg CD. Relation between blood lipids, lipoproteins and cerebrovascular atherosclerosis. *Stroke* 1988; 19: 423-430.
11. Marmot MG, Poulter NR. Primary prevention of stroke. *Lancet* 1992; 339: 344-347.
12. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000; 31: 2426-2430.
13. Wendelhag I, Wiklund O, Wilkstrand J. Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1404-1411.
14. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaque, intima media thickness,

- cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999; 30: 841– 850.
15. Howard G, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, O’Leary DH. Does the association of risk factors and atherosclerosis change with age? An analysis of the combined ARIC and CHS cohorts. *Stroke* 1997; 28: 1693–1701.
 16. Sun Y, Lin CH, Lu CJ, Yip PK, Chen RC. Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors--an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan. *Atherosclerosis* 2002; 164: 89-94. *Atherosclerosis*.
 17. Damjanovic T, Dimkovic N. Ultrasound determination of carotid artery intima media thickness in patients on dialysis and correlation with risk factors for atherosclerosis. *Srp Arh Celok Lek* 2003; 131: 382-388.
 18. Dudnik LB, Khrapova NG. Characterization of bilirubin inhibitory properties in free radical oxidation reactions. *Membr Cell Biol* 1998; 12: 233–240.
 19. Dore S, Takahashi M, Ferris CD, et al. Bilirubin, formed by activation of heme oxygenase-2, protects neurons against oxidative stress injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96: 2445–2450.
 20. Crawford RS, Kirk EA, Rosenfeld ME, LeBoeuf RC, Chait A. Dietary antioxidants inhibit development of fatty streak lesions in the LDL receptor-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1506-1513.
 21. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Yamakado M, Hashimoto H. High serum bilirubin level is inversely associated with the presence of carotid plaque. *Stroke* 2001; 32: 580–583.
 22. Djousse L, Levy D, Cupples LA, et al. Total serum bilirubin and risk of cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1196–1200.
 23. Wei M, Schwertner HA, Zeng Q, Blair SN. Fasting serum bilirubin concentrations and the risk of subsequent coronary heart disease death in men (abstract). *Hepatology* 2000; 32: 314A.
 24. Vitek L, Jirsa M, Brodanova M, et al. Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Atherosclerosis*. 2002; 160: 449-56.
 25. Azen SP, Qian D, Mack WJ, et al. Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering. *Circulation* 1996; 94: 2369-2372.
 26. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, et al. Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 250-255.
 27. Hunt SC, Wu LL, Hopkins PN, Williams RR. Evidence for a major gene elevating serum bilirubin concentration in Utah pedigrees. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 912–917.
 28. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2000; 148: 131-139.
 29. Temme EHM, Zhang JJ, Schouten EG, Kesteloot H. Serum bilirubin and 10-year mortality risk in a Belgian population. *Canc Caus Cont* 2001; 12: 887–894.