بررسی اهمیت اندازه گیری غلظت بیلی روبین سرم به عنوان شاخصی برای پیشگویی بیماری شریان کرونر

• دکتر ناهید عین الهی
دانشیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
naeinollahi@yahoo.co.uk

• دکتر فریبا نباتچیان
استادیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

• دکتر محمدعلی برومند
دانشیار پاتولوژی، رئیس بخش پاتولوژی وآزمایشگاه بالینی مرکز قلب تهران

• دکتر سکینه عباسی
استادیار گروه بیوتکنولوژی، دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه و هدف

فعل و انفعالات اکسیداتیو در گسترش روند آترواسکلروز دخیل هستند. به عنوان مثال تشکیل رادیکال‌های اکسیژن و پراکسی به خصوص اکسیداسیون LDL – کلسترول از آن جمله می‌باشند. هدف از این مطالعه، ارزیابی تلفیق بین مقادیر سرمی بیلیروبین به عنوان یک عامل آنتی اکسیداتیو و وقوع بیماری شریان کرونر می‌باشد.

روش بررسی

هشتاد و پنج بیمار مبتلا به بیماری شریان کرونر و نود و دو فرد سالم انتخاب شدند. میزان بیلیروبین مستقیم و تام به روش دیازو تعیین شد. بیلیروبین غیرمستقیم از تفاضل بیلیروبین مستقیم از بیلیروبین تام حاصل شد. اندازه‌گیری تری‌گلیسرید، کلسترول تام، به روش آنزیمی انجام شد. اندازه‌گیری HDL – کلسترول به روش پلی‌آنیون – کاتیون دو ظرفیتی و همچنین اندازه‌گیری LDL – کلسترول به روش مستقیم انجام پذیرفت. آنالیز آماری داده‌ها با نرم افزار آماری SPSS17 انجام‌شد.آزمون Chi-square برای متغیرهای کیفی و آزمون t - student برای متغیرهای کمی به کار گرفته شد. سطح معنی داری P=0.05 در نظر گرفته شد.

یافته ها

مقادیر بیلیروبین مستقیم، غیرمستقیم و تام در گروه کنترل به ترتیب ۰/۲۱۳، ۰/۳۷۵ و ۰/۵۸۸ میلی گرم در دسی لیتر و در بیماران به ترتیب ۰/۲۲۸، ۰/۳۶۵، ۰/۵۹۳ میلی گرم در دسی لیتر بود. بین میانگین مقادیر بیلیروبین مستقیم، غیرمستقیم و تام در دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد. بین میانگین مقادیر تری گلیسرید و کلسترول تام در دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد. بین میانگین مقادیر HDL ـ کلسترول در دو گروه (P=۰/۰۰۱) سابقه فامیلی (P=۰/۰۰۶)، میانگین فشار خون

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-29]

(P<۰/۰۰۱)، اســتعمال سیگار(P=۰/۰۳۱) تفاوت معنی دار به چشم می‌خورد.

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشــان می‌دهد که ســنجش بیلی روبین به عنوان شــاخصی برای پیشگویی بروز بیماری شریان کرونر می‌تواند حائز اهمیت باشد. اگر چه یافته‌های این مطالعه با برخی از مطالعات پیشــین در این زمینه هم ســو و با برخی دیگر مغایرت دارد.

واژه‌های کلیدی: بیماری شــریان کرونــر، بیلیروبین، آنتی اکسیدان ها

مقدمه

رنگدانــه بیلیروبیــن، همواره به عنوان یــک محصول دفعی ســمی کــه در طی کاتابولیســم هِم تشــکیل می‌شــود در نظر گرفته شــده اســت. هِم اکســیژناز آنزیم محدود کننده سرعت در تولید بیلیروبین به شــمار می‌آید. این آنزیم میکروزومی در بافت‌هــای مرکزی و محیطی وجود دارد و هِم را به بیلیوردین و منوکســیدکربن تبدیل می‌کند (۱). سپس بیلیوردین به وسیله آنزیم سیتوزولی بیلیوردین ردوکتاز به بیلیروبین احیاء می‌شود (۲). در هــر حــال، مطالعات علمی جدیدتر پیشــنهاد می‌کنند که بیلیروبین، آنتی اکســیدان فیزیولوژیک بالقوه‌ای اســت که می‌توانــد نقش حمایتی مهمی را در برابر بروز آترواســکلروز، بیماری شــریان کرونر (CAD) و التهاب بــر عهده بگیرد. از ســوی دیگر واکنش‌هــای اکســیداتیو در پاتوفیزیولوژی روند ایــن بیماری‌ها مداخله می‌نمایند. دلایــل کافی وجود دارد که گسترش بیماری شــریان کرونر با اکسیداسیون لیپید و تشکیل رادیکال‌های اکســیژن همراه است و در نهایت آترواسکلروز و التهاب با تشــکیل رادیکال‌های اکسیژن و پراُکسیل ارتباط دارد (۵ ـ ۳). ظرفیــت آنتی اکســیدانی بیلیروبین و توانایی آن برای شــکار بالقوه رادیکال‌های پر اُکسیل، منجر به ارائه پیشنهاداتی شــد که بر مبنای افزایش ملایــم بیلیروبین خون می‌تواند نقش فیزیولوژیک برای حمایت در برابر بیماری‌هایی داشته باشد که با رادیکال‌های اکسیژن و پراُکسیل همراه هستند (٦). همچنین، بیلیروبیــن به عنوان یک آنتی اکســیدان می‌تواند از اکســیدان لیپوپروتئین بادانســیته کم جلوگیری نماید (۷). علاوه بر این، غلظت سرمی پایین‌تر بیلیروبین با نقص در عملکرد آندوتلیوم (۸) و افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی همراه است (۹).

در بیماران با سندرم متابولیک در میان کودکان و بزرگسالان، میــزان بالای بیلیروبین برای بهبود مقاومت انســولینی گزارش شده است (۱۰). ضمنا میزان بیلیروبین سرم به طور معکوس با شیوع سندرم متابولیک در بالغین ارتباط دارد (۱۳ ـ ۱۱).

هــدف این مطالعه، تحقیق در مورد ارتباط غلظت بیلیروبین، خطر بروز عارضه شریان کرونر، استرس اکسیداتیو و متابولیسم لیپید می‌باشد.

روش بررسی

این تحقیق، یک مطالعه مورد – شاهد می‌باشد که افراد مورد مطالعه از بین بیماران مراجعه کننده به مرکز قلب تهران انتخاب شــدند. تعداد ۸۵ بیمار شــامل ۲۸ نفر (۳۲/۹ ٪) زن و ۵۷ نفر (٦٧/١ ٪) مــرد مبتلا به عارضه شــریان کرونــر (CAD) که بیماری ایشان به روش آنژیوگرافی و به تایید پزشک متخصص رسیده است و تعداد ۹۲ نفر شامل ۵۳ نفر (٥٧/٦ ٪) زن و ۳۹ نفر (٤٢/٤ ٪) مرد که با روش آنژیوگرافی بدون عارضه شریان کرونر تشــخیص داده شــده اند انتخاب گردید. BMI تمامی افراد و همچنین ســابقه اســتعمال ســیگار، ابتلا به دیابت و پر فشاری خون در جمعیت مورد مطالعه بر اساس اطلاعات درج شــده در پرونده بیماران استخراج گردید. نمونه خون با کسب رضایت از بیماران پس از ۱۲ ســاعت ناشتایی تهیه گردید. بعد از تهیه ســرم، آنالیز آزمایشــگاهی با اســتفاده از کیت شرکت پارس آزمون بــرای اندازه گیری بیلی روبیــن انجام پذیرفت. بیلیروبین مســتقیم و تام به روش دیازو (با اســتفاده از اســید سولفانیلیک دی ازته) اندازه گیری شد. در این روش، بیلیروبین با نمک دی ازونیوم اسید سولفانیلیک واکنش داده و ایجاد رنگ آزو می‌نماید کــه در pH قلیایی قرمز رنگ اســت. بیلیروبین مستقیم پس از ایجاد این کمپلکس به رنگ صورتی در می‌آید، اما در مــورد بیلیروبین توتال با افزودن محلول تســریع کننده و در pH قلیایی، ســبز رنگ می‌شــود. بیلیروبین غیر مستقیم از تفاضل بیلیروبین مســتقیم از بیلیروبین تام حاصل می‌شــود. جذب ماکزیمم برای بیلیروبین تام و مســتقیم به ترتیب در دو طول موج ۵۷۸ و ٥٤٦ نانو متر سنجش شد.

کلســترول تام و تــری گلیســرید بــه روش آنزیمی (رنگ ســنجی) اندازه گیری شد. اصول اندازه گیری تری گلیسرید بر مبنای هیدرولیز تری گلیسریدها توسط آنزیم‌ها و اندازه گیری گلیسرول آزاد شده می‌باشد:

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-29]

$$\text{دی هیدروکسی استن فسفات} + H_2O_2 \xrightarrow[\text{اکسیداز}]{\text{گلیسروفسفات}} \text{گلیسرول ـ ۳ ـ فسفات} + O_2$$

$$\text{Quinoneimine dye} + 2H_2O \xrightarrow{\text{اکسیداز}} \text{۴ ـ آمینوآنتی پیرین} + H_2O_2$$

کـه جذب نوری محصول رنگی در طول موج ۵۲۰ نانو متر قرائت گردید.

انـدازه گیری کلسـترول تام بـر مبنای هیدرولیز اسـترهای کلسـترول توسـط آنزیم‌ها و اندازه گیری کلسترول آزاد شده می‌باشد:

$$\text{کلستنون} + H_2O_2 \xrightarrow{\text{کلسترول اکسیداز}} \text{کلسترول} + O_2 + H_2O$$

$$\text{Quinoneimine dye} + 2H_2O \xrightarrow{\text{پراکسیداز}} \text{۴ ـ آمینو آنتی پیرین} + H_2O_2$$

کـه جذب نوری محصول رنگی در طول موج ۵۲۰ نانو متر قرائت گردید. اندازه گیری HDL – کلسـترول به روش پلی آنیون – کاتیون دو ظرفیتی (رنگ سنجی) می‌باشد.

میـزان LDL –کلسـترول بـا اسـتفاده از روش مسـتقیم اندازه‌گیری شد. در این روش نیاز به آماده سازی نمونه نیست. نمونـه مسـتقیما و در ۲ مرحلـه در مجـاورت معرف‌ها قرار می‌گیرد.

$$\text{کلستنون ـ ۴} + H_2O_2 \xrightarrow{\text{کلسترول استراز}} \text{شیلومیکرون / VLDL / HDL ـ Cholesterol}$$

$$\text{کلستنون ـ ۴} + H_2O_2 \xrightarrow{\text{کلسترول اکسیداز}} \text{کلسترول ـ LDL}$$

$$\text{کمپلکس آبی} + 3H_2O \xrightarrow{\text{پراکسیداز}} \text{۴ ـ آمینوآنتی پیرین} + H_2O_2$$

جذب نوری نیز در طول موج ۵۴۶ نانومتر قرائت گردید.

آنالیز آماری داده‌ها با نرم افزار آماری SPSS 17 انجام شد. آزمون Chi – square برای متغیرهای کیفی و آزمون t-student برای متغیرهای کمی به کار گرفته شد.

یافته ها

میانگین سـنی گروه بیمار ۵۸/۶۲ سال و گروه سالم ۵۶/۳۷ سـال است. نمایه توده بدنی (BMI) از تقسیم وزن (برحسب کیلوگرم) بر مجذور قد (برحسـب متر مربع) محاسـبه شد و میانگین انحراف معیار در دو گروه سـالم و بیمار به دست آمد. مقادیر بیلیروبین مسـتقیم، غیر مستقیم و تام در دو گروه سالم و بیمار به دست آمد.

مقادیـر بیلی روبین مسـتقیم، غیر مسـتقیم و تـام در گروه کنتـرل بـه ترتیـب ۰/۲۱۳، ۰/۳۷۵ و ۰/۵۸۸ و در بیماران به ترتیـب ۰/۲۲۸، ۰/۳۶۵ و ۰/۵۹۳ میلی گرم در دسـی لیتر بود. بیـن میانگین مقادیـر بیلیروبین مسـتقیم در دو گروه اختلاف معنی‌داری مشـاهده نشـد (P=۰/۳۲۰). بیـن میانگین مقادیر بیلیروبیـن غیـر مسـتقیم در دو گـروه اختلاف معنـی داری مشـاهده نشـد (P=۰/۸۴۶). بین میانگین مقادیر بیلیروبین تام در دو گروه اختلاف معنی داری مشـاهده نشـد (P=۰/۹۴۰). میانگیـن و انحـراف معیـار تری گلیسـرید، کلسـترول تام، HDL – کلسـترول و LDL –کلسترول در دو گروه بیمار و سـالم تعیین شـد. میانگین مقادیر تری گلیسـرید در دو گروه بیمار و سالم (P=۰/۵۴۸) و میانگین مقادیر کلسترول تام در دو گروه بیمار و سالم تفاوت معنی داری نداشت (P=۰/۷۵۱). اگر چه بین میانگین مقادیر HDL –کلسترول در دو گروه بیمار و سالم تفاوت معنی دار بود (P=۰/۰۰۱)، اما بین میانگین مقادیر LDL –کلسترول در دو گروه بیمار و سالم تفاوت معنی داری دیده نشد (P=۰/۸۱۳).

تعداد ۶۵ نفر از افراد گروه سـالم دارای سابقه فامیلی نبودند که این تعداد در گروه بیمار به ۴۳ نفر رسـید. بنابراین، تفاوت معنی داری در این خصوص در دو گروه بیمار و سالم مشاهده شد (P=۰/۰۰۶).

میانگین فشـار خون در دو گروه بیمار و سـالم تعیین شـد. تعداد ۶۰ نفر از افراد گروه سـالم فشـار خون بالا نداشتند که ایـن تعداد در گروه بیمار به ۳ نفر تقلیـل یافت. تفاوت معنی دار در دو گـروه بیمار و سـالم در مورد میانگین فشـار خون وجـود داشـت (P<۰/۰۰۱). ۳/۸ ٪ از زنان گـروه بیمار (۲۸ نفر) سـیگاری، در حالی که ۹۶/۲ ٪ از مردان گروه بیمار (۵۷ نفر) استعمال سیگار داشتند که بین میانگین زنان و مردان بیمار اختلاف معنی داری مشاهده شد (P=۰/۰۳۱).

ابتلا به دیابت در بین گروه بیمار و سالم بررسی شد. تفاوت معنـی داری بین ابتلا به دیابت و بروز CAD وجود داشـت (P<۰/۰۰۱). بیـن میانگین میزان بیلیروبین تام و دیابت در هر دو گروه به لحاظ آماری ارتباط وجود داشـت، اما این تفاوت معنی دار نبود (P=۰/۱۲۷).

همبستگی بین HDL– کلسترول و بیلیروبین در مردان و زنان

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-29]

محاسبه شد که بین این دو پارامتر ارتباط خیلی خفیف و معکوس به دست آمد (زنان r = ـ ۰/۰۰۸، مردان r = ـ ۰/۰۷۳).

ارتباط بیلیروبین تام با افراد غیر سیگاری (۰/۵۹۷±۰/۳۹) و سیگاری (۰/۵۷۲±۰/۵۲) محاسبه شد که تفاوت معنی داری بین آن‌ها مشاهده نشد.

میانه بیلیروبین تام سرم در زنان پایین تر از مردان بود (در زنان: ۰/۵٤ ±۰/٤۱٦ و در مردان ۰/٦۳ ± ۰/٤٤۱ میلی گرم در دسی لیتر). این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار بود (P=۰/۰۰۱). میزان پارامترهای بالینی و بیولوژیکی در دو گروه بیمار و سالم در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱: مشخصات بالینی و آزمایشگاهی در دو گروه بیمار و سالم کلیه مقادیر برحسب میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.

	بیمار (n=۸۵)		سالم (n=۹۲)		P
سن (سال)	۵۸/٦۲±٦/٤۲		۵٦/۳۷±۷/۱۳		۰/۰۲۹
جنس (مرد – زن)	مرد	زن	مرد	زن	
	۵۷	۲۸	۳۹	۵۳	۰/۰۰۱
نمایه توده بدن (BMI) (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۸/۵٤±٤/٦٤		۲۸/٤٦±۵/۱۹		۰/۹۰۷
سابقه فامیلی	بله	خیر	بله	خیر	
(بله – خیر)	٤۲	٤۳	۲۷	٦۵	۰/۰۰٦
فشار خون	بله	خیر	بله	خیر	
(بله – خیر)	۸۲	۳	۳۲	٦۰	<۰/۰۰۱
مصرف سیگار	بله	خیر	بله	خیر	
(بله – خیر)	۲٦	۵۹	۲۰	۷۲	۰/۳۰۱
دیابت	بله	خیر	بله	خیر	
(بله – خیر)	٤۳	٤۲	۲۰	۷۲	<۰/۰۰۱
بیلیروبین تام (میلی گرم بر دسی لیتر)	۰/۵۹۳±۰/٤۳۳		۰/۵۸۸±۰/٤۳۲		۰/۹٤۰
بیلی روبین غیر مستقیم (میلی گرم بر دسی لیتر)	۰/۳٦۵±۰/۳٦۳		۰/۳۷۵±۰/۳٤۳		۰/۸٤۲
بیلی روبین مستقیم (میلی گرم بر دسی لیتر)	۰/۲۲۸±۰/۰۹۱		۰/۲۱۳±۰/۱۱۰		۰/۳۲۰
تری گلیسرید (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۸۵/۳۳±۱۲۹/۹۲		۱۷۳/٤±۱۳۲/۹		۰/۵٤۸
کلسترول تام (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۸٤/۷۸±٤۵/۵۱		۱۸٦/۸۵±٤۱/۷		۰/۷۵۱
HDL ـ کلسترول (میلی گرم بر دسی لیتر)	٤۱/٦۵±۱۱/۳۳		٤۷/٦۳±۱۲/۱۱		۰/۰۰۱
LDL ـ کلسترول (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۰۵/۷۱±۳۸/۳۹		۱۰٤/۳۷±۳٦/۸۱		۰/۸۱۳

بحث

بیلیروبین سرم، به عنوان یک ترکیب آندوژن بالقوه آنتی اکسیدان با تعدادی از بیماری‌های مربوط به استرس اکسیداتیو از جمله آترواسکلروز، سرطان، بیماری نورودژنراتیو ارتباط دارد (۱٤). دلایلی مبنی بر پیوستگی معکوس بیلیروبین و آترواسکلروز به وسیله پرلستین و همکاران گزارش گردیده است (۱۵). آترواسکلروز یک بیماری التهابی مزمن است که با تغییراتی در دیواره عروق همراه است. آغاز این روند، پاسخ به جراحتی است که در آندوتلیوم ایجاد می‌شود. نقص در عملکرد آندوتلیوم با کاستی در عمل و فقدان سلول‌های تک لایه پوشاننده داخل عروق یعنی آندوتلیوم مشخص می‌گردد. کاستی در ترمیم آندوتلیوم شروعی است بر التهاب آترواسکلروزی و تشکیل زخم که پلاک نام می‌گیرد (۱٦). از سوی دیگر بیلیروبین که محصول نهایی کاتابولیسم هِم به شمار می‌رود دارای خواص بالقوه آنتی اکسیدانی در خون می‌باشد (۱۷، ۹، ۷).

آنزیم هِم اکسیژناز مسئول تجزیه گروه هِم هموگلوبین آنزیمی القاء پذیر از استرس است که دارای خواص آنتی اکسیداتیو می‌باشد. این آنزیم سه ایزوفرم دارد. HO - 1 و HO - 2 و HO - 3. ایزوفرم HO - 1 مهم‌ترین نوع ایزوفرم در سیستم عروقی است (۱۸). محصولات این واکنش (بیلیروبین، منواکسیدکربن و آهن) دارای نقش بالقوه حمایتی در برابر آترواسکلروز هستند (۱۹). مطالعات قبلی پیشنهاد می‌کنند که اشکال مختلف بیلیروبین در گردش خون و پیش‌ساز آن مانند بیلیوردین، دارای ظرفیت دفع انواع گونه‌های واکنشگر اکسیژن و مهار اکسیداسیون LDL و کموتاکسی منوسیت‌ها هستند (۲۲ ـ ۲۰). علاوه بر ظرفیت آنتی اکسیدانی آن، بیلیروبین می‌تواند مولکول چسبنده سلول عروقی ـ ۱ (VCAM - 1) را مهار کند، مهاجرت لکوسیت‌ها را از بین سلول‌های آندوتلیال به تاخیر بیندازد (۲۳) و تکثیر سلول‌های عضله صاف را متوقف نماید (۲٤). Hopkins و همکاران (۲۵) و Troughton و همکاران (۲٦) در مطالعات خود ارتباطی بین بیماری شریان کرونر (CAD) و دیگر اختلالات عروقی با بیلیروبین و غلظت آن مشاهده نکردند. اما، Erdogan و همکاران (۲۷) پیشنهاد می‌کنند که مقادیر بالای بیلیروبین یک فاکتور پیشگوی

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-29]

مستقل برای بیماری‌های قلبی – عروقی است.

مقادیر بالای بیلیروبین یک عامل پیش بینی مستقل برای تشکیل متوازی شریان کرونر به حساب می‌آید. لازم به ذکر است که عروق متوازی می‌توانند عمل مهمی را در بیماران با انسداد شریان کرونر به توسط خون رسانی به ناحیه ایسکمی انجام دهند (۲۸).

این نکته روشن شده که عروق متوازی با شدت ایسکمی میوکارد القاء می‌شوند و همبستگی قابل ملاحظه‌ای بین آن‌ها وجود دارد (۲۹).

مطالعات نشان داده‌اند که ارتباط منفی بین توسعه عروق متوازی و فاکتورهای خطر قلبی ـ عروقی مانند: سن، دیابت ملیتوس، سندرم متابولیک و چاقی وجود دارد (۳۱، ۳۰).

تمامی این فاکتورهای خطر با نقص در عملکرد آندوتلیوم مربوط می‌شود. لیکن افزایش جریان خونی که به ناحیه آسیب دیده می‌رسد با مقادیر بیلیروبین مرتبط است (۸). مطالعات جدید پیشنهاد می‌کنند که بیلیروبین به عنوان آنتی اکسیدان بالقوه فیزیولوژیک می‌تواند حمایت مهمی را در برابر آترواسکلروز و التهاب فراهم نماید.

مطالعه حاضر یک مطالعه مورد – شاهدی است که برای مقایسه میزان بیلیروبین سرم در بیماران دارای عارضه شریان کرونر که به تایید آنژیوگرافی رسیده است و افرادی که علایم آنژیوگرافیک نداشته‌اند، به عنوان گروه سالم انجام شد.

عامل جنسیت در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. اختلاف معنی دار بین جنسیت افراد و بروز بیماری عروق کرونر وجود داشت (P=۰/۰۰۱). جنسیت مرد یکی از مهم‌ترین فاکتورهای خطر برای بروز این بیماری به شمار می‌رود (۳۲).

در مطالعه ما، میزان بیلیروبین تام سرم در گروه بیمار بالاتر از گروه سالم بود، اما این اختلاف معنی دار نبود. میزان بیلیروبین تام در جمعیت مردان (در هر دو گروه سالم و بیمار) بالاتر از زنان بود، اما این اختلاف نیز معنی دار نبود (P=۰/۱۶۰). اگر چه در مطالعه حاضر، کاهش بیلیروبین تام در بیماران دیده نمی‌شود.

بیلیروبین سرمی پایین تر در زنان می‌تواند ناشی از تاثیر استروژن‌ها باشد (۳۲). این مسئله احتمالا مربوط به افزایش ترشح بیلیروبین به توسط القاء آنزیم UDP– گلوکو رونیل ترانسفراز در کبد می‌باشد (۳۳). استروژن‌ها همچنین LDL را کاهش و HDL را افزایش و اکسیداسیون LDL را کاهش می‌دهند (۳٤). بنابراین تاثیر بالقوه استروئیدهای جنسی زنان از طریق کاهش بیلیروبین سرم به وسیله اثرات مفید استروژن‌ها پوشانده می‌شود.

تفسیر دیگر برای اختلافات مربوط به جنس در غلظت‌های بیلیروبین تام می‌تواند عوامل خطر متفاوت در زنان و مردان باشد. فقط ۳/۸ ٪ زنان بیمار سیگاری بودند، در حالی که ۹٦/۲ ٪ مردان بیمار سیگار می‌کشیدند. غلظت بیلیروبین تام در افراد سیگاری (۰/۵۲۰±۰/۵۷۲) پایین تر از افراد غیرسیگاری (۰/۳۹۷±۰/۵۹۷) بود. اما این تفاوت، در مطالعه ما از نظر آماری معنی دار نبود (P=۰/۷۳٤). Schwertner و همکاران ارتباط معکوس بین سیگاری بودن و غلظت بیلیروبین تام سرم را در افراد سالم و بیمار گزارش کرده اند (۹). این در حالی است که Endler و همکاران (۳۵) گزارش کرده اند غلظت بیلیروبین تام به طور معنی داری در افراد سیگاری پایین‌تر از افراد غیرسیگاری می‌باشد.

در این مطالعه همبستگی معنی داری بین بیلیروبین تام و HDL –کلسترول در مردان (P=۰/۰۰۱ و r=۰/۱٤) مشاهده شد در حالی که در زنان (P=۰/٤ و r=ـ ۰/۰۵) همبستگی دیده نشد. در عین حال تفاوت معنی داری بین میانگین مقادیر HDL –کلسترول در دو گروه بیمار و سالم مشاهده گردید (P=۰/۰۰۱). محققین نشان داده اند که بیلیروبین پلاسما به طور مستقیم با فاکتور حمایتی HDL ـکلسترول مربوط است(۳٦).بدیهی است که بالا بودن میزان HDL –کلسترول با گروه سالم ارتباط مستقیم دارد. زیرا افزایش این ترکیب با کاهش خطر بروز CAD همراه است. بیلیروبین تام با افزایش HDL ـ کلسترول و کاهش التهاب می‌تواند در پیشگیری CAD موثر باشد (۳۷).

Ghem و همکاران (۳۸)، ارتباط منفی بین غلظت بیلیروبین تام و شیوع CAD را گزارش نموده‌اند. Schwertner و همکاران همین یافته را بین بیلیروبین تام و بروز CAD گزارش کرده اند (۹).

اطلاعات ما نیز ارتباط معنی داری بین غلظت بیلیروبین تام و وقوع بیماری شریان کرونر نشان نمی‌دهد (P=۰/۹٤)

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-29]

در افراد کنترل میزان کلسترول تام، کمی بالاتر از بیماران می‌باشد، که احتمالا به دلیل مصرف داروهای کاهنده چربی است. تا به حال هیچ دلیلی برای این که داروهای کاهنده چربی می‌تواند روی میزان بیلیروبین تاثیر گذارد گزارش نشده است.

در مطالعه ما، شاخص فشار خون بالا، اختلاف معنی داری بین گروه سالم و بیمار داشت ($P<۰/۰۰۱$). در واقع بیماری شریان کرونر یک عارضه چند عاملی (multifactorial) می‌باشد. در همین راستا، فاکتورهای خطری مانند فشار خون بالا، دیابت ملیتوس می‌توانند در گسترش آن موثر باشند.

اگر چه، خود بیلیروبین، به تنهایی به عنوان یک مولکول پیشگویی کننده (predictive) بیماری شریان کرونر محسوب نمی‌شود، لیکن تحقیق برای معرفی مارکرهای جدید که می‌تواند به موازات فاکتورهای خطر موجود در تشخیص و پیش آگهی به کار گرفته شود دارای اهمیت زیادی است. زیرا ممکن است مارکرهای جدید بتوانند در جلوگیری و درمان عارضه موثر باشند.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که سنجش بیلی روبین به عنوان شاخصی برای پیشگویی بروز بیماری شریان کرونر می‌تواند حائز اهمیت باشد. اگر چه یافته‌های این مطالعه با برخی از مطالعات پیشین در این زمینه هم سو و با برخی دیگر مغایرت دارد.

تشکر و قدردانی

مجریان طرح لازم می‌دانند تا بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران که هزینه‌های طرح را فراهم نمودند صمیمانه سپاسگزاری و قدردانی نمایند. ضمنا این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران به شماره قرارداد ۹۰ ـ ۰۳ ـ ۳۱ ـ ۱۴۹۸۹ می‌باشد.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-29]

References

1- Maines MD. Heme Oxygenase: function, multiplicity, regulatory mechanisms, and clinical application [Review]. FASEB J 1988; 2 : 2557-68.

2- Yamaguchi T, Komoda Y, Nakajima H. Biliverdin IX-α-reductase and biliverdin IX-β-reductase from human liver. J Biol Chem 1994; 269: 24343-8.

3- Mylonas. C, Kouretas D. Lipid peroxidation and tissue damage. In Vivo 1999; 13: 295-309.

4- Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory condition. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.

5- Klebanoff SJ. Oxygen metabolites from phagocytes. In: Gallin J1, Snyderman R, eds. Inflammation: basic principles and clinical correlates. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. 1999; 721-68.

6- Mayer M. Association of Serum Bilirubin Concentration with Risk of Coronary Artery Disease. Clin Chem 2000; 46:11: 1723-1727.

7- Stocker R., Yamamoto Y, Mc Donagh AF. Glazer AN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. Science 1987; 235: 1043-1046.

8- Erdogan D, Gullu H, Yildirim E. Low serum bilirubin levels are independently and inversely related to impaired flow-mediated vasodilation and increased carotid intimamedia thickness in both men and women. Atherosclerosis 2006; 184: 431-437.

9- Schwertner HA, Jackson WG, Tolan G. Association of low serum bilirubin with increased risk of coronary artery disease. Clin Chem. 1994; 40: 18-23.

10- Lin LY, Kuo HK, Hwang JJ, Lai LP. Serum bilirubin is inversely associated with insulin resistance and metabolic syndrome among children and adolescents. Atherosclerosis 2009; 203: 563-568.

11- Torgerson JS, Lindroos AK, Sjostrom CD. Are elevated aminotransferases and decreased bilirubin additional characteristics of the metabolic syndrome? Obes Res. 1997; 5: 105-114.

12- ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25 : 1038-1044.

13- Yoshino S, Hamasaki S, Ishida S, Kataoka T. et al. Characterization of the effect of serum bilirubin concentrations on coronary endothelial function via measurement of high-sensitivity C-reactive protein and high-density lipoprotein cholesterol. Heart Vessels. Recived: 31 March 2011/ Accepted: 25 December 2011.

14- Vitek L, Schwertner HA. The heme catabolic pathway and its protective effects on oxidative stress-mediated diseases. Adv Clin Chem 2007; 43: 1-57.

15- Perlstein TS, Pande RL, Beckman JA, Creager MA. Serum total bilirubin level and prevalent lower-extremity peripheral arterial disease: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2004. Arteriorscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 166-72.

16- Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, Anderson KR. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. Ann N Y Acad Sci 2000; 902: 230-239.

17- Tanaka M., Funkui M, Tomiyasu K, et al. Low serum bilirubin concentration is associated with coronary artery calcification (CAC). Atherosclerosis 2009; 206: 287-291.

18- Morita T. Heme oxygenase and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25: 1786-95. (Review)

19- Hoekstra KA, Godin DV, Cheng KM. Protective role of heme oxygenase in the blood vessel wall during atherogenesis. Biochem Cell Biol. 2004; 82: 351-9. (Review)

20- Neuzil J., Stocker R. Free and albumin-bound Bilirubin are effeicient co-antioxidants for alpha-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. J. Biol Chem 1994; 269: 16712-9.

21- Nakayama M., Takahashi K, Komaru T, et al. Increased expression of heme oxygenase-1 and bilirubin accumulation in foam cells of rabbit atherosclerotic lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21: 1373-7.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-29]

22- Stocker R. Antioxidant activities of bile pigments. Antioxid Redox signal 2004; 6: 841-9. (Review)

23- Rigato I, Ostrow, JD, Tiribell: C. Bilirubin and the risk of common non-hepatic diseases. Trends Mol Med 2005; 11: 277-83.

24- Vachharajani TJ, Work J, Issekutz AC, Granger DN. Heme oxygenase modulates selectin expession in different regional vascular beds. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 278: H1613-7.

25- Hopkins PN, Wu LL, Hunt Sc, James BC. Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996; 16: 250-5.

26- Troughton JA; Woodside JV, Young IS, et al; PRIME Study Group. Bilirubin and coronary heart disease risk in the Prospective Epidemiological Study of Myocaridal Infarction (PRIME). Eur J Cardniovasc Prev Rehabil 2007; 14: 79-84.

27- Erdoga T, Cicek Y, Kocaman A. et al. Increased Serum Bilirubin Level is Related to Good Collateral Development in Patients with Chronic Total Coronary Occlusion 2012; 51: 249-255.

28- Kilian JG, Keech A, Adams MR, Celermajer DS. Coronary collateralisation: determinats of adequate distal vessel filling after arterial occlusion, Coron Artery Dis 2002; 13: 155-159.

29- Pohl T, Seiler C, Billinger M, et al. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1872-1878.

30- Abaci A, Oğuzhan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. Circulation 1999; 99: 2239-2242.

31- Van Belle E, Rivard A, Chen D, et al. Hypercholestrolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cyto kines. Circulation 1997; 96: 2667-2674.

32- Walden CE, Knopp RH, Johnson JL, Heiss G., Wahl PW. Effect of estrogen/ Progestin potency on clinical chemistry measures. The lipid Research Clinics Program Prevalence Study. AM J Epidmiol. 1986; 123: 517-31.

33- Luquita MG, Catania VA, Pozzi EJ, Veggi LM, Molecular basis of perinatal changes in UDP-glucuronyltransferase activity in maternal rat liver. J Pharmacol Exp Ther 2001; 298-49-56.

34- Freeman R. Hormone replacement therapy (estrogen and progesterone): is it necessary for heart disease prevention? Prev Cardiol 2000; 3: 21-3.

35- Endler G,, Hamwi A, Sunder R, Vukovich T. Is Low Serum Bilirubin an Independent Risk Factor for CAD in Men but Not in Women?

36- Schwertner HA. Association of smoking and low serum bilirubin antioxidant concentrations. Athrosclerosis 1998; 136: 383-7.

37- Madhavan M, Wattigne WA, Srinivasan SR, Berenson GS. Serum bilirubin distribution and its relation to cardiovascular risk in children and young adults. Atherosclerosis 1997; 131: 107-13.

38- Ghem C Msc. , Sarmento-Leite RMD., Quadros A. S. MD, and Gottschall C. A. Serum bilirubin Concentration in Patients with and Established CAD. Int Heart J 2010; 51: 86-91.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-29]