

Gilbert Sendromunun Hematolojik Parametreler Üzerine Etkisi var mı?

Does Gilbert Syndrome have an Effect on the Hematologic Parameters?

Tolga Düzenli¹, Başak Çakır Güney², Alpaslan Tanoğlu³, Mustafa Kaplan², Taner Akyol⁴

¹Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Çorum, Türkiye

²Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Gazi Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Samsun, Türkiye

ÖZET

Amaç: Gilbert sendromu, artmış indirek bilirubin düzeyleri ile karakterize, tekrarlayan hafif sarılıklarla seyreden benign bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı, bilirubin artmış seviyelerinin, kırmızı küre dağılım genişliği (RDW), ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve diğer hematolojik parametreler üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Yöntem: İşe giriş muayeneleri için başvuran 20-28 yaş arası toplam 1190 genç erkek birey çalışmaya alındı. İşe giriş muayeneleri kapsamında ayrıntılı anamnez alımı, detaylı fizik muayene, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri, tüm abdominal ultrasonografileri yapıldı. Kriterleri karşılayan 774 hasta arasından indirekt bilirubin yüksekliği dışında patolojik neticesi olmayan 63 hastaya Gilbert sendromu tanısı kondu. Kontrol grubu olarak 70 hasta rastgele olarak 711 hasta arasından seçildi. İstatistiksel olarak karşılaştırma ve korelasyon analizleri yapıldı.

Bulgular: Gilbert sendromu grubunda RDW $12,0 \pm 1,1$; MPV $7,7 \pm 0,7$ fl; NLR $2,23 \pm 1,07$; PLR $113,1 \pm 31,0$ idi. Kontrol grubunun ise RDW değeri $11,8 \pm 0,9$ ($p=0,153$); MPV $8,2 \pm 0,8$ fl ($p<0,001$); NLR $1,84 \pm 0,78$ ($p=0,026$); PLR $102,6 \pm 28,1$ ($p=0,044$) idi. Yapılan karşılaştırmalarda RDW' de her iki grup arasında fark saptanmazken; Gilbert sendromlularda MPV kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, NLR ve PLR ise yüksek idi. Total bilirubin seviyeleri ile MPV ve lenfosit sayıları arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Gilbert sendromunun kardiyoprotektif etkisinde, hematolojik parametrelerdeki değişiklikler rol oynayabilir.

Anahtar Sözcükler: Gilbert sendromu, indirek bilirubin, MPV, ortalama platelet hacmi, nötrofil lenfosit oranı, NLR, platelet lenfosit oranı, PLR.

Geliş Tarihi: 04.08.2018

Kabul Tarihi: 04.12.2019

ABSTRACT

Objective: Gilbert's syndrome (GS) is a benign condition that is characterized by intermittent mild jaundice due to unconjugated hyperbilirubinemia. The aim of this study was to investigate the effects of increased levels of bilirubin on red cell distribution width (RDW), mean platelet volume (MPV), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelets to lymphocyte ratio (PLR) and other haematological parameters.

Methods: A total of 1190 young male individuals between the ages of 20-28 who admitted our hospital for occupational examinations were included in this study. Carefully obtained history, detailed physical examination, hematologic and biochemical tests and abdominal ultrasonography were performed. 63 patients diagnosed with Gilbert syndrome and 70 healthy individuals as control group were investigated by comparison and correlation analyzes.

Results: In the Gilbert syndrome group RDW was 12.0 ± 1.1 ; MPV was 7.7 ± 0.7 fl; NLR was 2.23 ± 1.07 and PLR was 113.1 ± 31.0 . For the control group, the results were as; RDW 11.8 ± 0.9 ($p=0.153$); MPV 8.2 ± 0.8 fl ($p<0.001$); NLR 1.84 ± 0.78 ($p=0.026$) and PLR 102.6 ± 28.1 ($p=0.044$). There was no difference between the two groups for RDW. MPV was statistically significantly lower and NLR and PLR were higher in Gilbert group than controls. There was a significantly negative correlation between total bilirubin levels and MPV and lymphocyte counts ($p<0.05$).

Conclusion: Changes in hematological parameters may play a role in the cardioprotective effect of Gilbert's syndrome.

Key Words: Gilbert syndrome, indirect bilirubin, MPV, mean platelet volume, NLR, neutrophil to lymphocyte ratio, PLR, platelets to lymphocyte ratio.

Received: 08.04.2018

Accepted: 12.04.2019

ORCID ID: T.D. 0000-0002-6279-1018, B.Ç.G. 0000-0003-2389-2833, A.T. 0000-0002-7477-6640, M.K. 0000-0002-0354-4762, T.A. 0000-0001-7495-3216

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr.Tolga Düzenli, Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Çepni, İnönü Cd. No:176, 19040 Çorum, Türkiye E-posta: tolgaduzenli@yahoo.com

©Telif Hakkı 2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2020.04>

GİRİŞ

Gilbert sendromu bilirubin glukuronidasyon eksikliği ile seyreden otozomal resesif iyi seyirli bir hastalıktır. Dehidratasyon, uzun süreli açlık, menstruasyon, ağır egzersizler ve eşlik eden hastalıklar sarılık tablosuna yol açabilir. Hastalar genellikle tesadüfen tanı alırlar ve bilinen bir tedavisi yoktur. Tekrarlayan sarılık atakları ile seyretmekle beraber kronik karaciğer hastalığına dönüşmez. Gilbert hastalığında yükselen indirek bilirubin, düşük konsantrasyonlarda, antioksidan özellik göstererek, oksidatif stres ile ilişkili hastalıklarda koruyucu özellikleri bulunduğu gösterilmiştir (1). Karotis ve koroner arterlerdeki darlıklara, periferik ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı üzerine azaltıcı etkileri mevcuttur (2,3). Hematolojik parametrelerden plateletlerin primer hemostazda görev alarak ateroskleroz ve arterial trombozların gelişiminde önemli rolleri olduğu ifade edilmektedir (4). Ortalama platelet hacmi (MPV) ise platelet aktivitesini gösterir ve plateletler büyüdükçe kardiyovasküler olay riskinde de artış meydana gelir (1,5). Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranındaki (PLR) yüksekliklerin de, aterosklerozun ve kardiyak olayların artmasına neden olduğu ileri sürülmektedir (6,7). Yine kırmızı küre dağılım genişliği (RDW) nin miyokard enfarktüs, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı vb. hastalıklarda inflamatuvar bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür.

Bu kapsamda çalışmamızın amacı, bilirubinin artmış seviyelerinin, MPV, NLR, PLR, RDW ve diğer hematolojik parametreler üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

YÖNTEM*Hasta seçimi ve verilerin toplanması*

İşe giriş muayeneleri için başvuran 20-28 yaş arası toplam 1190 genç erkek birey çalışmaya alındı. İşe giriş muayeneleri kapsamında ayrıntılı anamnez alımı, detaylı fizik muayene, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri, tüm abdominal ultrasonografileri yapıldı. Vakaların tamamı dahiliye, genel cerrahi, kardiyoloji, kulak burun boğaz, dermatoloji, göz, ortopedi, nöroloji ve psikiyatri uzmanları tarafınca değerlendirildi. Kan alımları, biyokimya bölümünde ön kolda brakial venden alınmak sureti ile gerçekleştirildi. Hemogram testleri EDTA' lı tüplerde standart olarak 45-60 dakika içerisinde çalışıldı. Hemogram, glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfat (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), direk/indirek/total bilirubin, laktat dehidrogenaz (LDH), sedimantasyon hızı, tiroid stimulan hormon (TSH), lipit paneli (total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid), vitamin b12, folat, ferritin, albumin, hepatit markerları (HbsAg, anti-HCV, anti-HIV) kaydedildi.

Sigara kullanımı, alkol kullanımı öyküsü olanlar, beden kütle indeksi >30 kg/m² olanlar, yapılan labaratuvar tetkiklerinde patolojik sonuçları olanlar (indirek/total bilirubin yüksekliği hariç), bilinen herhangi bir hastalığı ve ilaç kullanımı öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı (n=416). Kriterlere uyan toplam 774 kişi arasından; indirek bilirubin yüksekliği dışında tetkiklerinde patolojik neticesi olmayan, total bilirubini 1,4 mg/dl ve üzerinde olan, herhangi bir hemoliz bulgusu ve sonucu olmayan (fizik muayenesi normal saptanan ve hemogram parametreleri başta olmak üzere yukarıda belirtilen tetkiklerinin tamamı referans aralıkta neticelenen), karaciğer ve kolestatik enzimleri normal, viral hepatit serolojik markerları negatif, abdominal ultrasonografide karaciğer ve safra yolları normal olarak raporlanan 63 hastaya Gilbert sendromu tanısı kondu. Kontrol grubu olarak 70 hasta rastgele olarak 711 hasta arasından seçildi. Kırmızı küre dağılım genişliği (RDW), ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve diğer hematolojik parametreleri hastane bilgisayar sistemi üzerinden alınarak kaydedildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunlukları görsel (histogram, varyasyon katkayısı, 'plot' nokta grafikleri, basıklık/sivrilik ve simetriklik indeksleri) ve analitik (Kolmogorov-Smirnov) metodlarla değerlendirildi. Grupların birbirleri ile karşılaştırılmaları için, normal dağılım gösterenler için student t testi, normal dağılımayanlar için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için Pearson ve Spearman testleri kullanıldı. p<0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

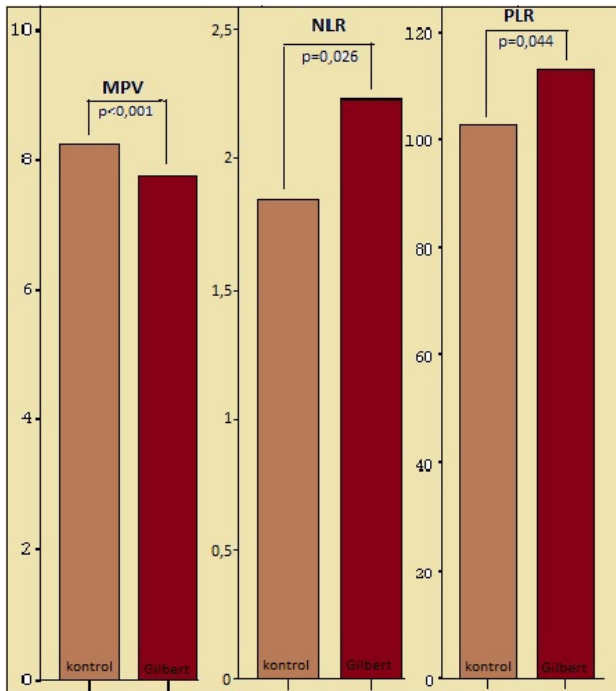
Gilbert sendromlu 63 hasta ve kontrol grubu olarak 711 vakadan rastgele seçilen 70 birey çalışmamızda incelendi. Çalışma grubunun tanımlayıcı özellikleri tablo 1' de özetlenmiştir. Gilbert sendromu grubunda RDW 12,0 ± 1,1; MPV 7,7 ± 0,7 fl; NLR 2,23±1,07; PLR 113,1±31,0 idi. Kontrol grubunun ise RDW değeri 11,8 ± 0,9 (p=0,153); MPV 8,2 ± 0,8 fl (p<0,001); NLR 1,84 ± 0,78 (p=0,026); PLR 102,6 ± 28,1 (p=0,044) idi. Yapılan karşılaştırmalarda RDW' de her iki grup arasında fark saptanmazken; Gilbert sendromlularda MPV kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, NLR ve PLR ise yüksek idi (Şekil 1). Öte yandan, tablo 1' de gösterilen parametrelerden; Hgb (p=0,026) ve AST (p=0,014) seviyeleri de Gilbert sendromlu hastalarda istatistiksel anlamlı derecede yüksek idi. Total bilirubin seviyeleri ile elde edilen tüm veriler incelenerek yapılan korelasyon analizlerinde; total bilirubin seviyeleri ile Hgb arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenirken (r=0,203; p=0,019); total bilirubin ile MPV (r= -0,203 p=0,019) ve lenfosit sayıları (r= -0,174 p=0,045) arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (Tablo 2).

Tablo 1. Çalışma grubunun karakteristik özellikleri.

Özellik	Gilbert (n=63)	Kontrol (n=70)	p değeri
Yaş	22,8 ± 1,6	23,3 ± 1,6	0,157
WBC, 10 ³ /mm ³	7,2 ± 1,8	7,0 ± 2,0	0,174
Hgb, g/dl	16,1 ± 1,0	15,7 ± 0,8	0,026*
Hct, %	47,9 ± 3,0	47,6 ± 2,5	0,611
MCV, fL	86,3 ± 7,4	86,1 ± 9,9	0,297
RDW	12,0 ± 1,1	11,8 ± 0,9	0,153
Plt, 10 ³ /mm ³	229,9 ± 47,3	230,3 ± 49,5	0,957
MPV, fL	7,7 ± 0,7	8,2 ± 0,8	<0,001*
Nötrofil, 10 ³ /mm ³	4,4 ± 1,7	4,1 ± 1,7	0,141
Lenfosit, 10 ³ /mm ³	2,1 ± 0,4	2,3 ± 0,5	0,051
Glukoz, mg/dl	86,3 ± 10,9	83,5 ± 5,9	0,098
Üre, mg/dl	29,0 ± 6,3	29,7 ± 6,6	0,356
Kreatinin, mg/dl	0,95 ± 0,11	0,97 ± 0,15	0,485
AST, U/L	28,1 ± 8,7	24,4 ± 4,7	0,014*
ALT, U/L	25,5 ± 14,5	26,3 ± 13,1	0,703
ALP, U/L	73,6 ± 16,4	72,3 ± 18,5	0,655
GGT, U/L	15,0 ± 6,8	15,4 ± 7,5	0,527
LDH, U/L	340,4 ± 100,9	325,5 ± 62,1	0,677
D.Bil, mg/dl	0,29±0,05	0,14±0,04	<0,001*
T.Bil, mg/dl	1,94±0,72	0,75±0,24	<0,001*
T.Kolesterol, mg/dl	162,4±35,0	161,9±27,0	0,816
Trigliserid, mg/dl	86,8±36,5	81,3±35,2	0,467
Sedim, mm/sa	4±2,3	4,6±3,6	0,653
TSH, mikrolU/ml	2,19±0,97	2,10±0,92	0,604
NLR	2,23±1,07	1,84±0,78	0,026*
PLR	113,1±31,0	102,6±28,1	0,044*

*p değeri <0,05 saptanan parametreler.

WBC beyaz küre sayısı, Hgb hemoglobin, Hct hematokrit, MCV ortalama eritrosit hacmi, RDW kırmızı küre dağılım genişliği, Plt platelet, MPV ortalama platelet hacmi, AST aspartat aminotransferaz, ALT alanin aminotransferaz, ALP alkalin fosfat, GGT gama glutamil transferaz, LDH laktat dehidrogenaz, D.Bil. direk bilirubin, T.Bil total bilirubin, T.kolesterol total kolesterol, TSH tiroid stimüle edici hormon, NLR nötrofil/lenfosit oranı, PLR platelet/lenfosit oranı. g/dl gram/desilitre, fL femtolitre, U/L ünite/litre, mg/dl miligram/desilitre, mikrolU/ml mikroünite/mililitre, mm/sa milimetre/saat



Şekil 1. Gilbert sendromlu hastalar ile kontrol grubu arasında farklılık gösteren hematolojik parametreler.

MPV ortalama eritrosit hacmi, NLR nötrofil/lenfosit oranı, PLR platelet/lenfosit oranı.

Tablo 2. Çalışma grubu verilerinin total bilirubin ile korelasyon analizleri (istatistiksel olarak anlamlı sonuçlananlar).

Özellik	T. Bilirubin (mg/dL)
Hgb	
r	0,203
p	0,019
MPV	
r	-0,203
p	0,019
Lenfosit	
r	-0,174
p	0,045

Hgb hemoglobin, MPV ortalama eritrosit hacmi, T. bilirubin total bilirubin, mg/dL miligram/desilitre.

TARTIŞMA

Çalışmamızda Gilbert sendromlularda kontrol grubuna göre MPV' nin düşük, NLR ve PLR' nin ise yüksek olduğunu saptadık. Korelasyon analizlerinde ise; bilirubin ile MPV ve lenfosit sayıları arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık. Gilbert hastalığında yükselen indirek bilirubinin, düşük konsantrasyonlarda, antioksidan özellik göstererek, oksidatif stres ile ilişkili hastalıklarda koruyucu özellikleri bulunduğu gösterilmiştir (8). Bu etkinin, lipit peroksidasyonunun azalması ve kronik inflamasyonun baskılanması ile olabileceği ileri sürülmüştür (9).

Hematolojik parametrelerin ateroskleroz ve kardiyak olaylarla ilişkileri yoğun olarak araştırılmaktadır. Bu kapsamda; plateletlerin primer hemostazda görev alarak ateroskleroz ve arterial trombozların gelişiminde önemli rolleri olduğu ifade edilmektedir (4). Ortalama platelet hacmi (MPV) ise platelet aktivitesini gösteren bir belirteçtir. Plateletler büyüdükçe içerdiği granüller artar, kollajenle agregasyonu hızlanır, tromboksan A2 seviyesi yükselir, glikoprotein Ib ve IIb/IIIa reseptör ekspresyonu artar. Böylece kardiyovasküler olay riskinde de artış meydana gelir (5,6). Çalışmamızda saptadığımız MPV düşüklüğü, Gilbert sendromlu hastalardaki bilirubin yüksekliğinin kardiyoprotektif etkilerinin bir kaynağı olabilir (10). Bilirubin antioksidan özelliği ile aktive trombosit sayısı düşer, protrombotik maddelerin salınımı azalır ve böylece MPV'de de azalış meydana gelebilir (10).

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranındaki (PLR) yüksekliklerin de, aterosklerozun ve kardiyak olayların artışına neden olduğu ileri sürülmektedir (6,7). Çalışmamızda saptadığımız yüksekliklerin ise, korelasyon analizleri incelendiğinde; nötrofil ve platelet sayılarında ziyade, lenfosit düşüklüğüne bağlı olabileceğini değerlendirmekteyiz. İndirek bilirubin mitokondriyal membrandan sitokrom C salınımını artırarak sitozolde kaspaz-9 aktivitesine yol açtığı ve apoptoza yol açtığı gösterilmiştir (11). Bu mekanizmanın lenfosit sayılarının azalmasını açıklayabileceği ileri sürülmektedir (12).

Diğer bir sonucumuz ise her iki grupta RDW seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptamışımız idi. RDW' nin kardiyak ve trombotik olaylarda hem tanılacak ve hem prognostik önemi olabileceği ifade edilmektedir (13). Fakat RDW' yi etkileyebilecek çok sayıda faktör de bulunmaktadır (13,14). Neticemiz bu faktörlere bağlı olabilir, fakat çalışma gruplarımızın homojenliği, çoklu branşlarca yapılan dikkatli anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile bu faktörlerin elimine edildiği göz önüne alındığında RDW' nin Gilbert sendromu fizyopatolojisinde ön planda yer almayabileceği de düşünülebilir. Şarlak H ve ark.(15) yaptığı çalışmada artmış bilirubin ile RDW arasında ilişki gösterilmekle beraber bu ilişkinin inflamasyona değil artmış kırmızı hücre harabiyeti ve buna bağlı kemik iliği cevabına bağlı olabileceği ifade edilmiştir.

Çalışmamızdaki bir diğer sonuç; hemoglobin ve bilirubin seviyeleri arasındaki anlamlı pozitif korelasyon idi. Gilbert sendromunda üridin difosfat glukuronil transferaz eksikliği ile konjugasyonda azalış mevcuttur. Bilirubin de hemoglobinin bir son ürünü olduğu düşünüldüğünde, hemoglobini yüksek bireylerde indirek bilirubin de yüksek olması beklenmektedir. Cumhuriyet Cüre ve ark. nın (10) çalışmasında bu etkinin hemoglobin seviyesi daha yüksek olan erkeklerde daha iyi gözlemlendiği ifade edilmektedir. Bizim çalışmamızın tamamı erkek bireylerden oluştuğu için cinsiyet açısından bir değerlendirme yapılmamıştır.

Gilbert sendromunun kalp damar koruyucu etkisinde, bilirubin oksidatif stres üzerine azaltıcı etkisi ve anti inflamatuvar etkisi önemli rol oynar (16). Bunlara ek olarak, bilirubin Akt-eNOS-bağımlı yollarla ile endotel hücre aktivasyonuna yol açtığı ve pro-angiogenik etkisi olduğu da öne sürülmektedir (17). Bilirubin yüksekliği ile beraber görülen hematolojik değişimlerin ateroskleroz ve kardiyak olaylar üzerine etkilerini daha iyi anlayabilmek için bu metabolik yollar üzerine çalışmalara ihtiyaç vardır (18).

Çalışmamızdaki kısıtlılıklardan ilki, çalışmamızın retrospektif kesitsel bir çalışma oluşudur. Bilirubin ve hematolojik parametreler arasındaki ilişkileri ve hastalıklar üzerindeki patolojik mekanizmalarını anlayabilmek üzere, prospektif kontrollü uzun süreli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Yine bu çalışmalarda; nötrofil ve platelet aktivitesini gösteren (P-selektin, L-selektin vb.) parametrelerin de çalışılması, mekanizmaların ortaya konmasında yol gösterici olabilir. Diğer bir kısıtlılık, çalışma grubumuzun sadece erkeklerden oluşması ve 20-28 yaş arasında olması ise de, hasta ve kontrol grubunda çok iyi bir homojenizasyonu beraberinde getirmiştir. Çalışmadan çıkarılma faktörlerindeki hassasiyetimiz ve iyi tutulan kayıtlar ile de çalışmamızın değerinin arttığını değerlendirmekteyiz.

Gilbert sendromunun kardiyoprotektif etkisinde, hematolojik parametrelerdeki saptamış olduğumuz bu değişiklikler rol oynayabilir. Bu mekanizmaları anlayabilmek üzere, metabolik yollar üzerine yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

- Schwertner HA, Vitek L. Gilbert's syndrome, UGT1A1*28 allele, and cardiovascular disease risk: possible protective effects and therapeutic applications of bilirubin. *Atherosclerosis* 2008; 198(1):1-11.
- Vitek L, Jirsa M, Brodanová M, et al. Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Atherosclerosis* 2002; 160:449-456.
- Hjelkrem M, Morales A, Williams CD, Harrison SA. Unconjugated hyperbilirubinemia is inversely associated with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:1416-23.
- Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2482-94.
- Peters WHM, te Morsche RHM, Roelofs HMJ. Combined polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferases 1A1 and 1A6: implications for patients with Gilbert's syndrome. *J Hepatol* 2003; 38:3-8.
- Chia S, Nagurny JT, Brown DF, et al. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009; 103:333-7.
- Bian C, Wu Y, Shi Y, et al. Protective value of the relative lymphocyte count in coronary heart disease. *Heart Vessels* 2010; 25:469-73.
- Kundur AR, Singh I, Bulmer AC. Bilirubin, platelet activation and heart disease: a missing link to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome? *Atherosclerosis*. 2015;239:73-84.
- Zelenka J, Muchova L, Zelenkova M, et al. Intracellular accumulation of bilirubin as a defense mechanism against increased oxidative stress. *Biochimie* 2012;94:1821-7.
- Cure MC, Cure E, Kirbas A, Cicek AC, Yuce S. The effects of Gilbert's syndrome on the mean platelet volume and other hematological parameters. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24:484-8.
- Keshavan P, Schwemberger SJ. Unconjugated bilirubin induces apoptosis in colon cancer cells by triggering mitochondrial depolarization. *Int J Cancer* 2004; 112:433-45.
- Jangi S, Otterbein L, Robson S. The molecular basis for the immunomodulatory activities of unconjugated bilirubin. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45:2843-51.
- Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clin Chem Lab Med*. 2011 Dec 17;50:635-41.
- Kim CH, Park JT, Kim EJ, et al. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care*. 2013;17:R282.
- Sarlak H, Arslan E, Cakar M, et al. Relation between unconjugated bilirubin and RDW, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio in Gilbert's syndrome. *Springerplus*. 2016;5:1392.
- Akboga MK, Canpolat U, Sahinarslan A, et al. Association of serum total bilirubin level with severity of coronary atherosclerosis is linked to systemic inflammation. *Atherosclerosis*. 2015;240:110-4.
- Ikeda Y, Hamano H, Satoh A, et al. Bilirubin exerts pro-angiogenic property through Akt-eNOS-dependent pathway. *Hypertens Res*. 2015;38:733-40.
- Gupta N, Singh T, Chaudhary R, et al. Bilirubin in coronary artery disease: Cytotoxic or protective? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7:469-76.