

ST Segment Yükselmesiz Akut Koroner Sendromda hs-cTnT ile Serum Bilirubin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship Between Serum Bilirubin with hs-cTnT Levels and SYNTAX Score in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome

Emrah Ermiş, Hakan Uçar

Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: ST segment yükselmesiz miyokardiyal infarktüs (NSTEMI) tanı ve ayırıcı tanısında son dönemde acil servislerde negatif prediktif değerinin oldukça yüksek olması nedeniyle birçok merkezde kullanılmaya başlanan yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T (hs-cTnT) ile serum bilirubin değerleri arasındaki ilişkiyi inceledik.

Yöntemler: Acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvurmuş ve hs-cTnT (+) olup NSTEMI tanısıyla yatışı ve sonrasında koroner anjiyografisi yapılmış 371 hasta ile hs-cTnT (-) 374 kontrol grubu hasta çalışmaya alındı. Her iki grupta serum bilirubin (total ve direkt) düzeylerine bakıldı ve sonuçları karşılaştırıldı. Ayrıca hs-cTnT + hasta grubunda median SYNTAX (SX) skoru belirlenip alt grup analizi yapıldı. Buna göre düşük SX skoru (<12) ve yüksek SX skoru (>12) grupları arasında bilirubin değerleri arasındaki farklılık da araştırıldı.

Bulgular: Bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında total bilirubin sınırda olmak kaydıyla hem total hem de direkt bilirubin değerlerinde hs-cTnT (+) ve (-) gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla; total bilirubin; $p=0,05$ ve direkt bilirubin; $p=0,42$). Korelasyon analizi yapıldığında hs-cTnT ile yalnızca total bilirubin arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyonun olduğu görüldü ($r=0,43$, $p=0,042$). Total ve direkt bilirubin değerlerinin SX skoru ile olan ilişkisine bakıldığında ise SX skorunun arttıkça hem total hem de direkt bilirubin değerlerinin azaldığı görüldü ama aralarında yine anlamlı negatif bir korelasyon izlenmedi.

Sonuç: Çalışmanın sonuçları bize NSTEMI'da kardiyak troponinler (I ve T) ile anlamlı ilişkisi olduğu daha önce birçok çalışmada gösterilen hatta troponin yüksekliği için bağımsız öngördürücü olabileceği bildirilen serum bilirubinün çok erken dönemde kardiyomyosit hasarına olan duyarlılığının düşük olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda bilirubin değerleri ile hs-cTnT ile bir ilişki bulunmamıştır. Ancak koroner arter hastalığı yaygınlığı açısından bakıldığında ve regresyon analizi yapıldığında SX skoru düşük olanlarda (çalışmada median SX skoru=12) bilirubin düzeylerinin yüksek olması miyokart infarktüsü'nden ve hs-cTnT düzeyinden bağımsız olarak aralarında anlamlı korelasyon olmasa da negatif bir ilişki olduğunu önceki çalışmalarda olduğu gibi doğrular niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Bilirubin, yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T, ST segment yükselmesiz miyokardiyal infarktüsü (NSTEMI)

ABSTRACT

Objective: We investigated the relationship between high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT), which has been recently introduced in many emergency departments because of its very high negative predictive value in the diagnosis and differential diagnosis of non-ST elevated myocardial infarction (NSTEMI), and serum bilirubin levels.

Methods: A total of 371 patients who admitted to the emergency department with the complaint of chest pain and hs-cTnT (+), were hospitalized with the diagnosis of NSTEMI and who underwent coronary angiography, and 374 patients with hs-cTnT (-) as the control group were included in the study. Serum bilirubin levels (total and direct) were studied and compared between the two groups. In addition, the median SYNTAX (SX) score was determined in hs-cTnT (+) patient group and a sub-analysis was performed. Accordingly, bilirubin levels were investigated between the group with low SX scores (<12) and the group with high SX scores.

Results: When bilirubin levels were compared; no significant difference was found between hs-cTnT (+) and hs-cTnT (-) groups in terms of both total and direct bilirubin values, with total bilirubin being at the limit (total bilirubin, $p=0.05$; direct bilirubin, $p=0.42$; respectively). In the correlation analysis, a moderate positive correlation was found only between hs-cTnT and total bilirubin ($r=0.43$, $p=0.042$). When the correlation of total and

Geliş tarihi/Received: 31.10.2018 | Kabul tarihi/Accepted: 17.02.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Emrah Ermiş, Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Telefon/Phone: +90 546 547 46 14 **E-posta/E-mail:** emh_ermis@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-7292-7516



Atıf/Citation: Ermiş E, Uçar H. ST Segment Yükselmesiz Akut Koroner Sendromda hs-cTnT ile Serum Bilirubin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:362-7 <https://doi.org/10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20181031045809>

direct bilirubin with SX score was examined; both total and direct bilirubin values were decreased as the SX score was increased, but this negative correlation was not statistically significant.

Conclusion: The results of this study show that serum bilirubin, which has been shown in numerous studies to be significantly associated with cardiac troponins (I and T), even an independent predictor of high troponin levels in NSTEMI, has a low sensitivity against cardiomyocyte damage in very early period. In our study, we could not find a correlation between bilirubin values and hs-cTnT. However, considering the severity of coronary artery disease, high bilirubin levels were found in patients with a low SX score (median SX score=12 in this study) in the regression analysis, supporting a negative correlation independently from myocardial infarction and hs-cTnT levels as reported in previous studies.

Keywords: Bilirubin, high-sensitivity cardiac troponin T, non-ST elevated myocardial infarction

GİRİŞ

Acil servislere en sık başvurulardan birisi göğüs ağrısı şikayetidir. Akut koroner sendrom (AKS), hayati önem arzeden tanılardan birisidir. AKS'lerin çoğunluğunu ST segment yükselmesiz miyokardiyal infarktüsü (NSTEMI) oluşturmaktadır. ST segment elevasyonlu miyokart infarktüsü (MI) yükselmeli miyokart enfarktüsü (STEMI) herhangi bir kardiyak belirteç sonucu beklenilmeden hemen koroner anjiyografiye yönlendirilmesi gerekirken NSTEMI tanısı için elektrokardiyografide (EKG) çoğu zaman iskemik değişiklikler olsa da kardiyak belirteç olan troponin sonucu beklenilmektedir. Fakat kardiyak troponin (I ve T) kalp dışı birçok durumda yükselebilir (1). Son yıllarda acillerde ayırıcı tanının hızla yapılabilmesi için negatif prediktif gücünün oldukça yüksek olması nedeniyle son kılavuzların da önerdiği üzere yüksek duyarlıklı kardiyak troponin (hs-cTnT, I) bakılması yaygınlaşmaktadır (2,3). Klasik kardiyak belirteçlerin dışında AKS'de birçok belirtecin de kardiyak enzimler ile olan ilişkisi ve aralarında korelasyon olup olmadığı incelenmiştir (4,5). Bunlardan birisi de ek zaman ve maliyet getirmedeği gerekçesi ile rahatça bakılan serum bilirubindir. Hem stabil koroner arter hastalığında (KAH) önemi hem de STEMI ve NSTEMI'de troponin ile olan ilişkisi üzerine yapılmış birçok çalışma mevcuttur (6-11). Fakat literatürde acil servislerde yeni yeni bakılması yaygınlaşan hs-cTnT ile ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Biz de kardiyomiyosite çok daha duyarlı olduğunu bildiğimiz ve tipik şikayetlerin başlaması ile beraber çok erken dönemde yükselmeye başlayan hs-cTnT ile bilirubin arasındaki ilişkiyi yorumlamaya çalıştık. Böylece bilirubininin iskemi ve miyosit hasarına olan hassasiyetini değerlendirmeye çalıştık.

YÖNTEM

Çalışma retrospektif olup Eylül 2016 ile Temmuz 2018 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine göğüs

ağrısı şikayeti ile başvurmuş hastalardan oluşmaktadır. NSTEMI; hs-cTnT (+) 371 hasta ile hs-cTnT (-) 374 AKS tanısı dışlanmış kontrol grubu hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın etik komite onayı yerel etik komiteden alınmıştır. Hastaların kayıtlardan bakılarak öncelikle alınmış anamnezlerinden bazal karakteristik özellikleri, yaş, cinsiyet ile kardiyovasküler risk faktörleri [diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon (HT), obezite, sigara içimi, aile öyküsü gibi] ile varsa öncesinde perkütan ya da cerrahi revaskülarizasyon öyküleri not edilmiştir. Başvurularının 5-10 dk içinde çekilmiş 12-lead EKG'de ST elevasyonu bulunmayan hastalardan iskemik EKG değişikliği olsun ya da olmasın, NSTEMI ayırıcı tanısı için hs-cTnT bakılması için alınan kan tetkiki Elecsys (4. Jenerasyon) 2010/cobas e 411 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihazı kullanılarak değerlendirilmiştir.

Tarafımızca risk skorlaması yapılması kaydıyla tanı ve de ayırıcı tanı için aşağıdaki kriterler kullanılmıştır;

- Tipik septomların başlamasının üzerinden en az 6 saat geçmiş ve ilk alınan (0. saat) hs-cTnT düzeyi belirlenen kriterin altında (<0,12 ng/mL) olan hastalar,
- Üç saatin üzerinde göğüs ağrısı bulunan ve ilk alınan değer <0,05 ng/mL olup 1. saatte tekrar bakıldığında anlamlı artış (>0,03 ng/mL) görülmeyen hastalar,
- Klinik şüphe devam etmekle birlikte 3-6 saat sonra kontrol bakılıp artış gözlenmeyen hastalarda AKS tanısı dışlanmıştır.

Buna karşın 0. saati yüksek (>0,52 ng/mL) ya da 0. saat ile 1. saat arasında anlamlı artış (>0,05 ng/mL) bulunanlara NSTEMI tanısı konulmuştur. Hastaların alınan kan tetkikleri arasından en yüksek bulunan hs-cTnT değeri kaydedilmiştir. Bu arada serum direkt ve total bilirubin değerleri de 37 °C'de enzimatik kolorimetrik yöntem ile (Roche, Hitachi analyzer, Mannheim, Germany) ölçülüp kaydedilmiştir. Ayrıca başvuru anında bakılan kan şekeri seviyeleri, karaciğer (aspartat transaminaz, alanin

transaminaz) ve böbrek (kan üre nitrojen ve kreatinin) fonksiyonları ve tam kan sayımı da kabul sırasında alınan kan örneklerinden çalışılmıştır.

Hs-cTnT (+) bulunan ve ilk 24 saat içinde koroner anjiyografi işlemine alınan hastaların geriye dönük anatomik KAH ciddiyeti için çalışma dışı ve bağımsız 2 girişimsel kardiyolog tarafından anjiyografik olarak lezyon ciddiyetini (>1,5 mm damar ve de >%50 darlık) belirleyip SYNTAX (SX) en son güncellenmiş versiyon ile (<http://www.syntaxscore.com>) yapılmıştır. Her bir hastanın skoru belirlendikten sonra median değer belirlenmiş değerler altında ve üstünde kalanlar yine kendi içlerinde demografik özellikler ve kan test sonuçları ve bilirubin değerlerine göre karşılaştırılmıştır.

Daha önce MI ya da KAH öyküsü bulunanlar, kalp yetmezliği olanlar, bilinen böbrek yetmezliği olanlar, karaciğer ve safra kesesi hastalığı olanlar, enfeksiyonu olanlar, malignitesi olanlar, kronik alkol kullanımı olanlar, hemoglobin (Hb) <13 mg/dL olan bayanlar (erkekler için <12 mg/dL) ve son 3 ay içinde kan tranfüzyonu öyküsü bulunanlar çalışmanın dışında bırakılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatistiksel analiz için SPSS programı (yazılım sürümü 20.0 SPSS Inc, Chicago, Illinois) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılım analizi normalizasyonu için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sürekli değişkenler; ortalama + standart sapma ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak belirtildi. Sürekli değişkenler için; Independent sample t-testi veya Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Spearman rank korelasyonu kullanıldı. Anlamlılık için p değeri 0,05 olarak seçildi. 2-tailed p değeri <0,1 olanlar için çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile troponin yüksekliği prediktivitesi analizi yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığı (GA) (%95 GAs) ile Odds oranı şeklinde sunuldu.

BULGULAR

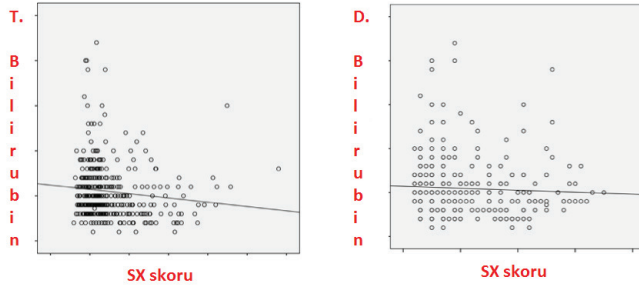
Çalışmada hasta grupla kontrol grubu arasında demografik veriler incelendiğinde yaş, cinsiyet, HT ve sigara içimi arasında istatistiksel olarak anlamlılık izlendi. Enzim pozitif grup daha yaşlı ve erkek, HT varlığı ve sigara içme oranları daha yüksek olan gruptu. Çalışmanın asıl amacı olarak total ve direkt bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında ise total bilirubin sınırda olmak

kaydıyla her ikisinde de gruplar arasında istatistiksel anlamlılık izlenmedi (sırasıyla; p=0,05 ve p=0,42). Glukoz ve kreatinin hasta grupta anlamlı olarak yüksek, yüksek yoğunluklu lipoproteinler ise düşük izlendi. Ayrıca ürik asit ve c-reaktif protein de yine enzim (+) grupta anlamlı olarak yüksek izlendi (Tablo 1). Bilirubin değerlerinin hs-cTnT ile arasındaki ilişkisine bakıldığında total bilirubin ile hs-cTnT arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon olduğu görüldü (r=0,43, p=0,042). Bilirubin ile SX skoru arasındaki ilişkiye bakıldığında ise SX skorunun arttıkça hem total hem de direkt bilirubin değerlerinin azaldığı görüldü fakat anlamlı korelasyon izlenmedi (Tablo 2). Bu korelasyon Grafik 1'de gösterilmiştir. Yine hasta grup içinde SX skoruna göre alt gruplara ayrıldığında (ortanca değer=12) SX skoru düşük olanlarda kreatin kinaz-M ve hs-cTnT değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (Tablo 3). Son olarak hs-cTnT (+) liği ile çok

Tablo 1: hs-cTnT (+) ve hs-cTnT (-) grupların demografik özellikleri ve kan test sonuçları

Değişkenler	hs-cTnT (+) grup n=371	hs-cTnT(-) grup n=374	p değeri
Yaş	57±11	53,1 ±11	<0,001
Cinsiyet (n=erkek)	65	55	0,009
DM + (n)	42	41	0,809
HT + (n)	69	31	<0,001
HL + (n)	38	34	0,284
Sigara içimi (n)	38	28	0,003
CK - MB (U/L)	28 (18-38)	21 (16-26)	<0,001
hs-cTnT (ng/mL)	58 (18-356)	0,2 (0,1-0,6)	<0,001
T. Bilirubin (mg/dL)	0,6 (0,4-0,9)	0,5 (0,4-0,7)	0,05
D. Bilirubin (mg/dL)	0,1 (0,06-0,4)	0,1 (0,05-0,3)	0,42
Glukoz (mg/dL)	123 (97-174)	110 (97-132)	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,8 (0,7-1)	0,73 (0,6-0,88)	<0,001
Total-K (mg/dL)	187 (158-219)	183 (150-214)	0,233
HDL-K (mg/dL)	39 (33-46)	41 (35-48)	0,025
LDL-K (mg/dL)	122 (99-148)	118 (90-145)	0,178
Trigliserit (mg/dL)	144 (93-207)	132 (95-182)	0,202
WBC cells/mm ³	8,6 (7,1-10,6)	8,1 (6,7-9,9)	0,011
Hemoglobin (g/dL)	13,7±2,1	14,3±2,5	<0,001
Platelet count, /mm ³	235 (195-291)	249 (209-299)	0,009
Ürik asit (mg/dL)	5,4 (4,6-6,3)	5,1 (4,3-6)	0,024
CRP (mg/dL)	0,7 (0,3-2)	0,6 (0,3-1,1)	0,005

DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, CK-MB: Kreatin kinaz MB, hs-cTnT: Yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T, K: Kolesterol, WBC:beyaz kan hücresi, CRP: C-reaktif protein



Grafik 1: SX skoru
SX: SYNTAX

Tablo 2: Bilirubin değerlerinin hs-cTnT ve SYNTAX skorları ile olan ilişkisi

Değişkenler	T. bilirubin		D. bilirubin	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
hs-cTnT	0,43	0,042	0,18	0,12
SX skoru	-0,27	0,06	-0,123	0,102

hs-cTnT: Yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T, SX: SYNTAX, T. bilirubin: Total bilirubin, D. bilirubin: Direkt bilirubin

Table 3: Median (ortanca) SYNTAX skoruna göre hs-cTnT (+) grupta demografik özellikler ve kan test sonuçları

Değişkenler	Düşük (<12)	Yüksek (>12)	p değeri
	SX skoru	SX skoru	
Yaş	59±11	60±11	0,465
Cinsiyet (n=erkek)	67	69	0,088
DM + (n)	37	45	0,162
HT + (n)	61	58	0,010
HL + (n)	36	42	0,431
Sigara içimi (n)	33	33	0,729
CK-MB	25 (17-36)	29 (19-41)	0,009
hs-cTnT	33 (13-175)	83 (22-455)	<0,001
T. Bilirubin (mg/dL)	0,7 (0,4-0,9)	0,6 (0,3-0,9)	0,046
D. Bilirubin (mg/dL)	0,1 (0,06-0,4)	0,1 (0,04-0,3)	0,124
Glukoz (mg/dL)	115 (94-146)	128 (101-190)	0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-1)	0,071
Total-K (mg/dL)	197 (167-231)	182 (151-213)	0,001
HDL-K (mg/dL)	40 (35-48)	38 (32-45)	0,065
LDL-K (mg/dL)	130 (108-152)	115 (94-144)	0,001
Trigliserit (mg/dL)	147 (101-195)	139 (92-219)	0,547
WBC, cells/mm ³	8,5 (7,1-10)	8,7 (7,1-10,7)	0,724
Hemoglobin (g/dL)	13,9±2,3	13,5±1,9	0,124
Platelet count, /mm ³	240 (197-288)	232 (189-297)	0,566
Ürik asit (mg/dL)	5,4 (4,5-6,2)	5,3 (4,6-6,5)	0,633
CRP (mg/dL)	0,5 (0,2-1,4)	0,9 (0,4-2,2)	<0,001

DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, CK-MB: Kreatin kinaz MB, hs-cTnT: Yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T, K: Kolesterol, WBC: Beyaz kan hücresi, CRP: C-reaktif protein

değişkenli regresyon analizi yapıldığında prediktivite erkek cinsiyet, HT varlığı ile Hb ve beyaz kan hücreleri arasında izlendi. Bilirubin ise bağımsız öngördürücü olmadığı görüldü (Tablo 4).

TARTIŞMA

Tablo 4: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile hs-cTnT yüksekliği için öngördürücüler

Değişkenler	Çok değişkenli OR, %95 GA	p değeri
Cinsiyet (Erkek)	0,33 (0,224-0,495)	<0,001
HT	0,192 (0,137-0,271)	<0,001
HL	1,15 (0,804-1,6)	0,442
Sigara içimi	0,57 (0,4-0,82)	0,003
T. bilirubin	1,39 (0,87-2,23)	0,168
WBC	0,910 (0,85-0,96)	0,003
Hemoglobin	1,5 (1,3-1,7)	<0,001
Ürik asit	0,96 (0,85-1,108)	0,540
CRP	1,01 (0,95-1,08)	0,668

HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, hs-cTnT: Yüksek duyarlıklı kardiyak troponin T, K: Kolesterol, WBC: Beyaz kan hücresi, CRP: C-reaktif protein, GA: Güven aralığı, OR: Odds ratio

Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde serum bilirubin değerlerinin hs-cTnT (+) liği için NSTEMI'de bağımsız öngördürücü bir parametre olmadığı NSTEMI erken dönemde kardiyak spesifitesinin düşük olduğu yorumu yapılabilir. Fakat hastalar AKS'de olsa tıpkı stabil KAH'de olduğu gibi KAH yaygınlığı açısından aralarında negatif bir ilişki olduğu söylenebilir.

Ateroskleroz lipid ve fibröz elemanların damar duvarında birikimiyle artan kronik enflamasyon sonucu oluşur. Hb son ürünü olan ve hem oksijenaz aktivitesi (HO) göstergesi olan bilirubin, KAH ve yaygınlığı ile negatif korele bir ilişkiye sahiptir. Çoğu çalışmada gösterildiği üzere bilirubin düzeyi yüksek olan grupta KAH yaygınlığı düşük, düşük olan grupta ise yüksektir (6,7,12). Bilirubin bu anti-aterosklerotik etkinliği düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonunu azaltmasıyla ortaya çıkar (13). Normalde nörotoksik olduğunu bildiğimiz bilirubin bu antioksidan etkinliğinin yanında, vasküler hücreler üzerine başka olumlu etkiler gösterdiği ile ilgili son yıllarda çokça çalışma mevcuttur. Bu olumlu etkilerinden bazıları, anti-apoptotik, anti-proliferatif ve vazodilatör etkinliğidir (14-18). Erdogan ve ark. (19) yaptıkları çalışmada kronik total oklüzyonu bulunan KAH'de bilirubin ile kollateral damar ağı arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışma sonucunda

bilirubin iskemik alanı ve miyokardial iskemiye azaltıcı kollateral ağ oluşumu üzerine anlamlı pozitif etkinlik oluşturduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda Canpolat ve ark. (20) 1115 hastayla ve koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografik yöntem ile yaptıkları çalışmada kritik lezyonu (>%50) bulunan KAH olanların, nonkritik lezyon (<%50) bulunanlara ya da koroner plak bulunmayanlara göre bilirubin düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğunu göstermişlerdir. Fakat stabil KAH'den farklı olarak MI gibi akut majör stres durumlarında durum farklı olup HO aktivitesi arttığı için serum bilirubin düzeyleri de artar (21,22). Önce STEMI daha sonra da NSTEMI ile yüksek bilirubin düzeyi ve ilişkisinin doğrulandığı birçok çalışma yapılmıştır. Hatta ilginç olarak Gul ve ark. (9) daha da ileriye giderek primer perkütan koroner girişim işlemine alınmış 1624 hastanın dahil olduğu çalışmada hastaları yüksek ve düşük bilirubin düzeyi diye ikiye ayırdıktan sonra bilirubin değeri yüksek olan grupta uzun dönemde anlamlı farklılık izlenmeseler de hastane içi mortalite dahil kardiyovasküler olayların daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir (9). NSTEMI'da ise yine benzer olarak kontrol gruplarıyla MI grubu arasında anlamlı farklılık izlenmiştir. En son Ozturk ve ark. (11) yaptığı çalışmada, bilirubin trop (+) liği için bağımsız prediktör olabileceği sonucuna varmışlardır. Aslında tüm bu veriler bize kronik dönemde anti-oksidan etkinliği ile öne çıkan bilirubin akut dönemde strese bir cevap olarak artıp bir biyomarker olarak da değerlendirilebileceği görüşünü desteklemektedir. Ancak burada asıl soru MI'nın çok erken döneminde de bu tezin doğru olup olmadığıdır. Dolayısıyla biz de bilirubin kardiyak miyosit iskemisi ve nekroza ne kadar hassas olabileceğini düşünerek çalışmamızı dizayn ettik. Fakat NSTEMI tanısı koyduracak kadar hs-cTnT'nin yüksek bulunduğu dönemde aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptamadık. Yine de enzim (+) grupta bilirubin düzeyleri beklenildiği üzere daha yüksekti. Çalışmamızın bir diğer kolu ise KAH yaygınlığı ile ilgili olan tarafıydı. Bizim çalışmamızda hastaların anatomik olarak KAH yaygınlığı için tedavi kararını (cerrahi ya da perkütan yolla revaskülarizasyon) belirlemek için kullanılan SX skoru median değeri 12 izlendi. Aslında bu bakıldığında düşük bir skor idi. Bu skora göre de skorun altında kalan grupla üstündeki grup kendi içlerinde karşılaştırıldığında yüksek olan grupta hs-cTnT düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunsada bilirubin değerlerinin düşük olduğu izlendi. Bu çelişki gibi gözükken durumu açıklamak amacıyla regresyon analizi yapıldığında ise bunun enzim (+)

liğinden ve MI'dan bağımsız olduğu görüldü. Bu hs-cTnT ile olan ilişkisinin zayıf olduğu görüşünü de bir açıdan desteklemektedir.

SONUÇ

Sonuçlar tıpkı stabil KAH'de daha önce yapılmış çalışmalara benzer gözükmektedir ve verilerin doğrultusunda bilirubin kardiyoprotektif etkinliğinden bahsedebiliriz. Ama erken dönemde MI'da bakılmasının bir önemi olmadığını düşünmekteyiz. Fakat yine de hasta sayısının artırıldığı hs-cTnT ile yapılmış daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Etik komite onayı bu çalışma için, yerel etik komiteden alınmıştır.

Hasta Onayı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.E., H.U., Tasarım: E.E., H.U., Veri Toplama veya İşleme: E.E., Analiz veya Yorumlama: E.E., H.U., Yazan: E.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Masri W, Le Guillou E, Hamdi E, Ghazal K, Lebigot E, Cosson C, et al. Troponin elevation in other conditions than acute coronary syndromes. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2017;75:411-9.
2. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.
3. Chapman AR, Hesse K, Andrews J, Ken Lee K, Anand A, Shah ASV, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I and Clinical Risk Scores in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2018;138:1654-65.
4. Amanvermez R, Acar E, Gunay M, Baydın A, Yordan T, Bek Y. Hsp 70, hsCRP and oxidative stress in patients with acute coronary syndromes. *Bosn J Basic Med Sci* 2012;12:102-7.
5. Serdar Z, Serdar A, Altın A, Eryılmaz U, Albayrak S. The relation between oxidant and antioxidant parameters and severity of acute coronary syndromes. *Acta Cardiol*. 2007;62:373-80.

6. 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.
7. Breimer LH, Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Serum bilirubin and risk of ischemic heart disease in middle-aged British men. *Clin Chem* 1995;41:1504.
8. Turfan M, Duran M, Poyraz F, Yayla C, Akboga MK, Sahinarslan A, et al. Inverse relationship between serum total bilirubin levels and severity of disease in patients with stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2013;24: 29-32.
9. Gul M, Uyarel H, Ergelen M, Akgul O, Karaca G, Turen S, et al. Prognostic value of total bilirubin in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol* 2013;111:166-71.
10. Kaya MG, Sahin O, Akpek M, Duran M, Uysal OK, Karadavut S, et al. Relation between serum total bilirubin levels and severity of coronary artery disease in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology* 2014;65:245-9.
11. Ozturk M, Askin L, Ipek E, Demirelli S, Turan OE, Yıldırım E, et al. The Role of Serum Bilirubin Levels in Predicting Troponin Positivity in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Angiology* 2017;68:414-18.
12. Chang CC, Hsu CY, Huang PH, Chiang CH, Huang SS, Leu HB, et al. Association of Serum Bilirubin with SYNTAX Score and Future Cardiovascular Events in Patients Undergoing Coronary Intervention. *Acta Cardiol Sin* 2016;32:412-9.
13. Novotný L, Vitek L. Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in men: a meta-analysis of published studies. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003; 228: 568-71.
14. 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: 859-62.
15. Leopold JA, Loscalzo J. Oxidative enzymopathies and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1332-40.
16. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381-478.
17. Pae HO, Son Y, Kim NH, Jeong HJ, Chang KC, Chung HT. Role of heme oxygenase in preserving vascular bioactive NO. *Nitric Oxide* 2010; 23:251-7.
18. 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.
19. Erdogan T, Çiçek Y, Kocaman SA, Canga A, Cetin M, Durakoglugil E, et al. Increased serum bilirubin level is related to good collateral development in patients with chronic total coronary occlusion. *Intern Med* 2012;51:249-55.
20. Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, Hazırolan T, Kaya EB, Şahiner L. Association of serum total bilirubin levels with the severity, extent and subtypes of coronary atherosclerotic plaques detected by coronary CT angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29:1371-9.
21. Lakkisto P, Palojoki E, Backlund T, Saraste A, Tikkanen I, Voipio-Pulkki LM, et al. Expression of heme oxygenase-1 in response to myocardial infarction in rats. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:1357-65.
22. Okuhara K, Kisaka T, Ozono R, Kurisu S, Inoue I, Soga J. Change in bilirubin level following acute myocardial infarction is an index for heme oxygenase activation. *South Med J* 2010;103:876-81.