



**T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ**

**ACİL SERVİSTE AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ
TANISI KONULAN HASTALARDA FIB-4 SKORUNUN
MAJÖR KARDİYAK KÖTÜ SONLANIM VE
MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Mehmet GÖRÜR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ADANA-2025



**T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ**

**ACİL SERVİSTE AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ
TANISI KONULAN HASTALARDA FIB-4 SKORUNUN
MAJÖR KARDİYAK KÖTÜ SONLANIM VE
MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Mehmet GÖRÜR
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez DanıŐmanı
Prof. Dr. Salim SATAR**

ADANA-2025

TEŞEKKÜR

Dört yıllık asistanlık sürecimde, mesleki gelişimime rehberlik eden, bilgi ve birikimlerinden her zaman yararlandığım, beni yetiştiren kıymetli hocam Prof. Dr. Salim SATAR'a,

Asistanlık sürecimde ve tez hazırlık aşamasında her daim yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, tez çalışmamda emeği büyük olan ablam Doç. Dr. Selen ACEHAN'a,

Bilgi ve tecrübelerini daima cömertçe paylaşan, her zaman yanımda olup zor zamanlarımda destek veren, aynı zamanda bana rehberlik eden değerli hocam ve manevi ablam Doç. Dr. Müge GÜLEN'e,

Eğitim sürecim boyunca her türlü bilgiyi ve desteği sağlayan hocam Doç. Dr. Akkan AVCI'ya,

Asistanlığım boyunca yardımlarını esirgemeyen hocam Doç. Dr. Sadiye YOLCU'ya,

En başta COVID-19 pandemisinde kaybettiğimiz saygıdeğer kıdemlim Dr. Mehmet ERTANE olmak üzere bana mesleği öğreten tüm kıdemlilerime,

Asistanlık sürecimde birlikte nöbet tutarak zorlu zamanları aştığımız, her daim yanımda olan kıymetli eş kıdemlerim Dr. İrem DEMİREL, Dr. Ayça BALTA, Dr. Pelin OĞUZ, Dr. Sıddıka Didar TEKİR, Dr. Ali İsa ASLAN, Dr. Mustafa YEDİGÖZ'e,

Tez sürecimde hasta toplama konusunda bana destek olan başta Dr. Mert PEHLİVAN ve Dr. Kadir NİGİZ olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığım bütün uzman abi ve ablalarıma, hemşire arkadaşlarıma, bütün yardımcı sağlık personellerine,

Hayatıma girdiği andan itibaren hep yanımda olan, her zaman huzur veren, manevi desteğini hiç esirgemeyen biricik eşim Çağla ÇALIŞ GÖRÜR'e,

Her zaman benim yanımda olan sevgili kardeşlerim Anıl GÖRÜR ve Burcu GÖRÜR'e,

Son olarak, tüm hayatım boyunca desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, beni bugünlere getiren ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim sevgili annem Süreyya GÖRÜR ve babam Tahsin GÖRÜR'e,

Saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Mehmet GÖRÜR

Adana/2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLOLAR LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.2. KORONER ARTER HASTALIĞI VE ATEROSKLEROZ	2
2.2.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Patofizyoloji	4
2.1.4. Risk Faktörleri	6
2.2. AKUT KORONER SENDROM (AKS) VE SINIFLAMASI	7
2.2.1. ST Segment Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI)	9
2.1.2. ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü (STEMI).....	9
2.3. KLİNİK VE SEMPTOMLAR	10
2.4. FİZİK MUAYENE.....	11
2.5. EKG	12
2.5. FİBROSİS-4 (FIB-4) SKORU	13
2.5.1. FIB-4 Skorunun Hesaplanması	13
3. MATERYEL ve METOD	14
3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	14

3.2. ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLMEME KRİTERLERİ	14
3.3. ÇALIŞMA İÇİN YAPILAN İŞLEMLER.....	14
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	15
4. BULGULAR.....	17
5. TARTIŞMA.....	22
6. SONUÇ	26
7. KAYNAKLAR	27



TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Koroner arter hastalığı risk faktörleri	7
Tablo 2. Anjının karakteristik özellikleri.....	11
Tablo 3. Göğüs ağrısı ayırıcı tanısı.....	12
Tablo 4. Grupların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması	18
Tablo 5. Grupların akut miyokard enfarktüsü türü tedavisi ve elektrokardiyogram ritimlerine göre dağılımları.....	19
Tablo 6. Grupların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	20
Tablo 7. Gruplar arasında hastane yatış gün sayısı ve mortalite oranlarının karşılaştırılması.....	21

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sekil No

Sayfa No

Şekil 1. Çalışmaya dâhil edilen hastaların akış şeması17



KISALTMALAR LİSTESİ

AKS	: Akut Koroner Sendrom
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMI	: Akut Miyokard İnfarktüsü
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BNP	: B-tipi Natriüretik Peptid
CABG	: Koroner Arter Bypass Greftleme
CKMB	: Kreatin Kinaz-Miyokard Band
CRP	: C-Reaktif Protein
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
FIB-4	: Fibrozis-4 İndeksi
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HsTroponin I	: Yüksek Duyarlılıklı Troponin
KAG	: Koroner Anjiyografi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MACE	: Majör Kardiyovasküler Olaylar
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
NSTEMI	: ST Segment Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü
PCI	: Perkütan Koroner Girişim
PTCA	: Perkütan Transluminal Koroner Anjiyoplasti
STEMI	: ST Segment Elevasyonu Miyokard İnfarktüsü
USAP	: Kararsız Angina Pectoris
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VWF	: Von Willebrand Faktörü

ÖZET

Acil Serviste Akut Miyokard İnfarktüsü Tanısı Konulan Hastalarda FIB-4 Skorunun Majör Kardiyak Kötü Sonlanım ve Mortalite ile İlişkisi

Amaç: Bu çalışmanın amacı acil serviste akut miyokard enfaktüsü (AMI) tanısı alarak koroner anjiyografi (KAG) yapılan hastalarda Fibrosiz-4 (FIB-4) skorunun majör kardiyak kötü sonlanımları (MACE) ve mortalite ile ilişkisini araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 01 Mayıs 2023 ve 29 Şubat 2024 tarihleri arasında acil serviste ST segmenti elevasyonu olan miyokard enfaktüsü (STEMI) ve ST segmenti elevasyonu olmayan miyokard enfaktüsü (NSTEMI) tanısı alarak KAG yapılan ve verilerine tam olarak ulaşılabilen 1017 hasta dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen hastalarının demografik ve klinik özellikleri, kan hemogram, biyokimya ve kardiyak enzim seviyeleri, koroner anjiyografi sonucu, FIB-4 skoru, hastane içi sonlanımları, hastane yatış süreleri ve 30 gün içinde gelişen MACE standart veri formuna kaydedildi. Bununla birlikte hastaların yatışıyla birlikte ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon (LVEF) yüzdeleri ve uygulanan tedavi yöntemleri (medikal tedavi, perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTCA), koroner anjiyo by-pass greft (KABG)) bilgi kayıt evrağına işlendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastalar %40'ı grup 1 (düşük riskli fibrozis), %36,8'i grup 2 (orta riskli fibrosiz) ve %23,2'si grup 3 (yüksek riskli fibrosiz) idi. Grup 3 hastalarda HT (%64; $p<0,001$), DM (%47,5; $p=0,007$), STEMI (%60,2; $p=0,002$), atriyal fibrilasyon (%11; $p=0,002$) ve ventriküler taşikardi (%2,1; $p<0,001$) sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi. Hastane içi mortalite oranı %7,1 (n:72) idi. Yeniden hastaneye başvuru sonrası mortalite oranları %2,5 (n:25) idi. Hastaların 30 günlük mortalite oranları ise %9,4 (n:96) idi. Grup 3 hastaların hastane içi mortalite oranı (%14,4), yeniden hastane başvuru sonrası mortalite oranı (%6,4) ve 30 günlük mortalite oranı (%19,9) istatistiksel olarak diğer gruplardan anlamlı yüksekti (sırasıyla; $p<0,001$; $p<0,001$, $p<0,001$). Yaşayan hastaların (n:945) 30 gün içinde %9,6'sında (n:91) MACE olduğu tespit edildi. Grup 3 hastalarda MACE sıklığı (%20,8) diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($p<0,001$). Grup 3 hastalarda majör kanama sıklığı ($p<0,001$), serebrovasküler olay sıklığı ($p=0,049$) ve kardiyojenik şok sıklığı ($p=0,001$) istatistiksel olarak diğer gruplardan anlamlı yüksek idi.

Sonuç: Çalışma verilerine göre FIB-4 skoru, AMI hastalarında kardiyovasküler riskleri ve prognozu öngörmede önemli bir biyomarker olarak klinik yönetimde dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, akut miyokard enfaktüsü, FIB-4 skor, MACE, Mortalite

ABSTRACT

The Relationship Between the Fibrosis-4 (FIB-4) Score, Major Adverse Cardiac Events, and Mortality in Patients Diagnosed with Acute Myocardial Infarction in the Emergency Department

Introduction: The aim of this study is to investigate the relationship between the Fibrosis-4 (FIB-4) score, major adverse cardiac events (MACE), and mortality in patients who underwent coronary angiography (CAG) after being diagnosed with acute myocardial infarction (AMI) in the emergency department (ED).

Materials and Methods: A total of 1017 patients, who were diagnosed with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) in the ED and underwent CAG between May 1, 2023, and February 29, 2024, with complete clinical data, were included in the study. The demographic and clinical characteristics, complete blood count, biochemistry, and cardiac enzyme levels, CAG results, FIB-4 score, in-hospital outcomes, hospital stay duration, and MACE within 30 days were recorded in a standardized data form. Additionally, left ventricular ejection fraction (LVEF) percentages measured via echocardiography upon admission and treatment methods applied (medical therapy, percutaneous transluminal coronary angioplasty [PTCA], coronary artery bypass grafting [CABG]) were documented.

Results: Of the patients, 40% were in group 1 (low-risk fibrosis), 36.8% in group 2 (moderate-risk fibrosis), and 23.2% in group 3 (high-risk fibrosis). In group 3 patients, the prevalence of HT (64%; $p<0.001$), DM (47.5%; $p=0.007$), STEMI (60.2%; $p=0.002$), atrial fibrillation (11%; $p=0.002$), and ventricular tachycardia (2.1%; $p<0.001$) was statistically significantly higher. The in-hospital mortality rate was 7.1% ($n=72$). Re-hospitalization mortality rate was 2.5% ($n=25$). The 30-day mortality rate was 9.4% ($n=96$). Group 3 patients had significantly higher in-hospital mortality (14.4%), re-hospitalization mortality (6.4%), and 30-day mortality (19.9%) compared to the other groups ($p<0.001$ for all). MACE was observed in 9.6% ($n=91$) of surviving patients ($n=945$) within 30 days. The incidence of MACE in group 3 patients (20.8%) was significantly higher than in other groups ($p<0.001$). Group 3 patients also had significantly higher rates of major bleeding ($p<0.001$), cerebrovascular events ($p=0.049$), and cardiogenic shock ($p=0.001$).

Conclusion: According to the study data, the FIB-4 score should be considered an important biomarker in clinical management for predicting cardiovascular risks and prognosis in patients with AMI.

Keywords: Acute myocardial infarction, emergency department, FIB-4 score, MACE, mortality

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut miyokard infarktüsü (AMI), dünya genelinde hastaneye yatışların, tekrar yatışların ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir (1). AMI tanısında, hastalar hastaneye geldiklerinde çekilen elektrokardiyografi (EKG) sonuçlarına göre ST segmenti elevasyonu olanlar (STEMI) ve olmayanlar (NSTEMI) olarak iki gruba ayrılmaktadır. STEMI, kalp damarının tam tıkanması sonucu ortaya çıkarken; NSTEMI tıkanıklığın kısmi veya geçici olduğu ve miyokard hasarının daha sınırlı kaldığı bir tablodur (2).

STEMI, günümüzde reperfüzyon tekniklerinin yaygınlaşmasına ve ek tıbbi tedavilerin gelişmesine rağmen, halen kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin başlıca nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (3). NSTEMI tanısı ise kardiyak enzimlerin, özellikle HsTroponin I, kandaki seviyelerine bakılarak konulmaktadır. Bu hastalıklar, ciddi sonuçlara yol açabilecek majör advers kardiyovasküler olaylar (MACE) ile ilişkilendirilmektedir. Ancak, MACE'nin tam olarak tanımı değişiklik gösterebilmekle birlikte, kardiyovasküler araştırmalarda genellikle kalp yetmezliği, yeniden enfarktüs, tekrarlayan anjina, inme, tekrarlayan perkütan koroner girişim (PCI), koroner arter bypass greftleme (KABG) ve ölümleri içeren bir grup yan etki olarak ele alınmaktadır (2).

Son yıllarda, karaciğer fibrozisini belirlemede kullanılan non-invaziv bir skorlama sistemi olan Fibrozis-4 (FİB-4) skoru, kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisinin de araştırıldığı çalışmalarla dikkat çekmektedir. Özellikle atriyal fibrilasyonu bulunan hastalarda yüksek FIB-4 skorlarının uzun vadeli kardiyovasküler olay oranlarının artışıyla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (4). Ayrıca, karaciğer fibrozisinin, koroner arter hastalığı (KAH) şiddeti ve yüksek riskli koroner plaklar ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte, AMI nedeniyle PCI uygulanan hastalarda, FIB-4 skorunun hastane içi ve kısa vadeli komplikasyonlar üzerindeki etkileri yeterince incelenmemiştir (5, 6).

Çalışmanın amacı acil serviste AMI tanısı olarak koroner anjiyografi (KAG) yapılan hastalarda FIB-4 skorunun, MACE ve mortalite ile ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.2. KORONER ARTER HASTALIĞI VE ATEROSKLEROZ

2.2.1. Tanım

Koroner arter hastalığı (KAH), miyokardın kanlanmasını olumsuz etkileyen farklı faktörlerin yol açtığı bir dizi hastalığı kapsar. Bu hastalıklar genellikle koroner arterlerdeki aterosklerotik plakların oluşumu ya da tıkanıklığı sonucunda gelişir. Klinik açıdan bakıldığında, sessiz iskemi, stabil angina pectoris (SAP), instabil angina pectoris (USAP), miyokard enfarktüsü (Mİ), kalp yetmezliği ve ani kalp ölümü gibi çeşitli durumları içerir (7). Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve bunlara bağlı gelişen komplikasyonlar, dünya genelinde ve ülkemizde sıkça rastlanan önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Bu hastalıkların görülme sıklığı giderek artmakta olup, bireylerin hayatta kalma oranını ve yaşam kalitesini ciddi şekilde olumsuz yönde etkileyebilmektedir (8).

KAH, KVH'nin en yaygın formu olup, genellikle koroner arterlerde yağ birikimiyle başlar. Zamanla aterosklerozun ilerlemesiyle koroner kan akışı azalır ve miyokardiyal iskemi gelişebilir. KAH'nin temel nedeni, koroner arterlerdeki aterosklerotik plakların oluşumu ve bunun sonucunda tromboz gelişerek kan akışının engellenmesidir. Hem Türkiye'de hem de dünya genelinde KAH sıklığı artmakta olup, kronik bir hastalık olması nedeniyle ekonomik yükü ve yaşam kalitesine olumsuz etkileri önemli bir toplumsal sorun teşkil etmektedir (1, 3, 9).

Ateroskleroz, çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle plazmada bulunan aterojenik lipoproteinlerin arterlerin intima tabakasında birikmesi sonucunda gelişir. Bu hastalık, inflamatuvar ve trombotik bir süreç olup koroner, periferik, serebral arterler ile aortayı etkileyebilir (10). Aterosklerozun oluşum mekanizmalarını ve klinik önemini kavramak, özellikle KAH patogenezi anlamak açısından büyük bir avantaj sağlar. Ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan süreçler oldukça karmaşık ve çok yönlüdür. Uzun bir dönem boyunca, aterosklerozun damar içindeki lipit birikimi nedeniyle oluştuğu ve zamanla bu birikimin artarak damarları tamamen tıkadığı düşünülmüştür (11). Ancak, arteriyel yapıların ateroskleroz gelişimine doğrudan katkısının anlaşılmasıyla birlikte, yeni teoriler ortaya atılmıştır. Bu teorilerin büyük

bir kısmı, hiperkoagülabilité, dislipidemi, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, enfeksiyon ve inflamasyon gibi süreçler üzerine odaklanmaktadır (12).

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre, erişkinlerde en sık karşılaşılan ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (KVH). 2012 yılında, dünya genelinde bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklanan ölümlerin 17,5 milyonu KVH sebebiyle gerçekleşmiştir. DSÖ'nün tahminlerine göre, 2030 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümler 23,4 milyona ulaşacaktır. Son 20 yılda, KAH kaynaklı ölümlerin erkeklerde %137, kadınlarda %120 oranında artması beklenmektedir (13, 14).

Akut koroner sendrom (AKS) genellikle 65 yaş altındaki erkeklerde, 75 yaş üstündeki kadınlarda daha fazla görülmektedir. Kadınlarda nonobstrüktif koroner hastalık insidansı erkeklere kıyasla daha yüksek olup, reperfüzyon girişimlerinde daha sık komplikasyon görülmektedir (15). STEMI gençlerde ve erkeklerde, NSTEMI ise yaşlı bireylerde ve kadınlarda daha sık rastlanmaktadır (16). Son yıllarda yapılan çalışmalar, koroner arter hastalıklarının kadınlarda en sık görülen ölüm nedeni olduğunu ve KAH kaynaklı yıllık mortalite oranının erkeklere kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir (17). Kronik bir hastalık olan KAH, sosyo-ekonomik açıdan da ciddi bir yük teşkil etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre, yatarak tedavi giderlerinin dörtte biri, yani 71,2 milyar dolar, KAH ile ilişkilidir. Framingham Kalp Çalışması'na göre ise, 40 yaşındaki bir yetişkinin yaşamı boyunca koroner kalp hastalığına yakalanma riski kadınlar için %39, erkekler için %42'dir (18, 19).

Dünya genelinde STEMI sıklığında bir azalma görülürken, NSTEMI sıklığında artış gözlenmektedir (20, 21). Kısa dönemde STEMI hastalarının mortalite oranları NSTEMI hastalarına göre daha yüksek olsa da, uzun dönemde NSTEMI hastalarının ölüm oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (22). NSTEMI tanısı koymak STEMI'ye göre daha zor olup, prevalansı belirlemek de bu nedenle daha güçtür. NSTEMI sıklığındaki artış, medikal tedavilerin gelişmesi, sigaranın bırakılması, kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve diyabet (DM) gibi hastalıkların yaygınlaşması ve yaşlanan popülasyonla ilişkilidir (23).

Son olarak, USAP/NSTEMI hastalarının neredeyse yarısını kadınlar oluştururken, STEMI hastalarının yaklaşık % 75'inden fazlası erkektir. Kadınlarda iskemik kalp hastalıkları erkeklere göre 7-10 yıl daha geç ortaya çıkmasına rağmen, miyokard infarktüsü (MI) kadınlarda en sık ölüm nedenidir. 60 yaş altındaki erkeklerde AKS kadınlara göre 3-4 kat daha fazla görülürken, 75 yaşından sonra kadınlar hastaların çoğunluğunu oluşturmaktadır (22, 23).

2.1.3. Patofizyoloji

Ateroskleroz, büyük ve orta boy arterlerin intima tabakasında kronik, inflamatuvar ve fibroproliferatif bir hastalıktır. Aort, koroner, iliak, femoral, renal ve intrakranial damarları genellikle etkiler. Çocukluk çağında başlayan bu hastalık, neredeyse her insanda görülebilir (24). İlk olarak 1856'da Alman patolog Rudolph Virchow, aterosklerozun plazma bileşenlerinin arter duvarında yol açtığı inflamatuvar bir yanıt olduğunu öne sürmüştür (25). Ateroskleroz, arterin intima tabakasında biriken aterojenik lipoproteinlere karşı gelişen karmaşık inflamatuvar ve fibroproliferatif bir yanıt olarak tanımlanır (26).

Aterosklerozun gelişimi, lipit açısından zengin olan köpük hücrelerinin subendotelyal bölgede birikmesiyle başlar ve bu süreç hem akut hem de kronik şekilde ilerler. Bu hastalık, damarları odaklı ve düzensiz bir biçimde etkilerken, dokuların oksijenlenmesinin bozulması klinik belirtilerin ortaya çıkmasına yol açar. İlk aşamada, LDL gibi lipid bileşiklerinin subendotelyal dokuda birikmesine sebep olan endotelyal hücrelerin aktivasyonu, disfonksiyonu ve yapısal değişiklikleri, aterosklerozun başlangıç basamaklarını oluşturur (27). Subendotelyal dokuda biriken LDL, serbest oksijen radikalleriyle oksidasyona uğrar ve bu oksidasyon, proinflamatuvar lipidlerin oluşumunu tetikler (28). Bu lipidler, endotelyumda vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1)'in ekspresyonunu teşvik eder. VCAM-1, T-lenfositler ve monositler için bir reseptör olarak işlev görür. Monositler endotelyal yüzeye yapışarak makrofajlara dönüşür ve bu makrofajlar okside lipoproteinleri fagosite ederek lipit açısından zengin köpük hücrelerine dönüşür (29, 30).

Köpük hücrelerinin oluşumunu takiben fibroblastların proliferasyonu ve göçüyle birlikte düz kas hücrelerinin üzerinde fibröz plaklar meydana gelir. Plakın

fibröz başlığının hacminin artması, hastalığın klinik seyrini belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Plağın büyümesi, lipid çekirdeğin nekrozu, plak içinde kalsifikasyon, kanama ve yüzey erozyonu sonucunda gerçekleşir. Bu büyüme, fiziksel veya psikolojik stres dönemlerinde arteriyel lümeni daraltarak iskemiye neden olabilir. İskemi, sessiz bir şekilde ilerleyebileceği gibi angina pectorise de yol açabilir (31-33).

Aterosklerotik plaklar esas olarak stabil ve kararsız plaklar olarak iki gruba ayrılır. Kararsız plaklar, ince fibröz kapsülleri ve yüksek inflamatuvar hücre içeriği ile karakterizedir. Bu plaklar, artan matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesi nedeniyle rüptüre olma eğilimindedir (34, 35). Patologlar, 1990'lı yıllarda kararsız plakların büyük lipid tabakaları, inflamatuvar hücre birikimi ve ince fibröz başlıklar içerdiğini belirlemişlerdir (36). Kararsız plakların yırtılması genellikle AKS yol açar. Plağın erozyona uğraması veya yırtılması sonucu akut tromboz gelişir. Tromboz süreci, plak yırtılması ile başlayan dinamik bir süreç olup, trombositlerin Von Willebrand Faktörü (VWF) aracılığıyla subendotel dokuya yapışması ve aktive olması ile devam eder. Aktif trombositler, trombosit kümesi oluşturarak koroner arter lümenini tıkar ve AKS'ye neden olur. AKS'nin dörtte üçü plak yırtılması sonucunda meydana gelir ve bu plakların çoğu kırılğan olup, darlık derecesi %50'nin altındadır (37, 38).

Stabil plaklar genellikle klinik olarak sessiz kalırken, kararsız plaklar kalp krizi ve inmeye neden olabilir. Plak yırtılmasına bağlı gelişen tromboz, koroner arterde tıkanmaya ve miyokard iskemisine yol açar. Plağın yırtılmasına genellikle tetikleyici faktörler eşlik eder; ani kan basıncı değişiklikleri, kalp hızı, tromboza yatkınlık, vazokonstriksiyon ve fibrinoliz azalması bu faktörler arasında yer alır. Plak yırtılması sonucu oluşan trombüsün içeriği trombosit ağırlıklı veya fibrin ağırlıklı olabilir. Trombüsün içeriği EKG bulgularına da yansır; beyaz trombüs kalıcı ST elevasyonu oluşturmazken, kırmızı trombüs tam tıkanmaya neden olur ve STEMI olarak EKG'de görülür (37-39).

Plak büyümesi, lipit çekirdeğin nekrozu, plak içinde kalsifikasyon, kanama ve yüzey erozyonu gibi süreçlerle ilerler. Bu büyüme, fiziksel veya psikolojik stres periyotları esnasında iskemiye neden olacak kadar arteriyel lümeni daraltabilir. Makrofajlardan salınan matriks metalloproteinazların fibröz şapkaya yaptığı yıkıcı

etkiler, plağın yüzeyinden geçen kan akımının oluşturduğu gerilimle birleştiğinde akut plak rüptürü görülebilir. Plağın yırtılması sonucu ortaya çıkan klinik durumlar arasında akut miyokard enfarktüsü, kararsız angina ve ventrikül fibrilasyonu ile ani kardiyak ölüm yer alır (31, 40).

2.1.4. Risk Faktörleri

Dünya çapında KAH insidansı ve mortalitesinin yüksek olduğu göz önüne alındığında, bu hastalığın tedavisinde risk faktörlerinin belirlenmesi ve bunlara yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi önemlidir. Birçok çalışma risk faktörlerinin farklılık gösterdiğini göstermiştir. Bu nedenle KAH'ın önlenmesi (primer koruma) ve KAH'lı kişilerde kardiyovasküler hastalığın birçok yönünün önlenmesi (sekonder koruma) ana hedefler arasındadır (40-42).

Ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan ana risk faktörleri, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve kolesterol düzeyleri, diyabet, sigara içme, koroner kalp hastalığı, yüksek tansiyon ve periferik damar hastalığı veya iskemik inme gibi hastalıkların komorbiditede bulunması yer almaktadır. Ayrıca düşük HDL düzeyleri, hipertrigliseridemi, obezite, hiperfibrinojenemi, homosistinüri, hareketsizlik ve plazmadaki yüksek lipoprotein A düzeyleri de ateroskleroz riskini artıran diğer durumlardır. Bu faktörler değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak sınıflandırılır (42, 43). KAH fizyopatolojisinde, yaş (kadınlarda 55 yaşın, erkeklerde 45 yaşın üzerinde), cinsiyetin erkek olması, aile öyküsü ve kadınlarda erken menopoza gibi unsurlar değiştirilemeyen risk faktörleri arasında yer alırken; hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, fiziksel inaktivite ve sigara kullanımını ise değiştirilebilir risk faktörleridir (44, 45). Koroner arter hastalığı için risk faktörleri Tablo 1'de listelenmiştir (46, 47).

Tablo 1. Koroner arter hastalığı risk faktörleri

<u>Değiştirilemeyen Risk Faktörleri</u>	<u>Değiştirilebilir Risk Faktörleri</u>
➤ Cinsiyet (Erkek)	➤ Hipertansiyon
➤ Aile Geçmişi	➤ Sigara
➤ Kadınlarda erken menopoz	➤ Diyabet
➤ Yaş (Erkek > 45, Kadın >55)	➤ Sedenter Yaşam
	➤ Total Kolesterol \geq 200 mg/dl
	➤ LDL \geq 130 mg/dl
	➤ HDL kolesterolün düşük olması
	➤ Trigliserit > 150 mg/dl
	➤ Depresyon
	➤ Stres
	➤ Obezite

2.2. AKUT KORONER SENDROM (AKS) VE SINIFLAMASI

AKS, miyokardiyal iskemi nedeniyle göğüs ağrısı gibi çeşitli semptomların ortaya çıktığı, aterosklerotik plakların etkisiyle miyokardiyal perfüzyonun azalması veya yetersiz kalması sonucunda gelişen, elektrokardiyografi üzerinde iskemiye bağlı değişikliklerin gözlemlendiği bir klinik durumdur. Miyokard infarktüsü ise uzun süreli iskemi sonucu kalp kasında geri dönüşü olmayan nekrozun meydana gelmesiyle karakterizedir. İskemik kalp hastalıkları; semptomsuz iskemi, kalp yetmezliği, stabil ve unstabil angina pektoris, miyokard infarktüsü ve ani ölüm gibi ciddi sonuçlara yol açabilir (2, 48).

AKS, üç ana kategoriye ayrılmaktadır: STEMI, NSTEMI ve USAP (49). Hastaların EKG'sindeki ST segmenti incelenerek, ST elevasyonu olanlar ve olmayanlar şeklinde sınıflandırma yapılır. ST segmentinde yükselme bulunmayan hastalarda, AKS'nin türü, kardiyak enzim seviyelerine göre belirlenir. Kardiyak enzimlerde belirgin bir yükselme varsa NSTEMI, yoksa USAP tanısı konulmaktadır (50, 51).

Akut miyokard infarktüsünden (MI) şüphelenildiğinde, hasta hakkında hemen anamnez alınmalı, fizik muayene yapılmalı ve hastanın gelişinden sonraki ilk 10 dakika içinde elektrokardiyogram (EKG) çekilerek troponin düzeyleri ölçülmelidir (52). Kardiyak troponin I ve T (cTn), kardiyak hasarın spesifik ve hassas biyobelirteçleri olup, akut MI tanısında kullanılan serolojik testler arasında yer almaktadır. Bu testlerde anormal olarak kabul edilen değer, referans aralığının %99'luk üst sınırını aşan sonuçlardır (2). STEMI'de hem hastaneye gelmeden önce

hem de hastanede mortalite oranı daha yüksek olmasına rağmen, NSTEMI ve USAP'ta anjina ve infarktüsün tekrarlama olasılığı daha fazladır (2, 53).

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü), Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ve Amerikan Kardiyoloji Birliği'nin (AHA) ortak yaptığı bir MI tanımına göre (2);

- Kardiyak biyobelirteçlerde, özellikle troponinde, üst referans sınırını aşacak şekilde artış veya azalma tespit edilmesi ve buna eşlik eden aşağıdaki durumlardan en az birinin varlığı:
- İskemi belirtileri
- Yeni veya muhtemelen yeni ST-T değişiklikleri ya da yeni gelişen sol dal bloğu
- EKG'de patolojik Q dalgalarının varlığı
- Yeni miyokard hasarı veya yeni ortaya çıkan duvar hareket bozukluğu
- Koroner arterlerde anjiyografi ya da otopside tespit edilen trombus
- Kandaki kardiyak biyobelirteçlerde henüz bir artış olmadan önce, miyokardiyal iskemiden şüphelenilen bulguların eşlik ettiği ve tahminen yeni olan EKG değişiklikleri veya yeni gelişen sol dal bloğu bulunan kardiyak ölüm vakaları
- Miyokardiyal iskeminin varlığıyla birlikte kandaki kardiyak biyobelirteçlerde belirgin artış veya azalma tespit edildiğinde, otopside ya da koroner anjiyografide MI ile ilişkili stent trombozunun saptanması.

Miyokard infarktüsü (MI), akut miyokard iskemisine işaret eden çeşitli bulgularla birlikte, kardiyak biyobelirteçlerdeki anormalliklerin saptanmasıyla tanısı konan bir akut kalp hasarıdır. MI, klinik ve patolojik özelliklerine göre farklı tedavi yöntemlerinin uygulanabildiği 5 ayrı tipe ayrılmaktadır (2).

Tip 1 MI (Spontan MI): Primer koroner olaylar sonucunda, genellikle aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyon, fissür ya da disseksiyon nedeniyle oluşan spontan miyokard infarktüsüdür.

Tip 2 MI (İskemik Dengesizlik): Oksijen arz ve talebi arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelen miyokard infarktüsüdür. Koroner spazm, anemi, hipotansiyon veya taşikardi gibi nedenlerle ortaya çıkar.

Tip 3 MI (Kardiyak Ölüm): Biyobelirteçlerin ölçülmesinden önce, ani kardiyak ölüm ile sonuçlanan durumdur. Genellikle miyokard iskemisi şüphesi vardır, ancak biyokimyasal doğrulama yapılamadan hasta kaybedilir.

Tip 4a MI (PCI ile İlişkili MI): PCI sırasında veya sonrasında meydana gelen miyokard infarktüsüdür.

Tip 4b MI (Stent Trombozisine Bağlı MI): Koroner arter stenti yerleştirildikten sonra gelişen stent trombozu ile ilişkili miyokard infarktüsüdür.

Tip 5 MI (CABG ile İlişkili MI): Koroner arter baypas greftleme (CABG) ameliyatı sırasında veya sonrasında gelişen miyokard infarktüsüdür.

2.2.1. ST Segment Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI)

NSTEMI, miyokard iskemisinin geliştiği ancak tıkanıklığın kısmi veya geçici olmasına bağlı olarak miyokard hasarının sınırlı olduğu bir durumdur. ST elevasyonu olmayan vakalar, iki kategoriye ayrılır: USAP ve NSTEMI. NSTEMI, USAP'a kıyasla daha yaygın, daha şiddetli ve daha uzun süren bir iskemik tabloya sahiptir. USAP ve NSTEMI, ST elevasyonu olmadan meydana gelen ve MI ile uyumlu semptomların görüldüğü durumlar olup, EKG'de ST depresyonu veya ters T dalgası gibi değişikliklerle tanımlanır. Aynı zamanda, troponin gibi kardiyak enzimlerde yükselme veya düşme gözlemlenebilir. NSTEMI ve USAP ayrımında kandaki kardiyak enzim seviyelerine bakılır; enzimlerde yükselme varsa NSTEMI, yükselme yoksa USAP tanısı konur (54). Bu hastalarda, iskemik EKG bulguları görülebileceği gibi tamamen normal bir EKG de gözlemlenebilir. İlk müdahalede göğüs ağrısının hafifletilmesi, düzenli EKG çekimi, miyokardiyal nekrozun biyobelirteçlerle izlenmesi ve kesin tanının konulması hedeflenir (55).

2.1.2. ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü (STEMI)

STEMI, tipik olarak göğüs ağrısı ve EKG'de ardışık iki derivasyonda ST segmentinde yükselme ile tanımlanır. Ayrıca yeni gelişmiş sol dal bloğu (LBBB) da ST elevasyonlu akut koroner sendromun (ACS) eşdeğeri olarak kabul edilmektedir (2). Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) 2017 kılavuzuna göre, acil revaskülarizasyon gerektiren STEMI, yalnızca ST segmentinde yükselme veya yeni

gelişen LBBB ile sınırlı tutulmamıştır. Koroner oklüzyon ve iskemi her zaman ST segment yükselmesiyle kendini göstermeyebilir. Tipik bulgularla birlikte sol veya sağ dal bloğu, ventriküler kalp pili varlığı, hiperakut T dalgaları, anterior duvar ST depresyonu ya da aVR'de ST depresyonuyla beraber ST yükselmesi gibi EKG'de alışılmıştın dışında görülen bulgular da revaskularizasyon gereksinimini doğurur (52, 56).

STEMI'de koroner arterde tam tıkanıklık meydana gelir ve bu durumda kollateral dolaşım yetersiz kalır. Damarın beslediği dokularda nekroz gelişir. Akut miyokard enfarktüsünden sağ kalan hastalarda, infarktüs tekrarlama riski, normal popülasyona göre 8 kat daha fazladır ve bu hastaların % 50'den fazlası tekrar infarktüs geçirerek yaşamını yitirmektedir (57). STEMI tedavisinde, tanı konulduktan sonra antiplatelet ve antikoagülan tedaviye derhal başlanmalı, hızlı bir şekilde primer perkütan koroner girişim ya da fibrinolitik tedavi ile reperfüzyon sağlanmalıdır (58, 59). NSTEMI tanılı hastalarda medikal tedavi uygulanmasına rağmen, yeniden iskemik olay yaşama riski % 35-50 arasında olup, ilk bir ay içinde tekrar infarktüs geçirme veya ölüm riski yaklaşık %10'dur (60, 61).

2.3. KLİNİK VE SEMPTOMLAR

Akut miyokard iskemisinin tipik belirtisi göğüs çevresinde sıkışma, baskı veya yanma hissi şeklinde tarif edilen ağrıdır. Klasik anjina pektoris durumunda ise sıkışma hissi daha belirgindir ve baskı, dolgunluk, yanma hissi veya göğüste ağırlık hissi olarak da ifade edilebilir. Bu ağrı genellikle sternumun altında veya prekordiyal bölgede başlar ve enseye, çeneye, boyuna, omuza veya kollara (özellikle sol kolunda uyuşma hissiyle birlikte) yayılabilir. Ağrı genellikle sürekli karakterdedir (53). Anjina pektorisin özellikleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Bazı STEMI hastalarında ise ağrı ilk olarak epigastrik bölgeden başlayabilir ve bu intraabdominal hastalıkları hatırlatabilir, bu da yanlış tanıya yol açabilir. Daha önce anjina ağrısı yaşayan hastalarda, MI sonrası gelişen ağrı önceki anjinal ağrıya benzer ancak daha şiddetlidir ve daha uzun sürelidir. Dinlenme veya nitrogliserin kullanımıyla ağrı azalmaz. Ağrı birkaç dakika içinde şiddetlenir ve nefes darlığı, soğuk terleme, bulantı ve ölüm korkusu gibi semptomlar eşlik edebilir. Bu göğüs ağrısı genellikle yarım saatten uzun sürebilir ve reperfüzyon sağlanmazsa saatlerce

devam edebilir. Özellikle yaşlı hastalar, diyabetikler veya kalp nakli alıcıları gibi durumlarda, STEMI tipik göğüs ağrısından ziyade akut sol ventrikül yetmezliği belirtileriyle (göğüs daralması hissi veya senkop gibi) başvurabilir (62). Anjinanın karakteristik özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir (53).

Tablo 2. Anjinanın karakteristik özellikleri

Özellik	Yüksek İhtimalli Anjina	Düşük İhtimalli Anjina
Ağrının Şekli	Hafif, basınç ağrısı	Keskin, delici
Süre	2-5 dk, sıklıkla 15-20 dk	Saniyeler veya saatler
Başlangıç Şekli	Zamanla Artan	Hızlı
Alan	Sternum Altında	Göğüs yan duvarı
Tekrar Etme Durumu	Baskı ile eşlik eder	Nefes almakla artar
Eşlik Eden Semptomlar	Var	Yok
Göğüs Kafesinin Palpasyonu	Ağrı eşlik etmez	Ağrılı, şikâyet artar

2.4. FİZİK MUAYENE

Hastalar genellikle kaygılı ve huzursuz bir durumda olurlar. Başvuru esnasında özellikle sol ventrikül (LV) disfonksiyonu gösteren bireylerde taşikardi ve takipne gözlemlenebilir; ayrıca oskültasyonda raller ve S3 sesi duyulabilir. Oskültasyon sırasında sistolik üfürüm varlığı, iskemik mitral yetmezliği veya ventriküller septal rüptür olasılığını akla getirir. Sağ ventrikül (RV) infarktüsünde, derin nefes alındığında jugüler venöz basıncın artışı (Kussmaul bulgusu) ve sağ ventrikülde S3 sesi mevcut olabilir. Sol ventrikül infarktüsü olan hastalarda, tansiyon düşüklüğü, soğuk terleme, cilt ve ekstremitelerin soğuk olması, solukluk, idrarda azalma ve mental durum değişiklikleri gibi şok bulguları ortaya çıkabilir (63). Akut miyokard infarktüsü tanısı koyarken fizik muayenenin katkısı sınırlıdır. Ancak, diğer olası tanıların dışlanması, risk değerlendirmesi ve muhtemel kalp yetmezliğinin tespiti açısından, fizik muayene son derece önemlidir. Ayrıca, miyokard infarktüsünün komplikasyonlarını izlemek için dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Bu muayene sırasında akut koroner sendrom komplikasyonları veya diğer olasılıklar üzerine odaklanmak gerekmektedir (64). Göğüs ağrısı ayırıcı tanısı Tablo 3 belirtilmiştir (53).

Tablo 3. Göğüs ağrısı ayırıcı tanısı

Perikardit, Endokardit	Aort Diseksiyonu
Miyokard İnfarktüsü	Varyant Anjina
Kararlı Anjina	Miyokardiyal Kontüzyon
Pnömoni	Gastrit- Özefajit
Pnömotoraks	Gastro-Özefageal Reflü
Kas Ağrısı	Kararsız Anjina
Peptik Ülser	Pulmoner Emboli
Kolesistit	Pulmoner Hipertansiyon
Pankreatit	

2.5. EKG

Göğüs ağrısı veya benzeri semptomlarla başvuran hastalarda, ilk 10 dakika içinde 12 derivasyonlu EKG çekilmeli ve değerlendirilmelidir. Son kılavuzlar, başvuru öncesinde EKG çekilmesini önermektedir. Bu uygulama, reperfüzyon tedavisi gerektiren hastaların hastaneye ulaşma süresinin 10-60 dakika kadar kısalmasına yardımcı olmakta ve erken reperfüzyonun sağkalımı artıracığı düşünülmektedir (65, 66).

Miyokard infarktüsü (MI) başlangıcında hiperakut T dalgaları gözlemlenebilir. İlk EKG tamamen normal olsa bile, hastanın semptomları ilerlerse tekrar EKG çekilmeli ve yeni EKG, semptomsuz EKG ile karşılaştırılmalıdır. İlk EKG’inde patoloji bulunmayan, ancak semptomları devam eden AKS riski taşıyan hastalarda 15-30 dakikada bir EKG çekilmesi önerilmektedir. Bu sık çekim, AKS tanısında duyarlılığı artırır (67). EKG’de patolojik bulgu olmaması, akut koroner sendromu dışlamaz. Araştırmalar, EKG’inde patoloji olmayan hastaların % 5’inin sonradan AMI veya USAP tanısı aldığını göstermektedir. Ayrıca, AMI hastalarının % 45’inde ilk EKG tanı koymadığı ve % 20’sinde EKG’de herhangi bir patoloji gözlemlenmediği belirlenmiştir (68, 69).

İskem bulguları veya yeni sol dal bloğu tespit edilen hastalar hemen tedaviye alınmalıdır. STEMI tanısı için, ardışık iki veya daha fazla derivasyonda en az 1 mm ST segment elevasyonu ya da yeni başlayan sol dal bloğu gerekmektedir. Daha önce sol dal bloğu olan bireylerde ise aşağıdaki bulgulardan birinin varlığı AMI şüphesini artırır:

1. 1 mm veya daha fazla ve QRS ile konkordans gösteren ST yüksekliği;
2. V1, V2, V3 derivasyonlarında 1 mm veya daha fazla ST segment çökmesi;
3. En az 5 mm ve QRS ile diskordans gösteren ST yüksekliği.

ST segment depresyonu ve T dalgasındaki değişiklikler, NSTEMI-AKS'nin EKG bulgularını oluşturur (57, 70).

2.5. FİBROSİS-4 (FIB-4) SKORU

Fibrosis-4 (FIB-4) skoru; yaş, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve platelet sayısını içeren basit bir formül ile hesaplanan bir parametredir. Bu indeks, karaciğer fibrozisinin ciddiyetini değerlendirmede, karaciğer biyopsisi gibi invaziv yöntemlere alternatif olarak kullanılmaktadır. Özellikle hepatit C (HCV), hepatit B (HBV) enfeksiyonları ve yağlı karaciğer hastalığı gibi durumların fibrozis seviyelerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Yüksek bir FIB-4 skoru, ciddi karaciğer fibrozisi riskini işaret edebilir ve hastaların daha ileri değerlendirmeye yönlendirilmesini gerektirebilir. FIB-4 skoru, non-invaziv bir yöntem olması nedeniyle hastalar için daha az rahatsız edici bir seçenek sunar; ancak, kesin tanı koymak için tek başına yeterli değildir ve bazı durumlarda karaciğer biyopsisi gibi altın standart testler gerekmektedir. 2009 yılında yapılan bir çalışmada, $FIB-4 \geq 2,67$ değerinin %80 pozitif ngr, $FIB-4 \leq 1,30$ değerinin ise %90 negatif öngörü sağladığı belirlenmiştir. Ayrıca, bu skorun, Avrupa Karaciğer Araştırmaları Birliği (EASL) tarafından ileri fibrozisin dışlanmasında kullanılabilen bir parametre olduğu bildirilmiştir (6, 71, 72).

FİB-4 skoru, karaciğer fibrozunu belirlemek için kullanılan non invaziv bir skordur. Yapılan alışmalar, yüksek FIB-4 skorunun, atriyal fibrilasyondan eşlik eden kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda uzun vadeli kardiyovasküler olay oranının arttığını göstermiştir. Ek olarak, son çalışmalar karaciğer fibrozisinin KAH şiddeti ve ilerlemiş yüksek riskli koroner plak ile ilişkisi olduğunu vurgulamaktadır (4, 6).

2.5.1. FIB-4 Skorunun Hesaplanması

Fibrosis-4 indeksi hesaplama formülü:

$$FİB\ 4 = \frac{Yaş\ (yıl) \times AST\ (U/L)}{\sqrt{ALT(U/L) \times Platelet\ (109/L)}}$$

3. MATERYEL ve METOD

Çalışma üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunun acil servisinde prospektif gözlemsel vaka serisi olarak yapıldı. Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesinden etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı (Toplantı Tarihi: 06.04.2023, Toplantı sayısı: 123, Karar no: 2448). Çalışma Helsinki Bildirgesi ve iyi klinik uygulamalara göre gerçekleştirildi.

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Çalışma bir yıllık prospektif gözlemsel vaka serisi olarak planlandı. Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine 01 Mayıs 2023 ve 29 Şubat 2024 tarihleri arasında acil serviste STEMI ve NSTEMI tanısı alarak KAG yapılan ve verilerine tam olarak ulaşılabilen 18 yaş üstü hastalar dâhil edildi.

3.2. ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

USAP olarak değerlendirilen hastalar (aktif anjinası olup troponin I artışı olmayan hastalar) ve/veya dosya bilgilerine tam ulaşılamayan hastalar ve/veya gebe hastalar ve/veya KC sirozu olan hastalar ve/veya akut miyokard infarktüsü dışında bir nedene bağlı olarak troponin I artışı olan hastalar (sepsis, travma, serebrovasküler olay vs) ve/veya koroner anjiyografi yapılmasını kabul etmeyen ya da yapılamayan hastalar ve/veya acil serviste ya da koroner yoğun bakımda koroner anjiyografi yapılmadan ölen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. ÇALIŞMA İÇİN YAPILAN İŞLEMLER

Çalışmaya dâhil edilen hastalarının demografik ve klinik özellikleri, vital bulguları, ek hastalıkları, kan hemogram, biyokimya ve kardiyak enzim seviyeleri, koroner anjiyografi sonucu, FIB-4 skoru, hastane içi sonlanımları, MACE, hastane yatış süreleri standart veri formuna kaydedildi. Bununla birlikte hastaların yatışıyla birlikte ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon (LVEF) yüzdeleri,

koroner anjiyografide etkilenen vasküler yapılar ve buna uygun verilen tedavi şeklide (ilaç tedavisi, perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTCA), koroner anjiyo by-pass greft (KABG)) bilgi kayıt evrağına işlendi.

MACE; 30 gün içinde yeniden AMI ve/veya akut kalp yetmezliğı ve/veya kardiyojenik şok ve/veya malign ritm ve/veya serebrovasküler hastalık ve/veya majör kanama nedeni ile yeniden hastaneye yatış ve/veya ölüm olarak tanımlandı ve dosyaya kaydedildi.

Majör kanama, klinik pratiğın önemli bir parçası olup genellikle aşağıdaki kriterlerle tanımlanır: kritik kanama bölgeleri arasında intrakranial veya retroperitoneal meydana gelen kanamalar, en az 2 ünite kan transfüzyonu gerektiren kanama olayları, hemoglobin düzeyinde en az 20 g/L (yaklaşık 2 g/dL) düşüş ve kanamanın, hastanın hayatını tehdit eden bir duruma yol açması veya ölümlle sonuçlanması durumları olarak tanımlandı ve dosyaya kaydedildi.

Malign ritim, kalpte yaşamı tehdit eden, ventriküler fibrilasyon (VF), ventriküler taşikardi (VT), tersedede pointes veya asistoli gibi kardiyak ritim bozukluklarını ifade etmektedir (73).

FİB 4 skoru, yaş, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve trombosit sayısı ile hesaplanan karaciğer fibrozunu değerlendirmek için kullanılan noninvaziv bir skordur (74). FIB-4 skoru aşağıdaki formülle hesaplandı:

$$FIB\ 4 = \frac{Yaş\ (yıl) \times AST\ (U/L)}{\sqrt{ALT(U/L) \times Platelet\ (109/L)}}$$

Literatür cutoff değerlerine (75) dayanarak, hastaların sırasıyla FIB-4 düzeyleri;

- <1,45 (düşük karaciğer fibrozu riski),
- 1,45–3,25 (orta karaciğer fibrozu riski) ve
- ≥ 3,25 (yüksek karaciğer fibrozu riski) olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

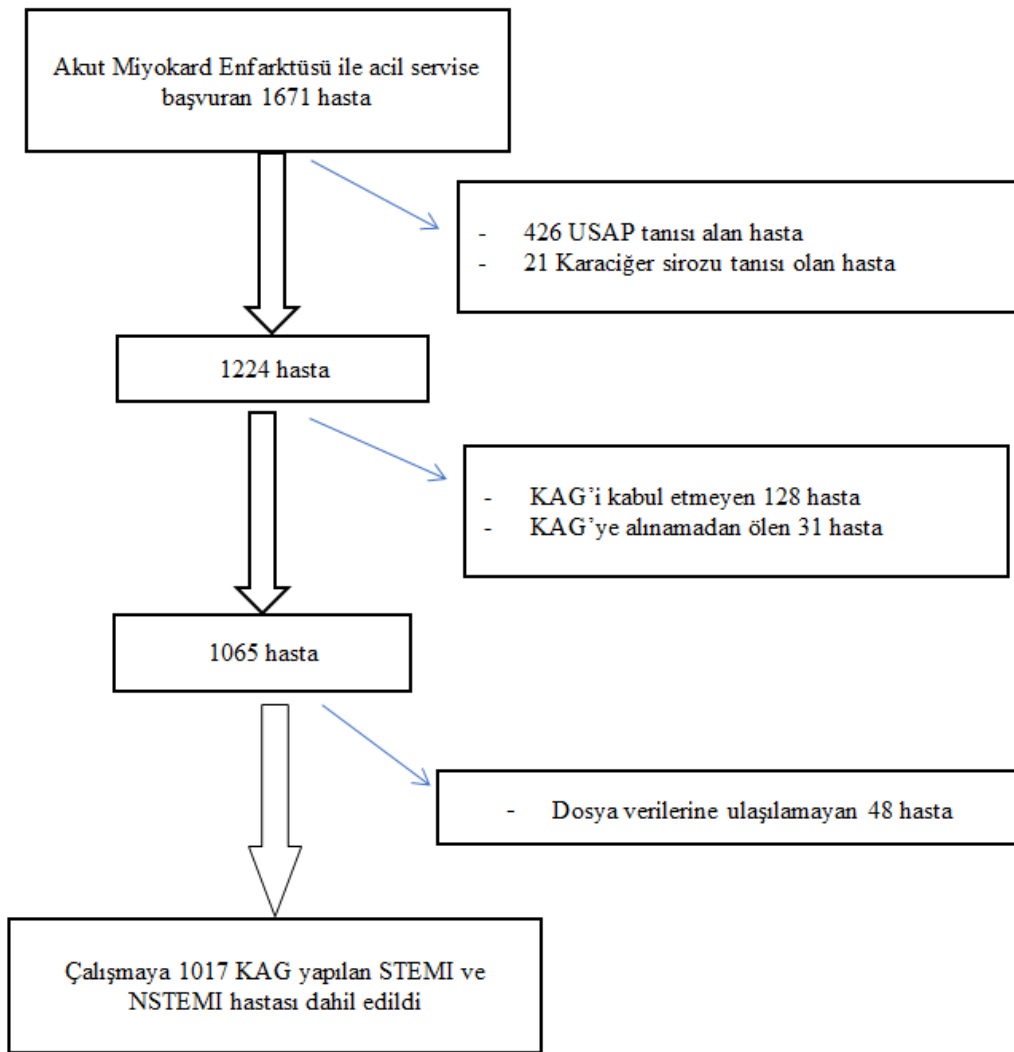
Sürekli veriler ortalama, standart sapma şeklinde özetlenirken, kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlendi. Kategorik veriler Chi square testi ile

karşılaştırıldı. Bakılan parametrelerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram ile yapılan değerlendirmelerde değişkenlerin normal dağıldığı durumlarda iki grup karşılaştırmalarda student *t* test, normal dağılmadığı durumlarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 25 paket programı kullanıldı. (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değeri alındı.



4. BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi 01 Mayıs 2023 ve 29 Şubat 2024 tarihleri arasında acil serviste Akut Miyokard Enfarktüsü tanısı alan 18 yaş üstü 1671 hasta başvurusu oldu. Dışlama kriterleri sonrası STEMI ve NSTEMI tanısı alarak KAG yapılan ve verilerine tam olarak ulaşılabilen 18 yaş üstü 1017 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmaya dâhil edilen hastaların akış şeması

Çalışmaya alınan hastalar grup 1: düşük riskli (FIB-4 <1,45), grup 2: orta riskli (FIB 4= 1,45–3,25) ve grup 3: yüksek riskli (FIB 4 ≥ 3,25) olmak üzere 3 gruba

ayrıldı. Hastaların %40 (n:407) Grup 1 (düşük riskli karaciğer fibrozu), %36,8'i (n: 374) Grup 2 (orta riskli karaciğer fibrozu), %23,2'si (n: 236) Grup 3 (yüksek riskli karaciğer fibrozu) idi. Çalışmaya alınan hastaların hastane içi mortalite oranı %7,1 (n:72), hastaların 30 günlük mortalite oranı ise %9,2 (n:94) idi.

Hastaların %70,5'i (n:717) erkek idi. Hasta grupları ile cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,841). Hastaların yaşının ortalama medyan değeri 62 (54-71) yıl idi. Grup 3 hastaların yaş ortalama medyan değeri 69 (59-76) yıl diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (p<0,001). Hastaların vital bulguları incelendiğinde, ortalama arteriyel basıncı (OAB) 90 (83,3-100) mmHg idi. Grup 3 hastaların ortalama OAB'si (90 (80-96.7) mmHg) diğer grupların ortalama OAB'sinden istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,041). Hastaların nabız ortalaması 80 (75-90) idi. Grupların ortalama nabız değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,292). Hastaların oksijen satürasyonu (SaO2) ortalaması %98 (97-99) idi. Grupların ortalama SaO2'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,457). Hastaların eşlik eden komorbiditeleri incelendiğinde; en sık HT (% 61,1), DM (% 44,5 %) ve KAH (% 41,3) varlığı tespit edildi. Grup 3 hastalarda HT (%64; p<0,001) ve DM (%47,5; p=0,007) sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken KAH (%9; p=0,011) ve KBY (%0,8; p=0,014) sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düşük idi (Tablo 4).

Tablo 4. Grupların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

	Total (N:1017)	GRUP 1 (n:407 %40)	GRUP 2 (n:374 %36,8)	GRUP 3 (n:236 %23,2)	p
Cinsiyet					
- Kadın	300 (% 29,5)	117 (% 28,8)	110 (% 29,4)	73 (% 30,9)	0.841
- Erkek	717 (% 70,5)	290 (% 71,3)	264 (% 70,6)	163 (% 69,1)	
Yaş	62 (54-71)	56 (49-65)	65 (58-72)	69 (59-76)	<0.001
Vital Bulgular					
- Ortalama arter basıncı (mmHg)	90 (83,3-100)	93.3 (83.3-100)	93.3 (83.3-100)	90 (80-96.7)	0.041
- Nabız (dk)	80 (75-90)	80 (75-90)	80 (75-90)	80 (75-90)	0.292
- Oksijen satürasyonu (%)	98 (97-99)	98 (97-99)	98 (97-99)	98 (96-98)	0.457
Komorbidite					
- Hiperetansiyon	622 (% 61,1)	213 (% 52,3)	258 (%68,9)	151 (%64)	<0.001
- Diyabetes mellitus	453 (% 44,5)	157 (% 38,5)	184 (% 49,2)	112 (%47,5)	0.007
- Koroner arter hastalığı	420 (% 41,3)	151 (% 37,1)	177 (%47,3)	92 (%9)	0.011
- Hiperlipidemi	138 (% 13,5)	48 (% 11,7)	57 (% 15,2)	33 (% 13,9)	0.364
- Kronik kalp yetmezliği	39 (% 3,8)	12 (% 2,9)	17 (% 4,5)	10 (% 4,2)	0.476
- Serebrovasküler hastalık	34 (% 3,3)	9 (% 2,2)	16 (% 4,2)	9 (%3,8)	0.248
- Kronik böbrek yetmezliği	31 (% 3,0)	5 (%1,2)	18 (%4,8)	8 (%0,8)	0.014

Grup 1: düşük riskli karaciğer fibrozu (FIB-4 <1,45), **Grup 2:** orta riskli karaciğer fibrozu (FIB-4= 1,45-3,25), **Grup 3:** yüksek riskli karaciğer fibrozu (FIB-4 ≥ 3,25)

Hastaların % 50,7'si (n:516) STEMI ve % 49,3'ü (n:501) NSTEMI idi. Grup 3 hastalarda STEMI sıklığı (% 60,2) istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (p=0,002). STEMI hastaların % 25'i (n:254) inferior MI, % 22,4'ü (n:228) Anterior MI, % 2'si (n:20) lateral MI ve % 1,4'ü (n:14) posterior MI idi. Grup 3 hastalarda İnförior MI sıklığı (% 29,7) istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (p=0,011). Hastaların EKG ritm incelendiğinde; % 86,3'nünde (n:878) normal sinüs ritmi, % 6,4'nünde (n:65) atriyal fibrilasyon, % 4,7'sinde (n:48) sinüs taşikardisi, % 2,1'inde (n:21) sinüs bradikardisi ve % 0,5'inde (n:5) ventriküler taşikardi saptandı. Grup 1 hastalarda normal sinüs ritmi sıklığı (% 89,9) istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (p=0,004). Grup 3 hastalarda ise atriyal fibrilasyon (% 11) ve ventriküler taşikardi (% 2,1) sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (sırasıyla; p=0,002, p<0,001). Hastaların acil serviste ölçülen LVEF ortalama medyanı % 50 (40-55) idi. Grup 1 hastaların ortalama LVEF'si (% 50 (45-60)) istatistiksel olarak diğer gruplardan anlamlı daha yüksek idi (p<0,001 KAG sonrası tedavi modaliteleri incelendiğinde, hastaların %19,1'ine medikal tedavi, % 73,5'ine PTKA ve % 7,28'ine KABG uygulandığı saptandı. Gruplar ile tedavi yaklaşımları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,102).

Tablo 5. Grupların akut miyokard enfarktüsü türü tedavisi ve elektrokardiyogram ritimlerine göre dağılımları

	Total (N:1017)	GRUP 1 (n:407 %40)	GRUP 2 (n:374 %36,8)	GRUP 3 (n:236 %23,2)	p
EKG					
- Normal sinüs	878 (%86,3)	366 (%89,9)	322 (% 86,1)	190 (%80,5)	0,004
- Atriyal fibrilasyon	65 (%6,4)	16 (% 3,9)	23 (% 6,1)	26 (%11)	0,002
- Sinüs taşikardisi	48 (%4,7)	18 (% 4,2)	23 (% 6,1)	7 (%3)	0,183
- Sinüs bradikardisi	21 (%2,1)	7 (% 1,7)	6 (% 1,6)	8 (%3,4)	0,262
- Ventriküler taşikardi	5 (%0,5)	0	0	5 (%2,1)	<0,001
LVEF (%)	50 (40-55)	50 (45-60)	45 (40-50)	45 (35-50)	<0,001
Akut Miyokard Enfarktüsü					
- NSTEMI	501 (%49,3)	203 (%49,8)	204 (%54,5)	94 (%39,8)	0,002
- STEMI	516 (%50,7)	204 (%50,1)	170 (%45,4)	142 (%60,2)	
o Inferior	254 (%25)	110 (%27,0)	74 (%19,7)	70 (%29,7)	0,011
o Anterior	228 (%22,4)	83 (%20,3)	81 (%21,6)	64 (% 27,1)	0,130
o Lateral	20 (%2)	8 (%1,9)	9 (%2,4)	3 (% 1,2)	0,617
o Posterior	14 (%1,4)	3 (0,7)	6 (%1,6)	5 (% 2,1)	0,313
KAG sonrası					
- PTKA	748 (% 73,5)	285 (% 70,0)	281 (% 75,1)	182 (% 77,1)	
- Medikal	195 (% 19,1)	93 (% 22,8)	68 (% 18,1)	34 (% 14,4)	0,102
- KABG	74 (% 7,28)	29 (% 7,1)	25 (% 6,6)	20 (% 8,4)	

Grup 1: düşük riskli karaciğer fibrozu (FIB-4 <1,45), **Grup 2:** orta riskli karaciğer fibrozu (FIB-4= 1,45-3,25), **Grup 3:** yüksek riskli karaciğer fibrozu (FIB-4 ≥ 3,25)

NSTEMI: ST segment yükselmez miyokard enfarktüsü; **STEMI:** ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü;

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; **PTKA:** Perkütan Translüminal Koroner Anjiyoplasti; **KABG:** Koroner anjiyo Bypass- greft

Çalışmamızda, hasta grupların laboratuvar parametreleri incelenmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar sonucunda; Grup 3 hastalarda lökosit, üre, ALT, CRP, Hs-troponin I, CKMB, BNP ve D-Dimer değerleri istatistiksel olarak diğer gruplardan anlamlı yüksekti (sırasıyla; p=0,018; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p=0,001; p=0,002). Diğer laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 6'da sunuldu.

Tablo 6. Grupların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Total (N:1017)	GRUP 1 (n:407 %40)	GRUP 2 (n:374 %36,8)	GRUP 3 (n:236 %23,2)	P
Lökosit (10³/µL)	10,9 (8,8-13,6)	11 (9,1-13,5)	10,1 (8-12,6)	12 (9,1-14,9)	0,018
Hemoglobin (10³/µL)	13,9 (12,3-15)	14,1 (12,5-15,2)	13,6 (12,2-14,9)	13,9 (11,8-15)	0,022
Hematokrit (%)	40,7 (36,7-43,9)	41,2 (37,6-44,2)	40,4 (36,6-43,7)	40,3 (35,5-43,8)	0,069
Platelet(10³/µL)	252 (212-302)	285 (245,8-339,2)	234,5 (201-274)	222 (180,8-265,8)	<0,001
Üre (mg/dl)	34 (27-44)	32 (26-40)	34 (28-45)	38 (30-49,8)	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,88 (0,73-1,1)	0,84 (0,72-1,04)	0,9 (0,75-1,14)	0,93 (0,74-1,19)	0,140
ALT (U/L)	21 (15-33)	19 (14-26,3)	19 (14-27)	34 (21-56)	<0,001
AST (U/L)	30 (22-55)	23 (19-28,3)	32 (25-44)	103,5 (67-200,8)	<0,001
Sodyum (mmol/L)	138 (136-140)	139 (136-140)	138 (136-140)	138 (135-139)	0,574
Albümin (g/L)	39 (36-41)	40 (38-42)	38 (36-41)	38 (35-40)	0,904
CRP (mg/L)	6,1 (2,6-14,9)	5,9 (2,5-14,1)	5,2 (2,1-12,4)	8,4 (3,8-22,7)	<0,001
Hs-Troponin I (ng/L)	422 (77-2641)	141 (38- 498)	558 (106-2312)	5913 (798-15668)	<0,001
CKMB (U/L)	7,2 (2,7-26,3)	3,3 (2,1-7,8)	8,2 (3,4-24)	45,3 (12,2-96,7)	<0,001
BNP (µg/L)	490 (111-1424)	266 (78-1000)	746 (161-1451)	1040 (348-3000)	0,001
D-dimer (µg/L)	675 (271-1548)	460 (250-1200)	750 (327-1705)	799 (300-1992)	0,002
LDL (mg/dL)	126 (104-149)	130 (107-156)	124 (101-144)	121 (101-146)	0,001
HDL (mg/dL)	42 (36-50)	41 (35-49)	42 (36-50)	43 (37-50)	0,154
Kolesterol (mg/dL)	188 (159-221)	191 (164-229)	187 (157-217)	181 (152-248)	0,001
Trigliserit (mg/dL)	149 (101-208)	169,5 (118-248,5)	141 (95,8-200)	128,5 (87,3-175)	<0,001

Grup 1: düşük riskli karaciğer fibrozu (FIB-4 <1,45), **Grup 2:** orta riskli karaciğer fibrozu (FIB-4= 1,45-3,25), **Grup 3:** yüksek riskli karaciğer fibrozu (FIB-4 ≥ 3,25)

ALT: Alanin Aminotransferaz; **AST:** Aspartat Aminotransferaz; **CRP:** C-Reaktif protein; **CKMB:** Kreatin Kinaz-Miyokard Band;

BNP: B-tipi Natriüretik Peptid; **LDL:** Düşük Yoğunluklu Lipoprotein; **HDL:** Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

Hastaların hastane yatış gün sayısı ortalama medyanı 3 (2-4) gün idi. Grup 1 hastaların yatış gün sayısı (3 (2-4) gün) diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düşük idi (p=0,029). Hastane içi mortalite oranı % 7.1 (n:72) idi. Grup 1 hastaların hastane içi mortalite oranı %2,9 (n:12), grup 2 hastaların hastane içi mortalite oranı % 7 (n:26) idi. Grup 3 hastaların hastane içi mortalite oranı % 14,4 (n:34) olup istatistiksel olarak diğer gruplardan anlamlı yüksekti (p<0,001). Hastaların 30 günlük mortalite oranları % 9,4 (n:96) idi. Grup 3 hastaların 30 günlük mortalite oranı % 19,9 (n:47) olup istatistiksel olarak diğer gruplardan anlamlı yüksek idi (p<0,001) (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplar arasında hastane yatış gün sayısı ve mortalite oranlarının karşılaştırılması

	Total (N:1017)	GRUP 1 (n:407 %40)	GRUP 2 (n:374 %36,8)	GRUP 3 (n:236 %23,2)	P
Hastane içi yatış gün sayısı (gün)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-5)	3 (2-5)	0,029
Hastane içi Mortalite	72 (%7.1)	12 (%2.9)	26 (%7)	34 (%14.4)	<0,001
30 günlük Mortalite	96 (%9.4)	13 (%3.2)	36 (%9,6)	47 (%19,9)	<0,001

Grup 1: düşük riskli karaciğer fibrozu (FIB-4 <1,45), **Grup 2:** orta riskli karaciğer fibrozu (FIB-4= 1,45–3,25), **Grup 3:** yüksek riskli karaciğer fibrozu (FIB-4 ≥ 3,25)

Yaşayan hastaların (N:945) 30 gün içinde yeniden hastane başvuruları incelendi. Hastaların % 9,6'sında (n:91) MACE olduğu tespit edildi. Grup 3 hastalarda MACE sıklığı (% 20,8) diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (p<0,001). Hastaların %1,9'u yeniden AMI nedeni ile, %3,5'i akut kalp yetmezliği ile, %1,8'i majör kanama neden ile, %1'i serebrovasküler olay nedeni ile, % 0,8'i kardiyojenik şok ile ve % 0,8'i ise malign ritm ile yeniden hastaneye yatırıldı. Grup 3 hastalarda majör kanama sıklığı (p<0,001), serebrovasküler olay sıklığı (p=0,049) ve kardiyojenik şok sıklığı (p=0,001) istatistiksel olarak diğer gruplardan anlamlı yüksek idi. Grup 1 hastalarda yeniden AMI nedeniyle hastaneye yatış sıklığı (%0,8) istatistiksel olarak diğer gruplardan anlamlı düşük idi (p=0,007). Hastaların yeniden hastane başvuru sonrası mortalite oranları % 2,5 (n:25) idi. Grup 3 hastaların yeniden hastane başvuru sonrası mortalite oranları (%6,4) istatistiksel olarak diğer gruplardan anlamlı yüksek idi (p<0,001) (Tablo 8).

Tablo 8. Yaşayan hastalarda taburcu olduktan sonraki 30 gün içinde gelişen majör kardiyak kötü sonuçların karşılaştırılması

	Total (N:945)	GRUP 1 (n:395 %41,8)	GRUP 2 (n:348 %36,8)	GRUP 3 (n:202 %21,4)	p
MACE*	91 (% 9,6)	20 (% 5,1)	29 (%8,3)	42 (%20,8)	<0,001
- Akut kalp yetmezliği	33 (% 3,5)	11 (% 2,7)	10 (% 2,8)	12 (% 5,9)	0,102
- Yeniden AMI nedeniyle yatış	18 (% 1,9)	3 (% 0,8)	13 (%3,7)	2 (% 1,0)	0,007
- Majör kanama	17 (% 1,8)	2 (% 0,5)	3 (% 0,9)	12 (% 5,9)	<0,001
- Serebrovasküler olay	9 (% 1,0)	5 (% 1,2)	0 (% 0,0)	4 (% 2,0)	0,049
- Kardiyojenik şok	8 (% 0,8)	0	2 (% 0,5)	6 (% 3,0)	0,001
- Malign Ritm	8 (% 0,8)	1 (% 0,3)	3 (% 0,9)	4 (% 2,0)	0,093
- Ölüm**	24 (% 2,5)	1 (%0,3)	10 (%2,9)	13 (%6,4)	<0,001

Grup 1: düşük riskli karaciğer fibrozu (FIB-4 <1,45), **Grup 2:** orta riskli karaciğer fibrozu (FIB-4= 1,45–3,25), **Grup 3:** yüksek riskli karaciğer fibrozu (FIB-4 ≥ 3,25)

MACE: Major kardiyak kötü sonuç, *: 30 gün içinde yeniden hastaneye yatış nedenleri; **: Yeniden başvuru sonrası ölüm

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda acil serviste AMI tanısı alarak KAG yapılan hastalarda FIB-4 skorunun MACE ve mortalite üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda, özellikle FIB-4 ≥ 3.25 (yüksek riskli karaciğer fibrozu) olan hastalarda HT, DM, STEMI, AF ve VT gibi risk faktörlerinin daha sık görüldüğü izlenmiş, mortalite ve MACE oranlarının ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Bulgularımız, FIB-4 skorunun AMI hastalarında kardiyovasküler riskleri ve mortaliteyi öngörmede önemli bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir.

FIB-4 skoru, non-invaziv bir karaciğer fibrozis belirteci olarak kullanılmakta olup, son yıllarda karaciğer fibrozisi ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar dikkat çekmiştir. Literatürde yer alan bir çalışmada, karaciğer fibrozisi ile hipertansiyon arasında önemli bir korelasyon olduğu vurgulanmıştır. Bu durum, fibrozun ilerlemesiyle birlikte vasküler dirençteki artışın, hipertansiyon riskini yükselttiği teorisi ile açıklanabilir (76). Yapılan başka bir çalışmada ise özellikle NAFLD (non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı) olan hastalarda FIB-4 skorunun artması, HT ve DM gelişme riskinin arttığını göstermektedir (77). Diyabet ise hem vasküler inflamasyonu artırarak hem de karaciğer üzerindeki metabolik yükü artırarak fibrozis süreçlerini hızlandırmaktadır. Sonuç olarak, FIB-4 skorunun artması hem hipertansiyon hem de diyabet gelişimini destekleyen bir biyomarker olarak öne çıkmaktadır. HT ve DM gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin sık görüldüğü FIB-4 ≥ 3.25 grubundaki hastalar, özellikle AKS geçiren bireylerde daha yüksek risk taşımaktadır. Bu durum, FIB-4'ün, metabolik bozuklukların kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini değerlendirmede önemli bir gösterge olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda FIB-4 skoru yüksek olan grup 3 hastalarında HT (%64; $p<0.001$) ve DM (% 47.5; $p=0.007$) prevalansının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Literatürdeki bulgular ve çalışmamızın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, FIB-4 skorunun hem kardiyovasküler hem de metabolik komplikasyonları öngörmedeki değeri açıkça ortaya çıkmaktadır.

STEMI, akut koroner sendromların en tehlikeli formu olup, tam tıkanma sonucu miyokard dokusunda geri dönüşü olmayan hasarlara yol açar. Yüksek FIB-4

skoruna sahip hastalarda STEMI gelişme riskinin artması, karaciğer fibrozunun kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini göstermektedir. Karaciğer fibrozisi, inflamatuvar sitokinlerin ve endotelin gibi vasküler tonusu artıran maddelerin salgılanmasını tetikleyerek, koroner arterlerde aterosklerotik plak stabilitesini bozabilir (76, 78). Song ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da yüksek FIB-4 skoruna sahip akut koroner sendrom hastalarında STEMI riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir (77). Bu bulgular, FIB-4'ün yalnızca karaciğer hastalığını değil, aynı zamanda akut kardiyovasküler olayları da öngörmede etkili bir biyomarker olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamızda FIB-4 skoru ≥ 3.25 olan hastaların % 60.2'sinin STEMI yaşadığı gözlemlenmiştir. Çalışmamızda STEMI sıklığının FIB-4 yüksekliği ile anlamlı derecede artmış olması, bu ilişkiyi desteklemektedir. STEMI gibi ciddi kardiyak olayların önceden öngörülebilmesi, bu hastaların daha yakın izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Ballestri ve arkadaşlarının çalışmasında da karaciğer fibrozisi olan bireylerde AF ve VT gibi aritmilerin daha sık görüldüğü ve bu durumun kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir. Aritmilerin kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir ve AF ile VT'nin FIB-4 skoru yüksek olan hastalarda daha sık görülmesi, bu hastaların klinik yönetiminde dikkat edilmesi gereken bir unsur olarak öne çıkmaktadır (79). Karaciğer fibrozisinin atriyal fibrilasyon ve ventriküler taşikardi gibi ritm bozukluklarını tetikleme mekanizması, inflamasyon ve oksidatif stres ile açıklanabilir. İnflamatuvar süreçler, kardiyomiyositlerde yapısal değişikliklere yol açarak elektriksel iletimde bozulmalara neden olabilir. Ayrıca, karaciğer fibrozisi olan hastalarda gelişen hipertansiyon ve diyabet gibi risk faktörleri de ritm bozukluklarının gelişimini desteklemektedir (78). Seo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde, FIB-4 skorunun kardiyak aritmiler ile ilişkili olduğu ve FIB-4 skoru yüksek olan hastalarda AF ve VT gibi ritim bozukluklarının daha sık görüldüğü belirtilmiştir (80). Çalışmamızda FIB-4 ≥ 3.25 olan hastalarda AF ve VT sıklığının diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunması, karaciğer fibrozisinin kardiyak aritmiler üzerindeki olası etkilerini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, FIB-4 ≥ 3.25 olan hastalarda kardiyovasküler mortalitenin yüksek olması, bu patofizyolojik süreçlerle açıklanabilir. Seo ve arkadaşlarının

(2023) çalışmasında da FIB-4 skoru yüksek olan hastalarda inflamasyonun daha yaygın olduğu ve bunun da kardiyovasküler mortalite riskini artırdığı belirtilmiştir (80). Karaciğerin inflamatuvar yükünün artması ve bunun kardiyovasküler sistem üzerindeki zararlı etkileri, FIB-4 skorunun mortaliteyi öngörmedeki gücünü açıklar niteliktedir. Ballestri ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında da bu bağlantı vurgulanmış olup, karaciğer fibrozisinin yalnızca karaciğer hastalıkları ile sınırlı kalmayıp, kardiyovasküler mortaliteyi de doğrudan etkilediği bildirilmiştir (5). FIB-4 skorunun yüksekliği, karaciğerde fibrozis varlığını ve derecesini gösterir; karaciğer fibrozisi ise geniş bir inflamatuvar sürecin ve doku yıkımının sonucudur. Bu süreçte, karaciğer fibrozisi yalnızca karaciğerin fonksiyonlarını bozmakla kalmaz, aynı zamanda sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu gibi kardiyovasküler sistemi etkileyen patofizyolojik mekanizmaları da tetikler. Karaciğer fibrozisi ile ilişkili inflamatuvar sitokinler ve reaktif oksijen türleri, damar sertliğine ve aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunarak, özellikle kardiyovasküler olayların görülme sıklığını artırabilir. Ayrıca, karaciğer fibrozisi, dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklara da yol açarak kardiyovasküler riskleri artırır. FIB-4 skorunun mortaliteyi öngörmedeki bu güçlü prognostik rolü, karaciğer fibrozisinin kardiyovasküler sistem üzerindeki inflamatuvar ve metabolik etkilerinin ciddiyetini göstermektedir. Bu nedenle, FIB-4 yüksekliği olan hastaların yalnızca karaciğer fonksiyonları açısından değil, kardiyovasküler komplikasyonlar açısından da yakından izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

MACE, kalp yetmezliği, yeniden enfarktüs, majör kanama gibi ciddi kardiyovasküler sonuçları içermektedir. Yüksek FIB-4 skoru olan hastalarda MACE oranlarının artması, karaciğer fibrozisinin sadece karaciğer sağlığını değil, genel kardiyovasküler prognozu da olumsuz etkilediğini göstermektedir. Özellikle, STEMI geçiren ve atriyal fibrilasyon riski olan hastalarda, karaciğer fibrozisinin bu tür majör olaylarla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (76, 77) Literatürde yapılan benzer çalışmalarda da FIB-4 skorunun artmasının, majör kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur (81). Bu durum, karaciğer sağlığının genel kardiyovasküler sonuçlarla ne kadar yakından ilişkili olduğunu gözler önüne sermektedir. Karaciğer fibrozisinin, kronik inflamasyon ve vasküler disfonksiyon yoluyla, kalp sağlığını doğrudan etkileyen bir mekanizma olduğu

açıktır. Çalışmamızda FIB-4 skoru ≥ 3.25 olan hastaların %20.8'inde MACE meydana geldiği gözlemlenmiştir ($p < 0.001$). FIB-4 ≥ 3.25 olan hastalarda, kardiyovasküler olayların daha ciddi sonuçlar doğurduğu ve mortaliteyi artırdığı dikkate alındığında, bu hasta grubunda FIB-4 skorunun klinik yönetimde etkin bir prognostik faktör olarak kullanılması önerilmektedir.

Çalışma verilerimizde FIB-4 skoru yüksek olan hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri ve ciddi komplikasyonların daha sık olduğu, ayrıca FIB-4 skorunun AMI geçiren hastalarda MACE ve mortalite üzerinde anlamlı bir etkisi bulunduğu tespit edilmiştir. Özellikle FIB-4 ≥ 3.25 olan grupta STEMI, atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi ve hipertansiyon gibi risk faktörlerinin daha yaygın olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular, FIB-4 skorunun AMI hastalarında kardiyovasküler prognozu öngörmede önemli bir biyomarker olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Yüksek FIB-4 skoru olan hastalarda mortalitenin ve majör kardiyak olayların daha fazla görülmesi, bu hastaların daha yakından izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Sonuç olarak, FIB-4 skoru, sadece karaciğer sağlığını değil, genel kardiyovasküler sonuçları da etkileyen güçlü bir prognostik faktör olarak klinik yönetimde yerini almalıdır.

6. SONUÇ

1. Çalışmaya STEMI ve NSTEMI tanısı alarak KAG yapılan 1017 hasta dahil edildi. Hastaların % 50,7'si STEMI idi.
2. Çalışmaya alınan hastaların %40'ı Grup 1 (düşük riskli karaciğer fibrozu), % 36,8'i Grup 2 (orta riskli karaciğer fibrozu) ve % 23,2'si Grup 3 (yüksek riskli karaciğer fibrozu) idi.
3. Grup 3 hastalarda HT (% 64; $p<0,001$), DM (% 47,5; $p=0,007$), STEMI (%60,2; $p=0,002$), atriyal fibrilasyon (% 11; $p=0,002$) ve ventriküler taşikardi (% 2,1; $p<0,001$) sıklığı istatistiksel olarak diğer gruplardan anlamlı yüksek idi.
4. Grup 1 hastaların yatış gün sayısı (3 (2-4) gün) diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düşük idi ($p=0,029$).
5. Hastane içi mortalite oranı % 7.1 (n:72) idi. Yeniden hastaneye başvuru sonrası mortalite oranı % 2,5 (n:25) idi. Hastaların 30 günlük mortalite oranı % 9,4 (n:96) idi.
6. Grup 3 hastaların hastane içi mortalite oranı (% 14,4), yeniden hastane başvuru sonrası mortalite oranı (% 6,4) ve 30 günlük mortalite oranı (%19,9) istatistiksel olarak diğer gruplardan anlamlı yüksekti (sırasıyla; $p<0,001$; $p<0,001$, $p<0,001$).
7. Yaşayan hastaların (n: 945) 30 gün içinde %9,6'sında (n:91) majör kardiyak kötü sonlanımları (MACE) olduğu tespit edildi.
8. Grup 3 hastalarda MACE sıklığı (% 20,8) diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($p<0,001$).
9. Grup 3 hastalarda majör kanama sıklığı ($p<0,001$), serebrovasküler olay sıklığı ($p=0,049$) ve kardiyojenik şok sıklığı ($p=0,001$) istatistiksel olarak diğer gruplardan anlamlı yüksek idi.

7. KAYNAKLAR

1. **Bhardwaj V, Spaulding EM, Marvel FA, LaFave S, Yu J, Mota D, et al.** Cost-effectiveness of a Digital Health Intervention for Acute Myocardial Infarction Recovery. *Med Care.* **2021**; 59(11):1023-30.
2. **Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD.** Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* **2018**; 72(18):2231-64.
3. **Piironen M, Ukkola O, Huikuri H, Havulinna AS, Koukkunen H, Mustonen J, et al.** Trends in long-term prognosis after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol.* **2017**; 24(3):274-80.
4. **Bicci r  FG, Barill  F, Sammartini E, Dacierno EM, Tanzilli G, Pastori D.** Relationship between non-invasively detected liver fibrosis and in-hospital outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing PCI. *Clin Res Cardiol.* **2023**; 112(2):236-46.
5. **Ballestri S, Mantovani A, Di Girolamo M, Baldelli E, Capitelli M, Lonardo A.** Liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease patients: Noninvasive evaluation and correlation with cardiovascular disease and mortality. *Metab Target Organ Damage.* **2023**; 3(1):1.
6. **Gaggini M, Minichilli F, Gorini F, Turco SD, Landi P, Pingitore A, Vassalle C.** FIB-4 Index and Neutrophil-to-Lymphocyte-Ratio as Death Predictor in Coronary Artery Disease Patients. *Biomedicines.* **2022**; 11(1).
7. **Ashley EA, Niebauer J.** Coronary artery disease. *Cardiology Explained: Remedica,* **2004**.
8. **WHO.** World Health Statistics 2016: Monitoring health for the SDGs; 2016. URL: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2017/en/[accessed 2018-11-30][WebCite Cache ID 74JjNiLk7]. 2017.
9. **Murray CJ, Lopez AD.** Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* **1997**; 349(9063):1436-42.
10. **Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al.** Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation.* **2004**; 109(21):2617-25.
11. **Kalay N, Dogdu O, Koc F, Yarlioglu M, Ardic I, Akpek M, et al.** Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology.* **2012**; 63(3):213-7.

12. **Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al.** Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol.* **2005**; 45(10):1638-43.
13. **Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al.** Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* **2012**; 125(1):2-220.
14. **Kirac D, Erdem A, Gezmiş H, Yeşilçimen K, Altunok EÇ, Isbir T.** Effects of VDBP and VDR Mutations and Other Factors to the Development of Stent Thrombosis in Coronary Artery Disease Patients. *Clinical and Experimental Health Sciences.* **2018**; 8(1):1-8.
15. **Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al.** 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* **2018**; 39(2):119-77.
16. **Khera S, Kolte D, Gupta T, Subramanian KS, Khanna N, Aronow WS, et al.** Temporal Trends and Sex Differences in Revascularization and Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Younger Adults in the United States. *J Am Coll Cardiol.* **2015**; 66(18):1961-72.
17. **Kawamoto KR, Davis MB, Duvernoy CS.** Acute Coronary Syndromes: Differences in Men and Women. *Curr Atheroscler Rep.* **2016**; 18(12):73.
18. **Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al.** Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* **2010**; 121(7):948-54.
19. **Members WG, Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, et al.** Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* **2012**; 125(1):2-220.
20. **Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafriçi A, et al.** Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *Jama.* **1999**; 281(8):707-13.
21. Türkiye İstatistik Kurumu [Internet]. **2024.** Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Search/Search?text=%C3%B6l%C3%BCm&dil=1>.

22. **Volmink J, Newton J, Hicks N, Sleight P, Fowler G, Neil H.** Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. *Heart*. **1998**; 80(1):40-4.
23. **Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS.** Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. **2010**; 362(23):2155-65.
24. **Tokgözoğlu L.** Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş*. **2009**; 4:1-6.
25. **Cicioğlu İ, Karadağ A, Balin M, Yavuzkır M.** Aerobik Egzersiz Programının Koroner Kalp Hastalarının Kardiyak Fonksiyonları Üzerine Etkisi. *FÜ Sağ Bil Derg*. **2007**; 21(3):117-24.
26. **Çoban N, Geyik FG, Yıldırım Ö, Ünaltuna NE.** Investigating the role of ceramide metabolism-associated CERS5 (LASS5) gene in atherosclerosis pathogenesis in endothelial cells. *Turk Kardiyol Dern Ars*. **2017**; 45(2):118-25.
27. **Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H.** Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *International journal of preventive medicine*. **2014**; 5(8):927.
28. **Leitinger N.** Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Current opinion in lipidology*. **2003**; 14(5):421-30.
29. **Stocker R, Keaney JF.** Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiological reviews*. **2004**; 84(4):1381-478.
30. **Hansson GK.** Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England journal of medicine*. **2005**; 352(16):1685-95.
31. **Hung OY, Brown AJ, Ahn SG, Veneziani A, Giddens DP, Samady H.** Association of wall shear stress with coronary plaque progression and transformation. *Interventional cardiology clinics*. **2015**; 4(4):491-502.
32. **Subbotin VM.** Neovascularization of coronary tunica intima (DIT) is the cause of coronary atherosclerosis. Lipoproteins invade coronary intima via neovascularization from adventitial vasa vasorum, but not from the arterial lumen: a hypothesis. *Theoretical Biology and Medical Modelling*. **2012**; 9:1-22.

33. **Bäck M, Weber C, Lutgens E.** Regulation of atherosclerotic plaque inflammation. *Journal of internal medicine.* **2015**; 278(5):462-82.
34. **Ulus T, Yildirim A, Sade LE, Temiz A, Polat E, Bozbas H, et al.** Serum gamma-glutamyl transferase activity: new high-risk criteria in acute coronary syndrome patients? *Coronary artery disease.* **2008**; 19(7):489-95.
35. **Davies MJ.** The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart.* **2000**; 83(3):361-6.
36. **Davies MJ.** The composition of coronary-artery plaques. *N Engl J Med.* **1997**; 336(18):1312-4.
37. **Libby P.** Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation.* **2001**; 104(3):365-72.
38. **Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A.** Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions. *Journal of interventional cardiology.* **2002**; 15(6):439-46.
39. **Falk E, Thuesen L.** Pathology of coronary microembolisation and no reflow. *Heart.* **2003**; 89(9):983-5.
40. **Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT.** Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation.* **1994**; 90(2):775-8.
41. **Assessment R.** Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *Jama.* **2009**; 302(18):1993-2000.
42. **De Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al.** Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *Jama.* **2010**; 304(22):2503-12.
43. **Hansson GK.** Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* **2001**; 21(12):1876-90.
44. **Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al.** Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine.* **2000**; 342(7):454-60.
45. **Kumar A, Cannon CP.** Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. Mayo Clinic Proceedings, Elsevier, **2009**.

46. **Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al.** Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *Jama*. **2009**; 302(18):1993-2000.
47. **Castelli WP.** Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med*. **1984**; 76(2):4-12.
48. **Oriolo V, Albarran JW.** Assessment of acute chest pain. *British Journal of Cardiac Nursing*. **2010**; 5(12):587-93.
49. **Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP.** Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. **2000**; 36(3):959-69.
50. **Durak VA, Leylek H, Koksall O.** Relationship Between Modifiable Risk Factors and Blood Cell Types in Acute Coronary Syndrome and Estimation of Mortality in Emergency Department. *Anatolian Journal of Emergency Medicine*. **2020**; 3(4):111-6.
51. **Leylek HE.** Acil servise başvuran göğüs ağrılı hastalarda akut koroner sendrom tanısında ve mortalite tahmininde değiştirilebilir risk faktörleri ile dolaşımdaki kan hücre tiplerinin korelasyonunun değerlendirilmesi: Bursa Uludağ University (Turkey), **2018**.
52. **Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al.** ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. **2004**; 110(5):588-636.
53. **Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M, Erickson TB, Wilcox SR.** Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice: Elsevier, **2022**.
54. **Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al.** Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. **2008**; 29(23):2909-45.
55. **Richard Conti C.** The evolution of management of acute coronary syndromes (unstable angina and Non-ST segment elevation myocardial infarction): part II. *Clin Cardiol*. **2008**; 31(5):191-2.
56. **Yıldırım A.** Avrupa Kardiyoloji Derneği akut ST yükselmeli miyokart enfarktüsü kılavuzu neler getirdi? *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. **2013**; 41(4):271-4.

57. **Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al.** The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *Jama*. **2000**; 284(7):835-42.
58. **Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al.** 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. **2016**; 133(11):1135-47.
59. **Zhu Y, Xing W, Wang H, Song J, Sun Z, Li X.** Characteristics of patients with ST-segment elevated myocardial infarction (STEMI) at the initial stage of the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond)*. **2021**; 53(11):865-75.
60. **Mehta S, Kleiman N.** Stable Angina. In: Rosendorff C, editor. *Essential Cardiology: Principles and Practice*. New York, NY: Springer New York, **2013**:419-38.
61. **Members ATF, Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, et al.** ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. **2011**; 32(23):2999-3054.
62. **Scirica B, Libby P, Morrow D.** ST-elevation myocardial infarction: pathophysiology and clinical evolution. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 11th ed* Philadelphia, PA: Elsevier, **2019**.
63. **Fuster V, Walsh R, Harrington R.** *Hurst's the Heart, 13th Edition: Two Volume Set*: Mcgraw-hill, **2010**.
64. **Griffin BP.** *Manual of Cardiovascular Medicine*: Wolters Kluwer Health, **2012**.
65. **Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, Kirk JD, et al.** Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol*. **2006**; 97(4):437-42.
66. **Nikolaou NI, Arntz HR, Bellou A, Beygui F, Bossaert LL, Cariou A.** European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 8. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation*. **2015**; 95:264-77.

67. **Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK, Meckler GD, Thomas SH, Handel D.** Tintinalli's Emergency Medicine Manual 7/E: McGraw Hill LLC, 2012.
68. **Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L.** Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol.* 1989; 64(18):1087-92.
69. **Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB.** Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med.* 1998; 31(1):3-11.
70. **Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al.** Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2002; 23(23):1809-40.
71. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64(6):1388-402.
72. **Xiao G, Yang J, Yan L.** Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2015; 61(1):292-302.
73. **Podrid PJ, Kowey PR.** Cardiac arrhythmia: mechanisms, diagnosis, and management: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
74. **Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al.** Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006; 43(6):1317-25.
75. **Généreux P, Palmerini T, Caixeta A, Rosner G, Green P, Dressler O, et al.** Quantification and impact of untreated coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: the residual SYNTAX (Synergy Between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) score. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(24):2165-74.
76. **Cao M, Li T, Li Z, Gong F, Chen Z.** A retrospective study on the relationship between fibrosis-4 index and all-cause mortality in patients with acute myocardial infarction. *Exp Ther Med.* 2022; 24(4):643.

77. **Song J, Liu Y, Chen J, Yang J, Wen J, Gao J, et al.** Fibrosis-4 stage of liver fibrosis predicts cardiovascular outcomes in acute coronary syndrome patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* **2023**; 195:110206.
78. **Guan L, Li L, Zou Y, Zhong J, Qiu L.** Association between FIB-4, all-cause mortality, cardiovascular mortality, and cardiovascular disease risk among diabetic individuals: NHANES 1999-2008. *Front Cardiovasc Med.* **2023**; 10:1172178.
79. **Stefano B, Alessandro M, Maria Di G, Enrica B, Mariano C, Amedeo L.** Liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease patients: noninvasive evaluation and correlation with cardiovascular disease and mortality. *Metabolism and Target Organ Damage.* **2023**; 3(1):1.
80. **Seo YG, Polyzos SA, Park KH, Mantzoros CS.** Fibrosis-4 Index Predicts Long-Term All-Cause, Cardiovascular and Liver-Related Mortality in the Adult Korean Population. *Clin Gastroenterol Hepatol.* **2023**; 21(13):3322-35.
81. **Cordero A, Escribano D, Quintanilla MA, López-Ayala JM, Masiá MD, Cazorla D, et al.** Prognostic value of liver fibrosis assessed by the FIB-4 index in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* **2023**; 76(8):618-25.