T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARADA CHEMERİN HORMONUN KARDİYAK MARKERLERLE KORELASYONU

Dr. Barış KABAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim ÖZLÜ

ERZURUM-2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
GRAFİKLER DİZİNİ ..... **v**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Akut Koroner Sendrom (AKS) 3
2.1.1. AKS Epidemiyolojisi 5
2.1.2. AKS Patofizoloji 5
2.1.3. AKS'de Klinik 6
2.1.4. AKS Risk Faktörleri 7
2.1.5. Göğüs Ağrısı Olan Hastaya İlk Yaklaşım 9
2.1.6. AKS'de Elektrokardiyogram 9
2.1.7. Kardiyak Biyobelirteçler 10
2.1.8. Kritik Hastalarda AKS Teşhisi 11
2.1.9. Ek Tanı Testleri 11
2.1.10. Ayırıcı Tanı 13
2.1.11. Risk Sınıflandırması 13
2.1.12. STEMI'li Hastalarda Reperfüzyon Tedavisi 13
2.2. Chemerin 19
2.2.1. Chemerin ve İnflamasyon 21
2.2.2. Gastrointestinal Sistem Hastalıklarında Chemerin 22
2.2.3. İskemik hastalıkta Chemerin 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM **28**
3.1. Araştırmanın Türü ve Etik Yönü 28
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer 28

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi 28
3.4. Numunelerin Toplanması 29
3.5. Biyokimyasal Analizler 30
3.6. Serum Chemerin Analizi 30
3.7. Verilerin Analizi 33
4. BULGULAR 34
4.1. Grupların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı 34
4.2. Grupların Boy Kilo ve Vücut Kitle Endeksi Özellikleri 35
4.3. Vital Bulgularına Göre Grupların Karşılaştırılması 35
4.4. Farklı Skorlama Sistemlerine Göre Gruplar 36
4.5. Gruplara Göre Troponin I ve Chemerin Değerleri 36
5. TARTIŞMA 40
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları 46
6. SONUÇ 47
KAYNAKÇA 48

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Göğüs ağrısı sebepleri 3
Tablo 2. Miyokard Enfarktüsünün Tanımı 4
Tablo 3. HEART skorlama sistemi 8
Tablo 4. Grupların dağılımı 34
Tablo 5. Gruplara göre cinsiyetlerin dağılımı 34
Tablo 6. Grupların yaş ortalamaları 34
Tablo 7. Boy kilo ve vücut kitle indeksine (VKİ) göre hastalar 35
Tablo 8. Hastaların vital bulguları 35
Tablo 9. TIMI ve HEART Skorlaması 36
Tablo 10. Gruplara göre troponin I değeri 36
Tablo 11. Gruplara göre chemerin değerleri 37
Tablo 12. Grup 1 ve grup 2 için troponin I değerlerinin istatiksel olarak karşılaştırılması 38
Tablo 13. Grup 1 ve grup 2 için chemerin değerlerinin istatiksel olarak karşılaştırılması 39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Iskemik vasıflı ağrıda klinik ve ağrı yayılımı.....6
Şekil 2. Chemerin etki mekanizması 27
Şekil 3. Chemerin standardına ait eğri grafiği. 32

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Grup 1 ve grup 2 için troponin I dağılımını gösteren grafik 37
Grafik 2. Grup 1 ve grup 2 için chemerin dağılımını gösteren grafik 38

KISALTMALAR DİZİNİ

AKS : Akut koroner sendrom
TNF : Tümör Nekroz Faktör
IL : İnterlökin
CMKLR1 : Kemokin reseptörü 1
MI : Miyokard enfarktüsü
STEMI : ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü
NSTEMI : ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü
USAP : Unstabil anjina pektoris
EKG : Elektrokardiyografi
KKY : Konjestif kalp yetmezliği
WHO : Dünya Sağlık Örgütü
KVH : Kardiyovasküler hastalık
KAH : Koroner arter hastalığı
GİS : Gastrointestinal sistem
TM : Tümör

TEŞEKKÜR

Hekimlik hayatımın çok önemli bir aşamasının sonuna gelmişken; Asistanlığımın ilk gününden uzman olduğum ana kadar her daim yanımızda olan, bilgi ve birikimiyle katkı sağlayan, özellikle zorlu tez sürecinde desteklerini her zaman hissettiğim, ömrüm boyunca sevgi ve saygıyla hatırlayacağım Acil Tıp Kliniği'nin değerli ve kıymetli hocaları Prof. Dr. Zeynep ÇAKIR'a, Doç.Dr. Atıf BAYRAMOĞLU'na, Doç.Dr. Abdullah Osman KOÇAK'a, Dr. Öğr. Üyesi Erdal TEKİN'e, Dr. Öğr. Üyesi Sultan Tuna AKGÖL GÜR'e, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim ÖZLÜ'ye, Dr. Öğr. Ali GÜR'e, Dr. Öğr. Üyesi Fatma TORTUM'a, Dr. Öğr. Üyesi Mevlena Gül ÖMEROĞLU'na

Tez çalışmasına dahil edilen hastaların kanlarının toplanmasında tüm asistan arkadaşlarıma, ancak ekstra katkı sağlayan Dr. Bahar KESKİN ÇELİK'e, , Dr. Hatice Kübra TAŞÇI'ya, Dr.Emine ÖZDAL'a

Acil Tıp Asistanlığımda teorik ve pratik olarak üstümde çok büyük emekleri olan değerli kıdemlilerim Dr. Safa DÖNMEZ'e, Dr. Selahattin KARAGÖZ'e, Dr. Nazım Onur CAN'a, Dr. Ömer Faruk GEMİŞ'e, Dr. Fatma ÇAKMAK'a, Dr. Mert VURAL'a, Dr. Emre ŞENGÜN'e, Dr. Muhammed Zübeyir KÖSE'ye, Dr. Tuğba SANALP MENEKŞE'ye, Dr. Hatice KARABULUT'a, Dr. Engin KURT'a, Dr. Erol LALOĞLU'na, Dr. Ahmet ŞENOL'a, Dr. Abdulselam AYDEMİR'e

Tanımaktan ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Kübra TERZİOĞLU'na, Dr. Ayşe Şule AKAN'a, Dr. Mehmet MERAL'e, Dr. Rabia DEĞER'e, Dr. Y. Erdem ÇİMEN'e, Dr. Mustafa NARİN'e, Dr. Bahar KESKİN ÇELİK'e, Dr. Hatice Kübra TAŞÇI'ya, Dr. Emine ÖZDAL'a, Dr. Öznur NERGİZ AVCI'ya, Dr. Hasan ŞENEL'e, Dr. Nabi BAYRAMOĞLU'na ve diğer asistan doktor arkadaşlarıma

Birlikte çalıştığım hemşirelere, triaj ekibine, personellere ve konsultan hekim arkadaşlarıma

Doğduğum günden beri her anımda yanımda olup destekleyen değerli annem, babam, abimlerim ve kardeşlerime

Hayatıma girdiğinden beri iyi günümde, kötü gönümde, sağlıkta, hastalıkta, tezimin yazımında ve asistanlık süresince de bana destek olan değerli eşim Sümeyye KABAN'a

Asistanlık hayatının yoğunluğundan ötürü bazen ihmal ettiğim ancak eve her döndüğümde beni büyük bir mutlulukla karşılayıp güç veren bana moral olan sevgili oğlum YUSUF ASAF'a teşekkür ederim.

Dr. Barış KABAN

ÖZET

Akut Koroner Sendromlu Hastalarada Chemerin Hormonun

Kardiyak Markerlerle Korelasyonu

Akut Koroner Sendrom (AKS) tüm dünyayı etkileyen ve acil servislerde sıkla karşılaşılan bir sağlık problemidir. AKS tanısı hızlı konulmalı ve diğer ölümcül olmayan sebeplerden hızlıca ayırt edilmelidir. AKS tanısı dikkatli öykü, fizik muayene ile beraber EKG ve biyobelirteç değişimi ile anlaşılır.

Bu nedenle göğüs ağrısına ek olarak çeşitli biyobelirteçler kullanılmaktadır. Bunlar, troponin I ve T, kreatin kinaz MB ve miyoglobilin gibi moleküllerdir. Ancak son yıllarda daha spesifik troponin gibi biyomaker arayışı artmıştır. Chemerin gerek inflamasyonda artan ve gerekse son yıllarda iskemik hadiselerde de artabileceği düşünülülen bir biyobelirteçtir. Biz de çalışmamızda bu soruya yanıt aradık. Nitekim chemerini, yapmış olduğumuz çalışmamızda troponin ile karşılaştırdık. Ölçümler, AKS tanısı alan ve almayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek derecede farklı çıktı. Bu da bizlere gelecekte troponine alternatif ve daha etkili biyobelirteçlerin bulunabileceğini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Göğüs Ağrısı, Biyobelirteç, Chemerin, Akut Koroner Sendrom.

ABSTRACT

Correlation of Chemerin Hormone with Cardiac Markers in Patients with Acute Coronary Syndrome

Acute Coronary Syndrome (ACS) is a health problem that affects the whole world and is frequently encountered in emergency services. ACS should be diagnosed quickly and quickly differentiated from other non-fatal causes. The diagnosis of ACS is made by careful history, physical examination, ECG and biomarker exchange.

Therefore, various biomarkers are used in addition to chest pain. These are molecules such as troponin I and T, creatine kinase MB, and myoglobilin. However, in recent years, the search for biomakers such as more specific troponin has increased. Chemerin is a biomarker that increases in inflammation and is thought to increase in ischemic events in recent years. In our study, we sought an answer to this question. As a matter of fact, we compared chemerin with troponin in our study. The measurements were statistically significantly different between patients with and without ACS. This showed us that alternative and more effective biomarkers to troponin could be found in the future.

Keywords: Chest Pain, Biomarker, Chemerin, Acute Coronary Syndrome.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yağ dokusu endokrin, metabolik ve bağışıklık düzenleyici rolleri olan karmaşık bir organdır. “Adipokinler” veya “adipositokinler” olarak adlandırılan 20’den fazla hormon ve sinyal molekülünün salınımından sorumlu olup diğer merkezi ve periferik organlarla iletişim halindedir (1-3). Adipositlerden salgılanan başlıca adipokinler; leptin, adiponektin, Tümör Nekroz Faktör- α, İnterlökin-6 ve chemerin vb (1, 3). Chemerin adipokini ise metabolik etkileri ile son yıllarda güncel bir çalışma konusu olmuştur (1).

Chemerin; 2007’de kemokin reseptörü olarak da bilinen chemerin reseptörünün yani ChemerinR’nin doğal bir ligandı olup, insan ve fare adipositlerinde yüksek oranda eksprese edildiği keşfedilmiş bir adipokindir. Yağ dokusunun chemerin sinyali için bir kaynak ve hedef olduğu düşünülmektedir (2, 4)

Adipokinler, ateroskleroz da dahil olmak üzere vasküler hastalıkların patogenezinde de rol oynamaktadır (2). Proteazlar tarafından aktive edilen chemerinin koroner arter hastalığı ile olan ilişkisi ayrıntılı olarak araştırılmamıştır, ancak chemerin seviyeleri ile pozitif ilişkileri olduğu bilinmektedir (5)

Chemerin adipokini güncel bir çalışma konusu olup, literatür ışığında yapılan çalışmalar chemerinin obezite ve MetS ile birlikte kardiyovasküler hastalıklar, kanser, inflamasyon, renal fonksiyonlar gibi pek çok hastalığa ve sisteme etkisi olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda chemerinin dolaşımdaki seviyelerinin artışı; obezite ve obezite ile ilişkili birçok hastalıkta değerlendirilmesinde önem taşımaktadır. Chemerin seviyelerinin değerlendirilmesi sonucunda obezite ve obezite ile ilişkili komorbiditelerde iyileşme sağlanabilir. Chemerinin bu sistemlerdeki mekanizmalarının tam olarak aydınlatılabilmesi ve başka hastalıklarla da ilişkisinin olup olmadığının değerlendirilebilmesi için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Acil servis başvuruları arasında göğüs ağrıları önemli bir yer tutar. Çalışma AKS gibi hayati tehlike arz eden ve ölümlere neden olan bu hastalardaki klinikle,

chemerin değerlerinin ilişkili olup olmadığını amaçladık ve sonuçta komorbitelerinin önüne geçilmesini hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Koroner Sendrom (AKS)

Göğüs ağrısı, yaşamları boyunca genel popülasyonun %20-%40'ını etkiler (Tablo 1).

Tablo 1. Göğüs ağrısı sebepleri

Kardiyovasküler nedenler	MI, miyokardit, perikardit, aort darlığı, aort diseksiyonu, hipertrofik kardiyomiyopati
Pulmoner nedenler	Plörit yada pnömoni, trakeobronşit, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, pnömotoraks, tm
GİS (gastrointestinal sistem) nedenleri	Özofajit, özofagus spazmı, reflü, peptic ülser, pankreatit, safra koliği, kolesistit
Iskelet kas sistemi nedenleri	Miyalji, kosta kırığı, kostokondrit, fibrozit, zona
Psikiyatrik nedenler	Anksiyete, panik bozukluk, somatizasyon

Göğüs ağrısı, genellikle hasar olan miyokard enfarktüsünün (2) ortaya çıkan bir semptomudur (6). Her yıl, nüfusun yaklaşık %1,5'i göğüs ağrısı semptomları ile birinci basamak hekimine başvurur. Bu oran, acil servise başvurular içerisinde %40'a kadar çıkmaktadır (7).

MI (Miyokard Enfarktüsü), klinik sunumların bir spektrumu olan akut koroner sendromun (AKS) bir alt kümesidir (8). (Tablo 2)

Tablo 2. Miyokard Enfarktüsünün Tanımı

Miyokard Enfarktüsünün Tanımı
Normal referans aralığının 99 persantilinin üzerinde en az bir değerle ve aşağıdakilerden en az biri ile kardiyak biyobelirteç değerlerinde (tercihen kardiyak troponin) bir yükselme veya düşüş saptanması
Iskemi semptomlarının varlığı
Yeni veya varsayılan yeni önemli ST segmenti T dalgası değişiklikleri veya yeni veya varsayılan yeni sol dal bloğu
Elektrokardiyografide patolojik Q dalgalarının gelişimi*
Yeni canlı miyokard kaybının veya yeni bölgesel duvar hareketi anormalliğinin görüntüleme kanıtı
Anjiyografi veya otopsi ile intrakoroner trombüsün tanımlanması
*Patolojik Q dalgaları, V2 ila V3 derivasyonlarında ≥ 0.02 saniye olan bir Q dalgası veya V2 ve V3 derivasyonlarında bir QS kompleksi veya herhangi iki bitişik derivasyonda ≥ 0.03 saniye ve ≥ 0.1 mV derinliğinde bir Q dalgasıdır.

Akut koroner sendrom, genellikle trombüsün oluşturduğu darlık veya distal embolizasyonu nedeniyle azalmış koroner arter perfüzyonunun neden olduğu klinik bir tablodur (9). Bir koroner arterin, tromboz ile ani tam tıkanması, elektrokardiyogramda (EKG) ST-segmentinde yükselme ve akut göğüs ağrısı ile kendini gösterir.

AKS; ST elevasyonlu MI (STEMI), ST elevasyonsuz MI (NSTEMI) ve stabil olmayan angina pektoris (USAP) içeren klinik tablodur.

- STEMI, ST segment yükselme olması veya elektrokardiyografide (EKG) yeni bir sol dal bloğu ile birlikte kardiyak enzimlerinin yüksekmesi ile tanımlanır.
- NSTEMI, kardiyak troponin seviyelerinde artış olan ancak ST segment yükselmesi olmayan klinik tablodur.
- USAP, biyobelirteçlerde yükselme olmaksızın iskemik semptomların varlığı ve varsa geçici EKG ile tanımlanır (10).

AKS’nin yüksek mortalite, morbititesi ve yeniden hastaneye yatış oranın yüksek olması sebebiyle araştırmacılar aralarında konjestif kalp yetmezliğinin (KKY) de bulunduğu kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde en iyi yolu aramaya zorlamıştır. Bununla birlikte, EKG'de belirgin semptomları veya değişiklikleri olmayan az sayıda hasta vardır. Bu nedenle, erken tanı, risk sınıflandırması ve akut koroner sendromun yönetimine yardımcı olmak için bir dizi kardiyak biyobelirteçlerin bulunmasına acilen ihtiyaç doğurmuştur.

2.1.1. AKS Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, kardiyovasküler hastalık (KVH) küresel olarak bir numaralı ölüm nedenidir ve tüm ölümlerin %45'inden sorumludur, bu da Avrupa'da yılda >4 milyon ölüme eşittir (11-12). AKS'den ölüm oranı son zamanlarda önemli ölçüde azalmış olsa da (13), tekrarlayan ataklarda hastaların % 40'ında 5 yıl içinde koroner hastalıktan doalyı ölmektedirler(14, 15). AKS ve buna bağlı tedavi yük de oldukça fazladır. (stmeı nstemı-usap yüzdeleri)

Acile başvuran hastalar içerisinde AKS insidansı göğüs ağrısı ile başvuran hastalar %5-%20'sini oluşturur. AKS genellikle yaşamın altıncı dekatında ortaya çıkar, ortalama başvuru yaşı 68’dir. Hastalığın cinsiyete göre Erkek/Kadın oranı yaklaşık 3/2'dir (16). AKS hastaları içerisinde NSTEMI'li hastaların popülasyonu, STEMI'li hastaların popülasyonundan daha yaşlı ve daha morbittir (14).

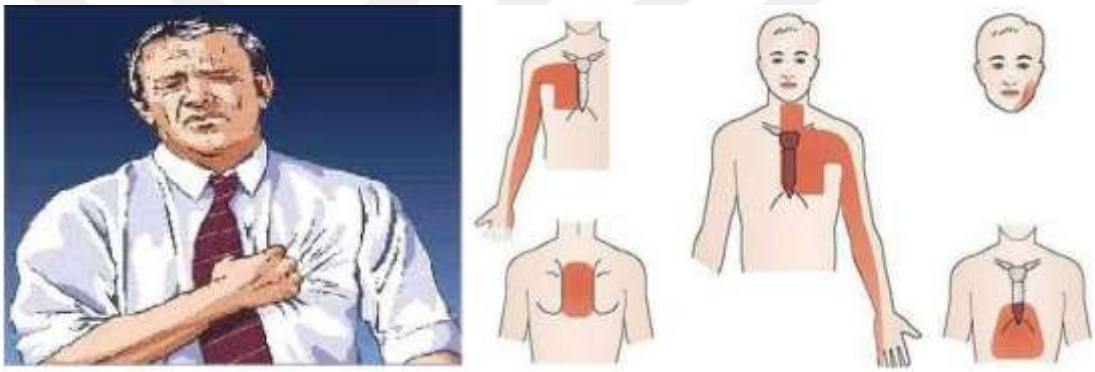
2.1.2. AKS Patofizoloji

Sistemik inflamatuar değişiklikler, trombosit hiperreaktivitesi ve protrombotik durumlar (sigara, dehidratasyon, enfeksiyon, kokain, malignite, vb. nedeniyle geçici hiperpıhtılaşma) ataroskleroz süreci kolaylaştırır (17, 18). Ateroskleroz, kademeli olarak birkaç aşamada gelişir. Başlangıç noktası, endotel yapısındaki ve işlevindeki bir değişikliktir. Kardiyovasküler hastalığın klinik ifadesi sıklıkla ilerleyici bir aterosklerotik plak ile bağlantılıdır. Plak bozulması, trombositlerin aktivasyonu ve pıhtılaşma kaskadı ile sonuçlanan subendotelyal kollajeni açığa çıkararak trombüs oluşumuna yol açar (19). Bu olay kendiliğinden meydana gelebileceği gibi emosyonal

stres, yoğun fiziksel egzersiz veya kokain kullanımı ile de meydana gelebilir. İlgili koroner arterden trombüs parçalanıp embolize olabilir ve troponinlerin yükselmesiyle saptanan mikronekroz odaklarından sorumlu olabilir. Tam tıkanıklık transmural iskemiye yol açmaktadır. Koroner arterin geçici ve kısmi akışın azalmasıyla NSTEMI oluşur. Uzun süreli kalıcı tıkanıklıklarında ise STEMI oluşur. (20-22).

2.1.3. AKS'de Klinik

İskeminin klinik belirti ve semptomları; göğüs ağrısı, üst ekstremite ve mandibulada ağrı, epigastrik rahatsızlık, dispne, terleme, bulantı, yorgunluk veya senkopun çeşitli kombinasyonlarını içerir (Şekil 1).



Şekil 1. Iskemik vasıflı ağrıda klinik ve ağrı yayılımı

İskemik semptomlarla gelen tüm hastalarda AKS tanısı düşünülmelidir. Bir AKS olayıyla ilişkili ağrı ve rahatsızlık, eforla veya istirahatte ortaya çıkabilir ve bu durum genellikle lokalize olmaktan çok daha yaygın bir ağrıdır (23). Sol kola, sağ omuza veya her iki kola yayılan ağrının MI ile ilişkili olması daha olasıdır (24). Bu semptomlar MI için spesifik değildir ve bir AKS yaşayan tüm hastalarda görülmeyebilir. AKS; kadınlar, yaşlılar, şeker hastaları gibi belirli hasta popülasyonlarında veya ameliyat sonrası atipik semptomlarla kendini gösterebilir. Bu durumlarda AKS çarpıntı, kalp durması veya asemptomatik klinik tablo ile ilişkili olabilir (23).

MI için risk faktörleri arasında artan yaş, erkek cinsiyet, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, bilinen aterosklerotik hastalık (koroner veya periferik)

ve ailede erken koroner arter hastalığı öyküsü (55 yaşından önce kardiyak öyküsü bulunan veya birinci derece yakınlığı olan erkek akraba ya da 65 yaşından önce kardiyak öyküsü bulunan birinci derece kadın akraba) bulunur (25).

2.1.4. AKS Risk Faktörleri

AKS şüphesi olan hastalarda kapsamlı tıbbi geçmişe sahip olmak, uygun tanı ve yönetimi sağlamak için çok önemlidir. Değerlendirilmesi gereken faktörler arasında hastanın anjina semptomlarının doğası, önceki koroner arter hastalığı (26) öyküsü, komorbit hastalıkları, cinsiyet ve yaş yer alır. Bu faktörlere sahip olmayan hastalar için alternatif bir hastalık süreci düşünülmelidir.

AKS'li hastaların çoğu; derin, lokalize olmayan ve potansiyel olarak sol kol, çene veya boyuna yayılan göğüs rahatsızlığı tanımlar. Rahatsızlık genellikle 20 dakikadan fazladır ve dinlenme ve/veya nitrogliserin ile geçmeyebilir. Öncedeb stabil anjina atakları olanlar için, AKS ile ilişkili rahatsızlık genellikle daha şiddetlidir ancak bu her zaman güvenilir bir AKS belirteci değildir. Hastalar göğüs rahatsızlığı dışında semptomlarla gelebilir; bu tür "anjina eşdeğeri" semptomlar arasında nefes darlığı (en yaygın), bulantı ve kusma, terleme ve açıklanamayan yorgunluk bulunur. AKS'li hastaların çoğunda dikkat çekici olmayan bir fizik muayene olsa da, terleme, soğuk ve nemli cilt, S3 veya S4 varlığı, apikal sistolik üfürüm (papiller kas disfonksiyonunun neden olduğu mitral yetersizliğe bağlı) ve akciğerde raller gibi bulgular olabilir. Pulmoner ödem, derin iskemiyi ve kardiyojenik şoku düşündürür. Bu tür hastalar görünüşte stabil görünebilir, ancak oldukça hızlı bir şekilde kötüleşebilirler ve bu nedenle kardiyak yoğun bakım ünitesine triaj yapılmalıdır.

Risk Sınıflandırması;

TIMI risk skoru (7 puan):

1. Yaş (65 yaş),
2. Son 7 gün içinde aspirin kullanımı,
3. Şiddetli anjina (son 24 saatte 2 atak),

4. ST segment değişiklikleri (0.5 mm),
5. Kardiyak belirteç yükselmesi
6. Koroner arter hastalığı öyküsü (KAH; %50 darlık) ve
7. KAH için en az 3 risk faktörü (hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, ailede KAH öyküsü ve sigara içiciliği) (27).

Bu puanlama, bireyin seyreden 30 günlük MI ve tekrarlayan iskemiyi bağlı ölümünü öngörmeyi amaçlar. Çalışmalar, yüksek skorlu hastaların erken bir invaziv stratejiden yararlanma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (28).

HEART bir diğer skorlama sistemidir ve hastanın klinik olarak MI düşündürmesi, yaş, risk faktörlerinin varlığı ve ilk troponin değeri skorlamaya dahildir (Tablo 3).

Tablo 3. HEART skorlama sistemi

Öykü	Düşük şüphe	0
	Orta şüphe	1
	Yüksek şüphe	2
EKG	Normal	0
	Nonspesifik bulgular	1
	ST segment anomalisi	2
Yaş	44 yaş ve altı	0
	45-64 yaş	1
	65 yaş ve üzeri	2
Risk faktörleri	Bilinen risk faktörü yok	0
	1-2 risk faktörü var	1
	3 ve daha fazla risk faktörü var	2
Ilk troponin	Üst sınırın altında	0
	1 ile 3 kat artmış	1
	3 kattan daha fazla artmış	2

Risk faktörleri: DM, HT, sigara içiciliği, aile öyküsü, hiperlipidemi ve obezite

2.1.5. Göğüs Ağrısı Olan Hastaya İlk Yaklaşım

Potansiyel olarak ölümcül klinik sonuçları önlemek ve devam eden iskemiyi rahatlatmak için AKS şüphesi olan hastaları hemen değerlendirmek önemlidir. Hastanın demografisi ve tıbbi öyküsü alınmalı ve fizik muayenesi yapılmalıdır. Hastanın EKG'si hastaneye başvurudan 10 dakika içerisinde hızlıca değerlendirilmelidir. Kardiyak biyobelirteçler laboratuvar olarak çalışılmalıdır. Bir AKS olayının ardından kişinin tekrarlayan iskemi veya ölüm riskini tahmin etmek için bir dizi risk değerlendirme aracı geliştirilmiştir. USAP ve NSTEMI için hastaneye kabulde yedi değişkeni içeren bir skorlama sistemi olan Miyokard Enfarktüsünde Tromboz (TIMI) risk skoru, müteakip iskemik olayların güvenilir bir tahmincisi olarak doğrulanmıştır (10).

Erken risk sınıflandırması, bir hastanın erken bir invaziv strateji veya ilk konservatif strateji ile yönetilip yönetilmeyeceğini belirlemede yardımcı olabilir ve önerilen farmakolojik tedavileri belirlemeye yardımcı olabilir (10).

2.1.6. AKS'de Elektrokardiyogram

Normal veya normale yakın EKG bulgularının olması, özellikle koroner arter hastalığı öyküsü olmayan hastalarda MI olma ihtimalini azaltır, ancak bu hastaların %1-%6'sında NSTEMI tablosu ortaya çıkabilir. Teşhisin temelini oluşturan 12 derivasyonlu EKG, hasta ile ilk karşılaşmadan sonraki 10 dakika içinde çekilmeli ve yorumlanmalıdır (14). Ventriküler hipertrofi, atriyal fibrilasyon, pacing artefaktları ve diğer dal blokları gibi anormallikler EKG'de iskemik belirtileri gizleyebilir ve daha fazla test yapılmasını gerektirebilir (29). Seri EKG veya sürekli ST segment izlemesi özellikle ağrısı devam eden hastalarda iskemik değişikliklerin saptanmasını artırabilir (25, 30)

STEMI teşhisi için kriterler arasında erkeklerde V2 -V3 2 mm ve kadınlarda V2-V3 için 1.5 mm ST segment yüksekliği; V1, V4-6, I, II, III, aVL ve aVF derivasyonları için 1 mm; ve V3R ve V4R (sağ taraftaki elektrotlar) ve V7-9 (arka elektrotlar) için 0,5 mm olarak kabul edilir (6). Derivasyon II, III ve aVF'de ST

segment yükselmesi sağ ventrikül enfarktüsünün kanıtı olabilir (31). Özellikle hipotansiyonu veya juguler distansiyonu olan ve açık akciğer alanları olan bir hastada sağ taraflı prekordiyal (V3R-V4R) veya posterior derivasyonlar alınmalıdır.

Yüksek kardiyak troponin seviyeleri ile göğüs ağrısı durumunda yeni veya varsayılan yeni bir sol dal bloğunun varlığı MI için tanı koydurucudur ve acil tedavi gerektirir. (32) Yeni bir sol dal bloğu MI eşdeğeri olarak kabul edilir (32, 33).

2.1.7. Kardiyak Biyobelirteçler

AKS ile uyumlu klinik tablodaki hastalarda kardiyak biyobelirteçlerdeki yükselme MI anlamına gelir. Nekrotik miyokardiyal hücreler, dolaşıma geçen ve anormal derecede yüksek plazma seviyelerine neden olan biyobelirteçler (miyoglobin, kreatin kinaz, laktat dehidrojenaz, aspartat aminotransferaz, troponin) adı verilen bir dizi enzim veya yapısal protein salgılar. Kardiyak troponin T ve I, miyokardiyal nekrozun en hassas ve spesifik belirteçleridir ve büyük ölçüde diğer biyobelirteçlerin yerini almıştır. Troponin T ve I klinik olarak eşdeğerdir ve miyokard hasarını saptamak için %79-%83 duyarlılığa ve %93-%95 özgüllüğe sahiptir (34-36) Belirtilen test için normal aralığın 99. persentilinin üzerinde bir kardiyak troponin yükselmesi anormal bir test oluşturur. Troponinin yükselmesi miyokardiyal nekrozun başlamasını takiben 6 saate kadar sürebileceğinden, ilk negatif test 6 ila 9 saat sonra tekrarlanmalıdır. Reperfüzyon tedavisi, troponin yükselmesi belgelenene kadar STEMI şüphesi olan hastalarda ertelenmemelidir. ST segment yükselmesi olmayan ancak AKS'den şüphelenilen hastalarda, 6 ila 9 saat arayla 2 negatif test genellikle NSTEMI'yi dışlar, ancak tanımı gereği miyokardiyal nekrozsuz AKS'yi temsil eden USAP'ı dışlamaz. Troponin testleri akut enfarktüsü teşhis etme yeteneğini büyük ölçüde artırmış olsa da, seviyelerin ilk yaralanmayı takiben 2 haftaya kadar yüksek kalabileceği göz önüne alındığında, troponin kullanılarak reinfarkt tanısı zor olabilir. Kreatinin kinaz, özellikle MB fraksiyonu, daha kısa bir yarı ömre (3-5 gün) sahiptir ve bu durumda kullanılabilir. Son zamanlarda, oldukça hassas troponin tahlillerinin klinik uygulamaya sokulması, AKS teşhisinin duyarlılığını ve özgüllüğünü, özellikle de geleneksel troponin tahlillerinin negatif kalabildiği klinik seyrin başlarında daha da güvenilirdir.

Kardiyak troponinlerdeki yükselmenin, yaralanma mekanizmasından bağımsız olarak miyokard hasarını tanımladığını vurgulamak önemlidir. Diğer patolojilerin de troponin seviyelerinde bir artışa yol açabileceği unutmamalıdır. Bunlar; kronik veya akut böbrek fonksiyon bozukluğu, şiddetli kalp yetmezliği, aritmiler, pulmoner emboli ve miyokardit gibi durumlar olarak ifade edilebilir (37, 38).

2.1.8. Kritik Hastalarda AKS Teşhisi

AKS'nin yüksek mortalite ve morbiditesi göz önüne alındığında doğru ve hızlı tanınması esas olan bir tanısal acildir. Yanlış tanı alan hastaneden taburcu edilen hastaların yaklaşık %5'inde komplikasyonlara neden olmaktadır (39).

AKS tanısının temelini "göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri ve kardiyak enzimlerin kinetiği" üçlüsü oluşturur.

AKS'li hastaların çoğu acil serviste tanımlansa da, bazı hastalar başka endikasyonlar için hastaneye yatırılırken (örneğin cerrahi ünitelerdeki postoperatif hastalar, kritik hastalar) AKS yaşarlar. Bu tür hastalarda AKS tanısı koymak, eşzamanlı hastalık veya sedasyon nedeniyle klinik öykü almanın zorluğu ve iskemiyi düşündüren EKG değişiklikleri üretebilecek (örnek: hiperkalemi) durumların varlığı nedeniyle zor olabilir. Sonuç olarak, aile üyeleriyle görüşme, son EKG'yi önceki izlemelerle karşılaştırma ve iskemiyi gösteren yeni duvar hareketi anormallikleri için yatak başı ekokardiyografi gibi alternatif tanı yöntemlerinin kullanılmasıyla tamamlanabilecek yüksek derecede bir klinik şüphe gereklidir. Bu popülasyondaki hastalarda AKS'yi yönetmek kolay değildir (40).

2.1.9. Ek Tanı Testleri

AKS'li hastalarda radyografi bulguları nadiren anormaldir. Göğüs radyografisi pnömotoraks, pnömoni, aort diseksiyonu ve iskemik ilişkili sol kalp yetmezliğini tanımlayabilir. Benzer şekilde, bilgisayarlı tomografi, klinik olarak şüphelenildiğinde diğer iskemik olmayan göğüs ağrısı nedenlerini dışlamak için faydalı olabilir. Mümkünse, odaklanmış yatak başı ekokardiyografi aort diseksiyonu, kardiyak

tamponad, pulmoner emboli, şiddetli kapak hastalığı ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi göğüs ağrısının diğer kardiyak nedenlerini belirleyebilir. İstirahat ekokardiyografisinde bölgesel duvar hareketi anormallikleri iskeminin bir işareti olabilir ve bu anormalliklerin yokluğu iskemi için yüksek bir negatif prediktif değere, ancak düşük bir pozitif prediktif değere sahiptir (yani, iskemi olmadığında öncelikle iskemiyi dışlamak için yararlıdır).

Birçok göğüs ağrısı protokolü, normal veya normale yakın EKG sonuçları ve negatif kardiyak troponinleri olan hastaları değerlendirmek için ek fonksiyonel veya anatomik testler içerir (25). Her negatif sonuç, göğüs ağrısının nedeni olarak iskemi olasılığını daha da azaltır (41). Koroner arter hastalığının teşhisi için standart test kardiyak kateterizasyondur. İnvaziv bir prosedür gerçekleştirilmeden önce hastanın riskini değerlendirmek için kateterizasyondan önce invaziv olmayan testler rutin olarak yapılır. Seri EKG'lerinde bulgu olmayan ve kardiyak troponin seviyeleri normal olan hastalara, taburculuktan önce veya taburcu olduktan sonraki 72 saat içinde test planlanmışsa ayaktan hasta olarak egzersiz koşu bandı testi, stres miyokard perfüzyon çalışması veya stres ekokardiyografi yapılabilir.

Efor testi; uygulanması nispeten kolaydır, ucuzdur ve yalnızca altı ila sekiz saatlik gözlemden sonra yapılabilir (41). Ancak diğer testlerden daha az duyarlıdır. Bir stres miyokardiyal perfüzyon çalışması (tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi ve pozitron emisyon tomografisi) ve stres ekokardiyografi; iskemiyi istirahat görüntüleri ile stres sonrası görüntüleri karşılaştırarak teşhis eder (42, 43)

Bilgisayarlı tomografi (22), şüphelenilen koroner arter hastalığının değerlendirilmesinde gelişmekte olan bir teknolojidir (44, 45). Bilgisayarlı tomografi anjiyografi koroner arterleri değerlendirir. Koroner arter kalsifikasyonu ve aterosklerozun temsili bir ölçümüdür. Orta riskli hastalarda koruyucu tedavi hakkında karar verirken yardımcı olur. Koroner arter hastalığını dışlamak için yüksek bir negatif prediktif değere (%95'ten fazla) sahiptir. Bilgisayarlı tomografi anjiyografisinin zorlukları arasında hastanın kontrollü kalp atış hızı, kontrast madde uygulama zamanlaması olan özel bilgisayarlı tomografi tarayıcıları ve muayeneleri yorumlamak için özel olarak eğitim almış kardiyak görüntüleme uzmanları yer alır (46, 47).

2.1.10. Ayırıcı Tanı

MI'nın miyokardiyal iskemiye bağlı miyokardiyal nekrozu temsil ettiğini hatırlamak önemlidir. Perikardit, diseksiyon, aort anevrizması ve mitral kapak prolapsusu gibi diğer klinik durumlar; miyokardiyal hasarın iskemik olmayan, kardiyak nedenlerini temsil eder ve bu nedenle AKS tanımına girmez. Ek olarak, kas-iskelet ağrısı, özofagus rahatsızlığı, pulmoner emboli veya anksiyete gibi AKS benzeri semptomlarla kendini gösterebilen birkaç kalp dışı durum vardır. Uygun bir yönetim planı belirlemek için bir hastanın belirti ve semptomlarının etiyolojisinin doğru belirlenmesi esastır.

2.1.11. Risk Sınıflandırması

Acil serviste klinisyenin yaklaşımı, prognozu değerlendirmeden önce tanı olasılığını değerlendirmekle başlar. Öneriler iskemik risk değerlendirmesini vurgulamaktadır ki bu, elbette, AKS tanısı doğrulandıktan sonra mantıklıdır. Çeşitli skorlarla (GRACE, TIMI, HEART gibi) tanı ve risk sınıflandırması yapılmalıdır. TIMI skorunun acil durumlarda kullanımı daha kolaydır (27).

Düşük riskli hastalar veya önemli komorbiditeleri olan hastalar için (Örn: İlerlemiş kanser, ilerlemiş Alzheimer hastalığı veya diğer kardiyak olmayan yaşamı tehdit eden durumlar) başlangıçta konservatif bir strateji önerilir. Bu strateji, ilk tıbbi stabilizasyonu takiben ekokardiyografi ve bir stres testi (Örn: Egzersiz koşu bandı veya adenozin miyokard perfüzyon taraması veya dobutamin ekokardiyografi) ile invazif olmayan değerlendirmenin izlediği ilk tıbbi stabilizasyonu içerir. İnvazif olmayan değerlendirmede yüksek riskli bulguların varlığı (örn. Geniş iskemi alanı, EF <% 40) ile koroner anjiyografi akla getirmelidir.

2.1.12. STEMI'li Hastalarda Reperfüzyon Tedavisi

Temelde koroner revaskülarizasyon/reperfüzyon, antikoagülan, antiagregan ve anti-iskemik tedavilere dayanmaktadır. Uygulamada, tanı konulur veya şüphelenilir sonrasında hasta hastaneye yatırılır ve izlenir (EKG ve troponin ile). Kreatinin, kan

şekeri ve kan sayımı değerlendirilir. Tanı doğrulanır veya çok olası kabul edilir edilmez tedaviye başlanır. Tedavi risk seviyesinin değerlendirmesine göre uyarlanır. Hasta AKS'de kardiyoloji yoğun bakım ünitesine sevk edilmelidir (48, 49).

Başlangıç tedavisi şunları içerir:

- Saturasyon %90'dan az ise nazal oksijen verilmesi (50);
- Ağrı için opioid tipi bir analjezik
- Sağ ventrikül enfarktüsü veya 24 saat içinde fosfodiesteraz inhibitörleri kullanan hastalar dışında intravenöz nitro infüzyonu
- Aspirin (150-500 mg) (tromboksan A2 yolu yoluyla trombosit aktivasyonunu inhibe eder)
- Bir P2Y12 reseptör inhibitörü (klopidogrel, tikagrelor, prasugrel) (ADP yolu yoluyla trombosit aktivasyonunun inhibitörü
- İntravenöz veya subkutan bir antikoagülan
- Yüksek tansiyon veya taşikardi durumunda oral veya intravenöz olarak ilk günden itibaren bir beta bloker (kalp hızını 50-60 / dak hedefleyin)
- Objektif olarak LDL kolesterolü <70 mg/dl olan bir statin.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri genellikle kabulden sonra verilir. Kanama riski yüksek olan tromboz hastalarına (antikoagülan kullananlarda veya antienflamatuar ilaçlar kullananlarda, mide-bağırsak kanaması veya peptik ülser öyküsünde, ikili antitrombosit tedavi ile kombinasyon halinde bir proton pompası inhibitörü önerilir.

Koroner arterlerde akışı sağlamak için acil olarak yapılan reperfüzyon tedavisi STEMI hastalarında enfarktüs boyutunu ve mortaliteyi azaltır. Reperfüzyon, farmakolojik (Örn: Trombolitikler) veya mekanik araçlar (Örn: Birincil Perkutan Koroner Girişim (PKG)) kullanılarak sağlanabilir. Reperfüzyon tedavisine hızlı ulaşmak, STEMI tedavisinin temel taşıdır ve STEMI bakımını sağlayan sağlık hizmetleri sistemleri için önemli bir hedef olarak kabul edilir (27). Bir trombolitik strateji seçilirse, tedaviye hastanın gelişinden sonraki 30 dakika içinde başlanması

önerilir (kapıdan iğneye kadar geçen süre). Mekanik bir reperfüzyon stratejisi seçilirse (birincil PKG, enfarktüsle ilişkili arterdeki balon şişirmenin hastanın gelişinden sonraki 90 dakika içinde (kapıdan balona kadar geçen süre) meydana gelmesi önerilir. Bu önlemlerin her ikisi de, bu hastalarda zamanında reperfüzyonun önemini vurgulayarak, STEMI bakımının kalitesinin temel ölçütleri olarak dahil edilmiştir. Reperfüzyon tedavisinin seçimi, PKG kabiliyetinin mevcudiyetine ve hasta faktörlerine bağlıdır.

Birincil PKG

Primer PKG, trombolitiklerle karşılaştırıldığında koroner kan akışını düzeltmede daha etkilidir. Büyük bir meta-analizi de dahil olmak üzere bir dizi çalışma, her ikisi de mevcut olduğunda, primer PKG'nin mortaliteyi, tekrarlayan MI ve inmeyi azaltmada trombolitiklere göre daha üstün olduğunu ve daha düşük kanama riski ile ilişkili olduğunu, bu da onu tercih edilen reperfüzyon tedavisi haline getirdiğini göstermiştir (51). Çok az hastanın primer PKG için uygun olmadığı kabul edilir (Örn: Arteriyel erişimi zayıf olan hastalar).

Birincil PKG'nin önemli bir sınırlaması, tüm hastanelerde mevcut olmamasıdır. PKG imkanı olmayan hastanelere başvuran hastalar için tedavi seçenekleri, trombolitiklerin uygulanmasını veya bunu yapabilecek bir merkeze transferini içerir. Birincil PKG gerçekleştirme, transferin elde edilebileceği hız ve hasta faktörleri tarafından yönetilen bir seçimdir. Transfer edilen hastaların çoğunun trombolitikler için uygun olduğu göz önüne alındığında, acil yerinde trombolitiklerin yeterince kullanılmadığı görülmektedir. Mevcut kılavuzlar, hasta başvurusundan sonraki 90 dakika içinde PKG yapabilen bir merkeze transferi gerçekleştirilemeyen STEMI'li uygun hastalar için yerinde trombolizin tercih edilmesini önermektedir (52).

Dirençli angina veya hemodinamik ya da elektriksel dengesizliği olan NSTEMI/USAP hastalarında erken invaziv koroner anjiyografi önerilir (öneri gücü class A). Ciddi komorbiditeleri (yani karaciğer veya pulmoner yetmezlik, kanser) veya prosedüre kontrendikasyonları olmayan NSTEMI / USAP olan daha yüksek riskli hastalar için erken invaziv strateji mantıklıdır. (öneri gücü class B) (53). Tıbbi tedaviye

yanıt vermeyen anjinalı hastalar, ventriküler taşikardi veya diğer yaşamı tehdit eden aritmiler, kardiyojenik şok gibi durumlarda da gerekli olabilir.

Trombolitikler

STEMI'de, fibrin spesifik olmayan ajanlar (örn., streptokinaz) veya fibrine özgü ajanlar (örnek: doku plazminojen aktivatörü [t-PA], reteplaz ve tenekteplaz) dahil olmak üzere bir dizi trombolitik ajan uygulanmıştır (53, 54).

Medikal Tedavi

Miyokardiyal oksijen arzını artıran veya miyokardiyal oksijen ihtiyacını azaltan ajanların uygulanması enfarktüs boyutunu sınırlayabilir. Bu durumda özellikle hastalar hipoksemik ise ek oksijen verilmesiyle sağlanır (sınıf IIa tavsiyesi). Nitrogliserin, koroner arterleri genişleterek oksijen arzını arttırır; ön yükü ve art yükü azaltarak miyokardiyal oksijen ihtiyacını azaltır. Dil altı tableti (0,3-0,6 mg 3 defaya kadar), sprey veya intravenöz damla (5-10 mg/dk, gerektiğinde 200 mg/dk'ya kadar titre edilebilir) olarak uygulanabilir. Morfin göğüs rahatsızlığında da rahatlama sağlar; ayrıca ön yükü azaltmaya ve kaygıyı gidermeye yardımcı olur. Beta blokörler, kalp atış hızını, kan basıncını ve kasılmayı azaltarak miyokardiyal oksijen ihtiyacını azaltır. Anginayı hafifletmede açıkça faydalı olmalarına rağmen, akut beta-bloker tedavisi bazı yüksek riskli hastalarda kardiyojenik şoku hızlandırabilir (örn. 70 yaşın üzerinde, sistolik kan basıncı 120 mm Hg'nin altında, kalp hızı 110 bpm'den yüksek veya 60 bpm'den düşükse). Bu durumlarda beta-blokeri kullanırken dikkatli olunması önerilir (52, 55). Beta-blokör tedavisine yönelik diğer göreceli kontrendikasyonlar arasında; 0.24 saniyeden uzun PR aralığı, ikinci veya üçüncü derece kalp bloğu veya reaktif hava yolu hastalığı yer alır. Oral preparatlar kabul edilebilirdir ve hastalar stabil değilse intravenöz uygulamaya geçilebilir. Tedavinin amacı, 90 ila 100 mm Hg sistolik kan basıncı ile kalp atış hızını 60 atım/dakika'ya düşürmektir.

Kalsiyum kanal blokerleri üçüncü basamak ajanlardır ve genellikle kokain kaynaklı ve vazospastik anjinada önerilir; sadece diltiazem ve verapamil (her ikisi de kalp kası üzerinde seçici olarak etki eder) tekrarlayan MI ve ölümü azalttığı

gösterilmiştir (56, 57) Beta-blokörler ve nitratlar sağ ventrikül enfarktüsü olan (sağda ST-segment yükselmesi EKG ile gösterilmiş) hastalarda tehlikeli hipotansiyona yol açabileceklerinden kontrendikedir.

Antiplatelet ajanlar, AKS'li hastalarda medikal tedavinin temel taşını oluşturur. Aspirin trombosit enzimi siklooksijenaz 1'i geri dönüşümsüz olarak bloke eder ve kolajen kaynaklı trombosit aktivasyonunun yanı sıra güçlü bir trombosit aktivatörü olan tromboksan A2'nin sentezini ve salınımını önler. Plasebo ile karşılaştırıldığında, günde 160 mg aspirin, STEMI hastalarında kısa süreli (35 günlük) ölüm riskini %23 azaltır (53). 160 ila 325 mg'lık bir yükleme dozunun hemen ardından bir idame dozu verilmelidir. 75 ila 100 mg yeterli olup; daha yüksek idame dozları, herhangi bir mortalite yararı olmaksızın artan kanama riski ile ilişkilidir (58).

Klopidogrel, trombosit yüzey ADP reseptörü olan P2Y12 reseptörünün geri dönüşü olmayan inhibisyonuna neden olan ve dolayısıyla ADP'nin neden olduğu trombosit agregasyonunu önleyen bir tiyenopiridindir. Aktif metabolitine sitokrom P450'ler tarafından metabolik aktivasyon gerektiren bir ön ilaçtır. AKS'li hastaların tüm alt gruplarında (STEMI, NSTEMI ve USAP) klopidogrelin iskemiği azalttığına dair çok güçlü kanıtlar vardır (59-61). 300 mg'lık bir yükleme dozunun ardından günlük 75 mg'lık bir idame dozu önerilir; Erken PKG için planlanan hastalar için, 600 mg'lık bir yükleme dozu, 300 mg yükleme dozundan daha erken trombosit inhibisyonuna ulaşır. Klopidogrel ile tedavi edilen hastalarda majör kanama riski artar ve bu durum baypas cerrahisi için sevk edilen hastalarda özellikle endişe verici olabilir. Mümkünse, planlı / elektif cerrahiden en az 5 gün önce klopidogrelin kesilmesi önerilir. Baypas ameliyatından sonra, mümkün olduğunda klopidogrel yeniden başlatılmalı ve 1 yıla kadar devam edilmelidir.

Prasugrel, klopidogrel'e benzer bir etki mekanizmasına sahip alternatif bir tienopiridindir. Bununla birlikte, klopidogrel ile karşılaştırıldığında çok daha güçlüdür ve enzimatik aktivasyonu için sitokrom P450'lere daha az bağımlıdır. Sonuç olarak, prasugrel alan hastalar daha hızlı (60 mg'lık bir yükleme dozu) ve yanıtında anlamlı ölçüde daha az bireyler arası değişkenlikle tam trombosit inhibisyonu elde eder (62). Klinik çalışmalar, AKS'li hastalarda klopidogrel ile karşılaştırıldığında prasugrelin

iskemik olayları azaltmada çok daha etkili olduğunu doğrulamıştır (63). Ayrıca, klopidogrel alırken tekrarlayan olaylar (örn., stent trombozu) olan hastalarda (yani klopidogrel direnci olan hastalarda) klopidogrel için bir alternatiftir. Prasugrel'in daha büyük gücü olmasına rağmen, artan kanama riski ile kullanımını kısıtlar. Daha önce inme veya geçici iskemik atak geçirmiş hastalarda, 75 yaş ve üzeri hastalarda veya 60 kg'ın altında olan hastalarda kontrendikedir.

Tikagrelor, tiyenopiridin olmayan ve metabolik aktivasyon gerektirmeyen geri dönüşümlü bir ADP reseptör antagonistidir. 180 mg'lık bir yükleme dozu ve ardından günde iki kez 90 mg'lık bir idame dozu olarak uygulanır. Klopidogrele göre daha güçlüdür ve ayrıca klopidogrel direnci olan hastalar için başka bir alternatiftir (64).

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitör ajanları olan absiksimab, eptifibatid ve tirofiban, trombosit agregasyonunun son ortak yolunu (GP IIb/IIIa reseptörü yoluyla trombositlerin fibrinojen aracılı çapraz bağlanması) bloke eder. Oral ikili antiplatelet tedavinin ortaya çıkmasıyla, bu ajanlar AKS'li hastalarda çok daha az kullanılmaktadır. Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin kullanımına ilişkin mevcut endikasyonlar, ikili antitrombositer tedaviye rağmen dirençli anginası olan USAP/NSTEMI hastalarını, PKG öncesinde ikili antitrombositer tedavi görmemiş hastaları veya PKG sırasında büyük bir pıhtı yükü olan hastaları içerir.

Antikoagülan ilaçlar, AKS'nin tıbbi tedavisinin temel taşlarıdır. Antikoagülasyon seçimi reperfüzyon stratejisine bağlı olabilir, ancak kontrendikasyon olmaksızın tüm hastalara tam sistemik antikoagülasyon uygulanmalıdır. İnvaziv strateji ile tedavi edilen STEMI ve USAP/ NSTEMI hastaları için, fraksiyone olmayan heparin veya bivaluridin tercih edilir (11, 65, 66). Konservatif strateji ile tedavi edilen hastalarda, enoksaparin veya fondaparinuks tercih edilen ajanlardır (67, 68). PKG sonrası hastalarda aksi belirtilmedikçe antikoagülasyon kesilebilir. alternatif endikasyonlardır (Örn: intraaortik balon pompası, mekanik kapak). Ancak, tromboliz ile tedavi edilen hastalarda veya tıbbi olarak tedavi edilen USAP/NSTEMI hastalarında en az 48 saat sürdürülmelidir.

Statinler, hepatositlerde kolesterol üretimi için gerekli bir enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutarilkoenzim A redüktaz enzimini inhibe eder. Sonuç olarak, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörünün yüzey reseptörlerini arttırırlar ve LDL-kolesterolün plazmadan temizlenmesini sağlarlar. LDL-kolesterolün plak oluşumunda oynadığı merkezi rol göz önüne alındığında, statinler tarafından LDL-kolesterolün düşürülmesinin uzun vadede tekrarlayan koroner olaylar ve ölüm riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (69). Kılavuzlar, LDL kolesterol hedefinin 100 mg'dan az olması gerektiğini önermektedir. Daha agresif hedeflerle (LDL 70 mg/dL'den az LDL) faydasının daha fazla olduğunu söyleyen kanıtlar vardır (70). USAP/NSTEMI hastalarında 1 ila 3 gün içinde başlanan yüksek doz 80 mg/gün atorvastatinin birkaç hafta içinde tekrarlayan iskemi ve yeniden hastaneye yatış riskini azalttığı bulunmuştur (71). Bu nedenle, AKS'li tüm hastalarda başvurunun ilk 24 saati içinde, başlangıç kolesterol düzeylerinden bağımsız olarak statinlere başlanmasını önerilir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACE-I), özellikle lisinopril ve kaptoprilin, pulmoner konjesyon veya düşük ejeksiyon fraksiyonu (LVEF < %40; sınıf I) ile başvuran AKS hastalarında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (72). ACE-I'nin mortaliteye yararı ventriküller üzerindeki etkilerine atfedilmiştir (73). ACE-I'i tolere edemeyen hastalarda, alternatif ajanlar olarak anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) (Örn; valsartan) kullanılabilir. ACE-I ve ARBs ajanlarının kombinasyonu bu hastalarda zararlı bulunmuştur (74). Hiperkalemi ve böbrek yetmezliği bu ilaçların sık görülen yan etkileridir. Hastalar, özellikle böbrek yetmezliği durumunda, hiperkalemi gelişimi açısından yakından izlenmelidir.

2.2. Chemerin

Yağ dokusunun sadece triaçilgliseroller için bir depo yeri olmadığı, aynı zamanda adipokin adı verilen 600'den fazla biyolojik olarak aktif maddeyi sentezleyen ve kana salgılayan bir endokrin organ olduğu uzun zamandır bilinmektedir (75, 76). Adipoz doku (hem adipositler hem de diğer hücreler tarafından) tarafından sentezlenen ve kana salgılanan adipokinlerden adipositokinler olarak adlandırılan sitokin aktivitesi gösteren adipokinler insan patolojisinde önemli rol oynar. Son yıllarda, adipositokine olan chemerine daha fazla ilgi gösterilmektedir.

Chemerin ilk olarak 1997 yılında sedef hastalığının patogenezi üzerine yapılan araştırmada, tazarotenin etkisi altında sedef hastalığı olan kişilerin cildinde yoğunlaşan TIG2 geninin bir ürünü olarak tanımlandı (dolayısıyla genin adı: TIG2 - tazaroten - indüklenmiş gen 2) (77). İlk çalışmalar, kemerinin retinoik asit reseptörünün (19) aktivasyonuna yanıt olarak keratinosit proliferasyonunun inhibisyonuna katıldığını, dolayısıyla RARRES2 geninin alternatif adını (retinoik asit reseptörü yanıtlayıcısı 2) (77) gösterdi.

Chemerin, CMKLR1 reseptörünün (ChemR23 veya GPCR - DEZ olarak da adlandırılır) bir G proteini ile birleştirilmiş bir liganddır ve bağışıklık sistemi hücrelerinde, yağ dokusunda, kemiklerde, plasentada, akciğerlerde ve kalpte bulunmaktadır (77). Aktif chemerinin ChemR23 reseptörüne bağlanması, makrofajların ve dendritik hücrelerin iltihaplı dokulara akmasına neden olur (78). Bu, sedef hastalığında chemerinin rolünü açıklayabilir (79, 80).

Chemerin, aktif olmayan bir preprochemerin olarak sentezlenir. 163 amino asitten oluşan, moleküler ağırlığı 18 kDa olan bir proteindir. 20 amino asitten (nispeten az bilinen bir proteaz tarafından katalize edilen bir reaksiyon) oluşan N-terminal polipeptidinin bölünmesinden (hidroliz) sonra, 143 amino asitten (preprokemerinde bulunan 21-163 amino asitlerini içerir) oluşan prokemerin oluşur. Neredeyse biyolojik olarak hiç aktif değildir. Biyolojik olarak aktif chemerin, prokemerinden oluşur. Aktivasyonu, enflamatuar reaksiyonlar, pıhtılaşma ve fibrinoliz ile ilgili kan veya dokuda bulunan proteazlar tarafından C-terminal fragmanının (polipeptit fragmanının ayrılması) sınırlı proteolizini gerektirir (81). Prokemerinden ayrılan polipeptit zincirinin boyutuna bağlı olarak, biyolojik aktivite açısından nispeten en aktif Chem - 157 türevinden (21-157 amino asitleri içeren) inaktif Chem - 152 türevine (amino asitler içeren) kadar önemli ölçüde farklılık gösteren chemerin türevleri oluşur. 21-152) (82).

Çeşitli chemerin türevleri zıt biyolojik özellikler gösterebilir, örneğin Chem - 157 güçlü bir kemotaktik etki uygular ve erken inflamatuar yanıta katılırken Chem - 154 makrofaj aktivasyonunu inhibe ederek anti-inflamatuar özelliklere sahiptir (83).

2.2.1. Chemerin ve İnflamasyon

ChemR23 reseptörü üzerindeki etkisiyle Chemerin, hem akut inflamasyonun ilk aşamalarında hem de yok oluşunda yer alan bağışıklık sisteminin önemli bir unsurudur (84). Chemerinin tanımlanan ilk işlevi, olgunlaşmamış dendritik hücrelerin ve makrofajların kemotaksisini uyarmaktı (78). Chemerin reseptörleri ayrıca NK hücre zarının yüzeyinde bulunur (78, 85). Serum chemerin konsantrasyonunun CRP ve proinflamatuar sitokinler (tümör nekroz faktörü alfa-TNF-α, interlökin 6) gibi inflamatuar belirteçler ile korele olduğu bulunmuştur (86).

İnflamatuar barsak hastalıkları (87), lupus nefriti (renal tübüler hücrelerde chemerin ekspresyonunda artış) (88), romatoid artrit ve sedef hastalığı (taze deri lezyonlarında) dahil olmak üzere birçok inflamatuar hastalıkta yüksek serum chemerin seviyeleri bildirilmiştir. Chemerin ekspresyonu, dendritik hücrelerin ve nötrofillerin varlığı ile ilişkilidir (79). Lupus seyrinde deri lezyonlarındaki kan damarlarının endotelinde chemerin varlığı da gösterilmiştir (89).

Chemerin reseptöründen yoksun farelerde, deneysel olarak indüklenen otoimmün ensefalomiyelitin daha hafif seyir ve beyinde daha az belirgin bir inflamatuar infiltrat gözlendi (90). Benzer şekilde daha hafif bir hava yolu inflamasyonu seyri, tütün dumanına maruz kalan ChemR23 - / - farelerinde gözlendi (91). ChemR23 reseptöründen yoksun farelerde, intrabronşiyal lipopolisakarit (LPS) uygulamasının neden olduğu daha şiddetli bir pnömoni seyri gözlendi. Chemerin ve LPS'nin eşzamanlı uygulanması, daha düşük granülositik infiltrasyon yoğunluğu ve daha düşük sitokin üretimi (TNF, IL - 1β, IL - 6) ile ilişkilendirildi (92). Bununla birlikte, bir kimyasal peritonit çalışmasında, hem chemerinin kendisinin hem de türevi Chem15'in aynı reseptör üzerinde etki ederek proinflamatuar sitokinlerin üretimini azalttığı bulunmuştur (93).

Dokuda bulunan proteazların türü de dahil olmak üzere yerel koşullara bağlı olarak, chemerin molekülü farklı noktalarda bölünerek farklı etkilere sahip türevlerin oluşumuna yol açabilir. Tanımlanan kısa zincirli chemerin türevlerinden bazılarının

gelecekte çeşitli inflamatuar hastalıkları olan kişilerin farmakolojik tedavisinde kullanılabileceği görülmektedir (94).

Eikosapentaenoik asidin bir türevi olan Resolvin E1 (RvE1), T hücre kemotaksisini inhibe ederek ve proinflamatuar sitokinlerin salgılanmasını engelleyerek ve apoptotik nötrofillerin fagositozunu uyararak inflamatuar sürecin söndürülmesinde rol oynayan R23 reseptörü için bir liganddır. R23 reseptörüne bağlanarak, chemerin (95) ile zıt şekilde hareket eder.

Hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar olan chemerin türevlerinin sentetik analogları üzerinde de çalışmalar devam etmektedir. Gelecekte iyileşmesi zor yaraların (chemerin 15) ve alerjik hastalıkların (chemerin 9) tedavisinde kullanılabilecekleri görülmektedir (96-99).

2.2.2. Gastrointestinal Sistem Hastalıklarında Chemerin

Gastrointestinal hastalıklarda chemerinin rolü hakkında nispeten az çalışma vardır. Hastalığın şiddeti ile net bir korelasyon gösterilememesine rağmen, inflamatuar barsak hastalıklarında serum chemerin düzeylerinin yükseldiği bulunmuştur (87).

İlerlemiş kronik pankreatitte yüksek serum chemerin seviyeleri ortaya çıkar (100). Bu organın fibrozunun patogenezinde, yani dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF - β) ve trombosit büyüme faktörü BB (PDBG - BB) ile ilgili sitokinlerin konsantrasyonu (kan serumunda ölçülür) ile ilişkilidir.

Chemerinin makrofajlarda TGF-beta 1 mRNA sentezini arttırdığı bilinmektedir (93).

Kronik hepatit C'nin metabolik komplikasyonlarının sık meydana geldiği uzun zamandır bilinmektedir. Kronik hepatit C'de yüksek serum chemerin seviyeleri bulunur ve en yüksek konsantrasyonlar nispeten düşük inflamasyon seviyelerine sahip hastalarda gözlenir (101). Karaciğer parankiminin fibrozu ve nekrozu ilerledikçe, serumdaki chemerin konsantrasyonu azalır, bu durum inflamatuar hücrelerin

yüzeyindeki reseptörlere bağlanması ve chemerinin fizyolojik olarak sentezlendiği karaciğerin metabolik aktivitesinin bozulması ile açıklanabilir.

Benzer bir fenomen, erken evre hastalığı olan hastalarda da serum chemerin konsantrasyonunda bir artışın bulunduğu ve nekroinflamatuar değişiklikler ilerledikçe kademeli olarak azaldığı, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının seyrinde gözlenir (102).

1.1.1. Obezite ve metabolik sendromda Chemerin

Yağ dokusunda chemerin biyosentezini düzenleyen faktörler hakkında nispeten az şey bilinmektedir. İnsan yağ dokusu eksplantlarında insülinin stimüle ettiği, metforminin inhibe ettiği ve androjenlerin (testosteron) ve östrojenlerin (17 beta-estradiol) chemerin biyosentezini etkilemediği gösterilmiştir (103). İnsülinin chemerin sentezi üzerindeki uyarıcı etkisi sıçan adipositlerinde de bulunmuştur (104). Bununla birlikte, diğer çalışmalar, insülinin insan adipositlerinden chemerin salınımını uyardığını, ancak bu adipositokinin hücre içi konsantrasyonunu etkilemediğini göstermektedir (105). Kemerini kodlayan genin ifadesi, sıçanların yağ dokusunda diyet tarafından düzenlenir. Aç bırakılan sıçanlarda, yağ dokusunda chemerin mRNA ekspresyonunda önemli bir azalma bulundu. Açlık sonrası beslenen chemerin mRNA kontrol değerlerine geri döndü. Yağ dokusundaki chemerin geninin ekspresyonundaki değişiklikler, vücut ağırlığı, yağ dokusu kütlesi ve serum chemerin konsantrasyonundaki değişikliklerle koreledir (104). Öte yandan, açlık / beslenme nedeniyle serum chemerin konsantrasyonundaki değişiklikler, insülin konsantrasyonundaki değişikliklerle koreledir (104). Bu, insülinin yağ dokusunda kemerin biyosentezini düzenleyebileceğinin bir başka kanıtıdır. Bu çalışmaların sonuçları ayrıca vücudun beslenme durumunun yağ dokusundaki gen ekspresyon seviyesini ve kanda dolaşan chemerin konsantrasyonunu etkileyebileceğini düşündürmektedir. Karaciğerde chemerin kodlayan genin ekspresyonu üzerinde açlığın/beslenmenin hiçbir etkisi bulunamamıştır (104). Adiposit hipertrofisi ve kronik inflamasyon, obez insanların karakteristiği olan durumlar da chemerin kodlayan genin ekspresyonunu indükler (106). Hücre kültüründe, interlökin - 1beta, chemerin mRNA seviyesini ve chemerin'in kültür ortamına salgılanmasını arttırır (95). TNF - α ayrıca

hücre kültüründe ve adipositlerin birincil kültüründe chemerin kodlayan genin ekspresyonunu uyarır (107). Özetlemek gerekirse, chemerini kodlayan genin ekspresyonunun ve dolayısıyla kandaki chemerin konsantrasyonunun beslenme durumu, insülin konsantrasyonu ve bazı sitokinler (IL - 1β, TNF - α) tarafından düzenlendiğini belirtmek için deneysel gerekçeler vardır.

Obez insanların kan serumunda chemerin konsantrasyonu yükselir (108). Hem vücut kitle indeksi (BMI) hem de bel-kalça oranı ve yağ dokusunun ağırlığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (109). Serum glukozu, insülin, triaçilgliserol, kolesterol ve sistolik kan basıncı ile de korelasyon gösterilmiştir (110-112).

Hem obezite cerrahisi geçiren hastalarda hem de diyet ve egzersizle birlikte kilo kaybı serum chemerin düzeylerinde azalmaya neden olur (113, 114).

Chemerin, adipoz doku kütlesinin büyümesi için bir ön koşul olan adipositlere pre-adiposit farklılaşması sürecinde esastır (108, 115). Yağ dokusunun büyümesine katılımı ayrıca endotel hücrelerinin proliferasyonunu indükleyerek ve kılcal damarların oluşumunu etkileyerek anjiyogenezin uyarılmasına da bağlıdır (116). Endotel hücrelerinin yüzeyindeki chemerin reseptörünün ekspresyonu, proinflamatuar sitokinlerin etkisi altında artar (116).

Beyaz yağ dokusunun nispeten yüksek bir chemerin konsantrasyonu ve Chem23R reseptörünün önemli bir ifadesi ile karakterize olduğu bilinmektedir (108, 117). Beyaz yağ dokusunda katepsinler, triptaz, kimaz veya anjiyotensin dönüştürücü enzim gibi proteolitik enzimlerin varlığı, bunun hem chemerin aktivasyonunun hem de aktif formlarının inaktivasyonunun yeri olabileceğini gösterir (118, 119). Egzersizin etkisi altında vücut ağırlığının azaltılması, chemerin konsantrasyonunda eşzamanlı bir azalmaya ve metabolik sendrom belirteçlerinde bir iyileşmeye neden olur (120).

Chemerinin glikoz konsantrasyonunun düzenlenmesi üzerindeki etkisinin mekanizması şu ana kadar kesin olarak yorumlanmamıştır. Chemerin reseptöründen (CMKLR1) yoksun farelerin, kontrol grubuna kıyasla yüksek yağlı bir diyetin etkisi

altında daha düşük kilo alımı ve bozulmuş glukoz toleransına istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük bir eğilim ile karakterize olduğu bulunmuştur (121). Bozulmuş glukoz toleransı, esas olarak chemerin veya reseptöründen yoksun farelerde yetersiz insülin sekresyonuna (GSIS) bağlı gibi görünmektedir (26, 121). Sistemik chemerin veya reseptör eksikliği olan farelerde açlık hiperglisemisi bulunmamıştır (26, 121).

Son yıllarda, obeziteyi indükleyen düşük dereceli kronik jeneralize inflamasyon hakkında giderek daha fazla yazı yazılmıştır. Yağ dokusu büyüdükçe hücresel ve moleküler düzeyde değişir. Yağ dokusundaki makrofaj ve NK hücrelerinin sayısı artar (122). Obez bireylerde serumdaki TNF - α veya IL - 6 gibi inflamatuar belirteçlerin konsantrasyonu artar (123). Bu sitokinlerin kaynağı muhtemelen yağ dokusudur (124).

2.2.3. İskemik hastalıkta Chemerin

Obezite ve metabolik sendromun (MetS) iskemik kalp hastalığının gelişimine yatkın olduğu göz önüne alındığında, chemerinin kardiyovasküler hastalıkta da rol oynayabileceği görülüyor.

Miyokard ile viseral perikard arasındaki epikardiyal yağ, koroner arter hastalığında artan chemerin konsantrasyonundan sorumlu olabilir. Epikardiyal yağ, perikardiyal yağın aksine, koroner arterlerin dalları tarafından kanla beslenir. Otopsi verileri, artan epikardiyal yağ dokusu hacminin, yaş, vücut kitle indeksi ve bel çevresinden bağımsız olarak koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (125). Birkaç yıldır epikardiyal yağ dokusu tarafından salgılanan adipositokinlerin koroner arter hastalığının gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğine inanılmaktadır (126).

Ateroskleroz, bir çok açıdan chemerin ile ilişkisi olan bir durumdur (127). Bunun nedeni makrofajlar üzerindeki reseptörlerdir ve enflamatuar kaskadda chemerin aktivitesidir (128, 129). Chemerinin hasarlı dokularda makrofaj aktivitesinin gücünü arttırdığı ve hasarlı bölgeye doğru immün hücre göçüne yardımcı olduğu

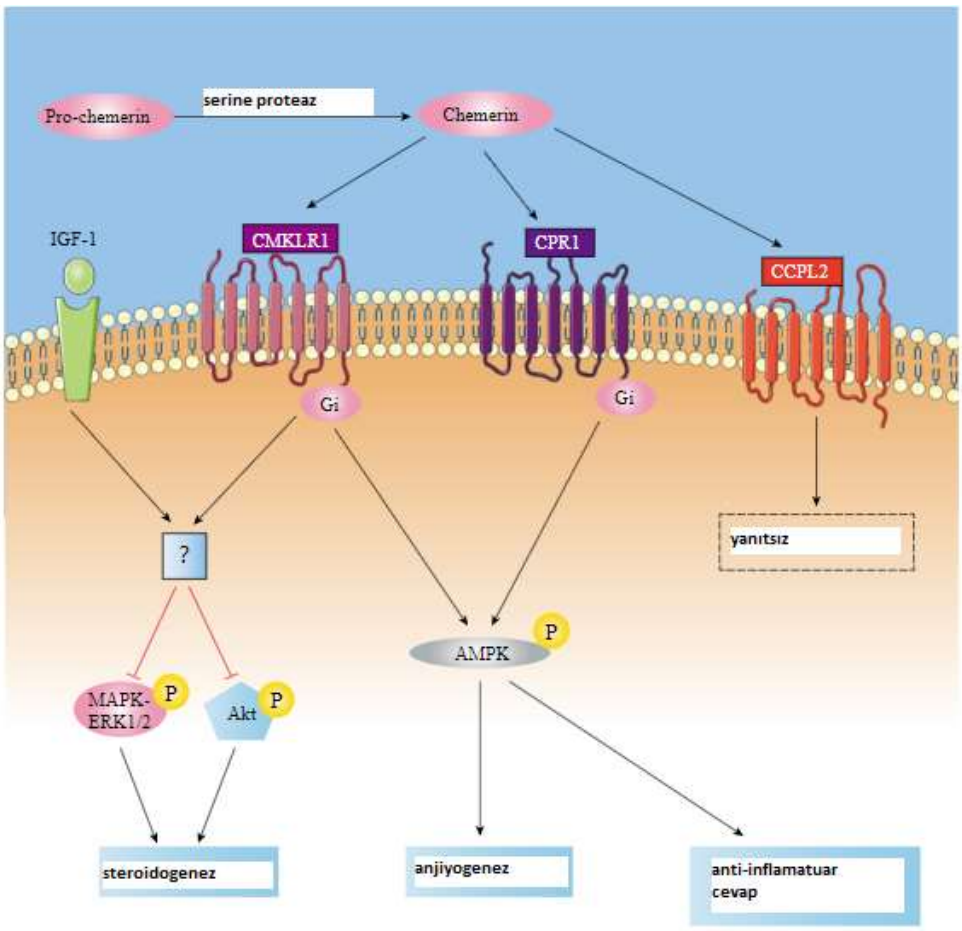
düşünülmektedir. Düz kas hücrelerinde ChemR23'lerin varlığı başlangıçta anormal kasılmalarla lezyonların iyileşmesine yardımcı oluyor olduğu ve daha sonra hücrelerde yağlı çizgilerin oluşmasıyla hastalığın ilerlemesine neden olduğu hipoteini doğurmaktadır (130). Bu hipotez chemerinin kısmen nitrik oksit düzensizliğini indüklediğini desteklemektedir, ancak vasküler patolojilerle ilişkisi in vivo koşullarda kanıtlanması gerekir ve bu sinyal karmaşasını çözümlemek için insan vücudunda replikasyona ihtiyaç vardır (131). Chemerinin lipid metabolizmasında oynadığı roller, bu bozuklukların ilerlemesinde önemli bir etkiye neden olur (108).

Son zamanlarda chemerinin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkilerine odaklanılmıştır. KAH'a yüksek yatkınlığa neden olan metabolik sendromun bileşenleri ile yakın ilişki içinde olması ve inflamatuar sürece katkıda bulunması, yukarıda bahsedilen fizyopatolojik mekanizmalar yoluyla, chemerinin KAH için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Mevcut çalışmalarda chemerin seviyeleri ile koroner ateroskleroz arasındaki ilişki hakkında sınırlı ve çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.

Chemerin, proinflamatuar etkileri olan bir adipositokin olarak tanımlanmış ve kesitsel çalışmalarda arteriyel sertlik ve koroner arter plakları ile pozitif korelasyonlar bulunmuştur (132). Bir çalışmada, aterosklerotik lezyonların gelişiminde chemerinin katkılarını değerlendirdiler ve periadventis yağ dokularında, köpük hücrelerinde, aterosklerotik lezyon bölgelerindeki vasküler düz kas hücrelerinde yüksek seviyelerde chemerin tespit ettiler ve bu hücrelerden salınan chemerin düzeyi ve aterosklerotik lezyonların şiddeti arasında önemli bir korelasyon bulunmuştur (133). Ek olarak, chemerin molekülünün, plak kararsızlığında anahtar rol oynayan matris metalloproteinazlara ait endopeptidazları MMP-2 ve MMP-9'u aktive ettiği gösterilmiş, E-selektin ve ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonlarını arttırdığı tespit edilmiştir (116, 134).

Hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir. Chemerin ve trigliseritler, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve kan basıncı seviyeleri arasında pozitif korelasyonlar ve HDL kolesterol ile negatif korelasyonlar birçok çalışmada gösterilmiştir (135, 136). Doğrudan sinyal yolu ile lipolizin düzenlenmesinde chemerinin oynadığı rolü gösteren çalışmalar da

vardır (106). Farelerle yapılan in vivo çalışmalarda, chemerinin lipolitik etkisini CMKLR1 reseptörleri aracılığıyla uyguladığı, TG düzeylerini değiştirmediği ve yoğun ekspresyondan sonra kolesterol düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (137) (Şekil 2). Chemerin ile obezite, inflamasyon ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiler daha önce yapılan çalışmalarda saptanmış olsa da kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisini ortaya koyabilmek için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.



Şekil 2. Chemerin etki mekanizması

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü ve Etik Yönü

Araştırmamız; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisinde yapılmış klinik bir çalışmadır. Bu çalışma ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne göğüs ağrısı şikâyeti ile başvuran hastalar üzerinde gönüllülük esasına göre yapılmıştır. Araştırmaya katılacak hastalara araştırmaya başlamadan önce araştırmanın yapılma amacı, yöntemi ve araştırma için ayırmaları istenen zaman konusunda bilgiler verildi. Araştırmaya katılmanın herhangi bir risk taşımadığı, katılımın tamamen gönüllülük esasına dayandığı, istediği zaman araştırmadan ayrılabileceği hastalara açıklandı. Sözel ve yazılı olarak izinleri alındı. "Özerklik", bireysel bilgilerin başkalarına açıklanmayacağı konusunda açıklama yapılarak "Gizlilik ve Gizliliğin Korunması" ilkesine uyulmasına özen gösterildi. Elde edilen bilgilerin ve cevaplayanın kimliğinin gizli tutulacağı belirtilerek "Kimliksizlik ve Güvenlik" ilkesi ile araştırmaya katılan her bireye eşit davranıldı. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Etik Kurul Toplantı Sayısı:2 Karar No:2, Tarih:27.02.2020). Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü. Çalışmamız "İyi Klinik Uygulama" standartlarına uygun olarak yürütülmüştür.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer

Araştırma, Erzurum ilinde bulunan Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'ndeki Acil Tıp Kliniği'nde yürütüldü.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olan hastalar,
- Araştırmaya katılmaya gönüllü olan hastalar,
- Göğüs ağrısı şikayetiyle kliniğe başvuran

- Herhangi bir sağlık problemi bulunmayan kişiler (Kontrol grubu)

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Araştırmaya katılmaya gönüllü olmayan hastalar,
- 18 yaşından küçük olan hastalar,
- Gebe hastalar,
- Mental retarde veya kooperasyon sağlanamayan hastalar,
- İşitme engeli olan hastalar,

Çalışmanın amacı, uygulanması ve sonuçlarının yararları hakkında tüm katılımcılara bilgi verilmiştir ve kabul eden tüm katılımcılar aydınlatılmış onam formu imzalayarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırmaya hastalardan alınan anamnez, yapılan fizik muayene, tetkik ve görüntüleme sonucunda akut koroner hastalığı tanısı konan hastalardan dışlama kriterleri uygulandıktan sonra kalan 60 hasta, göğüs ağrısı şikayetiyle acil tıp polikliniğine başvuran akut koroner sendromu dışındaki tanı konmuş dışlama kriterleri uygulandıktan sonra kalan 61 hasta ve aynı demografik özelliklerine sahip dışlama kriterleri uygulandıktan sonra kalan kontrol grubu 69 kişi alınmıştır. Çalışma üç grup olarak tasarlanmıştır. 60 AKS tanısı almış, 61 göğüs ağrılı grup, 69 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 190 kişi üzerinde yürütülmüştür.

3.4. Numunelerin Toplanması

Hasta ve kontrol gruplarından alınan 5 mL kan örnekleri vakumlu jelli biyokimya kan tüplerine alındı ve santrifüj cihazında 3500 rpm'de 10 dk. santrifüj edildikten sonra tüpün üst kısmındaki serum fazı 1,5 mL'lik ependorf tüplerine alikotlanarak aktarıldı. Tüm serum örnekleri çalışma gününe kadar -80 0C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

3.5. Biyokimyasal Analizler

Biyokimyasal analizler öncesi tüm serum örnekleri -80 ºC derin dondurucudan çıkartılarak bir gün önceden +4 ºC buzdolabı ortamına erimesi için konuldu. Analiz yapılacağı gün tüm örnekler oda sıcaklığına getirildikten sonra analiz işlemleri gerçekleştirildi. Numunelerin hepsi aynı gün, aynı şartlar altında analiz işlemine tabi tutuldu. Spektrofotometrik ölçümler Biotek Epoch (38) mikrolaka okuyucu ile yapıldı.

3.6. Serum Chemerin Analizi

Serum numunelerinde chemerin konsantrasyon analizi ticari olarak sağlanan Human Chemerin ELISA Kit (Cat No: E1435Hu, BT lab) kiti kullanılarak ölçüldü.

Deney protokolü kit içeriğindeki ölçüm prosedürü kitapçığında yer alan yönerge ve açıklamalara göre yine kit içeriğinde temin edilen reaktif solüsyonlar kullanılarak aşağıda belirtildiği şekilde yapıldı.

1) Serum Örneklerinin Hazırlanması:

+4 ºC buzdolabından çıkarılan serum örneklerinin içindeki pıhtı/tortuların çökmesi için oda sıcaklığında 15 dakika bekletildi ve 2500 rpm'de 20 dak santrifüj edilerek süpernatanlatları ependorf tüplerine alındı.

2) Standart Hazırlama:

Tüm reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına bekletildi. 3200 ng/L chemerin standart stok çözeltisinden standart seyreltme solüsyonu kullanılarak seri dülüsyonla aşağıdaki standartlar hazırlandı.

Standart No.5 (1600 ng/L) : Chemerin Orijinal Standart
Standart No.4 (800 ng/L) : 120 µL Standart No.5 + 120 µL Standart Seyreltici
Standart No.3 (400 ng/L) : 120 µL Standart No.4 + 120 µL Standart Seyreltici
Standart No.2 (200 ng/L) : 120 µL Standart No.3 + 120 µL Standart Seyreltici

Standart No.1 (100 ng/L) : 120 µL Standart No.2 + 120 µL Standart Seyreltici

3) Yıkama Tamponun Hazırlanması

20 ml konsantre yıkama solüsyonu 25 kez distile su ile seyreltilerek 500 ml yıkama solüsyonu hazırlandı.

4) Örneklerin ve Standartların Analiz Edilmesi

Adım 1: Tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve serum örnekleri kit yönergesine uygun bir şekilde hazırlandı. Tüm reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi ve tüm deneysel işlemler oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

Adım 2: 96 kuyucuklu plaka şablonuna standart ve örneklerin konulacağı yerler kaydedildi.

Adım 3: Standart kuyucuklara 50 µL standart eklendi. Numune kuyucuklarına 40 µL blotserum örnekleri ve üzerine 10 µL anti Chemerin-antikoru eklendi.

Adım 3: Kör kontrol kuyucuğu hariç, her kuyucuğa 50 µL Streptavidin-HRP reaktifi eklenerek karıştırıldı.

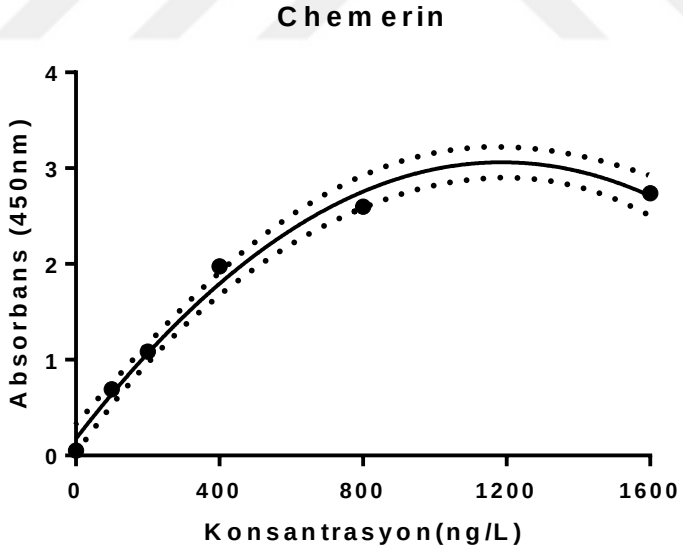
Adım 4: Plakanın üzeri sızdırmaz bir jelatin ile kapatılarak 37 ºC'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı.

Adım 5: Üzerindeki jelatin çıkarılarak sonra plaka, yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Plaka havlu kâğıt üzerine konularak kurutuldu.

Adım 6: Her bir kuyucuğa Kromojen Solüsyon A ve Kromojen Solüsyonu B'den 50 µL eklenerek, 37 ºC'de 10 dakika karanlıkta inkübasyona bırakıldı.

Adım 7: Her kuyucuğa 50 µL Stop Solüsyonu eklendi ve 450 nm'de spektrofotometrik mikroplaka okuyucu kullanarak her kuyucuğun absorbans değeri ölçüldü.

Adım 8: Ölçümler sonucunda, oluşturulan chemerine ait standart grafik yardımıyla tüm numunelerin absorbans değerlerinden chemerin konsantrasyonları Graphpad Prism (Versiyon 6.01) yazılı kullanılarak hesaplandı. Hesaplama için standartlara ait konsantrasyon ve absorbans verileri ile örneklere ait absobans verileri girilerek, non-linear regresyon analizi, interpolasyon analizi "Second order polynomial (quadratic)" seçilerek örneklerde yer alan chemerin miktarları hesaplandı. Şekil X'de chemerin standartlarına, konsantrasyona karşılık elde edilen absorbansa ait grafik gösterilmektedir. İnterpolasyon analizine grafiğe ait elde edilen korelasyon değeri, R2: 0.9868'dir. Bu değer 1'e nekadar yakın ise konsantrasyon artışı ile absorbans değeri artışı arasında kuvvetli bir korelasyon olduğunu ve dolayısıyla kitin doğru çalıştığını göstermektedir.



Şekil 3. Chemerin standardına ait eğri grafiği.

3.7. Verilerin Analizi

Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılım durumu örneklem büyüklüğü <50 olduğu için Shapiro Wilk-W testi ile yapıldı. İki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren veriler için Independent Samples t testi, göstermediği durumda ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. İkiden fazla bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonrası post-hoc testler için Kruskal Wallis 1-way ANOVA (k samples) testi kullanılarak yapıldı. İki sürekli değişkenin korelasyon analizinde normal dağılım gösteren veriler için Pearson, göstermeyen veriler için ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sürekli değişkenin tanıda kullanılıp kullanılamayacağını ve cut-of değerini belirlemek belirlemek için ROC analizi testi uygulandı. Tüm veriler için istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 4. Grupların dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (N)
Grup 1	60	31.6
Grup 2	61	32.1
Grup 3	69	36.3
Toplam	190	100.0

***** Grup 1: göğüs ağrısı olup, AKS tanısı alan hastalar; Grup 2: göğüs ağrısı olup, AKS tanısı almayan hastalar; Grup3: kontrol grubu

Tablo 4'de görüldüğü gibi hasta sayıları birinci grupta 60, 2. grupta 61 kişi 3. Grupta ise 69 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen gruplarda erkek hastaların çoğunlukta olduğunu gördük. Çalışmamıza dahil edilen hastaların toplamda 134 ü erkek, 56sı kadındı. Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde, grup 1 için %71 (n=43), grup 2 için %65.6 (n=40), grup 3 için %73.9 (n=51) erkek cinsiyet çoğunluğu olduğunu tespit ettik (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplara göre cinsiyetlerin dağılımı

Grup 1				Grup 2				Grup 3			
Erkek		Kadın		Erkek		Kadın		Erkek		Kadın	
Sayı (n)	Yüzde (N)	Sayı (n)	Yüzde (N)	Sayı (n)	Yüzde (N)	Sayı (n)	Yüzde (N)	Sayı (n)	Yüzde (N)	Sayı (n)	Yüzde (N)
43	71.7%	17	28.3%	40	65.6%	21	34.4%	51	73.9%	18	26.1%

Tablo 6. Grupların yaş ortalamaları

Grup 1		Grup 2		Grup 3	
Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma
63	2	57	2	45	2

Gruplarda ortalama yaşların sırasıyla 63, 57 ve 45 olduğu bulduk (Tablo 6). Çalışmaya dahil edilen başvurular arasında en genç hasta 19 yaşında iken, en yaşlı hasta 88 yaşında idi.

4.2. Grupların Boy Kilo ve Vücut Kitle Endeksi Özellikleri

Tablo 7. Boy kilo ve vücut kitle indeksine (VKİ) göre hastalar

	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma
Boy	1.69	.01	1.7	0.01	1.74	.01
Kilo	78	1	81	1	80	1
Vücut kitle indeksi (VKİ)	27.209	.413	27.923	.469	25.935	.454

Çalışmamızda hastaların fiziksel özelliklerini (boy kilo gibi) de değerlendirdik (Tablo 7). Hastaların boylarının her üç grup için de 1.7 m civarında kilolarının da ortalama 80 kg civarında olduğunu tespit ettik. Bu bilgiler ışığında her üç grup için de vücut kitle indekslerini hesapladık. Grup 1 için 27.209 ± 0.413, grup 2 için 27.923 ± 0.469 ve grup 3 için 25.935 ± 0. 454 idi.

Vücut kitle indeksi ile serum chemerin düzeyim korelasyon göstermemekteydi.

4.3. Vital Bulgularına Göre Grupların Karşılaştırılması

Tablo 8. Hastaların vital bulguları

	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma
Ateş	36.4	.0	36.4	.1	36.4	.0
Nabız	84	2	77	2	87	1
Sistolik tansiyon	125	3	133	3	129	1
Diyastolik tansiyon	78	2	80	2	83	1
Saturasyon	95	0	95	0	96	0

Hastalar vital bulgularıyla beraber bir bütün olarak değerlendirildiğinde, klinik olarak anlamlı sayılabilecek bir farklılıkla karşılaşmadık (Tablo 8).

Nitekim gruplar ayrı ayrı olarak korelasyon açısından incelendiğinde chemerin düzeyleri ile vital bulguların korelasyon göstermediğini gördük.

4.4. Farklı Skorlama Sistemlerine Göre Gruplar

Tablo 9. TIMI ve HEART Skorlaması

	Grup 1			Grup 2			Grup 3		
	Min. puan	Maks. puan	Ortanca	Min. puan	Maks. puan	Ortanca	Min. puan	Maks. puan	Ortanca
TIMI	2	7	6	0	7	5	0	5	0
HEART	3	10	9	0	9	8	1	6	3

Tablo 9'da görüldüğü üzere TIMI ve HEART skorlarlamalarına verilen puanlar AKS şüphesi olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulundu. Grup 1 (AKS kabul edilen grup) için verilen puanların diğer her iki gruptan da yüksek olduğu görüldü. Grup 2 hastalardan hem TIMI hem de HEART puanlamasına göre minimum 0 (sıfır) puan alan hastaların olduğu bulundu.

4.5. Gruplara Göre Troponin I ve Chemerin Değerleri

Tablo 10. Gruplara göre troponin I değeri

	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma
Troponin I	5093.7	1118.6	6.7	.6	3.5	.3

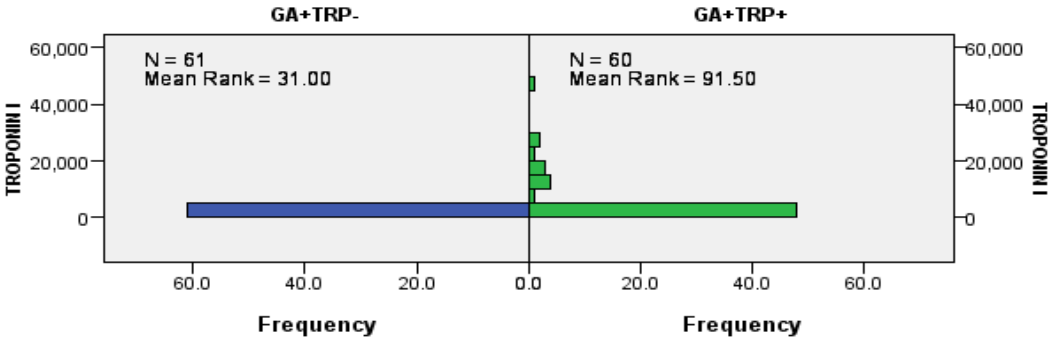
Troponin değerleri karşılaştırıldığında kliniksel olarak, beklendiği gibi AKS tanısı alan hastalarda (grup 1) troponin değeri yüksek olarak bulundu.

Tablo 11. Gruplara göre chemerin değerleri

	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma
Chemerin	228.887	16.175	180.973	10.903	181.240	8.313

Chemerin hormonunun ölçümlerine bakıldığında ortalama değerler arasında niceliksel olarak sıralama grup 1 > grup 3 > grup 2 şeklinde idi.

Veri setimizin normal dağılım gösterip göstermediğini araştırdık. Yaş hariç normal dağılım göstermediğini bulduk.

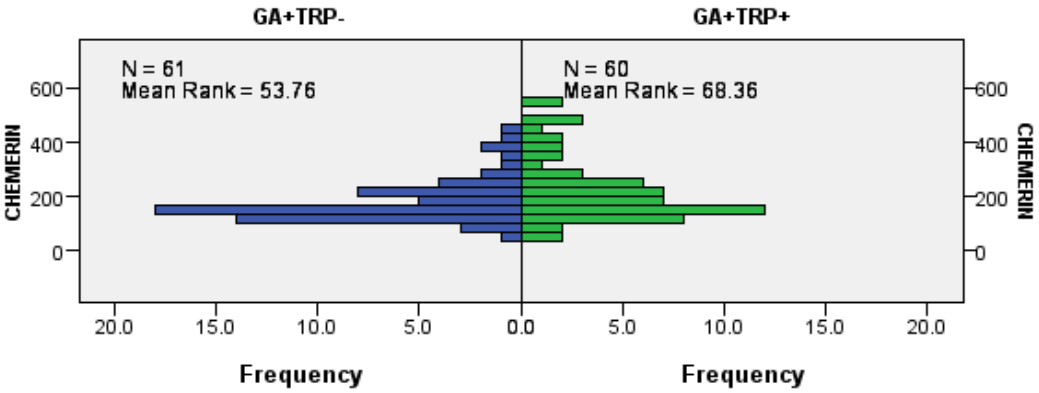


Grafik 1. Grup 1 ve grup 2 için troponin I dağılımını gösteren grafik

Tablo 12'de görüldüğü üzere troponin I değerleri grup 1 ve grup 2 arasında karşılaştırdık ve gruplar arasında beklendiği şekilde anlamlı farklılık gösterdiğini bulduk ($p<0.05$).

Tablo 12. Grup 1 ve grup 2 için troponin I değerlerinin istatiksel olarak karşılaştırılması

Total N	121
Mann-Whitney U	3,660.000
Wilcoxon W	5,490.000
Test Statistic	3,660.000
Standard Error	192.717
Standardized Test Statistic	9.496
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.000



Grafik 2. Grup 1 ve grup 2 için chemerin dağılımını gösteren grafik

Çalışmamızın da esas konusu olan AKS'de chemerin tanı koydurucu biyoparametre olabilir mi sorusuna Tablo 13'da yanıt bulmaya çalıştık. Tablo 10'da da görüldüğü üzere troponin yüksekliği olan ve AKS tanısı olan kişilerde chemerini de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk ($p<0.05$).

Tablo 13. Grup 1 ve grup 2 için chemerin değerlerinin istatiksel olarak karşılaştırılması

Total N	121
Mann-Whitney U	2,271.500
Wilcoxon W	4,101.500
Test Statistic	2,271.500
Standard Error	192.898
Standardized Test Statistic	2.289
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.022

5. TARTIŞMA

Çalışmamızla aynı türden bir çalışma literatürde pek bulunmasa da benzer çalışmaları farklılıklar ve benzerlikler açısından bir araya derledik.

Qingwei ji ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (138) Plazma chemerin ve adiponektin seviyeleri, stabil angina pektorisli (SAP) 60 hastada, UAP'lı 60 hastada, AMI'li 60 hastada ve 40 kontrol hastasında enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) ile ölçülmüştür. Sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), ultrasonografi cihazı kullanılarak hesaplanmıştır. AKS hastalarında plazma kemerin seviyeleri kontrol ve SAP gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur, plazma adiponektin seviyeleri ise AKS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir. SAP hastalarında chemerin, adiponektin ve BMI veya Gensini koroner skoru arasında anlamlı ilişkiler bulunmasına rağmen, ACS'li hastalarda ne chemerin ne de adiponektin, BMI ve Gensini koroner skoru ile korele değil olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak, Chemerinin tıpkı çalışmamızdaki gibi, akut koroner sendromun yeni bir biyobelirteci olabileceği söylenilmiş, ancak stabil angina pektorisin bir biyobelirteci olamayacağı ifade edilmiştir.

Yixin Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2019 şubat ayında yayımlanan bir çalışmada (139), Chemerinin, nörolojik bozuklukları tersine çevirdiği ve neonatal hipoksik-iskemik ensefalopatide ChemR23/CAMKK2/AMPK yolu aracılığıyla nöronal apoptozu iyileştirdiği sonucuna varılmıştır. Çalışmada Adipokinlerin HIE'de giderek daha fazla tanınan nöroprotektif rolleri göz önüne alındığında, deneysel bir HIE modelinde adipokinlerin yeni bir üyesi olan Chemerin'in potansiyel anti-apoptotik rollerini araştırılmıştır. Bu çalışma, 10 günlük sıçan yavrularına sağ ana karotis arter ligasyonu ve ardından 2,5 saatlik hipoksi uygulanmıştır. Hipoksiden 1 saat sonra, yavrulara insan rekombinant chemerin (rh-chemerin) intranazal olarak verilmiştir. Burada, proapoptotik belirteçlerin azalmış ekspresyonunun kanıtladığı gibi, rh-chemerinin nöronal apoptozu ve dejenerasyonu önlediğini gösterilmiştir. Ayrıca, rh-Chemerin, yenidoğan sıçanlarda HIE'den 24 saat ve 4 hafta sonra hipoksi-iskeminin neden olduğu nörolojik ve morfolojik bozuklukları

tersine çevirmiştir. Ek olarak, chemerin aracılı nöronal hayatta kalma, chemerin reseptörü 23'ün (chemR23), fosforile edilmiş kalmodulin bağımlı protein kinaz kinaz 2'nin (CAMKK2) ve ayrıca fosforile edilmiş adenosin monofosfatla aktifleştirilmiş protein kinazın (AMPK) yükselmesi ile korele olduğu tespit edilmiştir. ChemR23, CAMKK2 ve AMPK'nin spesifik inhibisyonu, HIE'den 24 saat sonra rh-chemerinin anti-apoptotik etkilerini ortadan kaldırmış ve rh-chemerinin, chemR23/CAMKK2/AMPK sinyal yolunu aktive ederek nöronal apoptozu kısmen iyileştirdiğini göstermiştir. Nöronal apoptoz, HIE sonrası patolojik değişikliklerin ve nörolojik bozulmanın iyi bilinen bir katkıda bulunan faktörüdür. Bu sonuçlar rh-chemerin tarafından nöroproteksiyon mekanizmalarını ortaya çıkarmış ve chemR23 aktivasyonunun HIE'de nöronal apoptozdan korunmak için kullanılabileceğini göstermiştir.

Çin Popülasyonunda Serum Chemerin Düzeylerinin Akut İskemik İnme ve Karotis Arter Aterosklerozu ile İlişkisi isimli çalışmada (140), Dandan Zhao ve ekibi Çin popülasyonunda 70 ateroskleroz hastası ve 70 aterosklerotik durumu olmayan denek arasındaki serum chemerin düzeylerini ve serebrovasküler parametreleri karşılaştırmıştır. Serum chemerin seviyelerini ölçmek için enzime bağlı immünosorbent tahlili (ELISA) kullanılan çalışmada, karotis arter plaklarının durumu renkli Doppler ultrason ile tespit edilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS yazılımı kullanılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre, aterosklerotik hadiselerde serum chemerin düzeylerinin tıpkı çalışmamızda olduğu gibi yüksek olarak tespit edilmiştir ($p<0.01$).

Ou Zhang ve arkadaşları dilate kardiyomyopati (DKMP) ve chemerin arasındaki ilişkiyi incelemiştir (141). Çalışmaya tipik kalp yetmezliği semptomları olan 109 DKMP hastası ve 60 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir ve enzim bağlantılı immünosorbent tahlili kullanılarak chemerin, IL-6 ve TNF-a'nın plazma konsantrasyonları ölçülmüştür. Sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), bir GE ViVid E7 ultrasonografi makinesi kullanılarak ölçülmüştür. Kontrol grubuna kıyasla DKMP hastalarında plazma chemerin, IL-6 ve TNF-α konsantrasyonları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu da çalışmamıza ek olarak AKSde olduğu gibi DKMPde de chemerinin bir biyobelirteç olabileceğini akla getirmiştir.

El-Mesallamy ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, Tip 2 diyabetli hastalarda ve iskemik kalp hastalığı olan Tip 2 diyabetli hastalarda omentin-1 ve chemerin ile interlökin-6, insülin direnci ve antropometrik ve metabolik değişkenler arasındaki ilişkiyi analiz etmekyi amaçlamıştır (142). Yetmiş beş Tip 2 diyabetli birey ve 15 sağlıklı kontrol bu çalışmaya dahil edilmiş, ve insülin seviyeleri, interlökin-6, omentin-1 ve chemerin ELISA ile ölçülmüştür. Tip 2 diyabetli hastalarda (19.7 ± 1 ng/ml) ve Tip 2 diyabetli ve iskemik kalp hastalığı olanlarda ise (18,5 ± 1,6 ng/ml) ölçülen serum omentin-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düştüğü bulunmuştur (27,4 ± 2,6 ng/ml) ($p < 0.01$). Ayrıca, Tip 2 diyabetli hastalarda (347 ± 14 ng/ml) ve iskemik kalp hastalığı olan Tip 2 diyabetli hastalarda (341 ± 16.5 ng/ml) olarak ölçülen serum chemerin düzeylerinin de sağlıklı kontrol deneklerine göre anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (281 ± 13 ng/ml) ($p < 0.01$). Ayrıca ilginç bir şekilde, omentin-1 ve chemerin düzeylerinin, bazı seçilmiş antropometrik, biyokimyasal ve klinik değişkenlerle bireysel olarak korele olmasının yanı sıra, birbirleriyle önemli ölçüde negatif korele olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, hem omentin-1 hem de chemerin, obezitede ve Tip 2 diyabet gibi ilişkili bozukluklarında çok önemli bir rol oynayabileceği ifade edilmiştir. Çalışmamızda ise nitekim AKS hastalarında kıyaslama yapılan chemerin ve troponinin korelasyon gösterdiği görülmüştür.

Kadoglou ve ark., akut miyokard enfarktüsü (28) olan hastalarda ve ayrıca AMI'den 6 ay sonra ileriye dönük olarak omentin-1 ve chemerin serum seviyelerini analiz etmiştir. AMI'li 78 hasta (63 erkek ve 15 kadın) çalışmaya alınmıştır. Aşikar kardiyovasküler hastalığı olmayan otuz iki yaş ve cinsiyet uyumlu birey sağlıklı control grubunu oluşturmuştur. Omentin-1, chemerin, interlökin-18 (IL-18), yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP), glisemik ve lipid profilleri, kan basıncı, BMI ve ejeksiyon fraksiyonunun serum seviyeleri test edilmiştir. AMI hastalarında hastaneye yatışta ve 6 ay sonra kan örnekleri alınmıştır. Başlangıçta, AMI grubu, sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek beyaz kan hücresi sayısı (WBC), hsCRP, IL-18 ve chemerin konsantrasyonlarına sahipken, önemli ölçüde daha düşük ejeksiyon fraksiyonu, omentin-1 ve yüksek yoğunluklu lipoprotein serum seviyeleri ölçülmüştür ($P < 0.05$). 6 aylık takipten sonra, WBC, hsCRP ve IL-18 konsantrasyonları önemli

ölçüde azalırken, omentin-1 seviyeleri AMI içinde önemli ölçüde artmıştır (18.73 ± 3.66 ng/ml'den 28.62 ± 5.61 ng/ml'ye, p<0.01) grup. Buna karşılık, serum chemerin seviyesinin önemli ölçüde değişmediği görülmüştür (263.37 ± 73.32 ng/ml'ye karşı 195.90 ± 84.32 ng/ml, p= 0.190). Bu da çalışmamızdan farklı olarak serum chemerin seviyesinin AKS takibinde anlanlı olmayacağını düşündürmüştür.

Qixin Wu ve arkadaşları, "Viseral perikardiyal kese ile çevrili lokal bir viseral yağ deposu olan epikardiyal yağ, seyrinin çoğunda koroner arterleri çevreler ve lokal inflamatuar sitokin üretimi ile koroner ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilir" düşüncesinden yola çıkarak gerçekleştirdikleri çalışmada (143), koroner arter hastalığı olan hastalarda adiponektin, chemerin ve vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) epikardiyal yağ hacmi ile korelasyonu araştırılmıştır. Ağustos 2017-Eylül 2018 tarihleri arasında Chongzuo Halk Hastanesinde tedavi gören toplam 50 KAH hastası gözlem grubu olarak, aynı dönemde hastanede fizik muayenesi yapılan 50 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alınmıştır. İki grupta adiponektin, chemerin ve VEGF ekspresyon seviyelerini saptamak için RT-qPCR, epikardiyal yağ hacmini saptamak için 64 dilimli çift kaynaklı bir BT ve adiponektin, chemerin, VEGF ve epikardiyal yağ hacmini analiz etmek için Pearson korelasyonuna başvulmuştur. KAH hastalarında vasküler remodelng için risk faktörlerini analiz etmek için lojistik regresyon analizi yapılmış ve vasküler yeniden şekillenmede çok faktörlü önemi olan indekslerin değerini analiz etmek için bir alıcı işletim karakteristik eğrisi analizi kullanılmıştır. Gözlem grubu, kontrol grubuna göre açıkça daha büyük epikardiyal yağ hacmi (p<0.001), kontrol grubuna göre daha düşük adiponektin değeri (p<0.001) ve kontrol grubuna göre daha yüksek chemerin ve VEGF değeri (p<0.001) göstemiştir. Gözlem grubunda epikardiyal yağ hacminin artmasıyla adiponektin ekspresyonu azalırken (p<0.001), epikardiyal yağ hacminin artmasıyla chemerin ve VEGF ekspresyonu artmıştır (p<0.001). 50 hastanın 27'sinde yeniden şekillenme meydana gelmiştir. Epikardiyal yağ hacmi, adiponektin, chemerin ve VEGF, vasküler yeniden şekillenme ve adiponektin ekspresyonu için bağımsız risk faktörleri olduğu bulunmuştur. ,

Yu Jin Hah ve ekibi, koroner arter hastalığı olan Koreli hastaların serum chemerin düzeylerinin spesifik kardiyometabolik parametrelerle korele olup

olmadığını araştırmıştır (110). Çalışmaya %50'yi aşan koroner arter darlığı olan 131 hasta (tek damarı olanlar (n=68) ve sol ana koroner arter hastalığı dahil çok sayıda damarı olanlar (n=63)) dahil edilmiştir. Serum chemerin seviyeleri ve kardiyometabolik parametreleri ölçülmüş ve iki hasta grubunun serum chemerin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Nitekim serum chemerin seviyeleri, tıpkı çalışmamızda troponin I ile olduğu gibi, koroner arter stenozunun derecesi ve açlık glikozu, trigliserit, toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve yüksek duyarlı C-reaktif protein seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Sol ana hastalık da dahil olmak üzere birden fazla stenotik damarı olan grup, tek stenotik damarı olan gruba göre daha yüksek chemerin seviyelerine sahip olduğu görülmüştür (t=-2.129, p=0.035).

Nisan 2018'de yayımlanan bir çalışmada, Kammerer ve ark., ileri karotis darlığı olan hastalarda serum kemerin düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemiş (144), 178 hasta ve 163 kontrol arasında kıyaslama yapmıştır. Kontrollere kıyasla hastalarda chemerin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Chemerin, hastalarda C-reaktif protein (CRP, $p < 0.001$), lökosit kan sayımı ($p < 0.001$) ve dolaşımdaki TNF-α ($p = 0.004$) gibi inflamasyonla ilişkili parametrelerle korelasyon göstermiştir. Chemerin seviyeleri asemptomatik (n = 93) ve önceki 6 ay içinde iskemik olay yaşayan semptomatik hastalar (n = 85) arasında farklılık göstermemiştir. Bununla birlikte, yüksek dereceli karotis darlığı durumunda (≥ %90), semptomatik hastalarda (n = 44) chemerin seviyeleri asemptomatik hastalara (n = 41, $p = 0.014$) göre daha yüksek tespit edilmiştir. Koroner arter hastalığı olmayan (n = 128) hastalara (KAH, $p = 0.002$) kıyasla (n = 50) hastalarda Chemerin artmıştır. Çalışmamızda olduu gibi yüksek düzeyde chemerin hastalarda KAH riskini artırır ($p = 0.0013$) sonucuna varılmıştır.

Muhtiyar Baig ve arkadaşları (145), AMI ile koroner bakım ünitesine başvuran bireylerde serum omentin-1, chemerin ve leptinin akut miyokard enfarktüsü ile ilişkisini ve risk faktörlerini belirlemeyi amaçlamıştır. Mevcut vaka kontrol çalışması, 2016-2018 yıllarında Suudi Arabistan Krallığı (KSA), Cidde, Kral Abdülaziz Üniversite Hastanesinde yapılmıştır. Başvuran toplam 122 AMI hastası ve 30 ila 65 yaşları arasında 52 BMI ve yaş uyumlu sağlıklı birey dahil edilmiştir. AMI'li

bireylerde sağlıklı bireylere göre serum omentin-1 anlamlı düzeyde düşerken, chemerin ve hsCRP düzeyleri anlamlı düzeyde yükselmiş ve serum leptin düzeyinde kayda değer bir değişiklik saptanmamıştır. Serum omentin-1, chemerin ve leptin, hastalarda ve kontrol deneklerinde ağırlık, BMI, bel çevresi ile anlamlı şekilde korele olduğu bulunmuştur. İkili lojistik regresyon analizi, MI oluşumunun açlık plazma glukozu (FPG), TC, TG, LDL-C, hsCRP ve chemerin ile pozitif ve HDL-C ve omentin ile negatif bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. Chemerin ve omentin-1 ayrıca çoklu lojistik regresyon analizinde MI ile bağlantılı bulunmuştur. Sonuç olarak, serum omentin düzeylerinin önemli ölçüde düştüğü, chemerin ve hsCRP düzeylerinin ise hastalarda belirgin şekilde yükseldiği ifade edilmiş, serum leptin seviyelerinde herhangi bir değişiklik bulunmadığı söylenilmiştir. Serum chemerin ve omentin-1 seviyelerinin KAH risk spektrumunu değerlendirmek için kullanılabileceği belirtilmiştir.

Michael Lehrke ve arkadaşları tarafından, 2009 da yayımlanan bir çalışma yapılmış ve chemerin ve inflamasyon belirteçleri, chemerin ve metabolik sendromun bileşenleri ve chemerin ve koroner aterosklerotik plak yükü ve morfolojisi arasındaki ilişkiler incelenmeye çalışılmıştır (86). Koroner arter stenozunu dışlamak için çift kaynaklı çok kesitli BT anjiyografi yapılan stabil tipik veya atipik göğüs ağrısı olan 303 hastada serum chemerin seviyeleri belirlenmiştir. Aterosklerotik plaklar kalsifiye, karışık veya kalsifiye olmayan olarak sınıflandırılmıştır. Chemerin düzeyleri yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein ($r=0.44$, $P<0.0001$), interlökin-6 ($r=0.18$, $P=0.002$), tümör nekroz faktör-alfa ($r=0.24$, $P<0.0001$), resistin ($r=0.28$, $P<0.0001$) ve leptin ($r=0.36$, $P<0.0001$) konsantrasyonları. Ayrıca, chemerin, vücut kitle indeksi ($r=0.23$, $P=0.0002$), trigliseritler ($r=0.29$, $P<0.0001$), HDL-kolesterol ($r=-0.18$, $P=0.003$) dahil olmak üzere metabolik sendromun bileşenleri ile ilişkilendirilmiştir. İki değişkenli analizde, chemerin seviyeleri koroner plak yükü ($r=0.16$, $P=0.006$) ve kalsifiye olmayan plak sayısı ($r=0.14$, $P=0.02$) ile zayıf bir şekilde korelasyon göstermiştir. Sonuç olarak Chemerinin, inflamasyon belirteçleri ve metabolik sendromun bileşenleri ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu, Bununla birlikte, chemerin koroner aterosklerozu öngörmediği ifade edilmiştir.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın güçlenmesi açısından ele aldığımız hasta sayılarının daha da artırılabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca sadece troponinle değil, çeşitli biyomarkerler ile daha kapsamlı olarak chemerinin ilerleyen dönemde çalışılabileceğeni öngörmekteyiz.

6. SONUÇ

Çalışmamız çeşitli amaçlar için kullanılan bir hormone olan chemerinin tıpkı troponin gibi bir biyobelirteç olup olamayacağını belirlemek açısından yapılmış olup, vardığımız sonuç neticesinde gerek klinik gerek istatistiksel olarak farklı gruplarda tıpkı troponin I gibi chemerinin de farklılık gösterdiği bulunmuştur. Bu da bize chemerinin de AKS tanısı açısından chemerinin de alternatif bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmüştür.

KAYNAKÇA

1. Mattern A, Zellmann T, Beck-Sickinger AG. Processing, signaling, and physiological function of chemerin. IUBMB life. 2014;66(1):19-26.
2. Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster M. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. Hormone molecular biology and clinical investigation. 2015;21(1):57-74.
3. Lehr S, Hartwig S, Sell H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. PROTEOMICS–Clinical Applications. 2012;6(1-2):91-101.
4. Roh S-g, Song S-H, Choi K-C, Katoh K, Wittamer V, Parmentier M, et al. Chemerin—a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. Biochemical and biophysical research communications. 2007;362(4):1013-8.
5. Roman AA, Parlee SD, Sinal CJ. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes. Endocrine. 2012;42(2):243-51.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR. ESC/ACCF/AHA/WHF Expert Consensus Document. Circulation. 2012;126(16):2020-35.
7. Nilsson S, Scheike M, Engblom D, Karlsson L-G, Mölstad S, Akerlind I, et al. Chest pain and ischaemic heart disease in primary care. British Journal of General Practice. 2003;53(490):378-82.
8. Levine G, Bates E, Blankenship J, Bailey S, Bittl J, Cercek B. American college of cardiology foundation; American heart association task force on practice guidelines; society for cardiovascular angiography and interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines and the society for cardiovascular angiography and interventions. J Am Coll Cardiol. 2011;58(24):e44-122.
9. Libby P, Aikawa M. Mechanisms of plaque stabilization with statins. The American journal of cardiology. 2003;91(4):4-8.
10. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable

angina/non–ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(7):e1-e157.

11. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina: a meta-analysis. Jama. 1996;276(10):811-5.
12. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. European heart journal. 2014;35(42):2950-9.
13. Krumholz HM, Wang Y, Chen J, Drye EE, Spertus JA, Ross JS, et al. Reduction in acute myocardial infarction mortality in the United States: risk-standardized mortality rates from 1995-2006. Jama. 2009;302(7):767-73.
14. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, Tiefenbrunn AJ, Kinkaid B, Shoultz DA, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. Journal of the American College of Cardiology. 2000;36(7):2056-63.
15. Thom T. American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee: heart disease and stroke statistical-2006 update: a report from the American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. Circulation. 2006;113:e85-e151.
16. Gupta A, Wang Y, Spertus JA, Geda M, Lorenze N, Nkonde-Price C, et al. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. Journal of the American College of Cardiology. 2014;64(4):337-45.

17. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. Circulation. 2001;103(7):934-40.
18. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002;105(9):1135-43.
19. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. Circulation. 2003;108(14):1664-72.
20. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2012;1(1):60-74.
21. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circulation research. 2014;114(12):1852-66.
22. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(19):1748-58.
23. Guidelines ECfP, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, et al. Third universal definition of myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60(16):1581-98.
24. Panju AA, Hemmelgarn BR, Guyatt GH, Simel DL. Is this patient having a myocardial infarction? Jama. 1998;280(14):1256-63.
25. Amsterdam E, Wenger N, Brindis R, Casey D, Ganiats T, Holmes D, et al. American college of cardiology; American heart association task force on practice guidelines; society for cardiovascular angiography and interventions; society of thoracic surgeons; American association for clinical chemistry. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with Non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;64(24):e139-e228.
26. Takahashi M, Okimura Y, Iguchi G, Nishizawa H, Yamamoto M, Suda K, et al. Chemerin regulates β-cell function in mice. Scientific reports. 2011;1(1):1-10.

27. 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.
28. Dokainish H, Pillai M, Murphy SA, DiBattiste PM, Schweiger MJ, Lotfi A, et al. Prognostic implications of elevated troponin in patients with suspected acute coronary syndrome but no critical epicardial coronary disease: a TACTICS-TIMI-18 substudy. Journal of the American College of Cardiology. 2005;45(1):19-24.
29. Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, et al. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. American Journal of Cardiology. 2003;91(2):224-7.
30. Wagner GS, Macfarlane P, Wellens H, Josephson M, Gorgels A, Mirvis DM, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part VI: acute ischemia/infarction a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. Journal of the American College of Cardiology. 2009;53(11):1003-11.
31. Kinch JW, Ryan TJ. Right ventricular infarction. New England Journal of Medicine. 1994;330(17):1211-7.
32. O'gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey Jr DE, Chung MK, De Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;127(4):529-55.
33. Jain S, Ting HT, Bell M, Bjerke CM, Lennon RJ, Gersh BJ, et al. Utility of left bundle branch block as a diagnostic criterion for acute myocardial infarction. The American journal of cardiology. 2011;107(8):1111-6.
34. de Lemos JA. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review. Jama. 2013;309(21):2262-9.

35. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. New England Journal of Medicine. 2009;361(9):868-77.
36. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. New England Journal of Medicine. 2009;361(9):858-67.
37. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, De Fer TM, Diamond GA, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60(23):2427-63.
38. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. Heart. 2006;92(7):987-93.
39. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. New England Journal of Medicine. 2000;342(16):1163-70.
40. Lim W, Qushmaq I, Devereaux P, Heels-Ansdell D, Lauzier F, Ismaila AS, et al. Elevated cardiac troponin measurements in critically ill patients. Archives of internal medicine. 2006;166(22):2446-54.
41. Balady G. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee... and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Circulation. 2007;115:2675-82.
42. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise

echocardiography: a meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology. 2007;49(2):227-37.

43. De Lorenzo A, Hachamovitch R, Kang X, Gransar H, Sciammarella MG, Hayes SW, et al. Prognostic value of myocardial perfusion SPECT versus exercise electrocardiography in patients with ST-segment depression on resting electrocardiography. Journal of nuclear cardiology. 2005;12(6):655-61.
44. Thomas DM, Divakaran S, Villines TC, Nasir K, Shah NR, Slim AM, et al. Management of coronary artery calcium and coronary CTA findings. Current cardiovascular imaging reports. 2015;8(6):1-14.
45. Cheezum MK, Hulten EA, Fischer C, Smith RM, Slim AM, Villines TC. Prognostic value of coronary CT angiography. Cardiology clinics. 2012;30(1):77-91.
46. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF, et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Journal of the American College of Cardiology. 2013;61(8):880-92.
47. Nasir K, Michos ED, Rumberger JA, Braunstein JB, Post WS, Budoff MJ, et al. Coronary artery calcification and family history of premature coronary heart disease: sibling history is more strongly associated than parental history. Circulation. 2004;110(15):2150-6.
48. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. Linee guida ESC 2015 per il trattamento delle sindromi coronariche acute nei pazienti senza sopraslivellamento persistente del tratto ST alla presentazione: Task Force per il Trattamento delle Sindromi Coronariche Acute nei Pazienti senza Sopraslivellamento Persistente del Tratto ST alla Presentazione della, Società Europea di Cardiologia (ESC). Giornale italiano di cardiologia. 2016;17(10):831-72.
49. 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). European heart journal. 2018;39(2):119-77.

50. Farquhar H, Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Ranchord A, Simmonds M, et al. Systematic review of studies of the effect of hyperoxia on coronary blood flow. American heart journal. 2009;158(3):371-7.
51. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. The Lancet. 2003;361(9351):13-20.
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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). Journal of the American college of cardiology. 2004;44(3):E1-E211.
53. Baigent C, Collins R, Appleby P, Parish S, Sleight P, Peto R. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. Bmj. 1998;316(7141):1337.
54. Investigators GA. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. New England Journal of Medicine. 1993;329(22):1615-22.
55. Chen Z, Pan H, Chen Y, Peto R, Collins R, Jiang L, et al. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005;366(9497):1622-32.
56. Gibson RS, Boden WE, Theroux P, Strauss HD, Pratt CM, Gheorghiade M, et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. New England Journal of Medicine. 1986;315(7):423-9.

57. Davit I. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II—DAVIT II). Am J Cardiol. 1990;66:779-85.
58. Mehta SR, Tanguay J-F, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. The Lancet. 2010;376(9748):1233-43.
59. Chen Z. COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005;366:1607-21.
60. Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G, Dellborg M, Leiva-Pons JL, Keltai M, et al. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 Trial. Circulation. 2005;112(25):3846-54.
61. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation. 2003;108(14):1682-7.
62. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann F-J, Michelson AD, et al. Prasugrel compared with high loading-and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. Circulation. 2007;116(25):2923-32.
63. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. New England Journal of Medicine. 2007;357(20):2001-15.

64. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. New England Journal of Medicine. 2009;361(11):1045-57.
65. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. New England Journal of Medicine. 2006;355(21):2203-16.
66. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. The Lancet. 2011;377(9784):2193-204.
67. Investigators FOtASiAIS. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. New England Journal of Medicine. 2006;354(14):1464-76.
68. Investigators ST. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. Jama. 2004;292(1):45-54.
69. Baigent C. Cholesterol Treatment Trialists'(CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366:1267-78.
70. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. New England journal of medicine. 2004;350(15):1495-504.
71. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. Jama. 2001;285(13):1711-8.
72. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline) A Report of the American College of Cardiology

Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Journal of the American College of Cardiology. 2011;57(19):1920-59.

73. Group I-C. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet. 1995;345(8951):669-85.
74. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau J-L, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. New England Journal of Medicine. 2003;349(20):1893-906.
75. Karcz WK, Thomusch O. Principles of metabolic surgery: Springer; 2012.
76. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. Metabolism. 2015;64(1):131-45.
77. Nagpal S, Patel S, Jacobe H, DiSepio D, Ghosn C, Malhotra M, et al. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. Journal of Investigative Dermatology. 1997;109(1):91-5.
78. Wittamer V, Franssen J-D, Vulcano M, Mirjolet J-F, Le Poul E, Migeotte I, et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. The Journal of experimental medicine. 2003;198(7):977-85.
79. Albanesi C, Scarponi C, Pallotta S, Daniele R, Bosisio D, Madonna S, et al. Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. Journal of Experimental Medicine. 2009;206(1):249-58.
80. Nickoloff BJ. Skin innate immune system in psoriasis: friend or foe? The Journal of clinical investigation. 1999;104(9):1161-4.
81. Du X-Y, Zabel BA, Myles T, Allen SJ, Handel TM, Lee PP, et al. Regulation of chemerin bioactivity by plasma carboxypeptidase N, carboxypeptidase B

(activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor), and platelets. Journal of Biological Chemistry. 2009;284(2):751-8.

82. Zabel BA, Allen SJ, Kulig P, Allen JA, Cichy J, Handel TM, et al. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. Journal of Biological Chemistry. 2005;280(41):34661-6.
83. Du X-Y, Leung LL. Proteolytic regulatory mechanism of chemerin bioactivity. Acta Biochim Biophys Sin. 2009;41(12):973-9.
84. Mariani F, Roncucci L. Chemerin/chemR23 axis in inflammation onset and resolution. Inflammation Research. 2015;64(2):85-95.
85. Parolini S, Santoro A, Marcenaro E, Luini W, Massardi L, Facchetti F, et al. The role of chemerin in the colocalization of NK and dendritic cell subsets into inflamed tissues. Blood. 2007;109(9):3625-32.
86. Lehrke M, Becker A, Greif M, Stark R, Laubender RP, von Ziegler F, et al. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. European journal of endocrinology. 2009;161(2):339.
87. Weigert J, Obermeier F, Neumeier M, Wanninger J, Filarsky M, Bauer S, et al. Circulating levels of chemerin and adiponectin are higher in ulcerative colitis and chemerin is elevated in Crohn's disease. Inflammatory bowel diseases. 2010;16(4):630-7.
88. De Palma G, Castellano G, Del Prete A, Sozzani S, Fiore N, Loverre A, et al. The possible role of ChemR23/Chemerin axis in the recruitment of dendritic cells in lupus nephritis. Kidney international. 2011;79(11):1228-35.
89. Vermi W, Riboldi E, Wittamer V, Gentili F, Luini W, Marrelli S, et al. Role of ChemR23 in directing the migration of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to lymphoid organs and inflamed skin. The Journal of experimental medicine. 2005;201(4):509-15.
90. Graham KL, Zabel BA, Loghavi S, Zuniga LA, Ho PP, Sobel RA, et al. Chemokine-like receptor-1 expression by central nervous system-infiltrating leukocytes and involvement in a model of autoimmune demyelinating disease. The Journal of Immunology. 2009;183(10):6717-23.

91. Demoor T, Bracke KR, Dupont LL, Plantinga M, Bondue B, Roy M-O, et al. The role of ChemR23 in the induction and resolution of cigarette smoke-induced inflammation. The Journal of immunology. 2011;186(9):5457-67.
92. Luangsay S, Wittamer V, Bondue B, De Henau O, Rouger L, Brait M, et al. Mouse ChemR23 is expressed in dendritic cell subsets and macrophages, and mediates an anti-inflammatory activity of chemerin in a lung disease model. The Journal of immunology. 2009;183(10):6489-99.
93. Cash JL, Hart R, Russ A, Dixon JP, Colledge WH, Doran J, et al. Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. Journal of Experimental Medicine. 2008;205(4):767-75.
94. Yoshimura T, Oppenheim JJ. Chemerin reveals its chimeric nature. The Journal of experimental medicine. 2008;205(10):2187.
95. Kralisch S, Weise S, Sommer G, Lipfert J, Lossner U, Bluher M, et al. Interleukin-1ß induces the novel adipokine chemerin in adipocytes in vitro. Regulatory peptides. 2009;154(1-3):102-6.
96. Cash JL, Bass MD, Campbell J, Barnes M, Kubes P, Martin P. Resolution mediator chemerin15 reprograms the wound microenvironment to promote repair and reduce scarring. Current Biology. 2014;24(12):1406-14.
97. Cash JL, Bena S, Headland SE, McArthur S, Brancaleone V, Perretti M. Chemerin15 inhibits neutrophil-mediated vascular inflammation and myocardial ischemia-reperfusion injury through ChemR23. EMBO reports. 2013;14(11):999-1007.
98. Zhao L, Yang W, Yang X, Lin Y, Lv J, Dou X, et al. Chemerin suppresses murine allergic asthma by inhibiting CCL 2 production and subsequent airway recruitment of inflammatory dendritic cells. Allergy. 2014;69(6):763-74.
99. Doyle JR, Krishnaji ST, Zhu G, Xu Z-Z, Heller D, Ji R-R, et al. Development of a membrane-anchored chemerin receptor agonist as a novel modulator of allergic airway inflammation and neuropathic pain. Journal of Biological Chemistry. 2014;289(19):13385-96.
100. Adrych K, Stojek M, Smoczynski M, Sledzinski T, Sylwia S-W, Swierczynski J. Increased serum chemerin concentration in patients with chronic pancreatitis. Digestive and Liver Disease. 2012;44(5):393-7.

101. Kukla M, Zwirska-Korczala K, Gabriel A, Waluga M, Warakomska I, Szczygiel B, et al. Chemerin, vaspin and insulin resistance in chronic hepatitis C. Journal of viral hepatitis. 2010;17(9):661-7.
102. Kukla M, Zwirska-Korczala K, Hartleb M, Waluga M, Chwist A, Kajor M, et al. Serum chemerin and vaspin in non-alcoholic fatty liver disease. Scandinavian journal of gastroenterology. 2010;45(2):235-42.
103. Sell H, Laurencikiene J, Taube A, Eckardt K, Cramer A, Horrighs A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. Diabetes. 2009;58(12):2731-40.
104. Stelmanska E, Sledzinski T, Turyn J, Presler M, Korczynska J, Swierczynski J. Chemerin gene expression is regulated by food restriction and food restriction–refeeding in rat adipose tissue but not in liver. Regulatory peptides. 2013;181:22-9.
105. Bauer S, Bala M, Kopp A, Eisinger K, Schmid A, Schneider S, et al. Adipocyte chemerin release is induced by insulin without being translated to higher levels in vivo. European journal of clinical investigation. 2012;42(11):1213-20.
106. Bauer S, Wanninger J, Schmidhofer S, Weigert J, Neumeier M, Dorn C, et al. Sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP2) activation after excess triglyceride storage induces chemerin in hypertrophic adipocytes. Endocrinology. 2011;152(1):26-35.
107. Parlee SD, Ernst MC, Muruganandan S, Sinal CJ, Goralski KB. Serum chemerin levels vary with time of day and are modified by obesity and tumor necrosis factor-α. Endocrinology. 2010;151(6):2590-602.
108. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. Journal of Biological Chemistry. 2007;282(38):28175-88.
109. Shin HY, Lee DC, Chu SH, Jeon JY, Lee MK, Im JA, et al. Chemerin levels are positively correlated with abdominal visceral fat accumulation. Clinical endocrinology. 2012;77(1):47-50.
110. Hah Y-J, Kim N-K, Kim M-K, Kim H-S, Hur S-H, Yoon H-J, et al. Relationship between chemerin levels and cardiometabolic parameters and degree of coronary

stenosis in Korean patients with coronary artery disease. Diabetes & metabolism journal. 2011;35(3):248-54.

111. Dong B, Ji W, Zhang Y. Elevated serum chemerin levels are associated with the presence of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. Internal medicine. 2011;50(10):1093-7.
112. Bozaoglu K, Segal D, Shields KA, Cummings N, Curran JE, Comuzzie AG, et al. Chemerin is associated with metabolic syndrome phenotypes in a Mexican-American population. The journal of clinical endocrinology & metabolism. 2009;94(8):3085-8.
113. Sell H, Divoux A, Poitou C, Basdevant A, Bouillot J-L, Bedossa P, et al. Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010;95(6):2892-6.
114. Ress C, Tschoner A, Engl J, Klaus A, Tilg H, Ebenbichler C, et al. Effect of bariatric surgery on circulating chemerin levels. European journal of clinical investigation. 2010;40(3):277-80.
115. Muruganandan S, Parlee SD, Rourke JL, Ernst MC, Goralski KB, Sinal CJ. Chemerin, a novel peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ) target gene that promotes mesenchymal stem cell adipogenesis. Journal of Biological Chemistry. 2011;286(27):23982-95.
116. Kaur J, Adya R, Tan BK, Chen J, Randeva HS. Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: chemerin-induced endothelial angiogenesis. Biochemical and biophysical research communications. 2010;391(4):1762-8.
117. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. Endocrinology. 2007;148(10):4687-94.
118. Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, Sjöström L, Carlsson Br, Carlsson LM. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1998;83(11):3925-9.

119. Taleb S, Lacasa D, Bastard JP, Poitou C, Cancello R, Pelloux V, et al. Cathepsin S, a novel biomarker of adiposity: relevance to atherogenesis. The FASEB journal. 2005;19(11):1540-2.
120. Saremi A, Shavandi N, Parastesh M, Daneshmand H. Twelve-week aerobic training decreases chemerin level and improves cardiometabolic risk factors in overweight and obese men. Asian journal of sports medicine. 2010;1(3):151.
121. Ernst MC, Haidl ID, Zúñiga LA, Dranse HJ, Rourke JL, Zabel BA, et al. Disruption of the chemokine-like receptor-1 (CMKLR1) gene is associated with reduced adiposity and glucose intolerance. Endocrinology. 2012;153(2):672-82.
122. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. The Journal of clinical investigation. 2003;112(12):1796-808.
123. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. 2001;280(5):E745-E51.
124. Trayhurn P, Wood I. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. Biochemical society transactions. 2005;33(5):1078-81.
125. Silaghi A, Piercecchi-Marti MD, Grino M, Leonetti G, Alessi MC, Clement K, et al. Epicardial adipose tissue extent: relationship with age, body fat distribution, and coronaropathy. Obesity. 2008;16(11):2424-30.
126. Toczyłowski K, Gruca M, Baranowski M. Tkanka tłuszczowa nasierdziowa. Znaczenie fizjologiczne oraz rola w patofizjologii chorób serca. Postepy Hig Med Dosw (online). 2013;67:584-93.
127. Dessein PH, Tsang L, Woodiwiss AJ, Norton GR, Solomon A. Circulating concentrations of the novel adipokine chemerin are associated with cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 2014;41(9):1746-54.
128. Zabel BA, Silverio AM, Butcher EC. Chemokine-like receptor 1 expression and chemerin-directed chemotaxis distinguish plasmacytoid from myeloid dendritic cells in human blood. The Journal of Immunology. 2005;174(1):244-51.

129. Samson M, Edinger AL, Stordeur P, Rucker J, Verhasselt V, Sharron M, et al. ChemR23, a putative chemoattractant receptor, is expressed in monocyte-derived dendritic cells and macrophages and is a coreceptor for SIV and some primary HIV-1 strains. European journal of immunology. 1998;28(5):1689-700.
130. Watts SW, Dorrance AM, Penfold ME, Rourke JL, Sinal CJ, Seitz B, et al. Chemerin connects fat to arterial contraction. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2013;33(6):1320-8.
131. Neves KB, Lobato NS, Lopes RAM, Filgueira FP, Zanotto CZ, Oliveira AM, et al. Chemerin reduces vascular nitric oxide/cGMP signalling in rat aorta: a link to vascular dysfunction in obesity? Clinical Science. 2014;127(2):111-22.
132. Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, Papadaki HH. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. Journal of atherosclerosis and thrombosis. 2010:1002090178-.
133. Kostopoulos CG, Spiroglou SG, Varakis JN, Apostolakis E, Papadaki HH. Chemerin and CMKLR1 expression in human arteries and periadventitial fat: a possible role for local chemerin in atherosclerosis? BMC Cardiovascular Disorders. 2014;14(1):1-9.
134. Landgraf K, Friebe D, Ullrich T, Kratzsch J, Dittrich K, Herberth G, et al. Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012;97(4):E556-E64.
135. Ren R-z, Zhang X, Xu J, Zhang H-q, Yu C-x, Cao M-f, et al. Chronic ethanol consumption increases the levels of chemerin in the serum and adipose tissue of humans and rats. Acta Pharmacologica Sinica. 2012;33(5):652-9.
136. Alfadda AA, Sallam RM, Chishti MA, Moustafa AS, Fatma S, Alomaim WS, et al. Differential patterns of serum concentration and adipose tissue expression of chemerin in obesity: adipose depot specificity and gender dimorphism. Molecules and cells. 2012;33(6):591-6.
137. Becker M, Rabe K, Lebherz C, Zugwurst J, Göke B, Parhofer KG, et al. Expression of human chemerin induces insulin resistance in the skeletal muscle but does not affect weight, lipid levels, and atherosclerosis in LDL receptor knockout mice on high-fat diet. Diabetes. 2010;59(11):2898-903.

138. Ji Q, Lin Y, Liang Z, Yu K, Liu Y, Fang Z, et al. Chemerin is a novel biomarker of acute coronary syndrome but not of stable angina pectoris. Cardiovascular diabetology. 2014;13(1):1-9.
139. Zhang Y, Xu N, Ding Y, Doycheva DM, Zhang Y, Li Q, et al. Chemerin reverses neurological impairments and ameliorates neuronal apoptosis through ChemR23/CAMKK2/AMPK pathway in neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy. Cell death & disease. 2019;10(2):1-15.
140. Zhao D, Bi G, Feng J, Huang R, Chen X. Association of serum chemerin levels with acute ischemic stroke and carotid artery atherosclerosis in a Chinese population. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2015;21:3121.
141. Zhang O, Ji Q, Lin Y, Wang Z, Huang Y, Lu W, et al. Circulating chemerin levels elevated in dilated cardiomyopathy patients with overt heart failure. Clinica Chimica Acta. 2015;448:27-32.
142. El-Mesallamy H, El-Derany M, Hamdy N. Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease. Diabetic Medicine. 2011;28(10):1194-200.
143. Wu Q, Chen Y, Chen S, Wu X, Nong W. Correlation between adiponectin, chemerin, vascular endothelial growth factor and epicardial fat volume in patients with coronary artery disease. Experimental and therapeutic medicine. 2020;19(2):1095-102.
144. Kammerer A, Staab H, Herberg M, Kerner C, Klöting N, Aust G. Increased circulating chemerin in patients with advanced carotid stenosis. BMC cardiovascular disorders. 2018;18(1):1-7.
145. Baig M, Alghalayini KW, Gazzaz ZJ, Atta H. Association of serum omentin-1, chemerin, and leptin with acute myocardial infarction and its risk factors. Pakistan Journal of Medical Sciences. 2020;36(6):1183.