

Klinik Araştırma

Kararlı Koroner Arter Hastalığının Düşük Serum Fetuin-A Düzeyi ve Yüksek Serum Tip 1 Kollajenin C- Terminal Ucu Telopektidi Düzeyi ile İlişkisi

Dr. Bülent DEMİR*, Dr. Ersan OFLAR*, Dr. Selçuk OPAN*, Dr. Asuman GEDİKBAŞI**, Dr. İlker Murat ÇAĞLAR*
Dr. Fatma Nihan TURHAN ÇAĞLAR*, Dr. İsmail ÜNĞAN*, Dr. Serkan ÇİFTÇİ*, Dr. Gönül AÇIKSARI***,
Dr. Osman KARAKAYA*

Öz

Amaç: Kararlı koroner arter hastalığında serum Fetuin-A ve Tip 1 kollajenin C-terminal ucu telopeptidi (ICTP) düzeylerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Objektif iskemi saptanarak koroner anjiyografi yapılan ve kararlı koroner arter hastalığı saptanan, ardışık seçilen 54 hasta ile normal koroner arterlere sahip ardışık seçilen 55 hastadan oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 109 hasta çalışmaya dahil edildi. Serum Fetuin-A ve ICTP düzeyleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELİSA) yöntemi ile belirlendi. Koroner aterosklerozun yaygınlığı ile karmaşıklığını belirlemek için Gensini ve Syntax skorları hesaplandı.

Bulgular: Koroner arter hastalığı grubunda yaş, erkek cinsiyet, DM, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara içiciliği daha yüksekti (hepsi için; $p < 0,05$). Açlık plazma glukozu, toplam kolesterol, LDL, trigliserid, GGT ve ürik asit düzeyleri koroner arter hastalığı grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptandı (hepsi için; $p < 0,05$). Serum Fetuin-A düzeyi ise koroner arter hastalığı grubunda kontrol grubuna göre düşüktü (sırasıyla; $359,5 \pm 80,2 \mu\text{g/mL}$, $407,7 \pm 54,7 \mu\text{g/mL}$, $p < 0,001$). Serum ICTP düzeyi ise koroner arter hastalığı grubunda daha yüksekti (sırasıyla; $21,4 \pm 13,6 \text{ ng/mL}$, $15,3 \pm 3,6$, $p < 0,001$). Ayrıca serum Fetuin-A düzeyi ile Gensini ve Syntax skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla; $r: -0,083$, $p: 0,551$, $r: -0,097$, $p: 0,486$) Benzer şekilde serum ICTP düzeyi ile Gensini ve Syntax skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Sırasıyla; $r: -0,101$, $p: 0,467$, $r: -0,243$, $p: 0,077$). Çoklu ve tekli regresyon analizi sonucunda Fetuin A ve ICTP koroner arter hastalığı ile ilişkili bulundu.

Sonuç: Fetuin-A ateroskleroz patogenezinde rol oynuyor gözükmemektedir ve ICTP hassas plak tespiti için yeni bir belirteç olabilir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, Fetuin-A, Aterosklerotik plak, Tip 1 kollajenin C-terminal ucu telopeptidi, Matriks metalloproteinaz

Stable Coronary Artery Disease Relationship with Low Serum Fetuin-A Level and High Serum Type 1 Collagen C-Terminal Telopeptide Level

Abstract

Objective: To determine serum Fetuin-A and Type 1 collagen C-Terminal telopeptide (ICTP) levels in stable coronary artery disease.

Material and Method: This study included a total of 109 patients including 54 successive patients with stable coronary artery disease diagnosed by coronary angiography performed for objective signs of ischemia, and 55 successive subjects detected to have normal coronary arteries on coronary angiography. Serum Fetuin-A and ICTP levels were determined with Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). To determine the prevalence and complexity of coronary atherosclerosis Gensini and Syntax scores were calculated.

Results: Coronary artery disease group had a higher age and rates of male sex, DM, hypertension, hyperlipidemia, and smoking ($p < 0.05$ for all). Fasting plasma glucose, total cholesterol, LDL, triglyceride, GGT, and uric acid levels were significantly higher in the coronary artery patient group compared to control group ($p < 0.05$ for all). Serum Fetuin-A level was lower ($359.5 \pm 80.2 \mu\text{g/mL}$ vs. $407.7 \pm 54.7 \mu\text{g/mL}$, respectively; $p < 0.001$) whereas serum ICTP level was higher in the coronary artery patient group compared to control group ($21.4 \pm 13.6 \text{ ng/mL}$ vs. 15.3 ± 3.6 , respectively; $p < 0.001$). Gensini and Syntax scores were not significantly correlated to serum Fetuin-A ($r: -0.083$; $p: 0.551$ and $r: -0.097$; $p: 0.486$, respectively) and serum ICTP ($r: -0.101$; $p: 0.467$, $r: -0.243$; $p: 0.077$, respectively). Multivariate and univariate analyses revealed that Fetuin A and ICTP were correlated to coronary artery disease.

Conclusion: Fetuin-A appears to play a role in the pathogenesis of atherosclerosis while ICTP may become a novel marker for vulnerable plaques.

Keywords: Coronary artery disease, Fetuin-A, Atherosclerotic plaque, C-terminal telopeptide of type I collagen, Matrix metalloproteinases

* Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul. ** Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği, İstanbul. *** İstinye Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul.

Yazışma Adresi: Bülent Demir, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul.

e-posta: drbdmr06@hotmail.com

Geliş Tarihi: 20.01.2015 Kabul Tarihi: 10.03.2015

Giriş

Günümüzde koroner arter hastalığı en önemli toplum sağlığı sorunlarından biridir. Bilindiği gibi ateroskleroz patogenezi oldukça karmaşıktır. Enflamasyon; özellikle aterosklerozun başlangıcında, progresyonunda ve akut koroner sendrom gibi komplike hale gelmesinde rol oynamaktadır.¹ Özellikle lipid içerikleri fazla, fibröz kapsülleri ince ve enflamatuvar hücrelerden daha zengin, rüptüre eğilimli olan hassas plakların akut koroner sendroma neden olduğu bilinmektedir.² Bu yüzden hassas plakların tespiti önem kazanmaktadır. İntravasküler ultrasonografi (İVUS), Optik koherans tomografi (OCT), termografi gibi birtakım girişimsel işlemlerle hassas plağın tespiti günümüzde mümkün olsa da bunların yaygınlığı ve günlük pratikte uygulanabilirliği sınırlıdır.³ Hassas plağa sahip hastalar akut koroner sendrom açısından yüksek riskli hasta grubudur. Dolayısıyla bu hasta grubunun yakın takibi ve en azından hastalara uygulanan medikal tedavinin optimal olması gerekmektedir. Bu bağlamda aterosklerozu ve daha da önemlisi hassas plağı gösteren hastaların serumunda düzeyi belirlenebilen yeni birtakım belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Fetuin-A ($\alpha 2$ Heremans Schmid glikoproteini, AHSG); başlıca karaciğer tarafından sentezlenen ve salgılanan glikoprotein yapısında bir moleküldür.⁴ Distrofik kalsifikasyon inhibitörü olarak bilinmektedir. Renal yetmezliği olan ve diyaliz uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada serum fetuin-A düzeyi düşük saptanmıştır.⁵ Ayrıca serum fetuin-A düzeyi ile kardiyovasküler mortalite arasında negatif korelasyon saptanmıştır.⁵ Yine serum fetuin-A düzeyi ile proenflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6, TNF- α ve CRP düzeyi arasında benzer şekilde negatif korelasyon saptanmıştır.^{6,7} Akut enflamasyonda fetuin-A düzeyinin albüminle birlikte azaldığı göz önüne alınırsa fetuin-A'nın negatif akut faz reaktanı gibi davrandığı görülmektedir. Bilgir ve ark.⁸ yaptıkları bir çalışmada koroner arter hastalığında fetuin-A düzeyini düşük saptamışlardır. Fakat kararlı koroner arter hastalığında, Fetuin- a düzeyi ile ilgili veriler sınırlıdır.

Aterosklerotik plakların neden olduğu koroner lez-

yonlarda tip 1 kollajen bulunmaktadır.⁹ Ayrıca tip 1 kollajenin makrofajlar tarafından salgılanan matriks metalloproteinaz (MMP)'lar parçalanması sonucu tip 1 kollajenin yıkım ürünleri açığa çıkmaktadır.⁹ Diğer taraftan kollajenin MMP'lar tarafından parçalanması plak rüptürüne de katkıda bulunabilir. ICTP, tip 1 kollajenin yıkım ürünüdür. Çeşitli kanserlerin kemiğe metastazına bağlı gelişen kemik yıkımında ICTP düzeyi yükselmektedir.^{9,10} Kato ve ark. yaptıkları bir çalışmada İVUS ile belirledikleri hassas plak morfolojisi ile ICTP düzeyi arasında pozitif korelasyon saptamışlardır.⁹ Bununla birlikte koroner arter hastalığı - hassas plak ve ICTP düzeyi arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek için yeni verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda bizim bilgilerimize göre literatürde yeterli veri olmayan, kararlı koroner arter hastalığı popülasyonunda serum fetuin- A ve ICTP düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu iki belirtecin serum seviyesi ile koroner aterosklerotik lezyonların yaygınlığının yanı sıra karmaşıklığını da gösteren Gensini ve Syntax skorları arasında ilişkinin tespit edilmesi de diğer bir amaç olarak belirlendi.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız ileriye dönük gözlemsel ve kesitsel çalışma olarak tasarlandı. Hasta grubu; Şubat 2013 - Eylül 2014 tarihleri arasında hastanemiz kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran ve objektif iskemi tespit edilerek koroner anjiyografi sonucu stabil koroner arter hastalığı tespit edilen, ardışık seçilen 54 hastadan oluşturuldu. Kontrol grubu ise objektif iskemi tespit edilmesine rağmen koroner anjiyografi sonucu normal epikardiyal koroner arterlere sahip olan ve ardışık seçilen 55 hastadan oluşturuldu. Çalışmaya 54 hasta grubu, 55 kontrol grubu olmak üzere toplam 109 hasta dahil edildi.

Dışlanma kriterleri olarak; önceden koroner arter hastalığı tanısı almış olmak, koroner ektazi varlığı, koroner yavaş akım fenomeni varlığı, miyokardiyal köprü

varlığı, akut koroner sendrom varlığı, valvüler kalp hastalığı varlığı, perikardit, miyokardit, kardiyomiyopati varlığı, konjestif kalp yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı, atriyal fibrilasyon varlığı, renal disfonksiyon (kreatinin >1,5 mg/dL), otoimmün hastalık varlığı, neoplazi varlığı, tiroid disfonksiyonu varlığı olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen her hastadan detaylı kardiyovasküler anamnez alındı. Hastaların fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların tamamından 12 kanallı elektrokardiyogram çekildi. Yapısal kalp hastalığı varlığını değerlendirmek için hastaların tamamına transtorasik ekokardiyografi yapıldı.

Hastalara diabetes mellitus tanısı açlık plazma glukozunun 126 mg/dL veya üzerinde olması veya halen antidiyabetik tedavi görme olarak tanımlandı. Hastalarda yüksek arteriyel kan basıncı varlığı ise hastalar dinlenim durumunda iken ve civalı manometre kullanılarak yapılan en az 3 farklı ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzerinde, diyastolik kan basıncının 90 mm Hg veya üzerinde olması ya da halihazırda hastaların antihipertansif ilaç kullanması olarak tanımlandı. Toplam kolesterol değeri 200 mg/dL üzerinde ve/veya trigliserid değeri 150 mg/dL üzerinde veya hiperlipidemi nedeniyle ilaç kullanan hastalar hiperlipidemi olarak kabul edildi. Miktar gözetmeksizin hali hazırda aktif sigara içen hastalar sigara içicisi olarak değerlendirildi. Birinci derece akrabalarında erkekler için 55, bayanlar için 65 yaş öncesinde koroner arter hastalığı tespit edilmesi, koroner arter hastalığı için aile öyküsünün varlığı olarak değerlendirildi.

Hastalarda objektif iskemi tespitinde egzersiz stres testi kullanıldı. Modifiye Bruce protokolüne göre yapılan egzersiz stres testi sırasında tüm hastaların dinlenim durumunda, zirve egzersiz sırasında ve dinlenim evresinin sonunda 12 kanallı elektrokardiyogram kayıtları, sistolik ve diyastolik kan basınçları, kalp hızları kayıt altına alındı. Egzersiz EKG kayıtlarında; J noktasından 60-80 ms sonra, en az 2 derivasyonda ve en az 1 mm horizontal veya downsloping ST segment çökmesi anlamlı iskemik değişiklik varlığı yani anormal egzersiz stres testi olarak yorumlandı. Hastalarda egzersiz stres testi sonucu risk belirlenmesi için Duke treadmill skoru hesaplandı.¹¹ Bu skora göre orta ve yüksek risk skoruna sahip olan hastalara koroner anjiyografi planlandı.¹¹ Ayrıca bazal EKG'lerinde sol dal bloğu varlığı, sol ventrikül hipertrofisine sekonder ST depresyonu olan hastalar, bazal EKG'de 1mm ve daha fazla ST depresyonu olan hastala-

ra, egzersiz stres testi sonucu şüpheli olarak değerlendirilen veya düşük egzersiz kapasitesine sahip olan hastalarda iskemi varlığı miyokard perfüzyon sintigrafisi ile değerlendirildi. Reversible perfüzyon defektine sahip olan ve iskemi derecelendirilmesinde orta veya ciddi iskemi tespit edilen hastalara da koroner anjiyografi yapıldı.

Hastalara koroner anjiyografi sağ femoral arter yolu ile standart judkins tekniği kullanılarak yapıldı. Anjiyografi cihazı olarak Siemens Axiom-2007 kullanıldı. Çalışmadan haberi olmayan deneyimli iki girişimsel kardiyolog tarafından koroner anjiyografiler değerlendirildi. Koroner arter hastalığı tanımı; sol ana koroner arter, sol ön inen arter, sirkümfleks arter, sağ koroner arterin yanı sıra iyi gelişmiş obtuse marjinal arterleri ve diyagonal arterleri de kapsayan, herhangi bir geniş koroner arterde %20 ve daha fazla stenozun izlenmesi olarak tanımlandı. Normal koroner arter tanımı ise koroner anjiyografide, koroner arter lümeninin tam olarak kontrast madde ile dolması ve koroner arterde herhangi bir duvar düzensizliğinin izlenmemesi olarak tanımlandı. Koroner anjiyografi yapılan ve normal koroner arter saptanan hastalara koroner vazospazmı dışlamak için hiperventilasyon testi yapıldı.

Stabil koroner arter hastalığı tespit edilen hastalarda koroner arter hastalığının yaygınlığının belirlenmesi için Gensini skorları her hasta için ayrı ayrı hesaplandı.¹² Gensini skorunun hesaplanabilmesi için koroner arterlerin anjiyografik darlık derece yüzdelere göre puanlanmıştır. Koroner arter darlık derecesi; %0-25 arasında olan koroner lezyonlar için 1 puan, %25-50 arasında olan koroner lezyonlar için 2 puan, %50-75 arasında olan koroner lezyonlar için 4 puan, %75-90 arasından olan koroner lezyonlar için 8 puan, %90-99 arasında olan koroner lezyonlar için 16 puan, %100 yani total tıkalı veya TIMI 0 koroner akım izlenen lezyonlar için 32 puan belirlenmiştir. Koroner lezyon darlık derecesi belirlenip, puanlandıktan sonra; sol ana koroner lezyonu için 5, proksimal sol ön inen arter ve sirkümfleks arter lezyonu için 2,5, orta sol ön inen arter lezyonu için 1,5, obtus marjinal dallar, birinci diyagonal arter ve sağ koroner arter lezyonları için 1, ikinci diyagonal arter ve sirkümfleks arterin posterolateral dalında bulunan lezyonlar için 0,5 olarak belirlenen katsayılarla çarpılması sonucu her bir koroner arter segmenti için elde edilen puanlar her bir koroner lezyon için hesaplandı ve sonucunda hepsi toplanarak her hasta için nihai gensini sko-

ru elde edildi.¹² Hastalarda koroner lezyonların karmaşıklığını belirlemek için ise Syntax skoru hesaplandı.¹³ Syntax skoru hesaplanırken; www.syntaxscore.com adresindeki online hesaplama yazılımı 2.11 sürümü kullanıldı. Hesaplanan Syntax skoru; 22 ve altında olan hastalar düşük Syntax skorlu, 23-32 arasında olan hastalar orta Syntax skorlu, 33 ve üzerinde olan hastalar ise yüksek Syntax skorlu olarak değerlendirildi.¹³

Laboratuvar Parametreleri

Biyokimyasal analizler için 12 saatlik açlığı takiben, ön kol venlerinden jelli kuru tüplere alınan kan örnekleri, bir saat içinde ve 1500xg de 10 dk santrifüj edildi. Birinci tüpten elde edilen serum örneği, ependorfa ayrılarak daha sonra çalışılmak üzere ICTP ölçümü için -80° saklandı. Diğer tüplerden elde edilen serum örneklerinden aynı gün, rutin biyokimya analizleri Beckman Coulter marka AU5800 model biyokimya otoanalizöründe ve hormon testleri yine Beckman Coulter marka UniCel DxI800 Immunoassay analizöründe orjinal kitleriyle çalışıldı (Beckman Coulter Inc, USA). Kan sayımı analizi, EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde Beckman Coulter marka LH 750 model analizörde yapıldı.

Serum Fetuin A ve ICTP Düzeylerinin Belirlenmesi

Tüm örnekler toplandıktan sonra, saklanan serum örnekleri ICTP analizi için çözündürülüp, oda sıcaklığına getirildi. Fetuin-A düzeyi, BioVendor marka Human Fetuin-A ELISA Kit (Cat no:RD191037100) kiti ile (Cat no:YHB0873Hu) sandviç metoduna dayanan ELISA yöntemi ile üretici firmanın önerilerini içeren prosedüre uygun koşullarda kantitatif olarak ölçüldü. Sonuçlar µg/mL olarak ifade edildi. Analizin intraassay ve interassay %CV'leri sırasıyla %3,6 ve %6,3 olarak hesaplandı. Serum ICTP düzeyi YH Biosearch marka Human C-telopeptide of type I collagen ELISA (Cat no: YHB0873Hu) kiti ile ELISA yöntemi ile prosedüre uygun olarak çalışıldı. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi. Ölçümün intraassay ve interassay %CV'leri sırasıyla %7,9 ve %9,1 idi.

Çalışma Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı ve çalışmaya dahil edilen hastaların tamamından aydınlatılmış onam alındı.

İstatistiksel Analiz

Veriler, Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) SPSS yazılım sürümü 20.0 ile analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans, oran, ortalama, en düşük, en yüksek ve standart sapma değerleri kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov ile test edildi. Nicel veri-

lerin analizinde bağımsız örneklem t test ve Mann-Whitney u test kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Primer değişkenlerin net etkisini belirleyebilmek için düzeltme testi olarak ANCOVA kullanıldı. Değişkenlerin etki düzeylerini belirlemek için çoklu ve tekli değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Standart beta katsayıları ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Maksimum duyarlılık ve özgüllükle, koroner arter hastalığını ayırt edebilmek için gereken fetuin-A ve ICTP kestirim değerlerinin hesaplanması için alıcı işletmecisi özellikleri (ROC) eğrisi analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p <0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Hasta grubu ve kontrol grubunun klinik özellikleri, demografik verileri ve laboratuvar parametreleri tablo 1' de özetlendi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre yaş daha yüksekti (sırasıyla; 63,3±8,5, 56,6±10,3, p<001). Benzer şekilde hasta grubunda erkek cinsiyet kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla;44/10, 21/34, p<001). Klinik özelliklerden hipertansiyon, DM, hiperlipidemi ve sigara içiciliği hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptandı (hepsi için; p<0,01) (Tablo 1).

Laboratuvar parametreleri açısından açlık plazma glukozu, toplam kolesterol, LDL, trigliserid, GGT ve ürik asit düzeyleri koroner arter hastalığı grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptandı (hepsi için; p<0,05). Fakat HDL, AST, ALT ve hemogloblin düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (hepsi için; p>0,05) (Tablo 1).

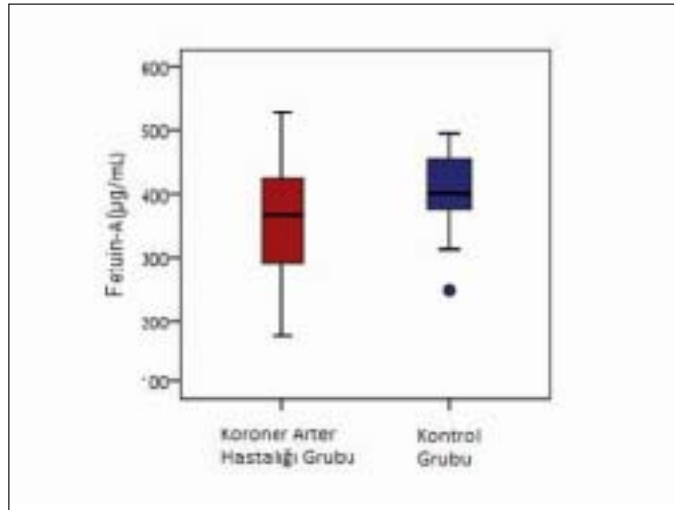
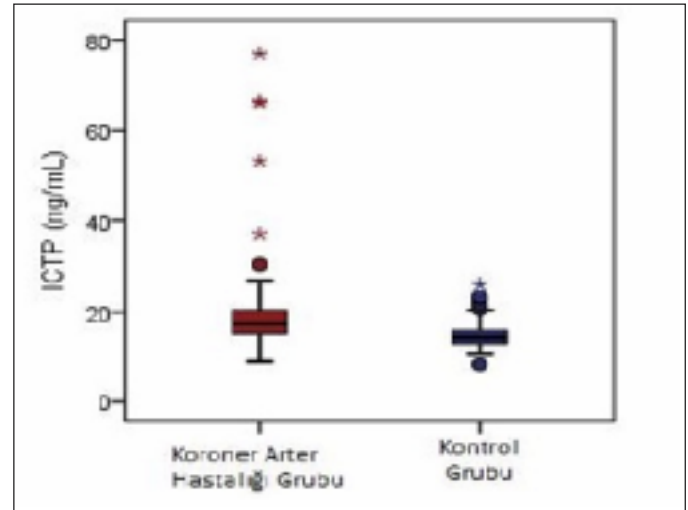
Serum fetuin-A düzeyi ise koroner arter hastalığı grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşüktü (Sırasıyla; 359,5±80,2 µg/mL, 407,7±54,7 µg/mL, p<0,001)(Şekil 1). Serum ICTP düzeyi ise koroner arter hastalığı grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla; 21,4 ±13,6 ng/mL, 15,3±3,6, p<0,001)(Tablo 1)(Şekil 2).

Yaş, cinsiyet, DM ve hipertansiyonun etkisi düzeltildikten sonra hasta grubu ile kontrol grubu serum fetuin-A ve ICTP düzeyi açısından karşılaştırıldığında; serum fetuin-A düzeyi koroner arter hastalığı grubunda kontrol grubuna göre düşük saptandı (sırasıyla; 352,6±10,8 µg/mL, 414,4±10,7 µg/mL,p<001). Serum ICTP düzeyi ise koroner arter hastalığı grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptandı (sırasıyla; 22,9±1,5 ng/mL, 13,8±1,5 ng/mL, p<0,001)(Tablo 2).

Tablo 1: Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubu arasında klinik özellikler, demografik veriler ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Kararlı Koroner Arter Hastalığı Grubu (n: 54)		Kontrol Grubu (n: 55)		P Değeri
	Ortalama ± S.S	Ortanca, Min.-Maks.	Ortalama ± S.S	Ortanca, Min.-Maks.	
Yaş (yıl)	63,3 ± 8,5	62, 47-85	56,6± 10,3	58, 34-78	<0,001
Cinsiyet (n) Erkek / Bayan	44/10	-	21/34	-	<0,001
Diabetes Mellitus (n)	28	-	15	-	0,009
Hipertansiyon (n)	36	-	21	-	0,003
Hiperlipidemi (n)	38	-	16	-	<0,001
Sigara (n)	25	-	8	-	<0,001
Gensini Skoru	54,0 ± 35,1	49, 2-134	-	-	
Syntax Skoru	15,6 ± 9,1	14, 2-40	-	-	
Glukoz (mg/dL)	130,1±55,1	110, 77-343	107,5± 40,3	97, 11-258	0,004
Total Kolesterol (mg/dL)	208,4 ± 38,9	211, 141-300	188,3 ± 40,8	185, 97-314	0,010
LDL (mg/dL)	131,8 ± 38,9	134, 70-271	112,6 ± 34,0	108, 43-222	0,007
HDL (mg/dL)	43,9±10,8	43, 22-79	48,5±15,1	45, 28-133	0,088
TG (mg/dL)	186,7 ± 99,6	168, 53-637	130,3±81,8	108, 10-438	<0,001
AST (U/L)	23,1±8,4	22, 12-58	26,3±21,8	22, 13-176	0,457
ALT (U/L)	21,5±11,1	19, 6-76	25,2± 17,1	20, 9-112	0,455
GGT (U/L)	33,8±21,8	29, 9-142	27,3 ± 27,8	22, 10-214	0,003
Ürik asit (mg/dL)	5,6 ± 1,3	6, 2-9	4,8 ± 1,4	4,8, 3-8	0,002
Hemoglobin (g/dL)	11,3 ± 3,9	13, 8-16	12,9± 1,7	12,8, 9-16	0,193
Fetuin-A (µg/mL)	359,5 ± 80,2	368, 175-528	407,7 ± 54,7	400,7, 247-495	<0,001
ICTP (ng/mL)	21, 4 ± 13,6	17, 9-77	15,3 ± 3,6	14,4, 8-26	<0,001

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL; yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit, AST: Aspartat amino transferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gamma glutamil transferaz, ICTP: Tip 1 kollajenin C-terminal ucu telopeptidi

**Şekil 1: Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun serum fetuin-A düzeyleri****Şekil 2: Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun serum ICTP düzeyleri.****Tablo 2: ANCOVA testi kullanılarak; yaş, cinsiyet, hipertansiyon ve DM etkisi düzeltildikten sonra hasta grubu ile kontrol grubu arasında Fetuin-A ve ICTP düzeylerinin karşılaştırılması**

Parametre	Koroner Arter Hastalığı Grubu				Kontrol Grubu				P değeri
	Ortalama	S.S	%95 Güven Aralığı		Ortalama	S.S	%95 Güven Aralığı		
			En Düşük	En Yüksek			En Düşük	En Yüksek	
Fetuin-A(µg/mL)	352,6	10,8	331,2	374,0	414,4	10,7	393,3	435,6	<0,001
ICTP (ng/mL)	22,9	1,5	19,9	26,0	13,8	1,5	10,8	16,8	<0,001

Serum fetuin-A ve ICTP düzeyleri ile Gensini ve Syntax skorları arasında yapılan korelasyon analizi sonucunda; serum fetuin-A düzeyi ile Gensini ve Syntax skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla; $r:-0,083$, $p:0,551$, $r:-0,097$, $p:0,486$). Benzer şekilde serum ICTP düzeyi ile Gensini ve Syntax skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla; $r:-0,101$, $p:0,467$, $r:-0,243$, $p:0,077$) (Tablo 3).

Tablo 3: Fetuin-A ve ICTP düzeyi ile Gensini ve Syntax skorları arasında yapılan korelasyon analizinin sonuçları

Parametre	r ve p değeri	Syntax Skoru	Gensini Skoru
Fetuin-A	r	-0,083	-0,097
	p	0,551	0,486
ICTP	r	-0,101	-0,243
	p	0,467	0,077

Koroner arter hastalığı varlığı bağımlı değişken alınarak yapılan tekli değişkenli regresyon analizi sonucunda, koroner arter hastalığı; glukoz, total kolesterol, trigliserit, LDL, ürik asit, DM, hipertansiyon, hiperlipidemi,

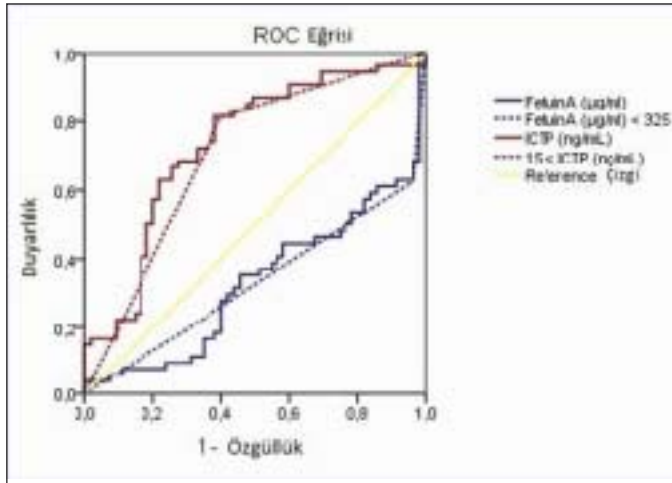
sigara, yaş, cinsiyet, fetuin A ve ICTP ile ilişkili bulundu (hepsi için $p<0,05$). Yine yapılan çoklu değişkenli regresyon analizi sonucunda, koroner arter hastalığı; yaş, cinsiyet, DM, sigara, fetuin A ve ICTP ile ilişkili bulundu (hepsi için $p<0,05$) (Tablo 4).

Ayrıca yapılan alıcı işletmecisi karakteristikler (ROC) eğrisi analizi sonucunda; fetuin-A düzeyi için; 325µg/mL altındaki fetuin-A kestirim değerleri %96,4 özgüllük, %37,0 duyarlılık, pozitif öngördürücü değeri; %90,9, negatif öngördürücü değeri; %60,9 olarak koroner arter hastalığı ile ilişkili bulundu (eğri altındaki alan; 0,677, %95 güven aralığı: 0,564-0,770, $p<0,01$). Benzer şekilde ICTP düzeyi için; 15ng/mL üzerindeki ICTP kestirim değerleri %60 özgüllük, %81,5 duyarlılık, pozitif öngördürücü değeri; %66,7, negatif öngördürücü değeri; %76,7 olarak koroner arter hastalığı ile ilişkili bulundu (eğri altındaki alan; 0,707, %95 güven aralığı: 0,608-0,806, $p<0,001$) (Şekil 3).

Tablo 4: Tek değişkenli ve çoklu değişkenli regresyon analizinin sonuçları

Tek Değişkenli Model	β	OR	%95 Güven Aralığı		p değeri
			En Düşük	En Yüksek	
Glukoz	-0,01	0,99	0,98	1,00	0,025
TKOL	-0,01	0,99	0,98	1,00	0,013
TG	-0,01	1,03	1,00	1,07	0,004
HDL	0,03	0,97	0,93	1,01	0,152
LDL	-0,02	0,99	0,97	1,00	0,010
GGT	-0,01	0,99	0,97	1,01	0,210
Ürik Asit	-0,47	0,63	0,46	0,86	0,003
DM	-1,05	0,35	0,16	0,77	0,010
Hipertansiyon	-1,17	0,31	0,14	0,68	0,003
Hiperlipidemi	-1,76	0,17	0,08	0,39	<0,001
Sigara	-1,62	0,20	0,08	0,50	0,001
Yaş	-0,08	0,93	0,88	0,97	0,001
Cinsiyet	-1,96	0,14	0,06	0,34	<0,001
Fetuin A	0,01	1,01	1,00	1,02	0,001
ICTP	-0,16	0,85	0,76	0,95	0,004
Çoklu Değişkenli Model	β	OR	95 % Güven Aralığı		P Değeri
			En Düşük	En Yüksek	
Yaş	-0,14	0,87	0,78	0,98	0,018
Cinsiyet	-3,85	0,02	0,00	0,16	<0,001
Fetuin A	0,02	1,02	1,00	1,03	0,008
ICTP	-0,38	0,68	0,52	0,88	0,004
DM	-2,47	0,08	0,02	0,45	0,004
Sigara	-2,30	0,10	0,02	0,61	0,012

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, AST: Aspartat amino transferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gamma glutamil transferaz, DM: Diabetes mellitus, ICTP: Tip 1 kollajenin C-terminal ucu telopeptidi



Şekil 3: Fetuin-A ve ICTP serum düzeylerinin koroner arter hastalığı açısından kestirim değerlerinin belirlenmesi için yapılan alıcı işletmecisi karakteristikler (ROC) eğrisi analizi sonuçları

Tartışma

Bizim çalışmamızın en önemli sonucu serum fetuin-A düzeyinin kararlı koroner arter hastalığı grubunda kontrol grubuna göre düşük, serum ICTP düzeyinin ise kararlı koroner arter hastalığı grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmasıdır. Bizim bilgilerimize göre serum fetuin-A ve ICTP düzeyinin yeni tanı konulan stabil koroner arter hastalığı popülasyonunda birlikte değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır.

Bilindiği gibi aterosklerozun birçok aşamasında inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Fetuin-A ise inflamasyon durumlarında düzeyi azalan yani negatif akut faz reaktanı gibi davranan bir glikoproteindir. Bizim çalışmamızda saptadığımız düşük fetuin-A düzeyi koroner arter hastalığında saptanan proenflamatuvar durumu yansıtmaktadır. Şöyleki Wang ve ark. Fetuin-A'nın makrofaj aktivasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir.¹⁴ Benzer şekilde yapılan bir çalışmada fetuin-A'nın belirgin proenflamatuvar özelliği olan tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) sentezini azalttığı gösterilmiştir.¹⁵ Lim ve ark. ise ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) geçiren hastalarda serum fetuin-A düzeyini düşük saptamışlardır.¹⁶ Aynı çalışmada serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi ile fetuin-A arasında negatif korelasyon saptanmıştır.¹⁶ Bütün bu veriler fetuin-A düzeyinin inflamasyona yanıt olarak düzeyinin azaldığını desteklemektedir. Bilgir ve ark. ise kararlı koroner arter hastalarını ve miyokard enfarktüsü (MI) geçiren hastaları dahil ettikleri bir çalışmada serum fetuin-A düzeyini, MI geçiren hasta

grubunda en düşük saptamışlardır.⁸ Yine kararlı koroner arter hastalığı grubunda ise serum fetuin-A düzeyini kontrol grubuna göre düşük, MI grubunda göre yüksek saptamışlardır.⁸ Yani miyokard enfarktüsü gibi akut inflamasyonun belirgin olduğu durumda fetuin-A düzeyi de belirgin azalmaktadır. Bu durum fetuin-A'nın negatif akut faz reaktanı gibi davrandığını önemli ölçüde desteklemektedir. Fakat koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul edilen ve periferik arter hastalığı olan diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada önceki bulguların aksine serum fetuin-A düzeyi yüksek saptanmıştır.¹⁷ Dolayısıyla fetuin-A ile ateroskleroz arasındaki ilişkinin net ortaya konulabilmesi için yeni verilere ihtiyaç vardır.

Diğer taraftan fetuin-A distrofik kalsifikasyon inhibitörüdür. Kalsiyum bilindiği gibi aterom plaklarının yapısında bulunmaktadır ve koroner kalsifikasyon derecesi büyük oranda koroner aterosklerozun yaygınlığı ile doğru orantılıdır.¹⁸ Bizim çalışmamızda kararlı koroner arter hastalığı grubunda düşük fetuin-A saptanmasının bir diğer nedeni de fetuin-A'nın vasküler kalsifikasyona karşı koruyucu etkisinin ortadan kalkması olabilir. Bu bulguyu destekleyecek şekilde Mori ve ark.¹⁹ koroner anjiyografi yaptıkları hastalarda koroner kalsifikasyon derecesi ile serum fetuin-A düzeyi arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Yine benzer şekilde hemodiyaliz olan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında koroner kalsiyum skoru ile serum fetuin-A düzeyi arasında ters ilişki saptanmıştır.²⁰ Bilindiği gibi vasküler kalsifikasyon kardiyovasküler mortalite ve morbidite açısından son dönem böbrek yetmezliği hastaları için kötü prognostik faktördür.²¹ Yani düşük fetuin-A aynı zamanda vasküler kalsifikasyonu yansıtmaktadır. Bizim çalışmamızın bir diğer sonucu koroner aterosklerozun yaygınlığını ile kompleksliğini gösteren Gensini ve Syntax skoru ile fetuin-A düzeyi arasında korelasyon saptanmamasıdır. Halbuki koroner kalsifikasyon skoru koroner ateroskleroz yaygınlığı ile pozitif koreledir. Bu durum bizim kararlı koroner arter hastalığı hastalarımızın özellikle Gensini ve Syntax skorlarının düşük olmasından kaynaklanabilir. Çünkü koroner lezyonlar ne kadar yaygın ve kompleks olursa kalsifikasyon derecesi de o oranda artmaktadır.²² Fakat Chen ve ark.²³ bizim çalışmamızın aksine Syntax skoru ile serum fetuin-A düzeyi arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ilişki saptanmamasının bir diğer nedeni de hasta sayımızın nisbeten az olması olabilir. Ayrıca fetuin-A ile ilgili bir diğer ilginç nokta, insülin reseptörünün otofosforilasyonunu inhibe ederek insülin direncine yol açmasıdır.²⁴ Fetuin-A'nın bu yüzden erken dönemde ateroskleroza

diyabetojenik etkisi ile zemin hazırladığı düşünülmektedir.²³ Fakat geç dönemde damar duvarında kalsiyum birikmesine engelleyerek fetuin-A'nın aterogeneze karşı koruyucu etkisi olduğu öne sürülmektedir.²³ Dolayısıyla fetuin-A ile ateroskleroz patogenezi arasındaki ilişki karmaşık gözükmekte ve büyük bir olasılıkla aterosklerozun evresine göre değişiklik göstermektedir.

Bizim çalışmamızın bir diğer önemli sonucu serum ICTP düzeyinin kararlı koroner arter hastalığı grubunda yüksek saptanmasıdır. Kato ve ark.⁹ yaptıkları bir İVUS çalışmasında aterom plağında saptadıkları nekrotik kore oranı ile serum ICTP düzeyi arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Yani ICTP, hassas plak morfolojisi ile ilişkili gözükmektedir.⁹ Bizim çalışmamızda hasta grubunda yüksek saptadığımız ICTP düzeyi bu hastaların sahip olduğu koroner aterom plaklarının bir kısmının hassas plaklar olduğunu öngördürebilir. Çünkü aterom plaklarının yapısında tip 1 kollajen vardır ve bunların MMP'lar tarafından parçalanması sonucu kollajen yıkım ürünü olarak ICTP açığa çıkmaktadır.⁹ Aslında Tip 1 kollajenin C-terminal çapraz bağlı telopeptidi (CTX) de aynen ICTP gibi yıkım ürünüdür. Fakat ICTP, CTX'den farklı olarak kollajenin katepsin G tarafından parçalanması sonucu açığa çıkmaz.²⁵ Garnero ve ark.²⁵ tip 1 kollajenin MMP-2, MMP-9, MMP-13 veya MMP-14 tarafından parçalanması sonucu açığa çıktığını göstermişlerdir. Özellikle ateroskleroz gelişiminde primer rol oynayan makrofaj kaynaklı köpük hücreler MMP'ların majör kaynağıdır.²⁶ Aterom plağında MMP'lerin fazla salgılanması aterom plağının fibröz şapka kısmının yırtılmasına dolayısıyla akut koroner sendrom gibi aterosklerozun önemli komplikasyonlarına yol açmaktadır.²⁷ Yakın zamanlı bir çalışmada insan aterosklerotik arterlerinde MMP-14 ekspresyonunun, makrofaj aktivasyonu ile birlikte hassas plak gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir.²⁶ Benzer şekilde Loftus ve ark.²⁸ stabil olmayan karotis arter plaklarında MMP-9 aktivitesini yüksek saptamışlardır. Bizim çalışmamızda yüksek saptadığımız serum ICTP düzeyi ise koroner arter hastalığı grubunun aynı zamanda hassas plaklara sahip olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızın bir diğer ilginç sonucu serum ICTP düzeyi ile Gensini ve Syntax skoru arasında korelasyon saptanmamasıdır. Aslında koroner aterosklerozun yaygınlığı ne kadar fazla olursa hassas plak morfolojisinin saptanma olasılığı artmaktadır. Akut koroner sendrom hastalarında yapılan bir çalışmada koroner skor ne kadar yükseğe majör kardiyak ve serebral olay geçirme riskinin de o oranda arttığı gösterilmiştir.²⁹ Bizim çalışmamızda

koroner skorlarla ICTP arasında ilişki saptanmamasının nedeni bizim hasta popülasyonumuzun özellikle Syntax skorlarının düşük olması da olabilir. Bilindiği gibi hassas plaklar yırtılma eğilimindedir ve hassas plağa sahip hastalar akut koroner sendrom açısından yüksek risklidirler. Hassas koroner plakların İVUS, OCT gibi birtakım girişimsel görüntüleme yöntemleri ile tespiti mümkündür. Fakat bunların her hastaya uygunlanması günlük pratikte mümkün değildir. Dolayısıyla hastaların serumlarında tespit edilebilen ve hassas plağı gösteren yeni belirteçler, bu hastalara girişimsel olmayan basit yöntemlerle tanı konulması açısından önem taşımaktadır. Ayrıca bu hastaların basit yöntemlerle tespit edilmesi hassas plağa sahip hastaların akut koroner sendrom açısından yakın takip edilmesini de sağlayacaktır. Diğer taraftan en azından medikal tedavileri de optimal hale getirilecektir. Yani ICTP hassas plakların tespiti açısından serumda belirlenebilen umut vaadeden bir belirteç olarak gözükmektedir. Fakat biz çalışmamızda sadece ICTP serum düzeyini değerlendirdik, gerçekten ICTP'nin hassas plakla ilişkisini belirleyebilmek için hassas plaklar üzerinde ICTP düzeyinin arttığını gösteren yeni deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Bir diğer önemli kısıtlılığı ise hastaların sadece bir lümenografi olan koroner anjiyografi ile değerlendirilmesi, İVUS ve OCT gibi hassas plak morfolojisi hakkında fikir veren girişimsel görüntüleme yöntemlerinin anjiyografi ile birlikte kullanılmamasıdır. Aynı zamanda koroner arter hastalığı grubunda Agoston skoru gibi koroner kalsiyum skorlarının belirlenmemesi de bir diğer kısıtlılıktır. Ayrıca çalışmada fetuin-A ve ICTP'nin sadece serum seviyesinin belirlenmesi, hs-CRP ve MMP gibi inflamasyon ile hassas plak gelişiminde rol oynayan diğer belirteçlerin bu iki belirtecin yanı sıra çalışılmaması da bir diğer kısıtlılıktır. Diğer taraftan bu hastalarda tek bir serum seviyesinin ölçülmesi, koroner arter hastalığı prognozu açısından uzun dönem takip yapılmaması da bir diğer kısıtlılıktır.

Sonuç olarak; kararlı koroner arter hastalığı düşük fetuin-A ve yüksek ICTP düzeyleri ile ilişkili gözükmektedir. Bizim bilgilerimize göre kararlı koroner arter hastalığı popülasyonunda fetuin-A ve ICTP düzeylerinin birlikte değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır. Fetuin-A ve ICTP'nin ateroskleroz patogenezinde oynadığı rollerin net olarak belirlenebilmesi için geniş kapsamlı yeni deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Pant S, Deshmukh A, Gurumurthy GS, et al. Inflammation and atherosclerosis-revisited. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014;19(2):170-8.
- Mach F, Quercioli A, Seitun S, et al. The vulnerable coronary plaque: update on imaging technologies. *Thromb Haemost* 2013;110(4): 706-22.
- Roleder T, Kovacic JC, Ali Z, et al. Combined NIRS and IVUS imaging detects vulnerable plaque using a single catheter system: a head-to-head comparison with OCT. *EuroIntervention* 2014;10(3):303-11.
- Goustin AS, Abou-Samra AB. The "thrifty" gene encoding Ahsg/Fetuin-A meets the insulin receptor: Insights into the mechanism of insulin resistance. *Cell Signal* 2011;23(6): 980-90.
- Hermans MMH, Brandenburg V, Ketteler M, et al. Association of Serum Fetuin-A Levels with Mortality in Dialysis Patients. *Kidney Int* 2005;67:2295-2304.
- Ketteler M. Fetuin-A and extraosseous calcification in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:337-42.
- Dervisoglu E, Kir HM, Kalender B, Caglayan C, Eraldemir C. Serum fetuin-a concentrations are inversely related to cytokine concentrations in patients with chronic renal failure. *Cytokine* 2008;44(3):323-7.
- Bilgir O, Kebapcilar L, Bilgir F, et al. Decreased serum fetuin A levels are associated with coronary artery diseases. *Intern Med* 2010;49(13):1281-5
- Kato S, Endo I, Fujimura M, et al. Serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as a surrogate marker for vulnerable plaques in atherosclerotic patients: a pilot study. *Atherosclerosis*. 2013;229(1):182-5.
- Koizumi M, Takahashi S, Ogata E. Comparison of serum bone resorption markers in the diagnosis of skeletal metastasis. *Anticancer Res* 2003;23:4095e9.
- Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;325:849-53.
- Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360:961-72.
- Wang H, Zhang M, Bianchi M, Sherry B, Sama A, Tracey KJ. Fetuin (alpha2-HS-glycoprotein) opsonizes cationic macrophage deactivating molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:14429-34.
- Ombrellino M, Wang H, Yang H, et al. Fetuin, a negative acute phase protein, attenuates TNF synthesis and the innate inflammatory response to carrageenan. *Shock* 2001; 15:181-5.
- Lim P, Collet JP, Moutereau S, Guigui N, Mitchell-Heggs L, Loric S, et al. Fetuin-A is an independent predictor of death after ST-elevation myocardial infarction. *Clin Chem* 2007; 53 (10):1835-40.
- Lorant DP, Grujicic M, Hoebaus C, et al. Fetuin-A levels are increased in patients with type 2 diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Care* 2011;34(1):156-61.
- Lembcke A. Coronary artery calcifications: a critical assessment of imaging techniques. *Blood Purif* 2007;25(1):115-9.
- Mori K, Ikari Y, Jono S, et al. Fetuin-A is associated with calcified coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2010;21 (5):281-5.
- Jung HH, Baek HJ, Kim SW. Fetuin-A, coronary artery calcification and outcome in maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2011;75:391-396
- Liabeuf S, Okazaki H, Desjardins L, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: are biomarkers useful for probing the pathobiology and the health risks of this process in the clinical scenario? *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(7):1275-84.
- Gökdeniz T, Kalaycıoğlu E, Aykan AÇ, et al. Value of coronary artery calcium score to predict severity or complexity of coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol* 2014;102(2): 120-7.
- Chen YC, Lin FY, Lin RH, Chuang CL, Chang CC, Tsai CS. Relation between fetuin-A levels and fibroblast growth factor 23 with the severity of coronary artery disease measured by SYNTAX scores. *Am J Cardiol* 2013;112(7):950-3.
- Srinivas PR, Wagner AS, Reddy LV, et al. Serum alpha 2-HS-glycoprotein is an inhibitor of the human insulin receptor at the tyrosine kinase level. *Mol Endocrinol* 1993;7(11): 1445-55.
- Garnero P, Ferreras M, Karsdal MA, Nicamhlaibh R, Risteli J, Borel O, et al. The type I collagen fragments ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation. *J Bone Miner Res* 2003;18(5):859-67.
- Johnson JL, Jenkins NP, Wei-Chun H, et al. Relationship of MMP-14 and TIMP-3 Expression with Macrophage Activation and Human Atherosclerotic Plaque Vulnerability. *Mediators Inflamm* 2014;2014: 276457.
- Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiological Reviews* 2005;85(1):1-31
- Loftus IM, Naylor AR, Goodall S, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques. A potential role in acute plaque disruption. *Stroke* 2000; 31(1):40-7.
- Huang G, Zhao JL, Du H, Lan XB, Yin YH. Coronary score adds prognostic information for patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2010;74:490-5.