

HOMOZİGOT MTHFR GEN MUTASYONU OLGUSU EŞLİĞİNDE GENÇ MİYOKARD ENFARKTÜSLÜ HASTALARA YAKLAŞIM

Cemal KÖSEOĞLU¹

Çağrı ZORLU²

GİRİŞ

Koroner arter hastalığı, genç yetişkinlerde literatürde genellikle 45 yaşından önce konmuş bir tanı olarak tanımlansa da 55 yaşın altı olarak kabul edilen çalışmalar da mevcuttur⁽¹⁾. Bu hasta alt grubu tüm akut koroner sendromların % 6'sını oluşturur⁽²⁾. Ayrıca 34 yaşından küçük bireylerin otopsi raporlarında koroner ateroskleroz insidansı % 50 olarak bulunmuştur⁽²⁾. Framingham Kalp Çalışması'nda 10 yıllık takip boyunca miyokard infarktüsü (Mİ) insidansı erkeklerde; 30-34 yaş aralığında binde 12.9, 35-44 yaş aralığında binde 38.2, 45-54 yaş aralığında ise binde 71.2 oranında, kadınlarda da; 30-34 yaş aralığında binde 2.2, 35-44 yaş aralığında binde 5.2, 45-54 yaş aralığında ise binde 13 oranında olarak belirtilmiştir⁽³⁾. Yapılan araştırmalarda genç ME hastalarında yaşlı hastalara göre normal koronerler (%14.3' e %7.89) ve tek damar hastalığı (%69' a %45) daha fazla bulunmuştur⁽⁴⁻⁷⁾. Genç Mİ hastaları genel olarak 3 grupta incelenebilir: 1. Geleneksel kardivasküler risk faktörleri etkisi ile oluşan Mİ, 2. Atherosklerotik değişikliklerin bulunabilceği fakat kritik koroner arter hastalığının eşlik etmediği Mİ, 3. Koroner arterin spontan diseksiyonu ve koroner embolilerine ikincil Mİ, ilaç kötüye kullanımına ikincil Mİ, Kounis sendromu, malign çıkışlı sağ

koroner arter, miyokardial kas bandına ikincil Mİ gibi nadir durumlar.

Kalıtsal trombofili, hem venöz hem de arteriyel artmış tromboembolik olay riski ile ilişkilidir. Koroner arter hastalığı olan hastalarda faktör V Leiden mutasyonu önceden bildirilmiştir⁽⁸⁾. Burada; 17 yaşında, erkek, akut inferior ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ) ile acil servise başvuran, koroner anjiyografisinde sağ koroner arter ve ön inen koroner arterde trombüsü bulunan, homozigot MTHFRc677C>T mutasyonlu olguyu tartıştık.

OLGU

Daha önceden bilinen herhangi bir kardiyak problemi olmayan 17 yaşında erkek hasta acil servise 30 dakikadır olan göğüs ağrısı, bilinç bulanıklığı ile başvurdu. Hasta yakınlarından alınan öyküde daha önce bir hastalığının olmadığı, sigara içmediği ve babasının 46 yaşındayken miyokard infarktüsü geçirdiği öğrenildi. Yapılan elektrokardiyografi incelemesinde inferior derivasyonlarda ST segment elevasyonu, lateral derivasyonlarda ST segment depresyonu ve 3. derece atriyoventriküler blok görüldü (şekil 1). Hastanın vital bulgularına bakacak olursak; oksijen satürasyonu pulse oksimetre ile %94, ateş 36.5 C⁰, nabız 33/dakika,

¹ Uzm. Dr., Alanya Alaaddin Keykubat üniversitesi Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drcemalkoseoglu@hotmail.com ORCID iD: 0000-0001-8911-3340

² Uzm. Dr., Tokat Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, zorlufb@hotmail.com ORCID iD: 0000-0003-4085-8151

enziminde meydana gelen değişim, enzimi termolabil bir yapıya sokar. Böylece aktivitesinin yüksek sıcaklıklarda düşmesine sebep olur ve kandaki homosistein seviyesini arttırarak homosistinüri ilişkili sağlık problemlerine sebep olmaktadır. Homozigot MTHFR C677T mutasyonuna ikincil gelişen hiperhomositeinemi tromboza yatkınlık oluşturur⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. Uluslararası sağlık ve beslenme survey çalışmasında 10.085 genç Mİ hastasının yaklaşık %25'inin aralıklı olarak kokain kullandığı saptanmıştır⁽⁶²⁾. Kokain kullanımı ile ilişkili göğüs ağrısı çalışmasında, kokain kullananlarda Mİ sıklığını %6 olarak bulunmuştur⁽⁶³⁾. Genel olarak literatürde kokaine ikincil Mİ geçirme oranı % 0.7'den % 6'ya kadar farklı aralıklarda belirtilmiştir^(64,65). Yine literatürde amfetamin, oral kontraseptifler, marijuana da genç Mİ hastalarında ilaca bağlı Mİ nedenleri arasında gösterilmektedir⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾.

Miyokardit etyolojisinde genel olarak geçirilmiş veyahut geçirilmekte olan üst solunum yolu ya da gastrointestinal sistemi tutan viral etkenler suçlanmaktadır⁽⁶⁹⁾.

Kounis sendromu, mast hücrelerinin etkinleşmesi ile seyreden allerji, hipersensitivite, anafilaksi veya anafilaktoid reaksiyonlarla ilişkili olarak akut koroner sendrom gelişmesi durumudur. Subklinik, klinik, akut veya kronik alerjik reaksiyona eşlik eden ve göğüs ağrısından başlayıp akut Mİ'ya (özellikle inferior duvarla ilişkili) kadar uzanan bir klinik spektruma sahiptir. İlaçlar, yiyecekler, çevresel etkenler (böcek ısırması, arı sokması, polenler, lateks teması gibi) ve intrakoroner stent yerleştirilmesi alerjik reaksiyonu tetikleyen nedenler olabilir⁽⁷⁰⁾. Kounis sendromu ya da alerjik Mİ olarak adlandırılan bu durumun patofizyolojisine ve koroner arter hastalığı varlığına göre iki tipi vardır: Tip I'de aterosklerotik risk faktörleri ve koroner arter hastalığı olmaksızın hastada histamin, tromboksan ve lökotrienler gibi alerjik mediyatörlerin neden olduğu koroner vazospazm mevcuttur. Tip II'de, aterosklerotik koroner arter hastalığı olan hastalarda bu mediyatörlerin tetiklediği koroner vazospazm, plak aşınması veya yırtılması sonucu gelişen akut koroner sendrom söz konusudur. Son dönemlerde ilaç salınımlı stent implantasyonu sonrası stent trombozu gelişen bazı olgularda çıkarılan trombüs materyalinde eozinofil ve mast hücrelerinin bulunması bu olgular-

da hipersensitivite reaksiyonunu akla getirmiştir. Bu durum Kounis sendromunun Tip III varyantı olarak kabul edilmektedir⁽⁷⁰⁾.

Koroner anjiyografi esnasında anamoli saptanma ihtimali % 1'dir⁽⁷¹⁾. Sağ koroner arterin ise sol sinüs valsavadan köken alması çok daha nadir bir durumdur (%0.005-%0.10)⁽⁷²⁻⁷³⁾. Sağ koroner arterin sol sinüs valsavadan köken alıp asendan aorta ile pulmoner trunkus arter arasında seyretmesi ise koroner iskemi ve ani kardiyak ölüm ile ilişkilidir⁽⁷⁴⁾. Literatürde malign çıkışlı sağ koroner arter ile akut koroner sendrom arasındaki ilişki Ichikawa ve ark. tarafından gösterilmiştir⁽⁷⁵⁾.

PROGNOZ

Genç Mİ hastalarında prognoz iyidir ve hastane içi ölüm oranları düşüktür. Hastane içi ve ilk 6 ay ölüm oranları % 0.7 ve % 3.1 olarak bildirilmiştir⁽²⁷⁾. Uzun dönem verilere bakıldığında 7 yıllık ölüm oranları % 15, 15 yıllık ölüm oranları ise %25-29 arasındadır^(76,77). Kalp yetmezliği, malign ventriküler aritmiler, angina pectoris ve tekrar enfarkt geçirme yüksek mortalite ile ilişkilidir⁽⁷⁸⁾. Mortaliteyi öngördüren en güçlü belirteç sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %45'in altında olmasıdır⁽⁷⁸⁾. Genç Mİ geçiren hastalarda geçirmeye yaşıtlarına göre mortalite 74 kat fazladır⁽⁷⁹⁾.

KAYNAKÇA

1. Rajiv G, Atta B, Jagat N, et al. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(1):136-156.
2. Aggarwal A, Srivastava S, Velmurugan M. Newer perspectives of coronary artery disease in young. *World J Cardiol* 2016;8:728-34
3. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: an update on the Framingham Study. *N Engl J Med.* 1984;311(18):1144-1147
4. S. Uhl GS, Ferrel PW: Myocardial infarction in young adult.s: Risk factors and natural history. *Am J Heart J* 105:548, 1983
5. Wei JY, Bulkley BH: Myocardial infarction before age 36 years in women: Predominance of apparent nonatherosclerotic events. *Am Heart J* 104:561, 1982
6. Savran SV, Bryson AL, Welch TG, et al: Clinical correlates of coronary cineangiography in young males myocardial infarction. *Am Heart J* 91:551, 1976
7. Wolfe MW, Vacek JL: Myocardial infarction in the young. Angiographic features and risk factor analysis of patients with myocardial infarction at or before the age of 35 years. *Chest* 94:926, 1988

8. Ekim M, Ekim H. Incidence of the genetic mutations in patients with coronary artery disease. *Eur Res J* 2017;3:145–51.
9. Li Z, Li ZZ, Gao YL, et al. Clinical and coronary angiographic features of young women with acute myocardial infarction. [Article in Chinese]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2012;40:225–30.
10. Cole JH, Miller JI 3rd, Sperling LS, et al. Longterm follow-up of coronary artery disease presenting in young adults. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:521–8.
11. McManus DD, Piacentine SM, Lessard D, et al. Thirty-year (1975 to 2005) trends in the incidence rates, clinical features, treatment practices, and short-term outcomes of patients.
12. Doughty M, Mehta R, Bruckman D, et al. Acute myocardial infarction in the young at the University of Michigan experience. *Am Heart J*. 2002;143(1):56–62.
13. Chen L, Chester M, Kaski JC. Clinical factors and angiographic features associated with premature coronary artery disease. *Chest*. 1995;108(2):364–369.
14. Klein LW, Agarwal JB, Herlich MB, et al. Prognosis of symptomatic coronary artery disease in young adults aged 40 years or less. *Am J Cardiol*. 1987;60(16): 1269–1272.
15. Fournier JA, Sánchez A, Quero J, et al. Myocardial infarction in men aged 40 years or less: a prospective clinical-angiographic study. *Clin Cardiol*. 1996;19(8):631–636.
16. Lichtman JH, Leifheit-Limson EC, Watanabe E, et al. Symptom recognition and healthcare experiences of young women with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(2, suppl 1):S31–S38.
17. Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, et al. Myocarditis or “true” infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease: a meta-analysis of individual patient data. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):87–91.
18. Stern S, Bayes de Luna A. Coronary artery spasm: a 2009 update. *Circulation*. 2009; 119(18) : 2531–2534.
19. Ogawa H, Yasue H, Oshima S, et al. Circadian variation of plasma fibrinopeptide A level in patients with variant angina. *Circulation*. 1989;80(6):1617–1626.
20. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108(14):1664–1672.
21. Hoit BD, Gilpin EA, Henning H, et al. Myocardial infarction in young patients: an analysis by age subsets. *Circulation* 1986;74:712–21.
22. Chan MY, Woo KS, Wong HB, et al. Antecedent risk factors and their control in young patients with a first myocardial infarction. *Singapore Med J* 2006;47:27–30.
23. Chouhan L, Hajar HA, Pomposiello JC. Comparison of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in patients aged < 35 and > 55 years. *Am J Cardiol* 1993;71:157–9.
24. al-Koubaisy OK, Mehdi RS, Arem FD, et al. Cine angiographic findings in young Iraqi men with first acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990;19:87–90.
25. Wiesbauer F, Blessberger H, Azar D, et al. Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors (< or =40 years of age). *Eur Heart J* 2009;30:1073–9.
26. Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD, et al. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995;26:654–61.
27. Barbash GI, White HD, Modan M, et al. Acute myocardial infarction in the young—the role of smoking. The Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Eur Heart J* 1995;16:313–6.
28. Incalcaterra E, Caruso M, Lo Presti R, et al. Myocardial infarction in young adults: risk factors, clinical characteristics and prognosis according to our experience. *Clin Ter* 2013;164:e77–82.
29. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–52.
30. Goliash G, Oravec S, Blessberger H, et al. Relative importance of different lipid risk factors for the development of myocardial infarction at a very young age (<= 40 years of age) *Eur J Clin Invest* 2012;42:631–6.
31. Aggarwal A, Aggarwal S, Goel A, et al. A retrospective case-control study of modifiable risk factors and cutaneous markers in Indian patients with young coronary artery disease. *JRSM Cardiovasc Dis* 2012;1.
32. McManus DD, Piacentine SM, Lessard D, et al. Thirty-year (1975 to 2005) trends in the incidence rates, clinical features, treatment practices, and short-term outcomes of patients <55 years of age hospitalized with an initial acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011;108:477–82.
33. Wolfe MW, Vacek JL. Myocardial infarction in the young. Angiographic features and risk factor analysis of patients with myocardial infarction at or before the age of 35 years. *Chest* 1988;94:926–30.
34. Chan CM, Chen WL, Kuo HY, et al. Circadian variation of acute myocardial infarction in young people. *Am J Emerg Med* 2012;30:1461–5.
35. Alshahrani H, McConkey R, Wilson J, et al. Female gender doubles pre-hospital delay times for patients experiencing ST segment elevation myocardial infarction in Saudi Arabia. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2014;13:399–407.
36. Hosseini SK, Soleimani A, Karimi AA, et al. Clinical features, management and in-hospital outcome of ST elevation myocardial infarction (STEMI) in young adults under 40 years of age. *Monaldi Arch Chest Dis* 2009;72:71–6.
37. Scalone G, Niccoli G, Crea F. Editor’s Chociced Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8(1):54–62.
38. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, et al. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): results from the VIRGO Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(13): e009174.
39. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, et al; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and

- Stroke Nursing; Council on Genomic and Precision Medicine; and Stroke Council. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(19): e523-e557.
40. Saw J, Aymong E, Sedlak T, et al. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(5):645-655.
 41. Paratz ED, Kao C, MacIsaac AI, et al. Evolving management and improving outcomes of pregnancy-associated spontaneous coronary artery dissection (P-SCAD): a systematic review. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018; 18:1-6. 35.
 42. Rogowski S, Maeder MT, Weilenmann D, et al. Spontaneous coronary artery dissection: angiographic follow-up and long-term clinical outcome in a predominantly medically treated population. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017; 89(1):59-68.
 43. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation*. 2012;126(5):579-588.
 44. Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84(7): 1115-1122.
 45. Alfonso F, Paulo M, Lennie V, et al. Fibromuscular dysplasia and spontaneous coronary artery dissection: coincidental association or causality [letter]? *J Am Coll Cardiol Intv*. 2013;6(6):638.
 46. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(14):1606]. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(3):297-312.
 47. Prizel KR, Hutchins GM, Bulkley BH. Coronary artery embolism and myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1978;88(2): 155-161.
 48. Waller BF. Atherosclerotic and nonatherosclerotic coronary artery factors in acute myocardial infarction. *Cardiovasc Clin*. 1989;20(1):29-104.
 49. Sastry S, Riding G, Morris J, et al. Young Adult Myocardial Infarction and Ischemic Stroke: the role of paradoxical embolism and thrombophilia (the YAMIS Study). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):686-691.
 50. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, et al. Prevalence, clinical features, and prognosis of acute myocardial infarction attributable to coronary artery embolism. *Circulation*. 2015;132(4): 241-250.
 51. Agostoni P, Gasparini G, Destro G. Acute myocardial infarction probably caused by paradoxical embolus in a pregnant woman. *Heart*. 2004;90(3):e12.
 52. Kleber FX, Hauschild T, Schulz A, et al. Epidemiology of myocardial infarction caused by presumed paradoxical embolism via a patent foramen ovale. *Circ J*. 2017;81(10):1484-1489.
 53. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med*. 2000;342:374e380.
 54. Auro K, Alanne M, Kristiansson K, et al. Combined effects of thrombosis pathway gene variants predict cardiovascular events. *PLoS Genet*. 2007;3:e120.
 55. Koksai V, Baris I, Etlík O. Primer-engineered multiplex PCRFLP for detection of MTHFR C677T, prothrombin G20210A and factor V Leiden mutations. *Exp Mol Pathol*. 2007;83:1e3.
 56. G. Himabindu, D. Rajasekhar, K. Latheef, et al. Factor V Leiden mutation is not a predisposing factor for acute coronary syndromes. *Indian Heart Journal*. 2012;64:570-575.
 57. P. M. Mannucci, R. Asselta, S. Duga, et al. Ardissino. The association of factor V Leiden with myocardial infarction is replicated in 1880 patients with premature disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8: 2116-2121.
 58. Ibrahim Osman, Bankim Patel, George Koromia, et al. Unusual Acute Myocardial Infarction in Young Male with Hereditary Protein C and S Deficiency. *J Clin Image Case Rep* 2017, 1:1.
 59. Arnaud Huberta, Pierre Guéret, Guillaume Leurent, et al. Myocardial infarction and thrombophilia: Do not miss the right diagnosis! *Rev Port Cardiol*. 2018;37(1):89. e1-89.e4.
 60. Goyette, Sumner, Milos, et al., Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification, *Nature Genetics*, 1994. 7(2): p.195-200.
 61. Genetic home reference, NIH Resources, MTHFR, January 2008.
 62. Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, et al. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2001;103(4):502-506.
 63. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, et al; Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. *Acad Emerg Med*. 1994;1(4):330-339.
 64. Feldman JA, Fish SS, Beshansky JR, et al. Acute cardiac ischemia in patients with cocaine-associated complaints: results of a multicenter trial. *Ann Emerg Med*. 2000;36(5):469-476.
 65. Kontos MC, Schmidt KL, Nicholson CS, et al. Myocardial perfusion imaging with technetium-99m sestamibi in patients with cocaine-associated chest pain. *Ann Emerg Med*. 1999;33(6):639-645.
 66. Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, et al. Low-dose oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2001;161(8):1065-1070.
 67. Petitti DB, Wingerd J, Pellegrin F, et al. Risk of vascular disease in women: smoking, oral contraceptives, non-contraceptive estrogens, and other factors. *JAMA*. 1979; 242(11):1150-1154.
 68. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, et al. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*. 2001;103(23):2805-2809.
 69. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-2648, 2648a-2648d.
 70. Nicholas G Kounis. Kounis syndrome: a monster for the atopic patient. *Cardiovasc Diagn Ther* 2013;3(1):1-4.

71. Click RL, Holmes DR Jr, Vlietstra RE, et al. Anomalous coronary arteries: Location, degree of the atherosclerosis and effect on survival: A report from the Coronary Artery Surgery Study. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 531 – 537.
72. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Cath Cardiovasc Diagn* 1990; 21: 28 – 40.
73. Ayalp R, Mavi A, Sercelik A, et al. Frequency in the anomalous origin of the right coronary artery with angiography in a Turkish population. *Int J Cardiol* 2002; 82: 253 – 257.
74. Karadag B, Spieker LE, Wildermuth S, et al. Cardiac arrest in a soccer player: A unique case of anomalous coronary origin detected by 16-row multislice computed tomography coronary angiography. *Heart Vessels* 2005; 20: 116 – 119.
75. Minoru Ichikawa, Sei Komatsu, Hiroshi Asanuma, et al. Acute Myocardial Infarction Caused by “Malignant” Anomalous Right Coronary Artery Detected by Multi-detector Row Computed Tomography. *Circ J* 2005; 69: 1564 – 1567.
76. Awad-Elkarim AA, Bagger JP, Albers CJ, et al. A prospective study of long term prognosis in young myocardial infarction survivors: the prognostic value of angiography and exercise testing. *Heart* 2003;89:843–7.
77. Fournier JA, Cabezon S, Cayuela A, Ballesteros SM, Cortacero JA, Diaz De La Llera LS. Long-term prognosis of patients having acute myocardial infarction when ≤ 40 years of age. *Am J Cardiol* 2004;94:989-92.
78. Shmilovich H, Cheng VY, Tamarappoo BK, et al. Vulnerable plaque features on coronary CT angiography as markers of inducible regional myocardial hypoperfusion from severe coronary artery stenoses. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):588-595.
79. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014;114(12):1852-1866.