

Düşük Serum Serulapozmin Aktivitesi Aterosklerozun Göstergesi Olabilir: Kesitsel Bir Çalışma

Low Serum Ceruloplasmin Activity May Be An Indicator Of Atherosclerosis: A Cross Sectional Study

Hatice Sezen¹, Emin Savik¹, Ahmet Kaymaz¹, Musluhittin Emre Erkus², Ibrahim Halil Altıparmak², Abdullah Nurdağ³, Abdusselam İlter⁴, Nurten Aksoy¹

¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D., Şanlıurfa Türkiye

²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji A.D., Şanlıurfa Türkiye

³Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Şanlıurfa Türkiye

⁴Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Şanlıurfa Türkiye

Yazışma Adresi: Hatice Sezen; Harran Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Kliniği, Meteoroloji Cad 63300, Şanlıurfa, Türkiye.

Tel: 0 (414) 3183410, Faks: 0 (414) 315 11 81, Mobil: 0 532 0537740

e-mail: haticesezen27@mynet.com

Geliş tarihi / Received: 02.01.2015

Kabul tarihi / Accepted: 21.03.2015

Öz

Giriş

Daha önceki çalışmalarda serum seruloplazmin (Cp) seviyesi ile aterosklerotik kalp hastalığı arasında ilişki bulunmuş ancak bu ilişkinin iskemi mi yoksa ateroskleroz mu kaynaklı olduğu araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı Cp aktivitesinin koroner ateroskleroz ve iskemi ile ilişkisini ayrı ayrı değerlendirerek hangisine bağlı olduğunu araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Koroner anjiyografi için alınan 90 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar koroner arter hastalığı (KAH): En az 1 ana koroner arterinde % 70 ve üzerinde darlık olan ve iskemi varlığı kanıtlanmış hastalar; nonkritik koroner darlık (NOK): en az 1 ana koroner arterinde % 70'in altında darlığı olan ve açık iskemisi olmayan, normal koroner arter (NKA): koronerlerinde herhangi bir aterosklerotik hastalık tespit edilemeyen ardışık 30 hasta şeklinde gruplandı. Çalışmaya alınan tüm hastalardan enzimatik olarak ticari kitlerle lipid profili ve Erel Metodu serum Cp aktivitesi ile ölçüldü.

Sonuçlar

Gruplar yaş cinsiyet, beden-kitle indeksi ve lipid profili yönünden benzerdi ($p>0,05$). Serum Cp aktivitesi 3 grup arasında anlamlı düzeyde farklı idi ($p<0,05$) ve hasta gruplarında NKA grubuna göre düşüktü. Alt grup analizinde bu farkın NKA grubuyla diğer gruplar arasında olduğu görüldü. Pearson korelasyon analizinde serum Cp aktivitesi ile total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol ile negatif ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol ile pozitif ilişkili olduğu görüldü. Linier regresyon analizinde bu parametrelerden serum Cp aktivitesini sadece serum yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol seviyesinin etkilediği görüldü.

Tartışma

Sonuç olarak, koroner ateroskleroz olan hastalarda serum Cp aktivitesi yüksek oksidatif stresi gösterecek şekilde düşük olarak ölçüldü. İskemi olması ya da olmamasının sonucu etkilemediği gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Seruloplazmin, Ateroskleroz, Oksidatif Stres

Abstract

Background

In previous studies, serum ceruloplasmin (Cp) level have been shown to be correlated with atherosclerotic heart disease. But it has not been investigated which result from ischemia or atherosclerosis. The aim of this study, serum Cp activity assess in coronary atherosclerosis and ischemia and investigate to which it is connected.

Methods

90 patients taken for coronary angiography were included in the study. Patients divided three groups such as coronary artery disease (CAD): at least one main coronary artery stenosis exceeding 70% and patients with proven ischemia presence; noncritical coronary artery stenosis (NOC): at least one main coronary artery stenosis less than 70% and no obvious ischemia, normal coronary artery (NKA): 30 consecutive patients with normal coronary artery. Lipid profiles of all patients were measured. And serum Cp activity was measured by Erel's method.

Results

Tree groups were similar in terms of age, gender, BMI and lipid profile ($p > 0.05$). Serum Cp activity was significantly different among groups ($p < 0.05$). CP activity was significantly lower in the patient group compared to the NOC group. In the subgroup analysis this difference was observed among NKA group and other groups. Pearson correlation analysis showed that serum Cp activity is the negative with total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol, positively correlated with high density lipoprotein cholesterol (HDLK). Linier regression analysis showed that only HDLK effect serum Cp activity from these parameters independently.

Conclusions

As a result, in patients with atherosclerosis, serum Cp activity was lower than in patients with normal coronary arteries. The presence of ischemia did not affect the result.

Keywords: Ceruloplasmin, Atherosclerosis, Oxidative Stress

Giriş

Koroner arter hastalığı pek çok yeni tanı ve tedavi modalitesi geliştirilmesine karşılık halen dünyadaki ölümlerin % 13,2 ile en başında yer almaktadır (1). Çoğu hastada tanı semptomların ortaya çıkması ile konulmaktadır. Ancak bu aşamada hastaların önemli bir bölümü hastanelere iskemik kardiyomiyopati yada ani kardiyak ölüm gibi geri dönüşümsüz tablolarda başvurumaktadırlar (2,3). Koroner arter hastalığı için majör ve minör pek çok risk faktörü tanımlanmasına karşılık hastaların bazılarında

risk faktörlerinin hiç birinin olmadığına da klinisyenler şahit olmaktadır(4). Ciddi darlık gelişmeden önceki evrede hastalığın tanısında risk faktörlerinin bilinmesi yanında aterosklerozun gelişimini gösterir noninvaziv ve basit tanı araçlarına ihtiyaç vardır.

Yapısında 6 atom bakır içeren Seruloplazmin (Cp) karaciğerde sentezlenen bir enzim olup plazma bakırının % 95'ini taşır (5,6). Bu protein organik aminlerin oksidasyonu, ferrooksidaz aktivite ile hücrel demir düzeyinin düzenlenmesi, glutatyon peroksidaz ve ascorbat oksidaz aktiviteleri,

antioksidan aktiviteleri olan ve geç yükselen bir akut faz reaktanıdır (7). Koroner arter hastalığında serum Cp seviyesi incelenmiştir. Miyokart enfarktüsü ve anstabil angina pectoris gibi akut koroner sendromlarda yüksek (8), stabil koroner arter hastalığının incelendiği bir çalışmada kantitatif olarak yüksek tespit edilmiştir (9). Ancak bu çalışmada serum Cp aktivitesi net olarak bilinmediği gibi iskemi varlığı ile ilişkisi de bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı artan Cp seviyelerinin ateroskleroz ve iskemi ile ilişkisini ayrı ayrı değerlendirerek hangisine bağlı olduğunu araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Hastanemiz koroner anjiyografi laboratuvarına endikasyon dâhilinde koroner anjiyografi için alınan, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olan ve çalışmayı kabul eden 90 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar aşağıdaki gibi 3 gruba ayrıldı. Serum Cp aktivitesini etkileyebilecek akut enfeksiyon yada inflamatuvar bir hastalık varlığı, şizofreni, Alzheimer hastalığı ve obsesif ve kompulsif bozukluğu olan ve/veya çalışmaya katılmayı reddeden hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ateroskleroz koroner anjiyografide standart 6 pozda ana koroner arterlerde darlık yada cidar düzensizliği varlığı olarak kabul edildi. KAH: En az 1 ana koroner arterinde % 70 ve üzerinde darlık olan ve efor yada sintigrafi ile iskemi varlığı kanıtlanmış hastalardan oluşan aşikar koroner arter hastalığı grubu olup, hastalar ardışık olarak grup tamamlana kadar çalışmaya dahil edildi. NOK: Nonkritik ateroskleroz grubu olup en az 1 ana koroner arterinde % 70'in altında darlığı olan ve iskemiye değerlendiren testlerde açık iskemisi olmayan hastalardan oluşan grup olup hastalar ardışık olarak grup tamamlanincaya kadar çalışmaya dahil edildi. NKA: Normal koroner arter grubu olup koronerlerinde herhangi bir darlık yada plak tespit edilemeyen ardışık 30 hasta dahil edildi. Çalışma için lokal etik kurul izni alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalardan sözlü olarak

bilgilendirmeyi müteakiben yazılı onam formu alındı.

Hastalardan anjiyografiyi takip eden gün sabah taburculuk öncesi antekübital venden alınan 5 cc kan santrifüj edildi ve serum kısmı ayrılarak eppendorf tüplerinde -80 derecede biyokimyasal analizler çalışılincaya kadar saklandı.

Biyokimyasal analizler Lipid ölçümleri

Trigliserit (TG), total kolesterol (TK) ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDLK) enzimatik olarak ticari kitler (Abbott AEROSET system; Abbott Laboratories, USA) kullanılarak yapıldı. Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDLK) Friedewald eşitliği kullanılarak hesaplandı (10). Bu eşitliğe göre; "LDLK=TK - (HDL + TG/5)" formülü ile LDLK hesaplanabilir.

Serum Cp ölçümü

Serum Cp aktivitesi Erel Metodu ile ölçüldü. Bu metod otomatik kalorimetrik bir yöntem olup ferroz iyonun ferrik iyona enzimatik olarak oksidasyonu esasına göre çalışıldı. Yöntemle ilgili detaylı bilgiler Erel ve arkadaşlarının çalışmalarında mevcuttur (11,12). Sonuçlar ünite/litre olarak sunuldu.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik programı ile yapıldı. P değeri 0,05'ten küçükse anlamlı kabul edildi. Sayısal veriler ortalama standart sapma olarak, kategorik değişkenler % olarak ifade edildi. Kolmogorov-Smirnov Testi ile sayısal verilerin dağılımının normal olarak görülmesi üzerine

3 grup Oneway ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Anlamlı çıkan parametrelerin alt grup karşılaştırmaları Bonferoni testi ile yapıldı. Serum Cp aktivitesi ile ilişkili faktörlerin varlığı Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. İlişki tespit edilen TK, LDLK ve HDLK içinde serum Cp aktivitesini bağımsız olarak etkileyen parametrelerin varlığı Linier Regresyon analizi ile araştırıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki değişimi Ki kare testi ile araştırıldı.

Sonuçlar

Tablo 1'de gruplara ait demografik parametreler ve biyokimyasal parametrelerin dökümü görülmektedir. Yaş, cinsiyet ve vücut-kitle indeksi yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p<0.05$). Gruplar lipit profili yönünden karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi ($p>0,05$). Ancak LDLK'ün NKA grubundan aşikâr KAH grubuna doğru giderek arttığını, HDLK'ün ise giderek azaldığını gördük (Grafik 1). Ancak her iki parametre için de grupların benzer olduğunu gördük.

Serum Cp aktivitesi en yüksek NKA grubunda en düşük KAH grubunda izlendi. Gruplar arasında anlamlı düzeyde fark vardı ($p<0,05$). Alt grup analizinde bu farkın NKA grubuyla diğer gruplar arasındaki farktan kaynaklandığı görüldü. Pearson korelasyon analizinde serum Cp aktivitesi ile TK ve LDLK'ün negatif, HDLK'ün ise pozitif korele olduğu görüldü. Linier regresyon analizinde bu parametrelerden sadece serum HDLK seviyesinin serum Cp aktivitesini bağımsız olarak etkilediği görüldü (Grafik 1).

Tartışma

Bu çalışmada literatürde ilk defa serum Cp aktivitesinin iskemiden bağımsız olarak koroner ateroskleroz varlığında düşük olduğunu ve HDLK'un serum Cp aktivitesinin bağımsız belirleyicisi olduğunu gösterdik.

Ateroskleroz halen dünyadaki en önemli ölüm sebebidir (13). Ateroskleroz koroner arterlerde olabileceği gibi orta ve büyük boy arteri tuttuğu için aorta, renal, karotit ve alt ekstremitedeki tüm arteriyel yatakta olabilir. Hastalık arteriel yatakta sadece daralmaya değil ani tromboz ve plak yırtılması ile tıkanmaya yada genişlemelere sebep olabilmektedir (14-16). Günümüzde aterosklerotik hastalıkların tanı ve tedavisinde epey yol alınmış ancak yinede hastalıktan mortalite azalmamıştır. Mortalitedeki azalma olmaması hastalığın klinik olarak açığa çıktıktan

sonra tedavi edilmeye başlanması ile ilişkili olabilir. Hastalığın etiyopatogenezinde oksidatif stresin önemli bir yer tuttuğu eskiden beri bilinmektedir (17,18). Yine bakır ve bakır taşıyıcısı Cp'nin de ateroskleroz gelişiminde etkili olabileceğine dair kanıtlar vardır (7,9,19-21).

CP çok işlevli bir alfa globulin olup en önemli işlevleri bakır taşınması ve demir metabolizmasındadır (7). Aynı zamanda önemli serum antioksidanı olup çoklu doymamış yağ asitlerin oksidasyonunu önler (7). Değişik serum biyojenik aminlerin konsantrasyonunu düzenler (7). Son olarak geç yükselen akut faz reaktanı olup inflamatuvar yanıtı düzenler (7).

Akut aterosklerotik kalp hastalıklarında çok sayıda çalışmada Cp'nin kontrollere göre arttığı gösterilmiştir (22,23). Bunun yanında akut ve kronik koroner arter hastalıklarında mortaliteyi en iyi gösteren akut faz reaktanı olarak da bilinmektedir (7,20,21). Seruloplazmin bir akut faz reaktanı ve artan seviyeleri muhtemelen anstabil anjina veya akut miyokard enfarktüsü (24) tarafından uyarılan akut strese bağlı olabilir (9). Nitekim diğer bazı akut faz reaktanlarının da Cp gibi akut koroner sendromda yükseldiğini biliyoruz (7). Kronik koroner arter hastalığında serum Cp aktivitesi hakkında literatürde az sayıda çalışma vardır. Örneğin Kuar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kronik iskemik kalp hastalığında yüksek bulmuşlarsa da bu çalışmada kantitatif Cp düzeyi ölçülmüştür (9). Enzimlerde biyolojik etki açısından esas olan enzim aktivitesidir. Göçmen ve arkadaşları aşikâr KAH olan hastalarda serum Cp aktivitesini kontrollere göre yüksek bulmuşlar ancak bu çalışmaya alınan hastaların içinde akut koroner sendrom olup olmadığını bilmemekteyiz (19). Bizim çalışmamızda ateroskleroz olan hastalarda aktiviteyi düşük olarak tespit ettik. Ancak bu düşük değer iskemik olan aterosklerozlu hastalarda olduğu kadar iskemi olmayanlarda da vardı. Dolayısıyla Cp esas olarak aterosklerozla birlikte düşmekteydi. Kronik aterosklerozda Cp aktivitesinin düşük olma sebebi

antioksidan bir enzim olması ile açıklanabilir (25,26). Ayrıca daha önceki çalışmalarda ateroskleroz ile oksidatif parametreler arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (17,18). Gerçi ateroskleroz aynı zamanda kronik bir inflamasyondur (27). Ancak çalışmamız da göstermiştir ki yavaş seyirli kronik inflamasyonda serum Cp aktivitesi artmamaktadır. Cp'nin aksine kronik yavaş seyirli inflamasyon olan ateroskleroz varlığında serum reaktif protein ve aynı aileden olan pentraxinin de dahil olduğu bazı akut faz reaktanlarının arttığını bilmekteyiz (27,28).

Çalışmamızın sonucuna binaen akut koroner sendromda Cp yükselmesinin nedeninin Cp'nin akut faz reaktanı olması olabileceğini söyleyebiliriz Cp stabil iken yırtılan bir plağa akut faz reaktanı olarak yükselmektedir. Bunun literatürdeki destekleyici kanıtı ziakas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada 40 stabil koroner hastası ve 20 normal koroner hastası alınmış. Stabil angina pektoris hastalarına stent takılmış ve ardından akut faz reaktanlarının yükselme seyri değerlendirilmiştir. Cp'nin yaklaşık 48 saat sonra yükseldiği gösterilmiştir. Dahası baştaki Cp düzeyi stent restenozunu

predikte etmemektedir (21).

Çalışmamızda KAH ve aterosklerozda TK, LDLK istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmedi. HDLK ise düşük tespit edilmedi. Ancak TK ve ve LDLK istatistiksel olarak yüksek izlenmese de yüksekti. Yine HDL de en yüksek NKA grubunda olup istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Her üç parametrenin de istatistiksel anlamlılığa erişememesi hasta sayımızın azlığına bağlı olabilir. Çalışmamızda serum Cp aktivitesinin LDLK ve TK ile negatif ve HDLK ile pozitif korele olduğu da gösterildi. Daha sonra bu parametrelerden sadece HDLK'ün Cp'yi bağımsız olarak etkilediği gösterildi. Literatürde serum Cp ile HDLK ilişkisini araştıran bir çalışma bulunamadı. Bilindiği üzere HDLK antioksidan özellikler taşımaktadır. Özellikle bu antioksidan özelliklerinden paraoksonaz enziminin sorumlu olduğu düşünülmektedir (29).

Sonuç olarak ateroskleroz gelişen hastalarda serum Cp aktivitesi yüksek oksidatif stresi gösterecek şekilde düşük olarak ölçüldü. İskemi olmasının yada olmamasının sonucu çok fazla etkilemediği gözlemlendi. Bu çalışmanın sonuçları serum Cp aktivitesindeki düşmenin ana sebebi aterosklerozun kendisi olduğunu düşündürmektedir.

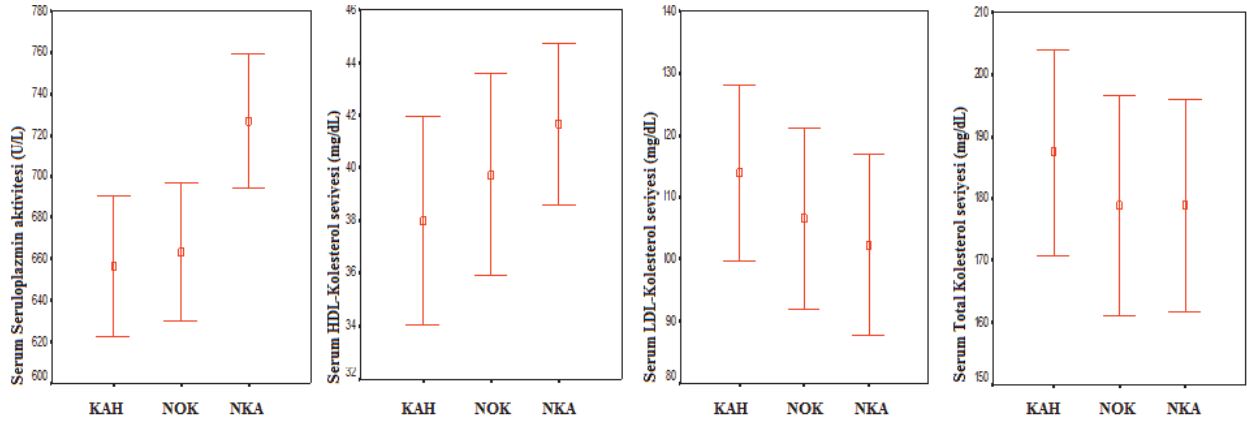
Tablo 1. Gruplara ait demografik ve biyokimyasal veriler

	NKA n=30	NOK n=30	KAH n=30	P değeri
Seruloplazmin aktivitesi, U/L	726.7±87.0	663.9±88.6	656.5±90.8	0.005
Trigliserit, mg/dL	174,6±63,7	162,6±54,6	177,6±54,5	0,568
Total Kolesterol, mg/dL	178,8±46,0	178,8±47,5	187,3±44,5	0,711
HDL-Kolesterol, mg/dL	41,7±8,3	39,7±10,2	38,0±10,6	0,352
LDL-Kolesterol, mg/dL ^β	102,2±38,8	106,6±39,1	113,8±38,0	0,505
Yaş, yıl	44±18	46±14	47±17	0,061
Cinsiyet, Kadın %	40	38	43	0,112
BMI kg/m ²	28±6	29±9	28±7	0,245

Test Oneway Anova ve Ki kare testi verilerinden elde edildi. P<0,05 ise anlamlı kabul edildi.

Kısaltmalar: HDL, yüksek dansiteli lipoprotein ve LDL, düşük dansiteli lipoprotein .

^β KAH-NKA için p =0,009; NOK-NKA için p= 0,021 ve KAH-NOK için p= 1.0



Grafik 1. Serum Seruloplazmin aktivitesi, düşük ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol ve total kolesterolün gruplar arasında dağılımı

Kaynaklar

- 1.WHO Fact sheet N°310, Updated May 2014, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
2. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31:943-57.
1. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death *Circulation* 2006;114:385-484.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129: 1-45.
- 3.Hellman NE, Gitlin JD. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annu Rev Nutr* 2002;22:439-58.
- 4.Hellman NE, Kono S, Mancini GM, Hoogeboom AJ, De Jong GJ, Gitlin JD. Mechanisms of copper incorporation into human ceruloplasmin. *J Biol Chem* 2002;277(48):46632-8.
- 5.Correale M, Totaro A, Abruzzese S, Di Biase M, Brunetti ND. Acute phase proteins in acute coronary syndrome: an up-to-date. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2012;10(4):352-61.
- 6.Brunetti ND, Pellegrino PL, Correale M, De Gennaro L, Cuculo A, Di Biase M. Acute phase proteins and systolic dysfunction in subjects with acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2008;26(3):196-202.
- 7.Kaur K, Bedi G, Kaur M, Vij A, Kaur I. Lipid peroxidation and the levels of antioxidant enzymes in coronary artery disease. *Indian J Clin Biochem* 2008;23(1):33-7.
- 8.Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation

- of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
- 9.Erel O. Automated measurement of serum ferroxidase activity. *Clin Chem* 1998;44:2313-9.
- 10.Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Biochem* 2004;37:112-9.
- 13.Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31:943-57.
- 14.Dendramis G, Paleologo C, Lo Presti A, Piraino D, Lo Greco V, Grassettoni E, et al. Coronary artery ectasia: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *G Ital Cardiol (Rome)* 2014;15(3):161-9.
15. Lenz T. [Current management of renal artery stenosis]. *Internist (Berl)* 2013;54(12):1443-9.
16. Tanweer O, Wilson TA, Metaxa E, Riina HA, Meng H. A comparative review of the hemodynamics and pathogenesis of cerebral and abdominal aortic aneurysms: lessons to learn from each other. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2014;16(4):335-49.
17. Manea A, Simionescu M. Nox enzymes and oxidative stress in atherosclerosis. *Front Biosci* 2012;4:651-70.
18. Peluso I, Morabito G, Urban L, Ioannone F, Serafini M. Oxidative stress in atherosclerosis development: the central role of LDL and oxidative burst. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2012;12(4):351-60.
- 19.Göçmen AY, Sahin E, Semiz E, Gümüşlü S. Is elevated serum ceruloplasmin level associated with increased risk of coronary artery disease? *Can J Cardiol* 2008;24(3):209-12.
20. Grammer TB, Kleber ME, Silbernagel G, Pilz S, Schrnagl H, Lerchbaum E, et al. Copper, ceruloplasmin, and long-term cardiovascular and total mortality (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). *Free Radic Res* 2014;48(6):706-15.

21. Ziakas A, Gavriliadis S, Souliou E, Giannoglou G, Stiliadis I, Karvounis H, et al. Ceruloplasmin is a better predictor of the long-term prognosis compared with Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) Cilt 12. Sayı 2, 2015fibrinogen, CRP, and IL-6 in patients with severe unstable angina. *Angiology* 2009;60(1):50-9.
16. Brunetti ND, Pellegrino PL, Correale M, De Gennaro L, Cuculo A, Di Biase M. Acute phase proteins and systolic dysfunction in subjects with acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2008;26(3):196-202.
17. Brunetti ND, Correale M, Pellegrino PL, Cuculo A, Biase MD. Acute phase proteins in patients with acute coronary syndrome: Correlations with diagnosis, clinical features, and angiographic findings. *Eur J Intern Med* 2007;18(2):109-17.
18. Lamb DJ, Leake DS. Acidic pH enables ceruloplasmin to catalyze the modification of low density lipoprotein. *FEBS Lett* 1994;338(2):122-26
19. Healy J, Tipton K. Ceruloplasmin and what it might do. *J Neural Transm* 2007;114(6):777-81.
20. Jayakumari N, Ambikakumari V, Balakrishnan KG, Iyer KS. Antioxidant status in relation to free radical production during stable and unstable anginal syndromes. *Atherosclerosis* 1992;94:183-90.
21. Biasucci LM, Santamaria M, Liuzzo G. Inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Minerva Cardioangiolog* 2002;50(5):475-86.
22. Inoue K, Sugiyama A, Reid PC, Ito Y, Miyauchi K, Mukai S, et al. Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2007;27(1):161-7.
23. Mackness M, Mackness B. Paraoxonase 1 and atherosclerosis: is the gene or the protein more important? *Free Radic Biol Med* 2004;37(9):1317-23.