



Skrining Berbasis Ponsel Pintar: Alat Deteksi *Midkine*, *Adiponectin*, *Apolipoprotein C-1*, *Kidney Injury Molecule-1* sebagai Biomarker Obstruksi Arteri Koroner

Smartphone Screening Tools: Midkine, Adiponectin, Apolipoprotein C-1, Kidney Injury Molecule-1 Biomarker Detection in Coronary Artery Obstruction

Ignatius Ivan¹, Maureen Miracle Stella¹, Kevin Tandarto¹,
Mariani Santosa²

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jl. Pluit Raya No. 2, Jakarta, Indonesia

²Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jl. Pluit Raya No. 2, Jakarta, Indonesia
Corresponding author: ignatiusivan98@gmail.com

KATA KUNCI Penyakit Jantung Koroner; Obstruksi Arteri Koroner; Ponsel Pintar; Biomarker

KEYWORDS *Coronary Heart Disease; Coronary Artery Obstruction; Smartphone; Biomarker*

ABSTRAK Penyakit Jantung Koroner (PJK) adalah penyakit akibat penumpukan plak di dalam arteri koroner yang menyuplai oksigen ke jantung. Diketahui bahwa penyakit kardiovaskuler menyebabkan kematian sebanyak >17 juta orang setiap tahunnya dimana 42,3% diakibatkan oleh PJK. Melalui perkembangan teknologi kedokteran dan mengingat masyarakat dunia yang banyak memiliki ponsel pintar (6.4 triliun pengguna pada tahun 2021, maka kedua bidang ini mulai dikombinasikan. Cara deteksi biomarker ((*midkine*, *adiponectin*, *apolipoprotein C-1* [*ApoC-1*], dan *kidney injury molecule-1* [*KIM-1*]) melalui imunofluorosensi dengan alat portabel berbasis ponsel pintar dapat menjadi terobosan untuk mendeteksi Obstruksi Arteri Koroner yang Signifikan (OAKS). Dengan menggunakan konsep alat diagnosis portabel dan memiliki kemampuan multiplexing diharapkan 4 biomarker OAKS dapat terdeteksi dengan lebih mudah, cepat, tepat dan tanpa membutuhkan keahlian khusus sehingga pada akhirnya alat ini mampu menjangkau seluruh tingkat layanan kesehatan masyarakat terutama yang bersifat layanan primer.

ABSTRACT

Coronary heart disease (CHD) is a disease caused by the buildup of plaque inside the coronary arteries that supply oxygen to the heart. Cardiovascular disease leads to > 17 million people annually where 42.3% is caused by CHD. Through the development of medical technology and considering the world society that many have a smart phone (6.4 trillion users in 2021, then these two areas began to be combined. The detection of biomarkers (Midkine, adiponectin, apolipoprotein C-1 [ApoC-1], and kidney injury molecule-1 [KIM-1]) through Immunofluoresensi with a portable smartphone-based device can be a breakthrough to detect the significant coronary artery obstruction. By using the concept of portable diagnosis tools and having the ability of multiplexing is expected 4 biomarkers of significant coronary artery obstruction can be detected more easily, quickly, precisely and without requiring special skills so that the tool is finally able to reach the entire The level of public health services, especially those of primary service.

PENDAHULUAN

Penyakit Jantung Koroner (PJK) adalah penyakit yang disebabkan oleh penumpukan plak di dalam arteri koroner yang menyuplai oksigen ke jantung (Ghani et al., 2016). Penyakit ini termasuk ke dalam penyakit kardiovaskuler yang umum terjadi di masyarakat. Diketahui bahwa penyakit kardiovaskuler menyebabkan kematian sebanyak >17 juta orang setiap tahunnya dimana 42,3% diakibatkan oleh PJK (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, n.d.; WHO, n.d.; Wong, 2014). Menurut survei *Sample Registration System* (SRS) 2014, PJK di Indonesia menjadi penyebab kematian tertinggi pada semua rentang umur setelah stroke, yakni sebesar 12,9%. Data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013 menunjukkan prevalensi PJK di Indonesia adalah 1,5% dan terbanyak pada kelompok umur 65-74 tahun (3,6%) (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2013).

Selama ini telah banyak berbagai alat bantu diagnosis PJK. Salah satu cara

untuk menilai Obstruksi Arteri Koroner yang Signifikan (OAKS - $\geq 70\%$ menutupi lumen arteri koroner epikardial) adalah *stress testing* yang biasa digunakan untuk menilai fungsi otot jantung yang ditentukan oleh aliran darahnya ("Cardiovascular Stress Testing," 1996; Ibrahim et al., 2017). Penggunaan *stress testing*, Ekokardiografi, *Cardiac Tomography* (CT) - *Angiography*, angiografi koroner konvensional masih memiliki banyak kelemahan. Hal ini terbukti dari sensitivitas, spesifisitas dan akurasi alat yang rendah dan sekalipun memiliki daya deteksi yang lebih baik, terdapat masalah lain seperti terbentur dengan masalah biaya, dibutuhkannya jumlah tenaga ahli yang cukup, dan peralatan canggih yang semuanya belum tentu dapat terjangkau terutama oleh rumah sakit layanan primer ("Cardiovascular Stress Testing," 1996; Ibrahim et al., 2017; Marwick et al., 2015; Practitioners, n.d.; Sicari et al., 2008). Selain itu *stress testing* pada wanita kurang akurat dibandingkan pada pria. Hal ini dikarenakan risiko wanita terkena PJK

lebih rendah dibandingkan pria terutama di usia sebelum mengalami menopause karena kadar estrogen yang mampu menghambat manifestasi terjadinya aterosklerosis (“Cardiovascular Stress Testing,” 1996; Maas and Appelman, 2010).

Melalui perkembangan teknologi kedokteran dan mengingat masyarakat dunia yang banyak memiliki ponsel pintar (6,4 triliun pengguna pada tahun 2021 (Hu et al., 2016)), maka kedua bidang ini mulai dikombinasikan. Sudah banyak penelitian yang mengembangkan alat deteksi berupa biosensor berbasis ponsel pintar untuk mendeteksi biomarker penyakit tertentu (Berg et al., 2015; Hu et al., 2016; Lillehoj et al., 2013; Ming et al., 2015; Sung et al., 2017; Wei et al., 2013; Zhu et al., 2011). Cara deteksi biomarker melalui imunofluorosensi dengan alat portabel berbasis ponsel pintar dapat menjadi terobosan untuk mendeteksi OAKS (Hanley et al., 1982; Krahwinkel et al., 2018; Sicari et al., 2008). Terlebih lagi telah ditemukannya biomarker OAKS terbaru oleh Ibrahim et al (Ibrahim et al., 2017). Kombinasi sistem penilaian Ibrahim et al (Ibrahim et al., 2017) dengan inovasi pemeriksaan melalui alat portabel Zhu et al (Zhu et al., 2011), Wei et al (Wei et al., 2013) dan Ming et al (Ming et al., 2015) akan selanjutnya disebut sebagai “Alat Deteksi Plak Arteri Koroner Melalui Perangkat Portabel Berbasis Ponsel Pintar”.

Pada literatur ini akan dibahas bagaimana ponsel pintar dapat berpotensi sebagai sistem penilaian OAKS berdasarkan variabel klinis (jenis kelamin pria, dan riwayat *Percutaneous Coronary Intervention* [PCI]) dan 4 biomarker (*midkine*, *adiponectin*,

apolipoprotein C-1 [ApoC-1], dan *kidney injury molecule-1* [KIM-1]) dengan tingkat sensitivitas, spesifisitas dan akurasi yang tinggi serta potensinya untuk digunakan dalam alat deteksi portabel berbasis ponsel pintar sehingga dapat digunakan oleh siapapun, kapanpun dan dimanapun.

PEMBAHASAN

Sistem penilaian PJK yang baru ini, memanfaatkan variabel klinis yaitu jenis kelamin pria dan riwayat PCI serta memanfaatkan 4 biomarker seperti *midkine*, *adiponectin*, ApoC-1 dan KIM-1. Keenam variabel ini didapatkan melalui analisis kemampuan prediksi masing-masing variabel klinis maupun biomarker terhadap keadaan OAKS. Kemampuan prediksi dinilai dengan bantuan analisis *goodness of fit* untuk menentukan suatu model yang mampu menilai OAKS (Ibrahim et al., 2017). Setelah setiap variabel dianalisis satu per satu dan ditambahkan ke dalam model yang akan digunakan sebagai sistem penilaian PJK, maka didapatkan keenam variabel itulah yang memiliki nilai performa prediksi yang terbaik (Ibrahim et al., 2017).

Sebelumnya, penelitian lain oleh Gaggin et al (Gaggin et al., 2014) yang berjudul studi *Catheter Sampled Blood Archive in Cardiovascular Diseases* [CASABLANCA] sempat dilakukan untuk menentukan biomarker yang berperan untuk memprediksi komplikasi setelah diadakannya angiografi jantung. Ibrahim et al (Ibrahim et al., 2017) kemudian mengambil 15 ml darah masing-masing pasien yang berasal dari studi CASABLANCA ini untuk memperoleh data biomarker untuk memprediksi OAKS. Dari 109 biomarker pada studi

CASABLANCA, diperoleh 4 kombinasi biomarker dengan kemampuan prediksi terbaik (Ibrahim et al., 2017). Teknik untuk mendapatkan biomarker tersebut adalah melalui imunofluoresensi. 15 mL darah dari masing-masing pasien akan disentrifugasi dan dibekukan pada -80 °C. 200 µl plasma dianalisis dengan alat pendeteksi biomarker *multiplexed, microsphere-based assays* melalui pengikatan protein target oleh *capture antibody*. Kompleks ini akan diikat oleh antibodi pendeteksi yang terbiotinilasi dan terikat streptavidin sehingga menghasilkan sinar fluoresensi dan dapat dikuantifikasi sebagai kadar protein (Burnham et al., 2013; Ibrahim et al., 2017).

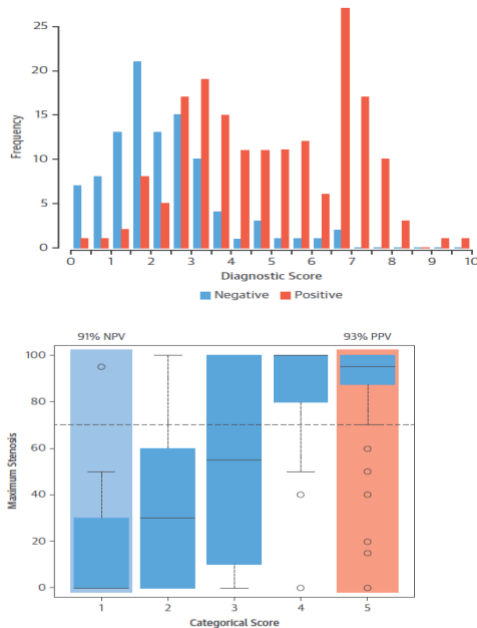
Keempat biomarker yang ditemukan dapat menjelaskan keadaan yang menyebabkan terjadinya OAKS. *Midkine* merupakan sitokin yang dapat menstimulasi proliferasi endotel dan infiltrasi plak dari sel-sel inflamasi (Ibrahim et al., 2017). Protein ini dapat meningkatkan interleukin-1, *fibroblast growth factor*, interferon γ , dan *chemokine ligand 2*. Selain itu migrasi makrofag dapat meningkat sementara aktivitas apoptosis sel menurun akibat *midkine* (Takemoto et al., 2018). *Adiponectin* merupakan protein yang memiliki sifat anti-inflamasi, antioksidan, antiaterogenik, dan vasoprotektif (Katsiki et al., 2017). ApoC-1 dapat mengurangi ketersediaan asam lemak bebas baik dengan cara menurunkan kerja Lipoprotein Lipase (LPL) maupun berikatan langsung dengannya. Hal ini akan menurunkan esterifikasi asam lemak bebas menjadi trigliserida yang berisiko menumpuk di jaringan lemak (Westertep et al., 2007). KIM-1 merupakan protein yang dapat menjadi tanda awal adanya kerusakan jaringan yang diakibatkan oleh faktor

risiko kardiovaskular seperti tekanan darah, *high sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP), dan kolesterol *low density lipoprotein* (Egli et al., 2018).

Terdapat 927 pasien yang diikutsertakan dalam penelitian dan dibagi menjadi *training set* (n = 649 [70%]) dan *validation set* (n = 273 [30%]). Pemilihan dan uji coba kemampuan prediksi masing-masing biomarker dilakukan hanya pada *training set* untuk membentuk model diagnosis PJK. Sementara itu *validation set* digunakan untuk evaluasi performa dari model yang terbentuk pada *training set*. Di dalam analisis regresi logistik *training set*, sistem penilaian ini mampu memprediksi PJK pada seluruh subjek (OR:9.74) dengan performa skor untuk pria (OR:7.88), dan wanita (OR:24.8) sehingga sistem penilaian ini dapat berfungsi baik pada kedua jenis kelamin. Selain itu performa yang baik juga ditunjukkan pada pasien yang tidak memiliki riwayat PJK (OR:8.67) sehingga variabel klinis yaitu riwayat PCI sebelumnya yang digunakan pada sistem penilaian ini tidak menjadi masalah untuk kelompok pasien tersebut (Ibrahim et al., 2017).

Model diagnosis PJK yang telah terbentuk, hasilnya dikonversi menjadi skor diagnostik maupun skor kategorik. Pada skor diagnostik yang semakin meningkat maka jumlah pasien dengan OAKS juga meningkat relatif terhadap jumlah pasien tanpa OAKS (Gambar 1a [Kiri]) (Ibrahim et al., 2017). Sementara ketika keadaan obstruksi arteri koroner dibagi menjadi 5 kelas berdasarkan tingkat keparahannya, maka ditemukan bahwa skor kategorikal terendah berhubungan dengan derajat stenosis yang rendah dimana memiliki NPV 91%. Sementara itu, pada skor

kategorikal tertinggi yang berhubungan dengan derajat stenosis tertinggi memiliki PPV 93% (Gambar 1b [Kanan])(Ibrahim et al., 2017). Terdapat 42% pasien yang dapat secara pasti dieksklusi atau diinklusi dari PJK melalui skor kategorikal ini(Ibrahim et al., 2017).



Gambar 1a. [Kiri] Distribusi Skor Diagnostik sebagai Prediksi PJK dan Gambar 1b. [Kanan] Skor Kategorikal PJK Menilai Keparahan Stenosis Arteri Koroner(Ibrahim et al., 2017).

Pada pengujian *Receiver-Operating Characteristic* (ROC) yang dibandingkan dengan *gold standard* untuk mendeteksi OAKS pada epikardial, nilai yang diperoleh untuk AUC adalah 0.87 ($p < 0.001$) sehingga menunjukkan performa yang tinggi pada sistem penilaian ini untuk membedakan kelas yang mengalami OAKS dengan yang tidak(Hajian-Tilaki, 2013; Ibrahim et al., 2017). Skor ini jika dibandingkan dengan AUC pada *stress testing* (AUC: 0.52) berbeda secara signifikan ($p < 0.001$). Penting untuk diketahui bahwa AUC pada *stress testing* ternyata mendekati 0.5 dimana nilai ini tidak

akurat untuk memisahkan antara kelompok yang sakit dengan yang tidak karena sama dengan peluang melempar koin(Habibzadeh et al., 2016; Hanley and McNeil, 1982). Selain itu *p-value* dari Hosmer-Lemeshow ($p = 0.40$) menunjukkan bahwa pada model sistem penilaian PJK ini, tidak ada perbedaan yang signifikan antara hasil yang terobservasi pada kenyataan dengan hasil yang diekspektasi oleh model sehingga hasil analisis *goodness of fit* dapat memprediksi dengan baik keadaan OAKS(Hosmer and Lemeshow, 1980; Ibrahim et al., 2017).

Pada *cutoff* yang optimal ditemukan sensitivitas 77%, spesifisitas 84%, NPP 90%, NPN 67%, dengan akurasi 79%. Jika dibedakan antara pasien yang memiliki riwayat PJK dengan yang tidak maka untuk yang memiliki riwayat PJK sensitivitas 84%, spesifisitas 66%, NPP 90%, NPN 53%. Sementara untuk yang tidak memiliki riwayat PJK sensitivitas 78%, spesifisitas 80%, NPP 80%, NPN 78%(Ibrahim et al., 2017).

Sistem penilaian OAKS ini dapat dibandingkan dengan metode lainnya yang umum digunakan. Walaupun sering digunakan, metode berikut ini masih memiliki banyak kekurangan (Tabel 1).

SARAN

Dapat dilakukan penelitian maupun kajian ilmiah lebih lanjut dengan menggunakan sumber-sumber terbaru mengenai pendeteksi biomarker penyakit jantung koroner. Selain itu, dapat dilakukan penelitian mengenai biomarker lain apa saja yang dapat digunakan untuk mendeteksi penyakit PJK.

KEPUSTAKAAN

- Authors/Task Force Members. 2006. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 27: 1341–1381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl001>
- Berg, B., Cortazar, B., Tseng, D., Ozkan, H., Feng, S., Wei, Q., Chan, R.Y.-L., Burbano, J., Farooqui, Q., Lewinski, M., Di Carlo, D., Garner, O.B., Ozcan, A. 2015. Cellphone-Based Hand-Held Microplate Reader for Point-of-Care Testing of Enzyme-Linked Immunosorbent Assays. *ACS Nano* 9: 7857–7866. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b03203>
- Burnham, C.-A.D., Doern, C., Binder, S.R., 2013. Viral Diseases 1, in: The Immunoassay Handbook. Elsevier: 919–927. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097037-0.00073-7>
- Cardiovascular Stress Testing: A Description of the Various Types of Stress Tests and Indications for Their Use, 1996. . *Mayo Clin. Proc.* 71: 43–52. <https://doi.org/10.4065/71.1.43>
- Chung, H.W., Ko, S.M., Hwang, H.K., So, Y., Yi, J.G., Lee, E.J., 2017. Diagnostic Performance of Coronary CT Angiography, Stress Dual-Energy CT Perfusion, and Stress Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography for Coronary Artery Disease: Comparison with Combined Invasive Coronary Angiography and Stress Perfusion Cardiac MRI. *Korean J. Radiol.* 18: 476. <https://doi.org/10.3348/kjr.2017.18.3.476>
- Conti, C.R., 2009. Cardiovascular Studies and the Radiation Dose. *Clin. Cardiol.* 32: 56–57. <https://doi.org/10.1002/clc.20592>
- Egli, P., Aeschbacher, S., Bossard, M., Eggimann, L., Blum, S., Meyre, P., Bargetzi, L., Estis, J., Todd, J., Risch, M., Risch, L., Conen, D., 2018. Relationships of kidney injury molecule-1 with renal function and cardiovascular risk factors in the general population. *Clin. Chim. Acta* 478: 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.12.019>
- Gaggin, H.K., Bhardwaj, A., Belcher, A.M., Motiwala, S.R., Gandhi, P.U., Simon, M.L., Kelly, N.P., Anderson, A.M., Garasic, J.M., Danik, S.B., Schwamm, L.H., Gerszten, R.E., van Kimmenade, R.R.J., Januzzi, J.L., 2014. Design, methods, baseline characteristics and interim results of the Catheter Sampled Blood Archive in Cardiovascular Diseases (CASABLANCA) study. *IJC Metab. Endocr.* 5: 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.ijcme.2014.08.005>
- Ghani, L., Susilawati, M.D., Novriani, H., 2016. Faktor Risiko Dominan Penyakit Jantung Koroner di Indonesia. *Bul. Penelit. Kesehat.* 44: 36.153-164 <https://doi.org/10.22435/bpk.v44i3.54>
- Gibbons, R.J., Balady, G.J., Timothy Bricker, J., Chaitman, B.R., Fletcher, G.F., Froelicher, V.F., Mark, D.B., McCallister, B.D., Mooss, A.N., O'Reilly, M.G., Winters, W.L., Gibbons, R.J., Antman, E.M., Alpert, J.S., Faxon, D.P., Fuster, V.,

- Gregoratos, G., Hiratzka, L.F., Jacobs, A.K., Russell, R.O., Smith, S.C. 2002. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40: 1531–1540. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02164-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02164-2)
- Gupta, A., Bajaj, N.S. 2017. Reducing radiation exposure from nuclear myocardial perfusion imaging: Time to act is now. *J. Nucl. Cardiol.* 24: 1856–1859. <https://doi.org/10.1007/s12350-017-0915-y>
- Habibzadeh, F., Habibzadeh, P., Yadollahie, M. 2016. On determining the most appropriate test cut-off value: the case of tests with continuous results. *Biochem. Medica:* 297–307. <https://doi.org/10.11613/BM.2016.034>
- Hajian-Tilaki, K., 2013. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Casp. J. Intern. Med.* 4: 627–635.
- Hanley, J.A., McNeil, B.J., 1982. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 143: 29–36. <https://doi.org/10.1148/radiology.143.1.7063747>
- Hosmer, D.W., Lemeshow, S., 1980. Goodness of fit tests for the multiple logistic regression model. *Commun. Stat. - Theory Methods* 9: 1043–1069. <https://doi.org/10.1080/03610928008827941>
- Hu, J., Cui, X., Gong, Y., Xu, X., Gao, B., Wen, T., Lu, T.J., Xu, F. 2016. Portable microfluidic and smartphone-based devices for monitoring of cardiovascular diseases at the point of care. *Biotechnol. Adv.* 34: 305–320. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2016.02.008>
- Ibrahim, N.E., Januzzi, J.L., Magaret, C.A., Gaggin, H.K., Rhyne, R.F., Gandhi, P.U., Kelly, N., Simon, M.L., Motiwala, S.R., Belcher, A.M., van Kimmenade, R.R.J., 2017. A Clinical and Biomarker Scoring System to Predict the Presence of Obstructive Coronary Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 69: 1147–1156. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.021>
- Jiangping, S., Zhe, Z., Wei, W., Yunhu, S., Jie, H., Hongyue, W., Hong, Z., Shengshou, H. 2013. Assessment of Coronary Artery Stenosis by Coronary Angiography: A Head-to-Head Comparison With Pathological Coronary Artery Anatomy. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 6: 262–268. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000205>
- Katsiki, N., Mantzoros, C., Mikhailidis, D.P., 2017. Adiponectin, lipids and atherosclerosis: *Curr. Opin. Lipidol.* 28: 347–354. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000431>
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2013. Riset Kesehatan Dasar 2013.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, n.d. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia [WWW Document]. Penyakit Jantung Penyebab Kematian Tertinggi Kemenkes Ingatkan CERDIK. URL <http://www.depkes.go.id/article/view/17073100005/penyakit-jantung-penyebab-kematian-tertinggi-kemenkes-ingatkan-cerdik-.html>.
- Krahwinkel, W., Ketteler, T., Godke, J., Wolfertz, J., Ulbricht, L.J., Krakau, I.,

- Giilker, H. 2018. Dobutamine stress echocardiography. *Eur Heart J* 18(7).
- Lillehoj, P.B., Huang, M.-C., Truong, N., Ho, C.-M. 2013. Rapid electrochemical detection on a mobile phone. *Lab. Chip* 13: 2950. <https://doi.org/10.1039/c3lc50306b>
- Maas, A., Appelman, Y.E.A., 2010. Gender differences in coronary heart disease. *Neth. Heart J.* 18: 598–602.
- Marwick, T.H., Cho, I., ó Hartaigh, B., Min, J.K. 2015. Finding the Gatekeeper to the Cardiac Catheterization Laboratory. *J. Am. Coll. Cardiol.* 65: 2747–2756. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.060>
- Ming, K., Kim, J., Biondi, M.J., Syed, A., Chen, K., Lam, A., Ostrowski, M., Rebbapragada, A., Feld, J.J., Chan, W.C.W. 2015. Integrated Quantum Dot Barcode Smartphone Optical Device for Wireless Multiplexed Diagnosis of Infected Patients. *ACS Nano* 9: 3060–3074. <https://doi.org/10.1021/nn5072792>
- Mordi, I., Stanton, T., Carrick, D., McClure, J., Oldroyd, K., Berry, C., Tzemos, N. 2014. Comprehensive Dobutamine Stress CMR Versus Echocardiography in LBBB and Suspected Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc. Imaging* 7: 490–498. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.01.012>
- Ontario, Ministry of Health and Long-Term Care, Medical Advisory Secretariat, Gibson Library Connections, I., 2010. *Stress echocardiography with contrast for the diagnosis of coronary artery disease: an evidence-based analysis*. Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care, Toronto, Ont.
- Practitioners, T.R.A.C. of G., n.d. RACGP - Cardiac stress testing – stress electrocardiography and stress echocardiography [WWW Document]. URL <https://www.racgp.org.au/afp/2012/march/cardiac-stress-testing/#1>.
- Rallidis, L., Cokkinos, P., Tousoulis, D., Nihoyannopoulos, P. 1997. Comparison of Dobutamine and Treadmill Exercise Echocardiography in Inducing Ischemia in Patients With Coronary Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 30: 1660–1668. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00376-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00376-8)
- Sicari, R., Nihoyannopoulos, P., Evangelista, A., Kasprzak, J., Lancellotti, P., Poldermans, D., Voigt, J.-U., Zamorano, J.L., on behalf of the European Association of Echocardiography, 2008. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur. J. Echocardiogr.* 9: 415–437. <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jen175>
- Sung, Y., Campa, F., Shih, W.-C. 2017. Open-source do-it-yourself multi-color fluorescence smartphone microscopy. *Biomed. Opt. Express* 8: 5075. <https://doi.org/10.1364/BOE.8.005075>
- Takemoto, Y., Horiba, M., Harada, M., Sakamoto, K., Takeshita, K., Murohara, T., Kadomatsu, K., Kamiya, K., 2018. Midkine Promotes Atherosclerotic Plaque Formation Through Its Pro-Inflammatory, Angiogenic and Anti-Apoptotic Functions in Apolipoprotein E-Knockout Mice. *Circ. J.* 82: 19–27.

<https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0043>

Wei, Q., Qi, H., Luo, W., Tseng, D., Ki, S.J., Wan, Z., Göröcs, Z., Bentolila, L.A., Wu, T.-T., Sun, R., Ozcan, A., 2013. Fluorescent Imaging of Single Nanoparticles and Viruses on a Smart Phone. *ACS Nano* 7: 9147–9155. <https://doi.org/10.1021/nn4037706>

Westerterp, M., Berbée, J.F.P., Delsing, D.J.M., Jong, M.C., Gijbels, M.J.J., Dahlmans, V.E.H., Offerman, E.H., Romijn, J.A., Havekes, L.M., Rensen, P.C.N., 2007. Apolipoprotein C-I binds free fatty acids and reduces their intracellular esterification. *J. Lipid Res.* 48, 1353–1361. <https://doi.org/10.1194/jlr.M700024-JLR200>

WHO, n.d. Cardiovascular diseases (CVDs) [WWW Document]. World Health Organ. URL [http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).

Wong, N.D., 2014. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat. Rev. Cardiol.* 11, 276. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.26>

Zhu, H., Yaglidere, O., Su, T.-W., Tseng, D., Ozcan, A., 2011. Cost-effective and compact wide-field fluorescent imaging on a cell-phone. *Lab Chip* 11, 315–322. <https://doi.org/10.1039/C0LC00358A>