

ارتباط سطح میلوپراکسیداز سرم با وقوع سکته ی قلبی در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان قلب شهید چمران اصفهان

سید محمد مرعشی^۱، محمد فضیلتی^۲، حمید رضا منتظری^۳، علیرضا مرعشی^۴

^۱ کارشناس ارشد بیولوژی گرایش بیوشیمی، دانشگاه پیام نور اصفهان، اصفهان، ایران (نویسنده مسئول)

^۲ استاد گروه بیوشیمی، رشته بیوشیمی بالینی، دانشگاه پیام نور اصفهان، اصفهان، ایران

^۳ استادیار گروه قلب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، متخصص قلب بیمارستان چمران اصفهان، اصفهان، ایران

^۴ دکتر عمومی و رزیدنت جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، استان چهار محال و بختیاری، ایران

چکیده

آنزیم میلوپراکسیداز در فرایند اترواسکلروزیس و بیماری شریانی کرونری نقش اساسی دارد. بنابراین در این مطالعه میزان افزایش پلاسمایی این آنزیم در مقایسه با دیگر آنزیم های قلبی مورد مطالعه قرار می گیرد. در این مطالعه ۴۹ نفر بیمار مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان قلب شهید چمران استان اصفهان و همچنین ۴۹ نفر افراد کنترل، جمعیت مورد مطالعه این تحقیق را تشکیل می دادند. مقادیر پلاسمایی میلوپراکسیداز به روش ایمنونواسی سنجش گردید. میزان تروپونین ای سرم به روش راپیدتست سنجش شد. وضعیت پروفایل لیپیدی (HDL, LDL, کلسترول تام و تری گلیسیرید) نیز با روش های آنزیمی تعیین شدند. نتایج حاصل از مقایسه میانگین فعالیت آنزیم MPO در بین دو گروه افراد سالم و بیماران با درد قفسه سینه (قلب) نشان داد که؛ میانگین میزان ترشح آنزیم در گروه بیماران مورد آزمایش $60 \text{ ng/dl} \pm 8/62$ و در گروه افراد کنترل $60 \text{ ng/dl} \pm 3/49$ بوده، از طرفی فاکتور MPO شانس بروز سکته قلبی یا درد در قفسه سینه را به میزان ۱/۱۵۵ برابر افزایش می دهد که این اختلافات از نظر آماری معنادار شناخته شد. یافته های این مطالعه و نتایج بدست آمده از تحقیقات قبلی بیان کننده اثر MPO بعنوان مارکری برای تعیین پیش آگهی MI و ریسک فاکتور بیماریهای قلبی عروقی و مدیاتور آترواسروتیک می باشد.

واژه های کلیدی: میلوپراکسیداز، بیماری شریانی کرونری، ایمنونواسی، سکته قلبی

مقدمه

فرایند های التهابی و اکسیداتیو نقش اساسی در ایجاد و گسترش فرایند اترواسکلروزیس و بیماری شریانی کرونری دارد. آنزیم میلوپراکسیداز یکی از اعضای ابر خانواده آنزیمی هم پراکسیداز است که نقش بسیار مهمی در فرایندهای التهابی و استرس اکسیداتیو دارد (۱). سنتز آنزیم میلوپراکسیداز در طی تکامل رده میلوئید در مغز استخوان و ایجاد رده گرانولوسیت و ورود آنها به جریان خون، انجام می شود. این آنزیم در گرانولهای اولیه نوتروفیلها و در لیزوزومهای منوسیتها وجود دارد. این آنزیم ۵٪ وزنی گرانولوسیت ها و ۱٪ وزنی مونوسیت ها را تشکیل می دهد (۲،۳). میلوپراکسیداز یک پروتئین هوموایمر کاتیونیک ۱۴۴ کیلودالتونی شامل دوزنجیره سبک و دو زنجیره سنگین بوده و توسط اتصال دی سولفید به هم متصل شده اند و تترامر را بوجود می آورند که به یک گروه هم پروستتیک باند شده است. هر دو نوع زنجیره گلیکوزیله هستند و در اکتیو سایت زنجیره سبک پروتوپروفرین IX مشاهده می شود. دلیل رنگ سبز ترشحات غنی از نوتروفیل مانند چرک و بعضی از اشکال موکوس، وجود رنگدانه هم در این آنزیم است. MPO یک اکسیدکننده قوی بوده و با مکانیسم های وابسته به اکسیژن باعث کشته شدن میکروارگانیسم های خارج سلولی از قبیل باکتری، قارچ، ویروس و همچنین گلبولهای قرمز و هسته های سلولی مالینگنت و غیر مالینگنت می شود (۴،۵). ژن این آنزیم در ناحیه ۱/۲۳ q ۱۷ قرار دارد و طول آن ۱۱۰۸۰ bp است (۳). مطالعه پلی مورفیسم ژنتیکی نشان می دهد که مقدار ترشح MPO به علت بروز ژنوتیپ های GG,GA,AA متفاوت است. بیان ژنوتیپ GG با افزایش سطح ترشح MPO نسبت به ژنوتیپ های AA,AG نشان دهنده رابطه غالب و مغلوبی ژنوتیپ های شناخته شده می باشد (۶).

MPO باعث اکسیداسیون لیپوپروتئین با تراکم کم (LDL) می شود. LDL های اکسید شده توسط ماکروفاژها بلعیده می شوند و به سلول های کف آلوده مبدل می شوند. MPO باعث نکروز سلولهای اپیتلیال پوشش داخلی رگ و القای آپوپتوز (مرگ برنامه ریزی شده) آنها می شود. MPO با تولید اسید هیپوکلریک (HOCL) باعث خارج کردن سلول اپیتلیال آپوپتوز شده و تخریب پلاک می شود. ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) در شکل دهی ماتریکس خارج سلولی موثرند. MPO باعث اختلال در فعالیت این آنزیم ها شده خطر اترواسکلروز را افزایش می دهد (۳، ۶، ۷). این آنزیم به عنوان یک بیومارکر بالقوه بیماریهای قلبی-عروقی و نیز یک هدف بالقوه برای درمان مورد توجه قرار گرفته است و همچنین میزان سرمی این آنزیم می تواند به عنوان یک ریسک فاکتور مستقل برای پیش بینی اختلال عملکرد آندوتلیوم عروقی و سکتة قلبی عمل نماید (۷، ۸، ۹). آنزیم میلوپراکسیداز به سلولهای اندوتلیال، لکوسیت ها و LDL متصل می شود. همراهی MPO با LDL ممکن است اکسیداسیون این لیپوپروتئین ها را افزایش دهد. میلوپراکسیداز برخی گونه های واکنشگر اکسیدانت نظیر NO_۲ و اسید هیپوکلریک را تولید می کند، که اکسیدکننده پروتئین ها، لیپیدها و HDL می باشد، که تعداد کمی از مواد اکسیدانت این آنزیم پایدار بوده و به عنوان بیومارکرهای اکسیداسیون MPO عمل می کنند (۱۰). یافته ها نشان میدهد که MPO در تغییرات اکسیداتیو گسترده در بیماران شریان های کرونری نقش دارد که حاکی از استفاده از این آنزیم در تشخیص و نیز پیش آگهی بیماریهای قلبی-عروقی دارد. هدف مطالعه حاضر بررسی مقادیر MPO در بیماران با درد قفسه سینه (انفارکتوس میوکارد) و مقایسه آن با افراد کنترل می باشد.

مواد و روش ها

این مطالعه با همکاری بیمارستان شهید چمران اصفهان مورد بررسی و تحقیق قرار گرفته و هدف از آن اندازه گیری سطح MPO سرم در پیش آگهی سکتة قلبی می باشد. جمعیت مورد مطالعه شامل افراد به تعداد کل ۴۹ نفر، شامل ۲۵ نفر مرد

و ۲۴ نفر زن و در محدوده سنی ۸۲-۳۲ سال که با درد ناحیه سینه به اورژانس این مرکز مراجعه و زیر نظر متخصصین قلب تحت درمان قرار گرفتند. این بیماران برای اولین بار با درد قلبی به این بیمارستان مراجعه و تاکنون در هیچ مرکز قلب دیگری بعلت درد قفسه سینه بستری نشده بودند. بیماران با سابقه سکته قلبی، جراحی، آنژیو و بالون و همچنین بیماریهای زمینه ای (گوارشی، کبدی، کلیوی) از مطالعه کنار گذاشته شدند. افراد مورد مطالعه پس از معاینات بالینی توسط پزشک متخصص مرکز و بر اساس علایمی از قبیل درد ناحیه سینه، آریتمی، تنگی نفس، فشارخون بالا و انجام الکتروکاردیوگرافی انتخاب شدند. گزارش معاینات انجام شده بر روی این افراد اعم از اندازه گیری فشار خون، برگه ثبت الکتروکاردیوگرام و نتایج معاینات بالینی که توسط پزشک متخصص انجام شد در پرونده بیماران، در محل بایگانی بیمارستان چمران اصفهان موجود است.

گروه شاهد نیز شامل ۴۹ نفر (۲۵ نفر مرد و ۲۴ نفر زن) در محدوده سنی ۸۲-۳۲ سال و از بین اشخاصی که پس از معاینات بالینی و آزمایشگاهی هیچ گونه بیماری اعم از بیماری قلبی عروقی، عفونی و هر گونه بیماری زمینه ای مرتبط با آنزیم مذکور، بصورت نمونه گیری اتفاقی و براساس شماره و نوبت برگزیده شدند. برای اندازه گیری MPO بیماران و افراد شاهد در محل اورژانس خون گیری انجام شد و به سرعت به آزمایشگاه ارسال شد. بعد از بیست دقیقه در دمای اتاق و ایجاد لخته کامل با دور ۳۰۰۰-۲۰۰۰ سانتریفیوژ و سرم بیمار پس از جداسازی در فریزر ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. بعلت اینکه انتخاب بیماران و افراد شاهد تا رسیدن به حد نصاب چند ماه بطول انجامید جهت جمعیت نمونه ها و بر اساس دستورالعمل کیت آزمایش MPO، نمونه ها پس از تهیه و جداسازی سرم در فریزر ۲۰- درجه سانتیگراد، انجماد و نگهداری شدند. غلظت MPO سرم پس از ذوب و رسیدن به دمای محیط به روش ایمونواسای (ELISA) و توسط کیت تحقیقاتی از شرکت Eastbiopharm انجام شد. علاوه بر نمونه لخته از هر یک از افراد مورد مطالعه یک نمونه حاوی ضد انعقاد EDTA (اتیلن دی آمین تترا استیک اسید) گرفته شد. بر روی نمونه سرم افراد مورد نظر علاوه بر تست های Troponin I (تروپونین) و CKMB آزمایشاتی از قبیل پروفایل لیپید (کلسترول، تری گلیسرید، HDL، LDL) و FBS توسط دستگاه اتوانالیزور BT۳۰۰۰ انجام شد.

از نمونه حاوی ضد انعقاد، شمارش و تشخیص افتراقی سلول های خونی (CBC) با دستگاه سل کانتر KX۲۱ انجام شد. تست تروپونین بصورت کیفی توسط کیت راپید (برند هوماسیس ساخت کره) و CPKMB توسط کیت آنزیمی شرکت پارس آزمون جهت بررسی سکته قلبی افراد منتخب انجام شد. پروفایل لیپیدی شامل کلسترول و تری گلیسرید که توسط کیت های پارس آزمون HDL و LDL توسط کیت های شرکت پیشتاز طب انجام گردید. قند خون ناشتا نیز توسط کیت های آنزیمی شرکت پارس آزمون انجام شد.

داده های کمی با استفاده از آزمون های T-test و one way ANOVA و داده های کیفی با استفاده از آزمون Chi Square و از طریق نرم افزار SPSS ۲۰ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته های پژوهش

نتایج حاصل از مقایسه میانگین فعالیت آنزیم MPO در بین دو گروه افراد سالم و بیماران با درد قفسه سینه (قلب) نشان داد که؛ میانگین میزان ترشح آنزیم در گروه بیماران مورد آزمایش ۶۰ ng/dl $\pm$ ۸/۶ و در گروه افراد کنترل ۵/۳۴۹/۶۰ ng/dl $\pm$ ۵/۳۴۹/۶۰

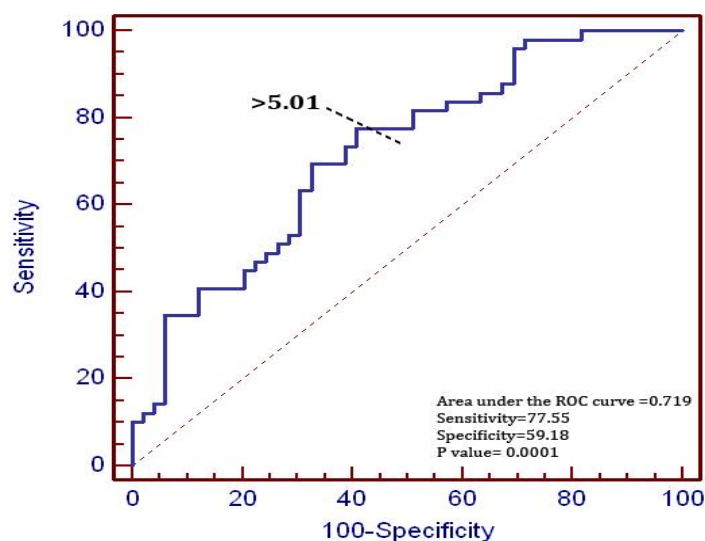
بوده، از طرفی فاکتور MPO شانس بروز سکته قلبی یا درد در قفسه سینه را به میزان ۱/۱۵۵ برابر افزایش می دهد که این اختلافات از نظر آماری معنادار شناخته شد ($P \text{ Value} < 0/5$) (جدول ۱).

جدول (۱)

آنزیم	کنترل	تست	OR (۹۵% CI)	سطح معناداری
MPO	۵/۳±۴۹/۶۰	۸/۶±۶۲/۶۰	۱-۳۰۱) ۱/۱۵۵(۱/۰۲۶	<۰/۰۰۱

مقایسه فعالیت آنزیم MPO در بین دو گروه مورد مطالعه

همچنین با توجه به این موضوع که فعالیت آنزیم MPO بتواند یک معیار تشخیصی مناسب در جهت شناسایی زود هنگام سکته قلبی در نظر گرفته شود، نتایج بررسی منحنی مشخصه تحلیل عملکرد سیستم ROC (Receiver Operating Characteristic) نشان داد که ؛ حد تشخیصی (cut-off) سطح آنزیم MPO در رابطه با سکته قلبی (درد در قفسه سینه) در سطح بیش از ۵/۰۱ نانو گرم بر میلی لیتر دارای حساسیت (۶۳/۴-۸۸/۲) ۷۷/۵۵ درصد و اختصاصیت (۷۳-۵۹/۱۸(۴۴/۲ درصد است . به عبارت دیگر حساسیت و ویژگی این فاکتور در ارزیابی تشخیصی سکته قلبی در cut-off تعیین شده (Cut-off=۵/۰۱) از قابلیت بالایی برخوردار بوده و نیز سطح زیر منحنی ROC بیش از ۷۰٪ می باشد؛ لذا این فاکتور معیار تشخیصی خوبی برای تعیین سکته قلبی شناخته می شود. ($P \text{ Value} = 0/0001$) (شکل ۱)



شکل (۱): نمودار ROC جهت شناسایی ارزش تشخیصی آنزیم MPO در سکتة قلبی

بحث و نتیجه گیری

یافته های این مطالعه با نتایج تحقیقات انجام شده توسط Stephen J. Nicholls در سال ۲۰۰۵ از کشور آمریکا (۱۱) که بالا رفتن غلظت میلوپراکسیداز پلاسما را تعیین کننده ریسک بیماری قلبی عروقی بیان می کند ، و همچنین تحقیقات Roberto Esporcatte در سال ۲۰۰۷ میلادی از کشور برزیل (۱۲) که افزایش غلظت میلوپراکسیداز سرم بیش از ۱۰۰ پیکومول را به عنوان یک شناساگر جدید در تشخیص بیماران قلبی بدون تغییر در ST و با تروپونین منفی، معرفی می کند یکسان بوده، همچنین در نژاد اروپائی بررسی های انجام شده توسط Marijn C. Meuwese در سال ۲۰۰۷ (۱۳) مبنی بر پیش آگهی ریسک بیماری عروق کرونر در افراد ظاهرا سالم و تحقیقات انجام شده توسط Valentina Loria در سال ۲۰۰۸ که MPO را یک شناساگر التهابی و عامل استرس اکسیداتیو می داند، که در بیماران سندرم کرونر حاد بالا می رود. (۸) موید نتایج پژوهش های ما می باشند. در ایران نیز تحقیقات مشابهی توسط خاطره پورنصرت، کورش سلیمان نژاد و پریچهر یغمائی در سال ۱۳۹۳ مبنی بر اینکه افزایش مقادیر MPO می تواند به عنوان پیش بینی کننده مثبت CAD عمل کند. مقادیر پلاسمائی MPO می تواند بیماران CAD را از افراد کنترل و نیز خود بیماران را از یکدیگر افتراق دهد تأیید کننده مطالعه ما می باشد. (۹) بررسی یافته های بدست آمده این پژوهش در جدول (۱-۱) نشان می دهد که از مقایسه نتایج کلسترول تام (گروه کنترل با میانگین $28/27 \text{ mg/dl} \pm 17/8$ و افراد بیمار با میانگین $9/33 \pm 160/5$ و $P\text{Value} = 0/3$)

و LDL کلسترول (افراد کنترل با میانگین $31/93 \text{ mg/dl} \pm 10/2$ و بیماران با میانگین $5 \text{ mg/dl} \pm 22/96$ و $P\text{Value} = 0/5$) با میزان فعالیت MPO ارتباط معنی داری دریافت نمی شود. این موضوع بعلت تحت درمان بودن بیماران با داروهای پائین آورنده کلسترول از گروه استاتین ها قابل توجیه است. افزایش HDL کلسترول در گروه کنترل با میانگین $11/93 \text{ mg/dl} \pm 55$ نسبت به گروه بیماران با میانگین $9/7 \text{ mg/dl} \pm 36$ و $P\text{Value} = 0/001$ و کاهش تری گلیسرید افراد کنترل با متوسط $39 \text{ mg/dl} \pm 38/89$ درمقایسه با بیماران با متوسط $29/3 \text{ mg/dl} \pm 141$ و $P\text{Value} = 0/001$ بیان کننده ارتباط معنی داری با فعالیت MPO می باشد و فرضیه های قبلی مبنی بر انتقال معکوس کلسترول به کبد و کاهش ریسک بیماری

های قلبی عروقی به اثبات می رسد. در مورد ارتباط دیابت و فعالیت MPO و ریسک بیماریهای قلبی عروقی تحقیقات انجام شده با نتایج این پژوهش یکسان بوده، رابطه مستقیم بین بیماری دیابت نوع دو و بیماریهای قلبی عروقی وجود دارد. (۱۴)

نتایج تحقیقات انجام شده به قرار زیر می باشد :

۱- دیابت ملیتوس تایپ ۲ با افزایش متوسط فعالیت MPO ارتباط دارد. این ارتباط ممکن است به پیشرفت آترواسکلروز در بیماران دیابتی کمک کند (۱۵).

۲- در بیماران دیابتی تیپ ۲، میلوپراکسیداز با اعمال اثر منفی بر فعالیت پاراکسوناز ۱، باعث کاهش فعالیت HDL کلسترول و در نتیجه افزایش ریسک بیماری های قلبی عروقی می شود. (۱۶)

۳- فعالیت MPO پلاسما در بیماران دیابت ملیتوس تایپ ۲، افزایش می یابد و در صورت ایجاد بیماری عروق کرونر، سطح فعالیت MPO پلاسما بالاتر هم می رود. MPO ممکن است یک فاکتور نفوذی در پیشرفت CAD در طی دیابت و یک هدف جدید برای تشخیص و درمان CAD در بیماران دیابتی باشد. (۱۷)

۴- افزایش فعالیت MPO سرم در بیماران دیابتی، بدون درگیری قلب و عروق و همچنین در بیمارانی که به علل مختلف خون رسانی به عضله قلب آنها کاهش یافته است، دیده می شود. (۱۸)

۵- تحقیقات انجام شده توسط Mustafa Unubol از کشور ترکیه نتیجه فعالیت MPO پلاسما بیماران دیابت نوع یک با گروه کنترل مشابه بوده، و در محدوده نرمال گزارش شده است. و تحقیقات بیشتر در این دو مورد (۵ و ۴) ضروری به نظر می رسد. (۱۹). نتایج این پژوهش (جدول ۲-۱) مبنی بر افزایش تعداد گلبول های سفید خون بیماران با میانگین 11354 ± 4300 در مقایسه با افراد کنترل با میانگین 6300 ± 3100 و $Pvalue = 0/001$ ، بدنبال افزایش تعداد نوتروفیل های بیماران با میانگین ($10^3/\mu l$) $4/58 \pm 8/99$ نسبت به افراد کنترل با میانگین ($10^3/\mu l$) $11/4 \pm 2$ و $P value = 0/02$ ، رابطه معنی داری با افزایش MPO سرم افراد با درد قفسه سینه و در نتیجه با MI دارد. فعال شدن و دگرانوله شدن نوتروفیل ها و در پی آن فعالیت MPO باعث التهاب حاد کرونر شده و در انتها به آسیب ماهیچه قلبی منجر می شود و نشان می دهد که افزایش سطح MPO نه تنها یک نشانگر فعالیت نوتروفیل هاست بلکه ارتباط مستقیم با التهاب در طی ACS دارد. (۲۰) یافته های این مطالعه و نتایج بدست آمده از تحقیقات قبلی (۲۱ و ۱۳) بیان کننده اثر MPO بعنوان مارکری برای تعیین پیش آگهی MI و ریسک فاکتور بیماریهای قلبی عروقی و مدیاتور آترواسروتیک می باشد. با توجه به اینکه تست های موجود از قبیل Troponin, CPKMB, LDH, NT-pro BNP, Myoglobin معمولاً بعد از تخریب و ایسکمی (عدم خون رسانی) قسمتی از ماهیچه قلب و یا اختلال در عمل قلب، مثبت می شوند و در پیش آگهی بیماریهای قلبی عروقی نقشی ندارند، اندازه گیری فعالیت MPO سرم بعنوان شناساگر ناپایداری پلاک و فعالیت نوتروفیل ها و پیش گوئی کننده MI پیشنهاد می شود. hsCRP به علت اینکه یک شناساگر بیماری های فعال و التهابی عروق بوده و ترشح آن بعد از کوچکترین التهاب در عروق قلبی افزایش می یابد، بعنوان تعیین کننده پیش آگهی و ریسک و توسعه بیماری قلبی عروقی و مارکر بعد از التهاب شناخته شده است. و در رابطه با این موضوع در افرادی که از لحاظ جسمی سالم هستند و هیچگونه بیماری زمینه ای ندارند این تست پیشنهاد می شود. (۹)

جدول (۲) : نتایج آزمایشات کلینیکی ویبوشیمیائی افراد تحت مطالعه این تحقیق

P value	(۴۹) افراد کنترل	(۴۹) افراد بیمار	
۰/۳	۱۷۰/۸±۲۸/۲۷	۱۶۰/۸۵± ۲۹/۳۳	کلسترول تام (mg/dl)
۰/۵	۱۰۲±۳۱/۳۹	۹۶ ± ۲۲/۵	کلسترول LDL (mg/dl)
۰/۰۰۱	۵۵±۱۱/۹۳	۳۶ ± ۹/۷	کلسترول HDL (mg/dl)
۰/۰۰۱	۸۹±۳۸/۳۹	۱۴۱±۲۹/۳	تری گلیسرید (mg/dl)
۰/۰۰۱	۸۵±۱۰/۱۰	۱۲۶/۵۴±۴۵/۱۳	قند خون ناشتا (mg/dl)
<۰/۰۰۱	۵/۴۹±۳/۶۰	۸/۶۲±۶/۶۰	میلوپراکسیداز (ng/dl)
۰/۰۰۱	۶۳۰۰±۳۱۰۰	۱۱۳۵۴±۴۳۰۰	تعداد گلبول سفید (mm ^۳)
۰/۰۲	۴/۱۱±۲	۸/۹۹±۴/۵۸	تعداد نوتروفیل (۱۰ ^۹ /μ)
<۰/۰۱	% ۴/۷۶	% ۴۰/۹	دیابت

نتایج بصورت میانگین ± انحراف معیار (mean ± SD) و درصد (%) بیان شده است.

تقدیر و تشکر: از همکاران محترم آزمایشگاه و همچنین مسئولین و پرسنل خدوم بخش اورژانس بیمارستان قلب شهید چمران که صمیمانه ما را یاری رساندند، تقدیر و تشکر به عمل می آید.

تعارض منافع : نویسندگان اظهار می دارند که هیچگونه تعارض در منافع وجود ندارد.

حمایت مالی : این مطالعه از حمایت مالی هیچ ارگانی برخوردار نبوده است.

References.

- ۱- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* ۲۰۰۰ ; ۴۲۰: ۸۶۸-۷۴.
- ۲- Hoy A, Leininger-Muller B, Kutter D, Siest G, Visvikis S. Growing significance of myeloperoxidase in non-infectious diseases. *Clin Chem Lab Med*. ۲۰۰۲ Jan; ۴۰(۱): ۲-۸ PMID: ۱۱۹۱۶۲۶۶
- ۳- Lanza F. Clinical manifestation of myeloperoxidase deficiency. *J Mol Med*. ۱۹۹۸ e p : ۷۶ (۱۰): ۶۷۶-۸۱. Review PMID: ۹۷۶۶۸۴۵.
- ۴- Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* ۲۰۰۵; ۲۵: ۱۱۰۲-۱۱.
- ۵- Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* ۱۹۹۴; ۹۴: ۴۳۷-۴۴.
- ۶- Kizaki M, Miller CW, Selsted ME, Koeffler HP. Myeloperoxidase (MPO) gene mutation. *Atherosclerosis* ۲۰۰۶; ۱۸۸(۱): ۱۵۰-۴. MPO deficiency. *Blood* ۱۹۹۴; ۸۳(۷): ۱۹۳۵-۴۰.
- ۷- Kutter D, Devaquet P, Vanderstocken G, Paulus JM, Marchal V, Gothot A. Consequences of total and subtotal myeloperoxidase deficiency: risk or benefit? *Acta Haematol*. ۲۰۰۰; ۱۰۴: ۱۰-۵.
- ۸- Valentina Loria, * Ilaria Dato, Francesca Graziani, and Luigi M. Biasucci. Myeloperoxidase: A New Biomarker of Inflammation in Ischemic Heart Disease and Acute Coronary Syndromes. (Mar ۱۱, ۲۰۰۸).
- ۹- T Pournosrat K^۱, Soleimannejad K^۲, Yaghmaei P^۱ - the Inflammatory Role of Myeloperoxidase and Its Increased Level in Patients with Coronary Artery Disease. *- (Recived: ۵ April, ۲۰۱۴ Accepted: ۵ July, ۲۰۱۴)
- ۱۰- Nader Rifai, G. Russell Warnick, Marek H. Dominiczak - Handbook of Lipoprotein Testing - Page ۲۰۵ - Google Books Result - <https://books.google.com/books?isbn=۱۸۹۰۸۸۳۳۵۲> - ۲۰۰۰ - Medical
- ۱۱- Stephen J. Nicholls, Stanley L. Hazen - myeloperoxidase and Cardiovascular Disease , , Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. ۲۰۰۵; ۲۵: ۱۱۰۲-۱۱۱۱ Originally published May ۲۷, ۲۰۰۵; Author Affiliations: From the Departments of Cardiovascular Medicine and Cell Biology and Center for Cardiovascular Diagnostics and Prevention, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio.
- ۱۲- Esporcatte R^۱, Rey HC, Rangel FO, Rocha RM, Mendonça Filho HT, Dohmann HF and et al .- Arq Bras Cardiol. ۲۰۰۷ Dec : ۸۹(۶): ۳۷۷-۸۴. Predictive value of myeloperoxidase to identify high risk patients admitted to the hospital with acute chest pain - ۲۰۰۷ Jul ۱۰ ; ۵۰ (۲): ۱۵۹-۶۵. Epub ۲۰۰۷ Jun ۲۱.
- ۱۳- Meuwese MC^۱, Stroes ES, Hazen SL, van Miert JN, Kuivenhoven JA, Schaub RG, and et al . Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study (Jun ۲۱, ۲۰۰۷)
- ۱۴- Y Kataoka - Myeloperoxidase levels predict accelerated ... - NCBI www.ncbi.nlm.nih.gov/..., National Center for Biotechnology Information - ۲۰۱۴ - Cited by ۱۳ - Related articles
- ۱۵- , Jacobijne J Wiersma, Marijn C Meuwese, Joram N.I. van Miert, Arnoud Kastelein, Jan G.P. Tijssen, Jan J. Piek, Mieke D. Diabetes mellitus type ۲ is associated with higher levels of myeloperoxidase - Trip, Med Sci Monit ۲۰۰۸; ۱۴(۸): CR۴۰۶-۴۱۰ - ID: ۸۶۵۷۸۹

^{۱۶}-Jornayvaz FR^۱, Brulhart-Meynet MC, James RW. Myeloperoxidase and paraoxonase-^۱ in type ^۲ diabetic patients. Nutr Metab Cardiovasc Disease.

۲۰۰۹ Nov : ۱۹ (۹):۶۱۳-۹. doi: ۱۰.۱۰۱۶/j.numecd.۲۰۰۸.۱۲.۰۰۵.Epub ۲۰۰۹ Feb ۶.

^{۱۷}- Ping Song,^{۱,۲,۳} Jin Xu,^{۱,۲,۳} Yongfeng Song,^{۱,۲,۳} Shiliang Jiang,^۴ Haitao Yuan,^۴ and Xu Zhang^{۱,۲,۳}

Volume ۲۰۱۵ (۲۰۱۵), Article ID ۷۶۱۹۳۹, ۵ pages. Research Article: Association of Plasma Myeloperoxidase Level with Risk of Coronary Artery Disease in Patients with Type ^۲ Diabetes. <http://dx.doi.org/۱۰.۱۱۵۵/۲۰۱۵/۷۶۱۹۳۹>

^{۱۸}-Authors and affiliations : I. V. Gorudko , V. A. Kostevich , A. V. Sokolov , I. V. Buko , E. E. Konstantinova , N. L. Tsapaeva , and et al . Increased myeloperoxidase activity is a risk factor for ischemic heart disease in patients with diabetes mellitus. Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry, September ۲۰۱۱, ۵:۳۰۷

^{۱۹} -Mustafa Unubol, Muzaffer Katar, Zeliha Cansel Ozmen, Volkan Yazak and Bilal Acar . Myeloperoxidase Plasma Level in Type-^۱ Diabetic Patients
Presentation Number: FRI-۶۴۴, Date of Presentation: March ۶, ۲۰۱۵

^{۲۰} -Ikitimur B, Karadag B - Role of myeloperoxidase in cardiology. .^۱Department of Cardiology, Cerrahpasa School of Medicine, Istanbul University, ۳۴۰۹۸ Istanbul, Turkey

^{۲۱}-, Mehmet Gungor Kaya, MD, Ridvan Yalcin, MD, Kaan Okyay, MD, Fatih Poyraz, MD, Nilufer Bayraktar, MD, Hatice Pasaoglu, MD, and et al . Potential Role of Plasma Myeloperoxidase Level in Predicting Long-Term Outcome of Acute Myocardial Infarction Tex Heart Inst J. ۲۰۱۲; ۳۹(۴): ۵۰۰-۵۰۶. PMID: PMC۳۴۲۳۲۷۶