



## İnmede Myeloperoksidazın Rolü Role of Myeloperoxidase in Stroke

Arzu Tay<sup>1</sup>, Yusuf Tamam<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır, Turkey

<sup>2</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Turkey

### ABSTRACT

Ischemic stroke is a significant pathological state which results from sudden infract in brain tissue. Most common cause of ischemic stroke is atherosclerosis. It is the most common cause of mortality in developed countries. Atherosclerosis has been purposed to be a chronic inflammatory disease. There is significant association between inflammatory process and ischemic events. Oxidative stress and inflammation significantly contribute to development of atherosclerosis. Myeloperoxidase enzyme is a lysosomal enzyme secreted from leucocytes as a response to oxidative stress. Myeloperoxidase which has been abundantly present in leucocytes, forms reactive oxidant products and plays role in atherosclerotic reactions thorough its catalytic activity.

**Key words:** ischemic stroke, myeloperoxidase, atherosclerosis, inflammation, oxidative stress

### ÖZET

İskemik inme, beyin dokusunda meydana gelen infarkt nedeni ile ani olarak ortaya çıkan patolojik bir durumdur. İskemik inmenin en önemli nedeni aterosklerozdur. Gelişmiş ülkelerdeki en sık ölüm nedeni aterosklerozdur. Aterosklerozun kronik bir inflamatuvar hastalık olduğu düşünülmektedir. İnflamasyon süreciyle iskemik olaylar arasında ilişki vardır. Oksidatif stres ve inflamasyon, aterosklerozun patogeneze katkıda bulunur. Miyeloperoksidaz enzimi, oksidatif strese yanıt olarak lökositlerden salgılanan lizozomal bir enzimdir. Lökositlerde bolca bulunan ve reaktif oksidan ürünler oluşturan miyeloperoksidaz enzimi aterosklerotik reaksiyonlarda bulunur ve katalitik aktivite gösterir.

**Anahtar kelimeler:** Akut iskemik inme, miyeloperoksidaz, ateroskleroz, inflamasyon, oksidatif stres



## Giriş

Serebrovasküler hastalıklar (SVH), tüm toplumlarda kalp hastalıkları ve kanserlerden sonra mortalite nedeni olarak üçüncü sırada, özürülük ve sakatlık yapma açısından birinci sırada yer alan, endüstrileşmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutan hastalık grubudur<sup>1,2</sup>. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) inmeyi 'hızla gelişen ve 24 saat veya daha uzun süren yada ölümle sonuçlanabilen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı bulgular' olarak tanımlamaktadır<sup>2,3</sup>.

Ateroskleroz inflamatuvar bir hastalık olup genellikle orta ve büyük damarları tutar. Aterosklerozun komplikasyonlarına sıklıkla kalp ve beyin damarlarında rastlanır. Aterosklerozda görülen aterom plaklarının yapısı farklı olabilmektedir. Hassas plaklar rüptüre olma eğiliminde olup çoğunlukla akut olaylar ile kendini gösterir. Bu nedenle gerek kardiyak iskemik olaylar, gerekse de iskemik inme plak yapısı ile yakından ilişkilidirler.

Aterogenez ve akut serebral iskemide inflamatuvar süreçlerin rol oynadığına dair deliller giderek artmaktadır<sup>4,5</sup>. Oksidatif stres ve inflamasyon koroner aterosklerozda plak destabilizasyonuna yol açarak akut koroner sendromların meydana gelmesinde önemli rol oynarlar. C-Reaktif Protein (CRP), inflamasyonun akut faz cevabıyla izlenmesinde kullanılabilen başlıca akut faz proteinlerindedir. İnflamasyonu yansıtan CRP yüksekliği ile inme ve kardiovasküler hastalık riski arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır<sup>6,7</sup>. Yüksek CRP düzeyleri stabilize plakların güçlü bir belirteçidir<sup>8</sup>. CRP değerinin iskemik SVH mortalite ve şiddetiyle korele olarak yükelebilen bir değer olduğu öne sürülmüştür<sup>9</sup>. İnmeden sonraki 72 saat içinde bir kez ölçülen CRP değerinin prognozu göstermeye yeterli olduğu öne sürülmektedir. Prognostik değerlendirmeye yönelik CRP değeri ölçümünün optimum zamanı konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Öte yandan C.R. Canova'nın 1999 yılında 138 inme vakasında yaptığı çalışmada, CRP değeriyle inme prognozu arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir<sup>10</sup>.

Miyeloperoksidaz (MPO) LDL'nin oksidasyonunda rol alır. Makrofajlar matriks metalloproteinazlar ve metal bağımsız miyeloperoksidaz sekresyonu yoluyla aterom plağındaki kollajen tabakasının yıkımı ve fibröz kapsül zayıflayarak akut koroner olayların meydana gelmesinde rol alır<sup>11,12</sup>. İnflamatuvar süreç, serebral iskemik patofizyolojisi ve serebrovasküler hastalık etyolojisinde temel rol alır<sup>13</sup>. İskemik inmenin en yaygın nedeni aterosklerozdur<sup>14,15</sup>. Arteriyel damar duvarının hasarı, ateroskleroz patogeneğinde önemli rol

oynadığı düşünölen inflamatuvar olaylarla ilişkilidir. Son yıllarda MPO'nun aterosklerozdaki rolünü araştıran insan klinik çalışmalarının sayısında çarpıcı bir artış olmuştur. İlk çalışmalar MPO ve ürünlerinin yerini, insan aterosklerotik plakları içerisinde zenginleştirilmiş olarak belirlemiştir<sup>16-20</sup>.

Arteryal duvarda MPO'nun katalize ettiği oksidasyonun potansiyel fonksiyonel sonuçlarıyla ilgili birçok ipucu mevcuttur. İzole insan monositleri LDL'yi oksidatif olarak kolesterol birikimini ve köpük hücre oluşumunu destekleyebilen aterojenik bir parçacığa dönüştürmek üzere MPO'yu kullanır<sup>21</sup>. Alım bir CD36 tutucu reseptörüyle yapılıır<sup>22</sup>; bu reseptör in vivo olarak köpük hücre oluşumunda önemli bir rol oynar<sup>23</sup>. Bu nedenle miyeloperoksidaz lezyon gelişimini artırarak aterosklerotik süreçte doğrudan rol oynayabilir. Bu nedenle akut iskemik inmedeki aterosklerotik plakta oluşun inflamasyon göstergesi olarak Miyeloperoksidaz yeni biyobelirteçler arasında yerini almakta aday olan bir enzimdir, ve bu konuda yapılması gereken daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu derlemede miyeloperoksidazın akut iskemik inmede inflamasyon göstergesi olarak takibinin önemi vurgulanmaya çalışılmıştır.

### **Miyeloperoksidaz'un Etkinliđi**

MPO enzimi, oksidatif strese yanıt olarak lökositlerden salgılanan lizozomal bir enzimdir. MPO; tetramerik, glikolize, hem prostetik grubu içeren bir proteindir<sup>24</sup>. Oksidatif stres ve inflamasyon, aterosklerozun patogeneziine katkıda bulunur. Lökositelerde bolca bulunan ve reaktif oksidan ürünler oluşturan MPO aterosklerotik reaksiyonlarda bulunur ve katalitik aktivite gösterir. İlerlemiş aterosklerotik plakları yüksek düzeyde hipoklorik asid (HOCl) gibi prooksidan üreten MPO enzimi içerir<sup>16,25</sup>.

### **Miyeloperoksidazın İnflamasyondaki Rolü**

Miyeloperoksidaz sentezi kemik iliğinde miyeloid farklılaşması sırasında meydana gelir ve granülositlerin içinde dolaşıma girmesinden önce tamamlanır. Enzim, nötrofillerin ve monositlerin birinci granüllerinde saklanır ve lökosit aktivasyonu ve degranülasyona kadar serbest bırakılmaz<sup>26,27</sup>. Miyeloperoksidaz antimikrobiyal aktiviteyle serbest radikaller ve yayılabilir oksidanlar oluşturur. Ancak, MPO inflamasyon bölgelerinde aterosklerotik lezyonlar dahil ana dokuların oksidatif hasarını da destekler<sup>28,29</sup>.

İnflamasyon, başlangıçtaki lipid birikiminden plak yırtılması ve trombotik komplikasyonlara kadar, aterosklerotik olayın tüm evrelerinde rol almaktadır. Kararsız anginalı hastalarda

lökosit aktivasyonu ve degranülasyonu olduğu ve tromboze plaklarda fissür içine aşırı monosit ve nötrofil infiltrasyonu bulunduğu saptanmıştır<sup>30,31,32,33</sup>. İmmünohistokimyasal çalışmalar insan aterosklerotik lezyonlarında MPO varlığını , kütle spektrometrisi çalışmaları ise MPO tarafından oluşturulan oksidasyon ürünlerinin insan ateromunda ve hastalıklı arteryal dokudan kurtarılmış düşük yoğunluklu lipoproteinde (LDL) zenginleştiğini ortaya koymuştur<sup>17,28,29,34-36</sup>. Miyeloperoksidaz, lipoproteini makrofaj yüksek alım haline dönüştürerek kolesterol birikimine ve köpük hücre oluşumuna yol açan in vivo LDL oksidasyonunun enzimatik bir katalisti olarak görülmektedir<sup>37,38</sup>.

Düşük yoğunluklu lipoprotein ile gerçekleştirilen birkaç çalışmada, MPO'nun arter duvarındaki lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonu için bir enzimatik katalizör olduğuna dair önemli kanıtlar sağlanmıştır<sup>39</sup>. Düşük yoğunluklu lipoproteine zıt olarak, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) – kolesterol ve HDL'nin ana apolipoproteini olan apoA1 plazma düzeyleri, koroner arter hastalık geliştirme riski ile ters orantılıdır. Artık, kardiyo-koruyucu lipoproteini işlevsiz bir forma dönüştürmek için spesifik bir moleküler mekanizmayı temsil edebilen, enzimin insanlarda vasküler hastalığı önlemede potansiyel bir terapötik hedefi temsil etmesi olasılığını artıran, HDL'nin MPO tarafından katalizlenen oksidasyon için seçici bir in vivo hedef olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır<sup>40</sup>.

Birçok klinik çalışmada inmede arterlerde inflamasyonun varlığını gösteren makrofaj ve T lenfositlerin biriktiği gösterilmiştir<sup>41</sup>. İnflamatuvar hücrelerden ve endotelden salınan aterosklerotik damar duvarında da bulunan adezyon molekülleri ve sitokinler ilgili damar yataklarındaki aterosklerotik plakları duyarlı ve rüptüre yatkın hale getirir. Böylece inme de dahil olmak üzere akut klinik olaylara zemin hazırlanmış olur<sup>42,43</sup>.

## MPO'nun İnmedeki Rolü

İnme rekürrensi ve prognozunu değerlendirmede, intra ve ekstrakranial aterosklerozun önemi incelenmiştir. Ateroskleroz, inme prognozunda eşlik eden diğer faktörlerden bağımsız olarak mortaliteyi artıran, kötü prognoz kriteridir. Akut iskemik inmeli 705 hastanın 345'inde transkranyal dopplerle tespit edilen büyük damar hastalığı vardır<sup>44</sup>. 42 aylık izlemde % 17'si ölmüş, % 28'i kardiyak hastalık geçirmiştir. İlk yılın sonunda inme tekrarlama oranı damarsal patolojisi olmayanlarda % 10.9 iken, sadece intrakranial damarsal patolojisi olanlarda % 17.1, hem intrakranial hem ekstrakranial damar patolojisi olanlarda % 24.3 bulunmuştur.

Serebral iskemide sonrasındaki süreçte inflamasyon oluşumu iskemide önemli bir yönüdür. Strok esnasında kan beyin bariyerinin bütünlüğü bozularak lökositlerin beyine geçmesine izin verilmekte ve postiskemik inflamatuvar reaksiyon başlamaktadır<sup>45</sup>. Strokun patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve terapötik müdahale alacak olan hastaların alt gruplarının tanımlanmasında, oksidatif stres parametrelerinin ölçümü oldukça önemli olacaktır. Serbest oksijen radikalleri kan beyin bariyerini yıkarak beyin ödemine, iskemik bölgeye inflamatuvar hücrelerin girmesine ve kan akımının bozulmasına neden olurlar<sup>46</sup>. İnsanlarda beyinde serbest radikallerin ve okside moleküllerin direkt ölçümü zor olduğundan, strokta potansiyel periferik marker olabilecek bazı biyolojik maddeler araştırılmaktadır. Lipid peroksidasyon ürünlerinin anlamlı artışı ya da plazmadaki bazı antioksidanların anlamlı azalışı strok hastalarında rapor edilmiştir ve strokda oksidatif stresin varlığı bu belirtilerle değerlendirilmiştir<sup>47</sup>.

Normal endotel, nitrik oksid, prostasiklin gibi vazodilatatörlerle, endotelin, anjiyotensin II gibi vazokonstriksiyon yapan vazoaaktif molekülleri sentez eder<sup>48,49</sup>. Aterosklerozda ve ateroskleroz için risk faktörlerinin varlığında, vazodilatör yanıtlardaki azalmanın, sağlıklı endotel tarafından üretilen ve temel vazodilatatör sinyal moleküllerinden biri olan nitrik oksid üretiminin azalması ve inaktivasyonunun artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Nitrik oksidin inflamatuvar hücrelerde, endotelial yapıyı azaltıcı etkisi, antitrombotik ve damar düz kas hücrelerinde antiproliferatif etkiler gibi biyolojik etkileri de vardır<sup>50,51</sup>. Miyeloperoksidaz, katalizör olarak endotelden üretilen nitrik oksidi kullanmaktadır<sup>52,53</sup>. Bu nedenle, MPO aktivitesinin artması nitrik oksid inaktivasyonunun artmasına; bu da nitrik oksidin vazodilatatör ve anti-inflamatuvar etkilerinin azalmasına neden olarak plak stabilitesini bozmaktadır.

Miyeloperoksidaz inflamasyon LDL oksidasyon ve endotelial disfonksiyona neden olan nitrik oksit tüketimindeki rolüyle ilgili mekanizmalardan ateroskleroza katılır<sup>17,18,29,35-38,52,54,55</sup>. Miyeloperoksidaz bir dizi dağılılabir oksidan oluşturur ve ateroskleroz gelişimi sırasında meydana geldiği bilinen lipid peroksidasyonu başlatma ve protein nitrosasyonunu destekleme ve çapraz bağlama işlemlerini başlatabilir<sup>20,28,29,56-63</sup>. Miyeloperoksidaz plazmada LDL'ye bağlanır ve lipoproteinin sahaya özel oksidasyonunu destekler<sup>64,65</sup>. İmmünohistokimyasal ve kütle spektrometrisi çalışmalarında, MPO'nun lezyon gelişiminin her aşamasında insan aterosklozda hedeflerde mevcut olduğu ve oksidatif modifikasyonu desteklediği kanıtlanmıştır<sup>16,18,28,29</sup>.

Arteryal duvarda MPO'nun katalize ettiği oksidasyonun potansiyel fonksiyonel sonuçlarıyla ilgili birçok ipucu mevcuttur. İzole insan monositleri LDL'yi oksidatif olarak kolesterol birikimini ve köpük hücre oluşumunu destekleyebilen aterojenik bir parçacığa dönüştürmek üzere MPO'yu kullanır<sup>21</sup>. Alım bir CD36 tutucu reseptörüyle yapılır<sup>22</sup>; bu reseptör in vivo olarak köpük hücre oluşumunda önemli bir rol oynar<sup>66</sup>. Bu nedenle miyeloperoksidaz lezyon gelişimini artırarak aterosklerotik süreçte doğrudan rol oynayabilir.

Akut iskemik inmede ise Cojocarü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk 24 saatte bakılan MPO düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek çıkmış, ve akut iskemik inmede tanısalla amaçla kullanılabilceği belirtilmiştir, ve bu konuda ilk ve tek yapılan çalışmadır<sup>67</sup>. Bu gözlem, miyokard enfarktüsü olanlar da dahil olmak üzere bütün hastalarda bir hafta içerisinde MPO'nun başlangıç düzeylerine döndüğünü gösteren Biasucci ve ekibinin elde ettiği verilere uygundur<sup>68</sup>.

## Sonuç

Aterokleroz, damar duvarında gelişen patolojik değişiklikler sonucu damar duvarında kalınlaşma, damarın lümeninde daralma ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize bir durumdur<sup>8,69</sup>. İnflamatuar süreç, serebral iskemii patofizyolojisi ve serebrovasküler hastalık etyolojisinde temel rol alır<sup>13</sup>. Son yıllarda aterosklerotik plağın oluşmasında inflamasyonun rolü olduğu gösterilmiş ve ilgi çekici bir konu olmuştur.

İnflamatuvar sitokinler, hücresele adezyon molekülleri, plak stabilitesinin bozulduğu durumlarda ve plak yırtılması ile salınan belirteçler ve iskemii belirteçleri gibi göstergeler, riskli hastaların önceden belirlenmesinde ve erken revaskülarizasyonun yapılmasında önem kazanmaktadır. Plak stabilitesinin bozulmasıyla salınan belirteçlerden biri MPO'dur.

Akut iskemik inmede de inflamasyonun rolü yapılan birçok çalışmalarda kanıtlanmış olup, MPO inflamasyonun bir göstergesi olarak diğer inflamatuvar belirteçlerle beraber kullanılabilir. Akut iskemik inmede yeni biyobelirteçlere ihtiyaç olduğu açıktır. Çalışmamızda MPO'nun, akut iskemik inmede inflamasyonun ve prognozun belirlenmesinde yol gösterebilecek yeni bir biyobelirteç olarak kullanımında faydalı olabileceğini yönünde sonuca varılmıştır.

## Kaynaklar

1. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology, 9<sup>th</sup> edition. New York, Mc Graw-Hill, 2005.
2. Utku U, Çelik Y. Strokta etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S: Serebrovaskuler Hastalıklar. Güneş Kitabevi Yayınları, Ankara. 2002; 49-61.
3. Sacco PL. Vascular diseases. Ed: Merrit, Rowland LP, Merrit's Neurology 10. Baskı, Hagerstown. Williams&Wilkins. 2000; 177-85.
4. Kim JS. Cytokines and adhesion molecules in stroke and related diseases. J Neurol Sci. 1996;137: 69-78.
5. Arvin B, Neville LF, Barone FC, Feuerstein GZ. The rol of inflamation and cytokines in brain injury. Neurosci Biobehav Rev. 1996; 20: 445-52.
6. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med. 1997; 336: 973-79.
7. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women . N Engl J Med. 2000; 342: 836-43.
8. Geisler T, Bhatt DL. The role of inflammation in atherothrombosis: current and future strategies of medical treatment. Med Sci Monit. 2004;10:308-16.
9. Di Napoli M, Papa F. Prognostic influence of increased c-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. Stroke. 2001;32:133-38.
10. Canova CR, Courtin C, Reinhart WH. C-reactive protein (CRP) in cerebrovascular events. Atherosclerosis. 1999;147:49–53.
11. Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. Clin Chem. 2005; 51:810-24.
12. Mullane KM, Kraemer R, Smith B. Myeloperoxidase activity as a quantitative assessment of neutrophil infiltration into ischemic myocardium. J Pharmacol Methods .1975;14:157-67.
13. Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. Stroke. 2003; 34:2518-32.
14. Voorend M, Faber CG, Ven AJ.A.M, Kessels F, Bruggeman CA, Lodder J. Chlamydia pneumoniae is a likely risk factor for ischemic stroke in young patients. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2004;13:85-91.
15. Tarnacka B, Gromadzka G, Czlonkowska A. Increased circulating immune complexes in acute stroke:the triggering role of Chlamydia pneumoniae and cytomegalovirus. Stroke. 2002; 33:936-40.
16. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. J Clin Invest. 1994; 94: 437-44.

17. Hazen SL, Heinecke JW. 3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima. *J Clin Invest.* 1997; 99: 2075-81.
18. Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, Virmani R, Heinecke JW, Libby P. Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J Pathol.* 2001;158:879-91.
19. Thukkani AK, McHowat J, Hsu FF, Brennan ML, Hazen SL, Ford DA. Identification of alpha-chloro fatty aldehydes and unsaturated lysophosphatidylcholine molecular species in human atherosclerotic lesions. *Circulation.* 2003;108:3128-33.
20. Beckmann JS, Ye YZ, Anderson PG, Chen J, Accavitti MA, Tarpey MM et al. Extensive nitration of protein tyrosines in human atherosclerosis detected by immunohistochemistry. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1994; 375:81-8.
21. Podrez EA, Schmitt D, Hoff HF, Hazen SL. Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form in vitro. *J Clin Invest.* 1999;103:1547-60.
22. Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, Schmitt D, Silverstein RL, Hajjar DP et al. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. *J Clin Invest.* 2000;105:1095-108.
23. Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, Hajjar DP, Hazen SL, Hoff HF et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J Clin Invest.* 2000;105:1049-56.
24. Arnhold J. Properties, functions, and secretion of human myeloperoxidase. *Biochemistry (Moscow).* 2004;69:4-9.
25. Schmitt D, Shen Z, Zhang R, Colles SM, Wu W, Salomon RG et al. Leukocytes utilize Myeloperoxidase generated nitrating intermediates as physiological catalysts for the generation of biologically active oxidized lipids and sterols in serum. *Biochemistry.* 1999; 38:16904-15.
26. Nauseef WM. Myeloperoxidase deficiency phagocytic defects, I: abnormalities outside of the respiratory burst. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1988; 2:135-58.
27. Malech HL, Nauseef WM. Primary inherited defects in neutrophil function: etiology and treatment. *Semin Hematol.* 1997; 34:279-90.
28. Heinecke JW. Mass spectrometric quantification of amino acid oxidation products in proteins: insights into pathways that promote LDL oxidation in the human artery wall. *FASEB J.* 1999; 13:1113-1120.
29. Podrez EA, Abu-Soud HM, Hazen SL. Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med.* 2000; 28:1717-25.



30. de Servi S, Mazzone A, Ricevuti G, Mazzucchelli I, Fossati G, Angoli L, et al. Expression of neutrophil and monocyte CD11B/CD18 adhesion molecules at different sites of the coronary tree in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1996; 78:564-8.
31. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med.* 2002; 347:5-12.
32. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med.* 1984; 310:1137-40.
33. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106:2894-900.
34. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1994; 94:437-44.
35. Hazen S L, Gaut JP, Crowley JR, Hsu FF, Heinecke JW. Elevated levels of protein-bound p-hydroxyphenylacetaldehyde, an amino acid-derived aldehyde generated by myeloperoxidase, are present in human fatty streaks, intermediate lesions and advanced atherosclerotic lesions. *Biochem J.* 2000; 352:693-99.
36. Heller JL, Crowley JR, Hazen SL, et al. p-Hydroxyphenylacetaldehyde, an aldehyde generated by myeloperoxidase, modifies phospholipid amino groups of low density lipoprotein in human atherosclerotic intima. *J Biol Chem.* 2000; 275:9957-62.
37. Nicholson AC, Han J, Febbraio M, Silverstein RL, Hajjar DP. Role of CD36, the macrophage class B scavenger receptor, in atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 947:224-8.
38. Nicholson AC, Febbraio M, Han J, Silverstein RL, Hajjar DP. CD36 in atherosclerosis: the role of a class B macrophage scavenger receptor. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 902:128-31.
39. Cherian P, Hankey GJ, Eikelboom JW, Thom J, Baker RI, McQuillan A et al. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes. *Stroke* 2003; 34: 2132-7.
40. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke.* 1999; 30:981-5.
41. Jander S, Sitzer M, Schumann R. Inflammation in high-grade carotid stenosis: a possible role for macrophages and T cells in plaque destabilization *Stroke.* 1998; 29: 1625-30.
42. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis.* 1986; 6:131-8.
43. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood.* 1993; 82:513-20.
44. Wong KS. Long-term mortality and recurrent stroke risk among chinese stroke patients with predominant intracranial atherosclerosis. *Stroke.* 2003; 34:2361-66.

45. Del Zoppo GJ, Becker HJ, Hallenbeck JM. Inflammation afterstroke: is it harmful? Arch Neurol. 2001; 58:669-72.
46. Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. J Blood Flow Metab. 2001; 21:2-14.
47. Bir LS, Demir S, Rota S, Köseoğlu M. Increased serum malondialdehyde levels in chronic stage of ischemic stroke. Tohoku J Exp Med. 2006; 208:33-9.
48. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987; 327:524-6.
49. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature. 1988; 332:411-5.
50. Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. Circulation. 1992; 86(6 Suppl):III12-9.
51. Harrison DG. Endothelial control of vasomotion and nitric oxide production: a potential target for risk factor management. Cardiol Clin. 1996; 14:1-15.
52. Abu-Soud HM, Hazen SL. Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidases. J Biol Chem. 2000; 275:37524-32.
53. Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, Ma W, Zhang C, Tousson A et al. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. Science. 2002; 296:2391-4.
54. Hazell LJ, Stocker R. Oxidation of low-density lipoprotein with hypochlorite causes transformation of the lipoprotein into a high-uptake form for macrophages. Biochem J. 1993; 290:165-72.
55. Malle E, Hazell L, Stocker R, Sattler W, Esterbauer H, Waeg G. Immunologic detection and measurement of hypochlorite-modified LDL with specific monoclonal antibodies. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995; 15:982-9.
56. Savenkova ML, Mueller DM, Heinecke JW. Tyrosyl radical generated by myeloperoxidase is a physiological catalyst for the initiation of lipid peroxidation in low density lipoprotein. J Biol Chem. 1994; 269:20394-400.
57. Schmitt D, Shen Z, Zhang R, Colles SM, Wu W, Salomon RG et al. Leukocytes utilize Myeloperoxidase generated nitrating intermediates as physiological catalysts for the generation of biologically active oxidized lipids and sterols in serum. Biochemistry. 1999; 38:16904-15.
58. Eiserich J P, Hristova M, Cross CE, Jones AD, Freeman BA, Halliwell B. Formation of nitric oxide-derived inflammatory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils. Nature. 1998; 391:393-97.
59. Hazen SL, Zhang R, Shen Z, Wu W, Podrez EA, MacPherson JC et al. Formation of nitric oxide-derived oxidants by myeloperoxidase in monocytes: pathways for monocyte-mediated protein nitration and lipid peroxidation in vivo. Circ Res. 1999; 85:950-8.

60. Heinecke JW, Li W, Francis GA, Goldstein JA. Tyro-syl radical generated by myeloperoxidase catalyzes the oxidative cross-linking of proteins. *J Clin Invest.* 1993; 91:2866-72.
61. Leeuwenburgh C, Rasmussen JE, Hsu FF, Mueller DM, Pennathur S, Heinecke JW. Mass spectrometric quantification of markers for protein oxidation by tyrosyl radical, copper, and hydroxyl radical in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic plaques. *J Biol Chem.* 1997; 272:3520-6.
62. Leeuwenburgh C, Hardy MM, Hazen SL, Wagner P, Ohishi S, Steinbrecher UP et al. Reactive nitrogen intermediates promote low density lipoprotein oxidation in human atherosclerotic intima. *J Biol Chem.* 1997; 272:1433-6.
63. Chisolm GM, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview. *Free Radic Biol Med.* 2000; 28:1815-6.
64. Carr AC, Myzak MC, Stocker R, McCall MR, Frei B. Myeloperoxidase binds to low density lipoprotein: potential implications for atherosclerosis. *FEBS Lett.* 2000; 487:176-80.
65. Yang CY, Gu ZW, Yang M, Lin SN, Garcia-Prats AJ, Rogers LK et al. Selective modification of apoB-100 in the oxidation of low density lipoproteins by myeloperoxidase in vitro. *J Lipid Res.* 1999; 40:686-98.
66. Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, Hajjar DP, Hazen SL, Hoff HF et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J Clin Invest.* 2000; 105:1049-56.
67. Cojocaru IM, Cojocaru M, Iliescu I, Botnaru L, Gurban CV, Sfrijan F et al. Plasma myeloperoxidase levels in patients with acute ischemic stroke. *Rom J Intern Med.* 2010; 48:101-4.
68. Biasucci LM, D'Onofrio G, Liuzzo G, Zini G, Monaco C, Caligiuri G et al. Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not related to ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27:611-6.
69. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340:115-26.

**Correspondence Address / Yazışma adresi:**

Arzu Tay  
Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Diyarbakır, Turkey  
E-mail: drarzuay@yahoo.com