

Myeloperoxidase as a Predictor for Subsequent Cardiovascular Events in Patients with Acute Myocardial Infarction

Starry H. Rampengan, Harmani Kalim, Santoso Karo-Karo,
Sunarya Soerianata, Ganesja M. Harimurti

Background. Inflammation has been linked to all stages of the development of vulnerable plaque which not only causes platelet activation but also proceeded by activation of polymorphonuclear neutrophils (PMNs). Myeloperoxidase (MPO), a hemoprotein abundantly expressed by PMNs and secreted during activation, possesses potent proinflammatory properties and may contribute directly to tissue injury. Among predictors of major adverse cardiovascular events (MACE) that we have been widely used and known, such as hs-CRP and Troponin T, it still unknown whether MPO also provides prognostic information in patients with acute myocardial infarction (AMI).

Objectives. The aim of our study is to search predictive value of MPO and to compare MPO with hs-CRP and Troponin T as a predictor of MACE in patients with AMI.

Methods. Cohort-prospective study was done, conducted from April to June 2006 in the emergency department of National Cardiovascular Centre - Harapan Kita, (NCVC-HK), Jakarta. MPO, hs-CRP, and troponin T serum levels were assessed in 93 patients with AMI. It recorded death, re-infarctions, angina, revascularization, and heart failure during 6 months of follow-up.

Results. Patients with MPO serum level $> 204,9 \mu\text{g/l}$ have increased risk of cardiovascular events (HR 6.76; 95% CI 3.37-13.56, $P < 0.001$). In statistical analysis, MPO (sensitivity 83.1%; specificity 82.4%) is a stronger independent predictor for subsequent cardiovascular events than Troponin T (sensitivity 59.8%; specificity 71.6%) and hs-CRP (sensitivity 48.5%; specificity 46.1%).

Conclusions. MPO serum levels powerfully predict an increased risk for subsequent cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction,

Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine - University of Indonesia
National Cardiac Center, Harapan Kita, Jakarta

(J Kardiol Ind 2007;28:267-278)

Keywords: inflammation; myeloperoxidase; acute myocardial infarction; prognosis; cardiovascular events

Myeloperoksidase Sebagai Prediktor Kejadian Kardiovaskular Pada Pasien Infark Miokard Akut

Starry H Rampengan, Harmani Kalim, Santoso Karo-Karo,
Sunarya Soerianata, Ganesja M. Harimurti

Latar belakang. Inflamasi berhubungan dengan setiap tahap pembentukan plak tidak stabil, yang tidak hanya menyebabkan aktivasi platelet tapi juga didahului oleh aktivasi leukosit PMN. Mieleloperoksidase (MPO) adalah suatu hemoprotein yang terdapat dalam leukosit, dan akan disekresi selama terjadi aktivasi leukosit, yang secara langsung mengakibatkan kerusakan jaringan. Beberapa predictor kejadian kardiovaskular pada pasien infark miokard akut (IMA) telah dikenal dan digunakan secara luas, seperti hs-CRP dan Troponin T. Tetapi belum diketahui apakah MPO dapat memberikan informasi prognostik pada pasien IMA.

Tujuan penelitian. Mencari nilai prediktif MPO dan membandingkan MPO dengan hs-CRP dan Troponin T sebagai prediktor kejadian kardiovaskular pada pasien IMA.

Metode dan Hasil. Suatu penelitian prospektif dilakukan selama bulan April sampai dengan Juni 2006 di unit gawat darurat Pusat Jantung Nasional Harapan Kita (PJN HK) Jakarta. Pemeriksaan kadar serum MPO, hs-CRP dan troponin T dilakukan pada 93 pasien IMA. Dilakukan pengamatan selama 6 bulan terhadap kejadian kardiovaskular yang meliputi re-infark, angina berulang, revaskularisasi urgensi, gagal jantung dan kematian. Dari hasil penelitian didapatkan kadar MPO > 204,9 µg/l dapat mengidentifikasi pasien IMA yang berisiko tinggi mengalami kejadian kardiovaskular (HR 6,76; 95% CI 3,37-13,56, P < 0.001). Melalui analisis statistik ditunjukkan bahwa MPO (sensitifitas 83,1%; spesifisitas 82,4%) merupakan prediktor independen yang lebih kuat dibanding Troponin T (sensitifitas 59,8%; spesifisitas 71,6%) dan hs-CRP (sensitifitas 48,5%; spesifisitas 46,1%).

Kesimpulan. Mieleloperoksidase merupakan prediktor yang kuat terhadap kejadian kardiovaskular pada pasien infark miokard akut.

Kata kunci: inflamasi; Mieleloperoksidase; infark miokard akut; prognosis; kejadian kardiovaskular

Aterosklerosis adalah penyakit pada bagian muskuler arteri yang ditandai oleh disfungsi endotel, inflamasi vaskular dan adanya penimbunan lipid, kolesterol serta

debris seluler dalam tunika intima dinding pembuluh darah. Penimbunan ini menyebabkan pembentukan plak, *remodelling* vaskular, obstruksi lumen akut dan kronik, abnormalitas aliran darah dan berkurangnya suplai oksigen ke organ-organ target.¹

Proses inflamasi terjadi dalam setiap tahap pembentukan plak aterosklerosis.² Proses inflamasi ini sangat mempengaruhi stabilitas plak, makin tinggi proses inflamasi makin besar kemungkinan plak mengalami ruptur dengan komplikasi trombus dan emboli, yang berakibat nekrosis miokard.^{3,4}

Alamat korespondensi:

dr. Starry H Rampengan
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas
Kedokteran Universitas Indonesia
Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta

Pembentukan plak yang merupakan proses inflamasi tidak saja menyebabkan percepatan penimbunan ateroma, tetapi juga disertai aktivasi lekosit polimorfonuklear (PMN).^{4,5,6,7}

Dari penelitian serum pasien Sindroma Koroner Akut (SKA) secara *in vitro* didapatkan bahwa, lekosit mempengaruhi stabilitas plak karena mensekresi Myeloperoksidase (MPO).^{3,4} Myeloperoksidase adalah suatu enzim yang terdiri dari hemoprotein, dan dihasilkan oleh lekosit terutama monosit dan netrofil,^{3,8,9,10} serta beberapa subtype makrofag di jaringan.^{2,10,11} Sintesis MPO dimulai pada saat diferensiasi myeloid dalam sumsum tulang.⁸ MPO disimpan dalam granula *azurophilic* lekosit, dilepas ke dalam sirkulasi bila terjadi aktivasi lekosit akibat proses inflamasi, sebagai bagian dari mekanisme pertahanan tubuh.^{2,4,8,10-12}

Selama proses inflamasi, MPO bereaksi dengan menggunakan asam klorida (HCl) dan hidrogen peroksida (H₂O₂) sebagai ko-substrat, menghasilkan asam hipoklorida (HOCl) yang mengakibatkan ketidakstabilan plak sehingga mudah koyak.^{2,12,13,14} Selain mengakibatkan ketidakstabilan plak, MPO juga berperan terhadap disfungsi endotel, modifikasi LDL menjadi bentuk aterogenik, disfungsi HDL, disfungsi miokard dan abnormalitas *remodelling* ventrikel sesudah infark miokard akut (IMA).^{2,8,15-18}

Pada pasien yang mengalami nyeri dada akut dengan gambaran elektrokardiogram (EKG) normal serta kadar CRP, CKMB dan troponin T yang juga normal, dapat ditemukan peningkatan kadar MPO; dan ternyata pasien ini didapati berisiko tinggi mengalami kejadian kardiovaskular.^{3,9,19,20}

Peningkatan CKMB dan troponin T dalam darah terjadi 4-6 jam sesudah serangan IMA,^{5,6,12,21,22} sedangkan hs-CRP meningkat 6 jam sesudah serangan IMA.^{23,24} Peningkatan MPO dalam darah terjadi lebih dini, yaitu 2 jam sesudah serangan IMA.⁴ Berbeda dengan troponin T, CKMB dan hs-CRP, MPO dapat mengidentifikasi lebih dini penderita yang berisiko mengalami kejadian kardiovaskular di kemudian hari, tanpa bergantung pada adanya bukti nekrosis miokard.^{5,6,11} Myeloperoksidase tidak memerlukan pemeriksaan secara serial¹⁵ seperti CKMB dan troponin T, yang memerlukan pemeriksaan ulangan bila hasilnya masih negatif.^{21,22}

Sampai saat ini, belum ada penelitian tentang kadar MPO pada penderita IMA serta titik potongnya dalam memprediksi kejadian kardiovaskular. Disamping itu, menarik untuk diteliti perbandingan sensitivitas dan

spesitivitas antara kadar troponin T, hs-CRP dengan MPO dalam memprediksi kejadian kardiovaskular pada penderita IMA.

Bahan dan Metode

Penelitian dilakukan di Pusat Jantung Nasional Harapan Kita (PJN HK), Jakarta, selama periode April sampai Juni 2006. Penelitian ini merupakan studi kohort prospektif, pada pasien IMA yang datang di UGD dan dirawat, kemudian diikuti selama 6 bulan untuk melihat kejadian kardiovaskular. Registrasi dan pengambilan sampel darah dilakukan di UGD PJN HK. Pemeriksaan sampel darah rutin dilakukan di PJN HK dan pemeriksaan MPO dan hs-CRP dilakukan di Laboratorium Klinik Prodia Jln. Kramat Raya no.53A, Jakarta.

Kriteria inklusi: 1) Pasien IMA pertama kali yang datang di UGD PJN HK dalam waktu 24 jam sesudah onset serangan, 2) Bersedia mengikuti penelitian dan mengisi *informed consent*.

Kriteria eksklusi: 1) Pasien IMA ulangan, angina pectoris stabil/tak stabil, riwayat gagal jantung sebelumnya, 2) Pasien dengan keadaan alergi akut, asma bronkial dalam serangan, trauma akut, keganasan/kanker, 3) Pasien yang dilakukan tindakan revaskularisasi elektif (*percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA/coronary artery bypass graft, CABG*) selama periode pengamatan.

Pasien dinyatakan hilang dari pengamatan bila pindah ke luar negeri, atau pindah ke alamat baru yang tidak jelas alamatnya sehingga tidak dapat dilacak. Penderita seperti ini diperlakukan sebagai penderita hidup sampai saat terakhir diketahui ia hidup (misalnya kunjungan rawat jalan terakhir, terlihat terakhir kalinya oleh seorang saksi).

Cara Penelitian

1. Pengambilan data

Sampel diambil dari populasi secara "consecutive sampling", yaitu anggota populasi sampel yang memenuhi syarat inklusi, sampai tercapai jumlah sesuai hasil perhitungan sampel. Semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi dianamnesis, dilakukan pemeriksaan fisik, EKG, enzim jantung rutin (CKMB, troponin T), MPO, hs-CRP, laboratorium rutin dan profil lipid puasa.

Pemeriksaan MPO dan hs-CRP diambil bersamaan dengan pengambilan laboratorium dan enzim jantung rutin pada saat penderita masuk di unit gawat darurat. Dilakukan pengukuran tekanan darah, tinggi badan dan berat badan, kemudian indeks massa tubuh dihitung berdasarkan rumus Broca $BB/(TB)^2$ dengan satuan kg/m^2 . Semua faktor risiko tradisional PJK dicatat. *Follow up* pasien dilakukan berkala tiap bulan melalui telepon dan kunjungan pasien ke poliklinik selama periode pengamatan. Kejadian kardiovaskular yang dicatat adalah : pasien kembali mengalami rawat ulang selama periode pengamatan.

2. Pemeriksaan kadar Myeloperoksidase^{5,6}

- Sampel darah vena diambil sebanyak 7 cc di daerah vena ante kubiti dengan menggunakan *Vacutainer Brand Blood Collection Sets* tanpa zat anti pembeku.
- Darah dibiarkan membeku selama 1-2 jam dalam suhu ruangan (18-25°C) lalu dipisahkan dari serum dengan sentrifugasi sebanyak 1000-1300x selama 10 menit dalam suhu ruangan.
- Serum kemudian diolah sesuai prosedur standar pemeriksaan ELISA dengan reagen dari MERCODIA AB (10-1176-01) di Laboratorium Prodia, untuk mendapatkan kadar MPO masing-masing sampel.
- Konsentrasi MPO dalam serum ditentukan dengan menggunakan nilai satuan $\mu g/l$.

3. Pemeriksaan kadar hs-CRP

- Dilakukan dengan metode chemiluminescent dengan reagen DPC/Immulate dan alat Immulate 2000 NR
- Konsentrasi hs-CRP dalam serum dinyatakan dalam satuan mg/l dengan kadar hs-CRP $<1,0$ mg/l dikategorikan risiko rendah, hs-CRP 1,0-3,0 mg/l dikategorikan risiko sedang, hs-CRP $>3,0$ mg/l dikategorikan risiko tinggi terhadap PJK.^{5,12,27-30}

4. Pemeriksaan kadar troponin T

- Dilakukan sesuai prosedur standar pemeriksaan ELISA dengan alat ELECYS 1010 dan reagen dari Boehringer Mannheim.
- Kadar troponin T $<0,1$ ng/ml dikategorikan risiko rendah dan $\geq 0,1$ ng/ml dikategorikan risiko tinggi.^{21,22}

Definisi Operasional

- Non ST Elevasi Miokard infark adalah IMA tanpa elevasi segmen ST (NSTEMI), dengan adanya keluhan angina khas infark tapi tidak dijumpai elevasi segmen ST pada EKG dan disertai kenaikan enzim jantung CKMB \geq dua kali lipat/troponin T positif.²
- ST Elevasi Miokard infark adalah Infark miokard akut disertai elevasi segmen ST (STEMI) dengan adanya keluhan angina khas infark, dan terdapat elevasi segmen ST pada EKG disertai kenaikan enzim jantung CKMB \geq dua kali lipat, troponin T positif.²
- Kejadian kardiovaskular selama perawatan meliputi: reinfark, angina berulang, revaskularisasi urgensi, gagal jantung dan kematian.²
- Reinfark adalah timbulnya kembali sakit dada khas infark yang lamanya > 20 menit dan tidak hilang dengan pemberian nitrat. Terdapat 2 puncak dari serial jantung CKMB.²
- Angina berulang adalah angina yang timbul setelah 24 jam penderita masuk ke UGD yang dibuktikan dengan adanya deviasi ST di EKG dan atau hilang dengan nitrat.²⁻⁴
- Revaskularisasi urgensi adalah penderita yang mengalami angina berulang, re-infark, edema paru akut ataupun syok kardiogenik yang menjalani tindakan CABG atau PTCA selama periode pengamatan.²⁻⁴
- Gagal jantung ditegakkan berdasarkan kriteria Framingham. Kejadian gagal jantung yang dimaksud adalah kejadian gagal jantung yang baru pertama kali dialami selama periode pengamatan dan mengalami rawat ulang yang dijumpai selama periode pengamatan.²⁻⁴
- Kematian adalah kematian kardiak selama periode pengamatan.²⁻⁴
- Faktor risiko PJK yang dipakai dalam penelitian ini meliputi: Diabetes melitus, hipertensi, dislipidemia, merokok, menopause dan riwayat keluarga dengan PJK.
- Diabetes Melitus: Adanya riwayat DM atau mendapat terapi oral anti diabetes/insulin atau pada pemeriksaan gula darah puasa > 126 mg/dl atau gula darah 2 jam sesudah makan > 200 mg/dl .²⁻⁴
- Hipertensi: Penderita dengan riwayat hipertensi atau sedang mendapat terapi anti hipertensi atau pada waktu pemeriksaan didapatkan tekanan darah sistolik ≥ 140 $mmHg$ dan tekanan darah diastolik ≥ 90 $mmHg$.²⁻⁴

- Dislipidemia: Penderita dengan riwayat dislipidemia atau kadar HDL ≤ 40 mg/dl, LDL ≥ 130 mg/dl, trigliserid ≥ 200 mg/dl dan kolesterol total ≥ 240 mg/dl.²⁻⁴
- Merokok: Bila secara teratur merokok paling sedikit 1 batang atau sejumlah ekuivalen tembakau setiap hari atau berhenti merokok kurang dari 3 bulan sebelum penelitian.²⁻⁴
- Obesitas: menurut kriteria WHO dengan Indeks Massa Tubuh <25 kg/m² (normal), 25-30 kg/m² (overweight), ≥ 30 kg/m² (obesitas).²⁻⁴
- Riwayat keluarga PJK: Riwayat keluarga mengalami penyakit jantung koroner prematur atau meninggal mendadak pada pria berusia <55 tahun sedangkan wanita <65 tahun.²⁻⁴
- Jenis kelamin, penduduk asli suku bangsa Indonesia dan tempat tinggal penderita ditentukan dengan pemeriksaan badan (kalau diperlukan) dan

Tabel 1. Karakteristik penderita berdasarkan kejadian kardiovaskular (MACE)

	Deksripsi		Kejadian kardiovaskular (MACE)		P		
			MACE (59)	NonMACE (34)			
Demografi							
Jenis kelamin pria (n; %)	73	(77,4)	45	(76,3)	27	(79,4)	0,652
Usia (<i>Rerata</i> \pm <i>SB</i>)	55,19	\pm 9,66	57,00	\pm 9,36	52,06	\pm 9,51	0,027
> 65 tahun (n; %)	14	(15,1)	12	(20,3)	2	(5,9)	0,009
Indeks massa tubuh (n.; %)							
Obesitas (= 30 Kg/m ²)	8	(8,6)	6	(10,2)	2	(5,9)	0,762
Overweight (25-30 Kg/m ²)	41	(44,1)	26	(44,1)	15	(44,1)	
Faktor risiko (n.; %)							
Merokok	51	(54,8)	32	(54,2)	19	(55,9)	0,666
Hipertensi	55	(59,1)	32	(54,2)	23	(67,6)	0,696
Diabetes melitus	27	(29,0)	17	(28,4)	10	(29,4)	0,806
Dislipidemia	40	(43,0)	28	(47,5)	12	(35,3)	0,360
Menopause	9	(42,9)	7	(11,9)	2	(5,9)	0,269
Riwayat keluarga	28	(30,1)	20	(33,9)	8	(23,5)	0,329
Pemeriksaan laboratorium							
<i>(Rerata</i> \pm <i>SB</i>)							
Hemoglobin	14,39	\pm 1,66	14,52	\pm 1,66	14,69	\pm 1,65	0,265
Hematokrit	42,04	\pm 6,16	42,79	\pm 7,01	43,35	\pm 4,11	0,252
MPO (ug/l)	284,62	\pm 175,02	359,11	\pm 163,76	155,37	\pm 105,52	<0,001
Hs-CRP (mg/l)	13,84	\pm 18,00	12,83	\pm 17,41	15,61	\pm 19,13	0,538
Troponin T (ng/ml)	0,78	\pm 1,59	0,81	\pm 1,43	0,74	\pm 1,86	0,013
Leukosit	11,55	\pm 4,59	11,69	\pm 4,95	11,31	\pm 3,93	0,665
CKMB (mg/dl)	42,04	\pm 43,63	41,07	\pm 36,68	44,18	\pm 54,18	0,693
Kolesterol total (mg/dl)	208,83	\pm 44,33	211,90	\pm 41,82	203,50	\pm 48,58	0,489
Kolesterol LDL (mg/dl)	147,10	\pm 34,90	154,49	\pm 31,25	134,26	\pm 37,58	0,019
Kolesterol HDL (mg/dl)	37,97	\pm 10,34	35,69	\pm 10,87	41,91	\pm 8,07	0,003
Trigliserida (mg/dl)	188,82	\pm 103,22	191,93	\pm 96,93	183,41	\pm 115,46	0,941
Gula darah Sewaktu (mg/dl)	178,71	\pm 84,06	183,97	\pm 90,61	109,59	\pm 71,67	0,461
Pengobatan (n.; %)							
ACE-inhibitor	57	(61,3)	36	(61,0)	21	(61,8)	0,763
Clopidogrel	58	(62,4)	36	(61,0)	22	(64,7)	0,783
Beta bloker	67	(72)	42	(71,2)	25	(73,5)	0,524
Nitrat	83	(89,2)	53	(89,4)	30	(85,2)	0,901
Statin	90	(96,8)	57	(96,6)	33	(97,1)	0,767

KTP atau Kartu Keluarga.

- Usia ditentukan dari tanggal kelahiran sampai saat masuk rumah sakit berdasarkan KTP atau Kartu Keluarga.

Analisis Data

Data kategorikal dinyatakan dalam jumlah (n) dan persentase (%), dan data kontinu dinyatakan dalam tabel distribusi dan nilai rerata ± simpang baku. Dari data yang diperoleh dilakukan pengelompokan penderita berdasarkan MACE dan non MACE. Perbedaan antara kedua kelompok dianalisis dengan *t* test (2-tailed) atau *Mann-Whitney* untuk variabel numerik dan *Pearson chi-square test* atau *fisher exact test* untuk variabel kategori. Berbagai variabel perancu dianalisis dan variabel dengan nilai $p < 0.25$ akan dimasukkan dalam analisis multivariat dengan metode *cox regression*. Analisis kurva ROC digunakan untuk mendapatkan titik potong MPO yang akan memberikan nilai prediksi tertinggi dalam stratifikasi penderita IMA yang berisiko mengalami MACE. *Cox proportional-hazards regression model* digunakan untuk memperkirakan *hazard ratio* terhadap MACE. Kurva Kaplan Meier dibuat untuk menunjukkan harapan hidup selama 6 bulan pengamatan antara kelompok dengan kadar MPO yang tinggi dan yang rendah. Hasil penelitian dikatakan bermakna bila $p < 0,05$. Semua analisis dilakukan dengan menggunakan perangkat komputer SPSS 13.00 (SPSS.Inc) dan STATA 7.0.

Hasil Penelitian

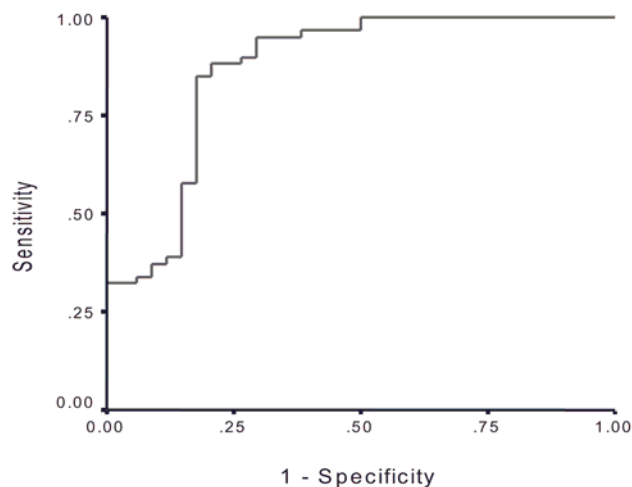
Selama periode April sampai Juni 2006 secara konsekutif didapatkan 93 pasien IMA yang memenuhi kriteria inklusi penelitian, yang terdiri dari 45 pasien (48,4%) STEMI dan 48 pasien (51,6%) NSTEMI. Karakteristik pasien penelitian dapat dilihat pada **tabel 1**.

Diantara 93 pasien IMA terdapat 59 pasien (63,4%) yang mengalami MACE dan 34 pasien (36,6%) yang tidak mengalami MACE (non MACE). Tak ada pasien yang hilang selama periode pengamatan. Berdasarkan analisis variabel pada **tabel 1** ditemukan perbedaan bermakna dari segi usia, kadar serum MPO dan Troponin T serta kadar kolesterol LDL dan HDL di antara kelompok MACE dan non MACE ($P < 0.05$).

Dari kurva ROC pada **Gambar 1** ditunjukkan kadar MPO sebesar 204,9 ug/l sebagai nilai potong yang memberikan nilai prediksi paling tinggi untuk terjadinya MACE atau tidak, dengan tingkat sensitivitas 83,1% dan spesifisitas 82,4% sehingga kadar MPO 204,9 ug/l yang digunakan sebagai nilai potong. *Area under curve (c statistic)* MPO sebesar 86,9% yang digunakan untuk memprediksi kejadian kardiovaskular menunjukkan kemampuan diskriminan MPO yang paling besar (**tabel 2**).

Pada **tabel 3** berdasarkan hasil analisis kategorik MPO, hs-CRP dan Troponin T dengan kejadian kardiovaskular diperoleh bahwa MPO dan Troponin T memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian kardiovaskular ($P < 0,05$). Sedangkan hs-CRP tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dengan kejadian kardiovaskular ($P > 0,05$).

Dari analisis univariat (**tabel 4**) diperoleh usia, kadar MPO tinggi dan Troponin T tinggi serta kolesterol LDL dan kolesterol HDL merupakan faktor perancu MPO sebagai prediktor kejadian kardiovaskular ($p < 0.250$).



Gambar 1. Kurva Receiver Operating Characteristic (ROC) untuk MPO

Tabel 2. Sensitivitas dan spesifisitas MPO berdasarkan ROC

Variabel	Nilai potong	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Area under curve (%)
MPO (ug/l)	204,9	83,1	82,4	86,9

Tabel 3. Analisis hubungan kategorik MPO, hs-CRP dan Troponin T dengan MACE

Variabel	MACE (N=59)	Non MACE (N=34)	HR	95 %CI	p
MPO					
Tinggi (≥ 208.4 ug/l)	49 (89,1)	6 (17,6)	6.48	3.24-12.95	<0.001
Rendah (< 208.4 ug/l)	10 (16,9)	28 (82,4)			
Hs-CRP					
Tinggi (>3 mg/l)	27 (45,8)	19 (55,9)	0.89	0.61-1.29	0.538
Sedang (1-3 mg/l)	24 (40,7)	12 (35,3)			
Rendah (<1 mg/l)	8 (13,5)	3 (8,8)			
Troponin T					
Tinggi (≥ 0.1 ng/ml)	30 (50,8)	10 (29,4)	1.92	1.15-3.21	0.013
Rendah (<0.1 ng/ml)	29 (49,2)	24 (70,6)			

Tabel 4. Analisis univariat faktor perancu MPO sebagai prediktor MACE

Variabel	HR	95% CI	P
Usia > 65 tahun	2.37	1.25-4.51	0.010
MPO tinggi	6.48	3.24-12.95	<0.001
Troponin T tinggi	1.92	1.15-3.21	0.013
Kolesterol LDL	1.01	1.00-1.02	0.019
Kolesterol HDL	0.96	0.93-0.99	0.003

Tabel 5. Analisis multivariat faktor perancu MPO sebagai prediktor MACE

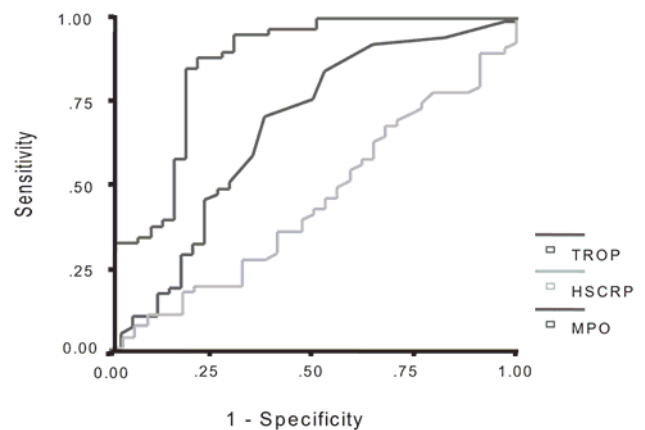
Variabel	HR	95% CI	P
Usia > 65 thn	2.69	1.40-5.16	0.003
MPO	6.76	3.37-13.56	<0.001

Tabel 6. Karakteristik penderita berdasarkan kejadian kardiovaskular yang dialami (N=59)

Jenis kejadian kardiovaskular	Frekuensi (n; %)
Angina berulang	28 (47,5)
Revaskularisasi urgensi	13 (22,0)
Reinfark	6 (10,2)
Gagal Jantung	3 (5,1)
Meninggal	9 (15,3)

Tabel 7. Sensitivitas dan spesifisitas MPO, hs-CRP dan Troponin T berdasarkan ROC

Variabel	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Area under curve (%)
MPO (ug/l)	83,1	82,4	86,9
hs-CRP (mg/l)	48,5	46,1	46,4
Troponin T (ng/ml)	59,8	71,6	69,0



Gambar 2. Kurva receiver operating characteristic (ROC) untuk seluruh penanda

Melalui analisis multivariat (tabel 4.5), MPO merupakan prediktor independen terhadap kejadian kardiovaskular (HR 6,76; 95%CI 3,37-13,56, $P < 0,001$).

Kejadian kardiovaskular yang terbanyak ditemukan adalah angina berulang yaitu 28 kasus (47,4%) diantara 59 pasien.

Berdasarkan hasil analisis kurva ROC ketiga penanda (MPO, hs-CRP dan troponin T) pada gambar 2. ditemukan bahwa kadar MPO memiliki tingkat akurasi yang lebih tinggi dari hs-CRP dan troponin T untuk memprediksi kejadian kardiovaskular dengan *area under curve*: 86,9%, sensitifitas: 83,1%, dan spesifisitas: 82,4% (tabel 7).

Berdasarkan analisis survival dengan kurva Kaplan Meier (gambar 3), diketahui bahwa secara statistik kadar MPO (uji log rank, $p < 0,001$) dan Troponin T

(uji log rank, $p=0.011$) memiliki hubungan yang bermakna dengan terjadinya kejadian kardiovaskular selama pengamatan 6 bulan (180 hari). Sebaliknya hs-CRP tidak mempunyai hubungan dengan kejadian kardiovaskular selama pengamatan 6 bulan. Jika penderita yang memiliki kadar hs-CRP yang rendah dibandingkan dengan penderita yang memiliki kadar hs-CRP yang sedang didapatkan $p=0.536$ dengan uji log rank. Nilai titik potong yang digunakan sesuai kurva ROC dari MPO yang dibagi atas dua kelompok yaitu kelompok risiko rendah ($< 204.9\mu\text{g/l}$) dan kelompok risiko tinggi ($\geq 204.9\mu\text{g/l}$) sedangkan hs-CRP dibagi atas 3 kategori yaitu risiko tinggi ($>3\text{ mg/l}$), risiko sedang ($1-3\text{ mg/l}$) dan risiko rendah ($<1\text{ mg/l}$). Troponin T dibagi dalam dua kelompok yaitu risiko tinggi ($\geq 0.1\text{ ng/ml}$) dan risiko rendah ($<0.1\text{ ng/ml}$).

Pembahasan

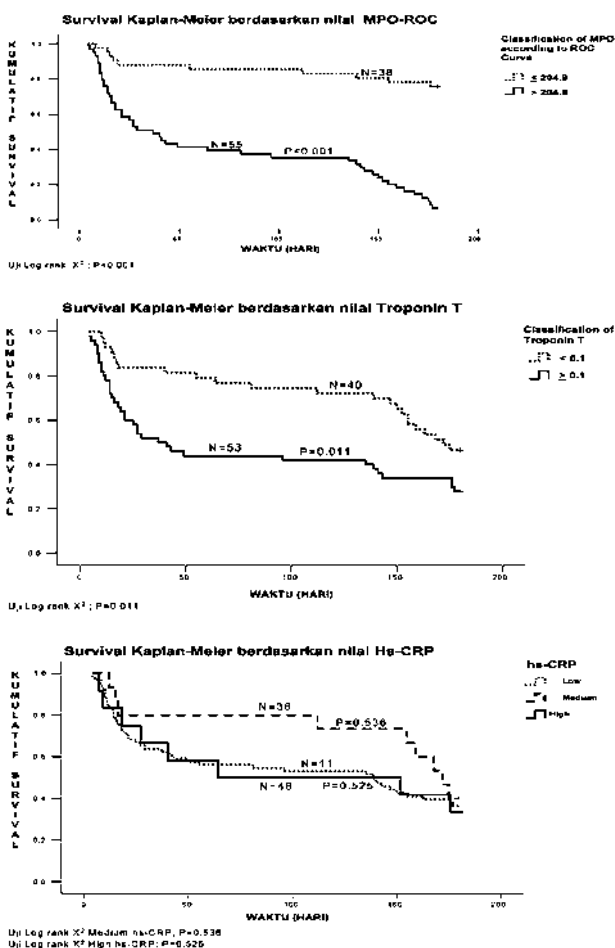
Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan bahwa MPO dapat digunakan sebagai prediktor terhadap kejadian kardiovaskular pada pasien IMA. Beberapa penelitian berhasil menunjukkan bahwa MPO merupakan prediktor independen yang kuat dalam memprediksi kejadian kardiovaskular pada penderita nyeri dada akut dan SKA,²⁻⁴ namun sampai saat ini belum ada penelitian yang mempelajari nilai prediktif MPO terhadap kejadian kardiovaskular (MACE) pada pasien IMA.

Penelitian ini merupakan studi kohort prospektif yang mengamati kejadian kardiovaskular (MACE) selama 6 bulan pada kelompok penderita IMA. Pada penelitian kami, diantara kelompok penderita yang mengalami MACE dan tidak mengalami MACE (non MACE), didapatkan perbedaan karakteristik bermakna dari segi usia, kadar serum MPO dan Troponin T serta kadar kolesterol LDL dan HDL ($P<0.05$).

Brennan dkk melaporkan adanya perbedaan yang bermakna kadar MPO dan Troponin T, usia serta riwayat hiperlipidemia diantara penderita nyeri dada yang mengalami MACE dan tidak mengalami MACE ($P<0.01$).⁴ Selain itu Vita dkk juga mendapatkan adanya hubungan yang bermakna terhadap peningkatan kadar MPO dengan bertambahnya usia, peningkatan kolesterol HDL dan riwayat hiperkolesterolemia ($P<0.001$).⁹

Pada penelitian ini walaupun semua pasien sudah diterapi sesuai dengan protokol standar saat masuk rumah sakit, namun insiden MACE masih tetap tinggi pada pasien-pasien tersebut. Penggunaan statin dalam penelitian ini lebih banyak dibandingkan nitrat, beta bloker, clopidogrel dan ACE Inhibitor (ACEIs). Meskipun statin diketahui dapat menurunkan aktivitas MPO^{2-4,23} namun pada kenyataannya pasien yang mendapat statin cukup banyak yang mengalami MACE. Hal yang sama juga dikemukakan oleh Zhang dkk ($P>0.27$).⁴ Vita dkk juga menemukan kadar MPO yang tinggi pada penderita yang mendapat terapi statin, ACE Inhibitor dan aspirin.⁹ Hal ini dapat disebabkan oleh kurangnya dosis obat yang diberikan, ketidakpatuhan pasien untuk datang kontrol atau dalam minum obat, perbedaan pola hidup, kesenjangan edukasi maupun adanya perbedaan respons masing-masing pasien terhadap berbagai jenis dan dosis terapi yang diberikan.^{3,9}

Selama pengamatan 6 bulan, ditemukan kejadian kardiovaskular yang lebih banyak pada laki-laki yaitu 45 kasus (76,3%) dibandingkan dengan perempuan



Gambar 3. Survival penderita berdasarkan kadar MPO, hs-CRP dan Troponin T

yaitu 14 kasus (23,7%). Brennan dkk (dikutip dari Hazen) menemukan perbedaan kadar MPO pada laki-laki (112,5-376,4 pM) dan perempuan (97,3-334,6 pM) yang menyebabkan perbedaan risiko mengalami kejadian kardiovaskular.³

Perbedaan kadar MPO antara laki-laki dan perempuan yang mengalami kejadian kardiovaskular juga dikemukakan oleh Reynolds dkk, dimana hal ini diduga berhubungan dengan perbedaan genotip pada ikatan estrogen dan reseptornya di lokus -463A. Dugaan lain adalah terdapatnya peran estradiol sebagai substrat dalam proses degranulasi neutrofil yang menurunkan aktivitas MPO pada perempuan.²⁴⁻²⁶ Namun adanya hubungan genotip dengan kadar MPO masih memerlukan penelitian yang lebih lanjut.²⁴

Dari penelitian ini didapatkan nilai rerata kadar MPO secara keseluruhan pada pasien IMA adalah $284,62 \pm 175,02 \mu\text{g/l}$. Pada penelitian yang dilakukan oleh Kaniawati di Indonesia didapatkan nilai rerata kadar MPO pada orang normal adalah $60,66 \pm 17,6 \mu\text{g/l}$ dimana nilai ini lebih rendah dari kelompok penderita dengan IMA.

Berdasarkan pengelompokan ada tidaknya kejadian kardiovaskular (MACE) didapatkan nilai rerata kadar MPO $359,11 \pm 163,76 \mu\text{g/l}$ pada kelompok pasien dengan MACE dan $155,37 \pm 105,52 \mu\text{g/l}$ pada kelompok pasien non MACE, dimana secara statistik mempunyai perbedaan yang bermakna ($p < 0,001$). Brennan dkk juga mendapatkan kadar MPO yang lebih tinggi pada pasien dengan MACE dibanding dengan pasien yang tidak mengalami MACE (291 ± 32 vs 159 ± 41 pM, $p < 0,001$). Tingginya kadar MPO dalam sirkulasi pada penderita yang mengalami MACE menunjukkan bahwa MPO dapat digunakan sebagai prediktor terhadap peningkatan risiko kejadian kardiovaskular ulangan dalam waktu 6 bulan.³

Dari kurva ROC didapatkan titik potong MPO sebesar $204,9 \mu\text{g/l}$ dimana pasien dengan kadar MPO $> 204,9 \mu\text{g/l}$ berisiko tinggi mengalami MACE. Baldus dkk mendapatkan titik potong MPO $\geq 350 \mu\text{g/l}$ pada pasien SKA sedangkan Brennan dkk mendapatkan ≥ 198 pM pada penderita nyeri dada akut.^{3,4}

Adanya perbedaan nilai titik potong MPO yang didapatkan pada penelitian ini dibandingkan penelitian-penelitian lainnya diduga berhubungan dengan perbedaan faktor ras/genetik yang turut berperan. Nikpoor dkk mengemukakan bahwa adanya polimorfisme -463 G/A pada gen MPO yang akan mempengaruhi risiko terjadinya PJK pada setiap individu.^{24,25} Reynolds dkk meneliti genotip MPO

dan menemukan hubungan ekspresi genotip GG dengan tingginya kadar serum MPO dan peningkatan risiko terjadinya PJK.²³

Melalui analisis hubungan MPO, hs-CRP dan Troponin T terhadap MACE, didapatkan bahwa kadar MPO dan Troponin T pada pasien MACE dengan non MACE menunjukkan perbedaan yang bermakna ($P < 0,05$). Sedangkan kadar hs-CRP tidak ditemukan perbedaan bermakna di antara kedua kelompok tersebut ($P > 0,05$). Penelitian yang dilakukan oleh Baldus dkk didapatkan perbedaan kadar MPO, hs-CRP dan Troponin T yang bermakna antara pasien yang mengalami MACE dan yang tidak mengalami MACE ($p < 0,001$).^{2,3}

Perbedaan kadar MPO, hs-CRP dan Troponin T yang didapatkan pada penelitian ini dibandingkan penelitian-penelitian lainnya mungkin disebabkan oleh perbedaan subyek penelitian yang diambil sebagai sampel. Pada penelitian ini subyek yang diambil meliputi pasien yang didiagnosis STEMI dan NSTEMI sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Baldus dkk subyek penelitian meliputi seluruh pasien SKA³ dan penelitian Brennan dkk subyek penelitian adalah pasien nyeri dada akut.⁴ Disamping itu jumlah sampel dalam penelitian ini lebih sedikit (93 pasien) dibandingkan jumlah sampel yang diteliti oleh Baldus (1090 pasien)³ dan Brennan (604 pasien).²

Melalui analisis univariat didapatkan HR MPO sebesar 6,37 (95% CI 1,73 – 7,60; $p < 0,001$). Namun setelah MPO diadjust dari variabel usia melalui analisis multivariat didapatkan HR MPO terhadap MACE adalah 6,76 (95% CI 3,37 – 13,56; $p < 0,001$). Baldus dkk juga melakukan penelitian kadar MPO pada 547 pasien SKA dimana didapatkan pasien dengan kadar MPO $\geq 350 \mu\text{g/l}$ memiliki peningkatan risiko mengalami kejadian kardiovaskular (HR 2,25 [1,32-3,82]; $P = 0,003$).²

Makela dkk mengemukakan bahwa seiring dengan bertambahnya usia maka akan makin luas daerah fibrosis dan kalsifikasi yang terbentuk pada plak aterosklerosis yang menyebabkan peningkatan ekspresi MPO.^{20,24,25} Namun melalui analisis multivariat ternyata MPO tetap merupakan prediktor independen terhadap kejadian kardiovaskular.

Penelitian yang dilakukan oleh Zhang dkk dan Brennan dkk juga melaporkan bahwa setelah diadjust dengan variabel perancu yang meliputi usia, faktor risiko PJK dan kolesterol, MPO tetap merupakan prediktor independen terhadap kejadian kardiovaskular ($p < 0,001$).^{3,4}

Insiden angina berulang dalam penelitian ini ternyata paling banyak ditemukan diantara kejadian kardiovaskular lainnya yaitu 28 kasus (47,4%) diikuti oleh revaskularisasi urgensi 14 kasus (23,7%), kematian 9 kasus (15,3%), reinfark 5 kasus (8,5%) dan gagal jantung 3 kasus (4,7%).

Secara patologis tingginya insiden angina berulang pasca IMA disebabkan oleh banyaknya plak tidak stabil yang berisiko ruptur membentuk trombus dan menyumbat secara parsial pada lumen pembuluh darah. Myeloperoksidase dan HOCl turut berperan dalam proses ini dimana mengakibatkan melemahnya struktur fibrous cap sehingga plak yang tidak stabil menjadi mudah pecah.^{2,12}

Selain oleh pecahnya plak, angina berulang dapat juga disebabkan oleh disfungsi endotel. Dalam hal ini, MPO secara langsung menyebabkan disfungsi endotel melalui penghambatan aktivitas NO sebagai vasodilator selama terjadinya infark miokard yang mengakibatkan vasokonstriksi pembuluh darah sehingga terjadi iskemia.^{2,8,15,16}

Berdasarkan kurva ROC ditemukan bahwa MPO dengan titik potong >204,9 µg/l memiliki sensitifitas 83,1% dan spesifisitas 82,4%, hs-CRP dengan titik potong >3 mg/l memiliki sensitifitas 48,5% dan spesifisitas 46,1% sedangkan Troponin T dengan titik potong >0.1 ng/ml memiliki sensitifitas 59,8% dan spesifisitas 71,6%. Menurut Brennan dkk, MPO dengan titik potong \geq 198 pM memiliki sensitifitas 65,7% dan spesifisitas 60,7%, hs-CRP dengan titik potong \geq 10 mg/l memiliki sensitifitas 31,7% dan spesifisitas 68,9% sedangkan Troponin T dengan titik potong >0,1 ng/ml memiliki sensitifitas 58% dan spesifisitas 100%.⁴

Pada penelitian ini ditemukan juga peningkatan kadar hs-CRP pada pasien dengan kadar troponin T rendah yang mengalami MACE, hal ini menunjukkan bahwa peningkatan hs-CRP tidak hanya berhubungan dengan kerusakan miokard tapi juga berhubungan dengan adanya respons yang kuat terhadap inflamasi vaskular.^{21,22,27-30}

Disamping itu, dari penelitian ini ditemukan juga peningkatan kadar troponin T pada pasien dengan kadar hs-CRP yang rendah. Berdasarkan teori, pelepasan hs-CRP dalam sirkulasi didahului oleh sintesis hs-CRP di hepar yang distimulasi oleh sitokin proinflamasi yaitu IL-6.^{6,28} Neumann dkk (dikutip dari Winter dkk) meneliti bahwa IL-6 dilepaskan dari sel-sel miokard yang rusak sesudah serangan IMA. Sebaliknya Troponin T dilepaskan dari *cytosolic pool*

sel-sel miosit jantung^{6,11,22} yang rusak ke dalam sirkulasi.

Pada pasien IMA, peningkatan Troponin T akan terjadi lebih dahulu yang diikuti kemudian oleh peningkatan hs-CRP sebagai respons inflamasi akibat nekrosis miokard.^{24,67} Oleh karena itu, untuk memperoleh kadar hs-CRP yang memiliki nilai prognostik yang tinggi terhadap MACE maka pengambilan sampel hs-CRP pada pasien IMA harus segera mungkin dilakukan setelah onset serangan sehingga belum terjadi peningkatan hs-CRP lebih lanjut akibat reaksi inflamasi terhadap kerusakan miokard.^{21,29}

Kadar hs-CRP memiliki nilai prediksi positif yang rendah bila digunakan sebagai prediktor tunggal pada pasien PJK.^{26,27,29} Dari beberapa penelitian yang dilakukan oleh Blankenberg dkk, Baldus dkk, Brennan dkk dan Heeschen dkk (dikutip dari Schnabel dkk) didapatkan nilai prediktor hs-CRP terhadap kejadian kardiovaskular pada pasien SKA lebih lemah dibandingkan dengan MPO, interleukin-18 atau *soluble CD40 ligand*, sehingga peran hs-CRP sebagai prediktor masih perlu didiskusikan lebih lanjut.^{21,27-30}

Melalui penelitian CAPTURE (*c7E3 Anti Platelet Therapy in Unstable Refractory Angina*) diperoleh kejadian kardiovaskular sebesar 8,4% pada pasien SKA dengan kadar Troponin T negatif.^{2-4,20} Hasil analisis *Global Utilization of Strategies to Open* (GUSTO) IV mendapatkan bahwa Troponin T lebih superior dibandingkan hs-CRP dalam menilai hasil luaran klinik pasien SKA.^{5,12,27} Oleh karena itu Morrow dkk (dikutip dari Rifai dkk) menganjurkan pemeriksaan hs-CRP dan Troponin T dilakukan bersamaan sehingga memiliki nilai prognostik yang lebih akurat terhadap kejadian kardiovaskular.²⁹

Dari kurva Kaplan Meier ditunjukkan bahwa pasien dengan kadar serum MPO dan Troponin T yang tinggi memiliki hubungan bermakna terhadap kejadian kardiovaskular selama pengamatan 6 bulan (180 hari). Hal ini menunjukkan bahwa makin tinggi kadar MPO dan kadar Troponin T maka makin rendah harapan hidupnya. Baldus dkk juga mendapatkan bahwa pasien dengan kadar serum MPO yang tinggi memiliki hubungan bermakna terhadap kejadian kardiovaskular selama pengamatan 30 hari sampai 6 bulan ($P=0.003$).²

Pemeriksaan kadar Troponin T secara tunggal hanya dapat memprediksi MACE sebesar 58%. Namun apabila pemeriksaan MPO dilakukan bersama dengan Troponin T maka dapat memprediksi MACE

sebesar 84,5% ($P < 0,001$).² Peningkatan MPO pada pasien dengan kadar Troponin yang rendah, dapat memprediksi MACE sebesar 9,1% ($P = 0,028$).³ Pada pasien dengan kadar troponin T negatif terdapat kemungkinan mengalami MACE sebesar 22,3% tetapi bila digabungkan dengan pemeriksaan MPO kemungkinan ini akan berkurang menjadi 14,8% ($P < 0,001$).²

Pemeriksaan tunggal MPO pada pasien IMA saat masuk rumah sakit dapat memprediksi kejadian kardiovaskular dalam waktu 30 hari dan 6 bulan walaupun kadar troponin T negatif. Nilai prediktif MPO tidak tergantung pada hs-CRP. Peningkatan MPO menunjukkan adanya peningkatan risiko mengalami MACE walaupun dengan kadar hs-CRP yang rendah ($P < 0,001$).³

Myeloperoksidase tidak memerlukan pemeriksaan serial seperti halnya CKMB dan Troponin T yang masih memerlukan pemeriksaan serial pada kasus-kasus tertentu.²⁷ Selain itu pemeriksaan MPO tidak bersifat invasif seperti halnya angiografi koroner yang digunakan untuk mendeteksi adanya plak yang berisiko untuk ruptur.^{2-4,6}

Keterbatasan penelitian

Studi kohort ini adalah penelitian pertama yang membandingkan kadar MPO di antara kelompok pasien dengan MACE dan non MACE. Keterbatasan penelitian ini adalah pemilihan metodologi penelitian yang mungkin akan memberikan hasil yang lebih baik bila subyek penelitian lebih besar dan memiliki kelompok kontrol yang sesuai dari segi jumlah dan karakteristik subyek. Tetapi karena adanya keterbatasan dana dan waktu maka hal tersebut tidak dapat dilakukan dalam penelitian ini.

Kesimpulan

Myeloperoksidase berperan sebagai prediktor independen terhadap kejadian kardiovaskular ulangan pada pasien IMA.

Saran

1. Penelitian yang lebih lanjut perlu dilakukan untuk menyelidiki adanya hubungan ekspresi gen MPO

terhadap kadar MPO.

2. Diperlukan inhibitor MPO sebagai strategi untuk mencegah dan menghalangi pembentukan plak yang tidak stabil.
3. Dibutuhkan standarisasi kadar MPO seperti halnya hs-CRP dan Troponin T yang telah digunakan secara luas sehingga MPO dapat digunakan sebagai salah satu pemeriksaan alternatif yang rutin pada kasus-kasus tertentu khususnya pada pasien - pasien di UGD.

Daftar Pustaka

1. Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoksidase and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1102-11.
2. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munszel T, et al. Myeloperoksidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003;108:1440-45.
3. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, et al. Prognostic value of myeloperoksidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;349:1595-1604.
4. Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, et al. Association between myeloperoksidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA.*2001;286:2136-42.
5. Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2006;113:e289-e92.
6. 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. *Clinical Chemistry.* 2005;51(5):810-24.
7. Hazen SL. Myeloperoksidase and plaque vulnerability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1143-46.
8. Takeshita J, Byun J, Nhan TQ, Pritchard DK, Pennathur S, Schwartz SM et al. Myeloperoksidase generates 5-chlorouracil in human atherosclerotic tissue. *Journal of Biological Chemistry.* 2006;281(6):3096-104.
9. Vita JA, Brennan ML, Gokce N, Mann SA, Goormastic M, Shishehbor MH, et al. Serum myeloperoksidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation.* 2004;110:1134-39.
10. Nicholls SJ, Hazen SL. The role of myeloperoksidase in the pathogenesis of coronary artery disease. *Jpn.J.Infect.Dis.* 2004;57:s21-2.
11. Winter RJ, Fischer J, Bholasingh R, Straalen JP, Jong T, Tijssen GP et al. C-reactive protein and cardiac troponin T in risk stratification: differences in optimal timing of test early after the onset of chest pain. *Clinical Chemistry.* 2004;46(10):1597-603.

12. Naghavi M, Libby P, Falk E, Cascells W, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patients. *Circulation*. 2003;108:1664-72.
13. Purnomo H. Plak vulnerable pada stenosis 50% pembuluh darah koroner: medikamentosa atau intervensi. Dalam: *Acute cardiovascular care: improving the outcome*. Harimurti GM, Soerianata S, Kaligis RWM, Karo-karo S, Setianto B. editors. Disampaikan pada 17th Weekend course on cardiology. Jakarta, 29 September-1 Oktober 2005.
14. Zhang C, Yang J, Jacobs JD, Jennings LK. Interaction of myeloperoxidase with vascular NADPH oxidase-derived reactive oxygen species in vasculature: implication for vascular diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:2563-72.
15. Zhang R, Shen Z, Nauseef WM, Hazen SL. Defects in leukocyte-mediated initiation of lipid peroxidation in plasma as studied in myeloperoxidase deficient subjects: systemic identification of multiple endogenous diffusible substrates for myeloperoxidase in plasma. *Blood*. 2002;99:1802-10.
16. Hoy A, Muller BL, Kutter D, Siest G, Visvikis S. Growing significance of myeloperoxidase in non infectious disease. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40(1):2-8.
17. Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M, Nakamura S, Ogawa H, Libby P. Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1309-14.
18. Zheng L, Nukuna B, Brennan ML, Sun M, Goormastic M, Settle M, et al. Apolipoprotein A-1 is a selective target for myeloperoxidase-catalysed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2004;114:529-41.
19. Vasilyev N, Williams T, Brennan ML, Unzek S, Zhou X, Heinecke JW, et al. Myeloperoxidase-generated oxidants modulate left ventricular remodeling but not infarct size after myocardial infarction. *Circulation*. 2005;112:2812-20.
20. Askari AT, Brennan ML, Zhou X, Drinko J, Morehead A, Thomas JD, et al. Myeloperoxidase and Plasminogen Activator Inhibitor-1 play a central role in ventricular remodeling after myocardial infarction. *J Exp Med*. 2003;197(5):615-24.
21. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-Reactive Protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C19 –31.
22. Nadeem SMNA, Kazmi K, Chandna I, Basir N, Pathan A. Prognostic significance of Troponin-T and clinical variables in acute coronary syndrome. *JPMA* 2003;53(7):280-6.
23. Stenvinkel P, Ayala ER, Massy ZA, Qureshi AR, Barany P, Fellstrom B et al. Statin treatment and diabetes affect myeloperoxidase in maintenance hemodialysis patient. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:281-7.
24. Reynolds WF, Monnink SHJ, Tio RA, Sieburg HB, Veeger NJGM, Boven AJ et al. Gender dependent association of the –463G/A myeloperoxidase polymorphism with impaired vasodilation in CAD patients. Accessed on July 30, 2006. Available from <http://dissertations.ub.rug.nl/FILES/faculties/medicine/2003/s.h.j.monnik/thesis.pdf>.
25. Nikpoor B, Turecki G, Fournier C, Theroux P, Rouleau GA. A functional myeloperoxidase polymorphic variant is associated with coronary artery disease in French-Canadians. *Am Heart J* 2001;142:336-9.
26. Makela R, Karhunen PJ, Kunnas TA, Ilveskoski E, Kajander OA, Mikkelsen J et al. Myeloperoxidase gene variation as a determinant of atherosclerosis progression in the abdominal and thoracic aorta: an autopsy study. *Lab Invest* 2003;83:919–25.
27. Levinson SS, Miller JJ, Elin RJ. Poor predictive value of high-sensitivity C-reactive protein indicates need for reassessment. *Clinical Chemistry* 2004;50(10):1733-5.
28. Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: assessment of hs C-Reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2006;145:35-42.
29. Schnabel R, Rupprecht HJ, Lackner KJ, Lubos E, Bickel C, Meyer J. analysis of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein for risk stratification in stable and unstable coronary artery disease: results from the atherogene study. *Eur Heart J*. 2005;26:241-9.
30. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clinical Chemistry* 2001;47(3):403-11.