

بررسی سطح پلاسمایی مالون دی آلدئید، تروپونین قلبی I و پروتئین واکنشگر C در مبتلایان به بیماریهای عروق کرونر حاد

دکتر صفر شمس*، محمدرضا صفری*، دکتر محسن قراخانی**، دکتر محمدحسین رحیمی**
دکتر شهرام همایونفر**، دکتر بهشاد نقش تبریزی**، دکتر فرزاد امامی**

دریافت: ۸۴/۳/۱۸، پذیرش: ۸۴/۹/۱۶

چکیده:

مقدمه و هدف: آسیب ایسکمی آندوتلیوم باعث فعال شدن سنتز پروستاگلاندین ها و چسبندگی و تجمع پلاکتها می شود که متعاقب آن، آزاد شدن ترکیبات آلدئیدی مختلف از جمله مالون دی آلدئید (MDA) را به همراه دارد. در بیماران مبتلا به بیماری های کرونر حاد یعنی آنژین صدری ناپایدار و انفارکتوس میوکارد، پروتئین واکنشگر C و تروپونین I به ترتیب به عنوان مهمترین مارکرهای تشخیص آزمایشگاهی مطرح هستند. هدف از این مطالعه، بررسی سودمندی استفاده از تعیین مقدار MDA پلاسمایی به عنوان یک شاخص جدید در کنار دو مارکر دیگر یعنی پروتئین واکنشگر C و تروپونین I، در بیماران مبتلا به کرونر حاد می باشد. **روش کار:** بدین منظور از بین بیماران قلبی مراجعه کننده به مرکز قلب بیمارستان اکباتان همدان، تعداد ۵۰ بیمار دچار آنژین صدری ناپایدار و ۵۰ نفر بیمار مبتلا به انفارکتوس میوکارد انتخاب شدند. پس از تعیین سن، مقادیر توتال کلسترول، LDL و HDL کلسترول، تری گلیسرید، پروتئین واکنشگر C، تروپونین I و MDA پلاسمایی در هر دو گروه بیماران مورد سنجش قرار گرفت.

نتایج: نتایج حاصل نشان داد که مقادیر MDA پلاسمایی در بیماران دچار انفارکتوس میوکارد نسبت به بیماران آنژین ناپایدار بالاتر بود ($P < 0/001$) و این امر، کاملاً با افزایش مقادیر تروپونین I و پروتئین واکنشگر C در بیماران انفارکتوس میوکارد همخوانی و هماهنگی داشت ($P < 0/001$).

نتیجه نهائی: نتایج این تحقیق نشان داد که مطالعه مقادیر MDA پلاسمایی که ناشی از آسیب ایسکمی آندوتلیوم می باشد همراه با اندازه گیری پروتئینهای تروپونین I و واکنشگر C، می تواند برای شناسایی مبتلایان به بیماری های کرونر حاد موثر باشد.

کلید واژه ها: بیماری عروق کرونر / پروتئین C / تروپونین I / مالون دی آلدئید

مقدمه:

(Unstable Angina= UA) و انفارکتوس میوکارد حاد (Acute Myocardial Infarction =AMI) است (۱،۲). واکنش اکسیداسیون لیپوپروتئین با چگالی کم (Low-Density Lipoprotein= LDL) و تشکیل Ox-LDL باعث راه اندازی واکنشهای التهابی و ایمونولوژیکی در جدار عروق خونی و پیدایش پلاکهای آتروژنیک در این نواحی می گردد (۳). طبق یافته های هالوت (Holvoet) و همکاران میزان غلظت آنتی بادی علیه

شواهد زیادی وجود دارد که نشان می دهد سندرم کرونر حاد از طریق فعال کردن فرآیندهای التهابی و ایمنی زایی با تشکیل پلاکهای آتروژنیک مرتبط است. مطالعات کلینیکی بیانگر حضور مارکرهای واکنشگر التهابی نظیر پروتئین واکنشگر C- Reactive Protein C (CRP) و اینترلوکین های ۶، ۱ و ۸ در خون مبتلایان به بیماریهای کرونر حاد یعنی آنژین ناپایدار

* عضو هیأت علمی گروه علوم آزمایشگاهی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان (safarshams@yahoo.com)
** استادیار گروه داخلی - قلب و عروق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

CRP جزء پروتئینهای واکنش مرحله حاد (Acute phase protein response) است. از بین پروتئینهای فاز حاد، اندازه گیری CRP به علت افزایش سریع آن در آغاز ضایعه بافتی و کاهش سریع آن به مجرد بهبودی، بهترین روش تشخیص ضایعات بافتی است (۱۰). از هنگامی که مشخص شد التهاب به عنوان یک عامل مهم در توسعه بیماریهای کرونر حاد عمل می کند اندازه گیری مارکرهای واکنش التهابی نظیر CRP در تشخیص حملات قلبی منظور گردیدند (۱۱). هدف از این مطالعه، معرفی پارامتری بنام MDA پلاسمایی در بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار و AMI، و همچنین مقایسه سودمندی اندازه گیری MDA پلاسمایی به عنوان مارکری برای تشخیص بیماریهای مذکور نسبت به سایر مارکرهای کنونی یعنی TnI و CRP می باشد، و اینکه اندازه گیری MDA پلاسمایی خود به تنهایی و یا همراه با این دو مارکر، تا چه حد در تشخیص بیماریهای فوق، موثر است.

روش کار:

این مطالعه بر روی ۱۰۰ بیمار قلبی شامل ۵۰ بیمار مبتلا به آنژین ناپایدار و ۵۰ بیمار مبتلا به AMI مراجعه کننده به بیمارستان اکباتان همدان، که توسط پزشک متخصص وجود بیماری در آنها مورد تایید قرار گرفته بود انجام گرفت.

بیمار مبتلا به UA، بیماری است که برای اولین بار دچار آنژین صدری تیپیک شده است یا اینکه آنژین صدری قبلی آن، تشدید یافته است و یا اینکه دچار آنژین صدری تیپیک در زمان استراحت، گردیده است (آنژین صدری عبارت است از احساس درد فشار و سنگینی پشت جناغی که با فعالیت یا تحریکات عاطفی شدت می یابد و با استراحت و استعمال تری نیتروگلیسرین زیرزبانی تسکین پیدا می کند). بیمار مبتلا به AMI، بیماری است که بیش از نیم ساعت دچار درد فشار دهنده در ناحیه جلوی قلب می شود و با تغییرات واضح الکتروکاردیوگرافی شامل: ST-elevation، پیدایش موج Q و T-invert و همچنین افزایش آنزیمهای فسفوکراتین کیناز (CPK) و لاکتات دهیدروژناز (LDH) همراه است.

در بیماران بستری حداکثر ۶ تا ۸ ساعت پس از بستری شدن در بیمارستان، و از بیماران غیر بستری، در حالت ناشتا، نمونه گیری خون انجام شد و از هر یک، پلازما تهیه گردید و آزمایشات زیر روی آنها انجام گرفت:

Ox-LDL در خون بیماران مبتلا به سندرم کرونر حاد با شدت بیماری متناسب است. آنها همچنین گزارش کردند که مقادیر محصولات پلاسمایی ناشی از اکسیداسیون LDL در این بیماران با شدت بیماری نسبت مستقیم داشته است و تست سنجش مقادیر Ox-LDL و محصولات اکسیداسیون این پروتئین به عنوان یک مارکر بیوشیمیایی برای این بیماران می تواند بکار رود (۴). آسیب ایسکمی آندوتلیوم عروق، باعث فعال شدن مسیره های سنتز پروستاگلاندین ها از طریق راههای وابسته به آنزیم سیکلواکسیژناز و افزایش فعالیت پلاکتها که توام با چسبندگی و تجمع این سلولهاست می شود. هر دو واکنش اخیر یعنی سنتز پروستاگلاندین ها و فعالیت و تجمع پلاکتها، سبب آزاد شدن ترکیبات مختلفی می گردند که مهمترین آنها، آلدئیدها می باشند. یکی از شناخته شده ترین آلدئیدهای این مسیرهها، مالون دی آلدئید (Malondialdehyde = MDA) است (۵). از طرفی نتیجه مطالعه ای دیگر مشخص شد که حضور Ox-LDL سبب تجمع و چسبندگی پلاکتها و کاهش ظرفیتهای فیبرینولیتیک سلولهای اندوتلیوم عروق خونی گردیده است (۶). تحقیقات اهارا (Ehara) و همکاران در سال ۲۰۰۱ بیانگر این مطلب است که غلظت محصولات اکسیداسیون LDL در بیماران مبتلا به UA بطور معنی داری نسبت به افراد نرمال بالاتر است و هر چه قدر شدت واکنشهای التهابی و مقدار پروتئین CRP در این بیماران بیشتر باشد حضور ترکیب آلدئیدی مثل MDA پلاسمایی نمایان تر است (۷).

تروپونین پروتئینی است که به اشکال مختلف در ماهیچه های قلبی و اسکلتی دیده می شود. یک ایزوفرمی از آن بنام تروپونین قلبی I (Cardiac Troponin I = cTnI) پروتئینی است با وزن مولکولی ۲۹ کیلودالتون. در حال حاضر cTnI به عنوان مارکر اصلی آسیب بافت ماهیچه قلبی شناخته می شود. در بیماران دچار AMI، ۳ تا ۶ ساعت پس از حمله قلبی، تست cTnI بعنوان مؤثرترین شاخص آزمایشگاهی جهت تشخیص این بیماری استفاده می شود و تا ۸ ساعت پس از حمله، نیز قابل اندازه گیری است (۸). تست سنجش cTnI برای آسیب ماهیچه قلبی بسیار اختصاصی است و میزان حساسیت آن در مقایسه با تست اندازه گیری ایزوآنزیم کراتین کیناز (CK-MB) MB بیشتر است (۹).

همانطوریکه از اطلاعات این جدول برمی آید مقادیر میانگین CRP در گروه AMI در مقایسه با گروه UA به میزان ۱/۵ برابر بیشتر بود ($P < 0/001$). همچنین از مقایسه مقادیر میانگین cTnI در بین دو گروه بیماران AMI و UA، باز هم در مبتلایان AMI ۴/۷ برابر مبتلایان UA گزارش گردید ($P < 0/001$). مقادیر میانگین MDA پلاسمایی بیماران AMI و UA خیلی نزدیک به هم بود و در افراد مبتلا به AMI کمی بیشتر بود ($P < 0/001$). آنالیز رگرسیون آماری جهت تعیین ارتباط بین بیماریهای AMI و UA با سه فاکتور مورد سنجش یعنی CRP، cTnI و MDA پلاسمایی نشان داد که ارتباطی مشخص بین دو بیماری AMI و UA با سه فاکتور مورد نظر به ترتیب برای CRP به صورت $\chi^2 = 21$ و $P < 0/001$ ، cTnI به صورت $\chi^2 = 25$ و $P < 0/001$ و برای MDA پلاسمایی به صورت $\chi^2 = 19$ و $P < 0/001$ وجود داشت. همچنین CRP با MDA پلاسمایی به صورت $r = 0/32$ و $P = 0/01$ و با cTnI به صورت $r = 0/59$ و $P < 0/001$ در ارتباط بود. از طرف دیگر cTnI با هر دو فاکتور CRP و MDA پلاسمایی به صورت $r = 0/44$ و $P < 0/001$ در ارتباط بود. MDA پلاسمایی نیز با هر دو فاکتور CRP و cTnI در ارتباط کامل قرار داشت.

همچنین آنالیز چندگانه Receiver Operating Characteristic (ROC) curve نشان داد که فقط مقادیر cTnI بصورت $\chi^2 = 14/5$ و $P < 0/001$ (و نه MDA پلاسمایی و نه CRP) بین دو گروه بیماران AMI و UA اختلاف معنی داری نشان داد.

در جدول ۲ مقایسه مقادیر CRP، cTnI و MDA پلاسمایی در بیماران AMI و UA مشاهده می شود.

جدول ۲: مقایسه نسبتهای مقادیر CRP، cTnI و MDA

پلاسمایی در بین بیماران AMI و UA

سندرم کرونر حاد	AMI		UA	
	نسبت χ^2	P.value	نسبت χ^2	P.value
CRP	۱۶	۳۴/۶۶	۵۲	۲۶/۲۴
cTnI	۶۲	۶۲/۳۸	۸۹	۴۶/۴
MDA پلاسمایی	۱۱۲	۸۹/۱۱	۱۰۰	۴۹/۱

مقادیر cutoff برای CRP، cTnI و MDA به ترتیب برابر ۱۰ mg/dl، ۰/۰۵ μ g/L و ۰/۷ mg/dl است. نسبت بین نتایج مثبت و منفی به صورت مقادیر χ^2 نشان داده است که با آزمون Yates continuity وابسته به χ^2 انجام گرفت.

در همه نمونه ها، تستهای توتال کلسترول، HDL کلسترول و تری گلیسرید (TG) با استفاده از روشهای آنزیمی (کیت آنزیمی Boehringer-Mannheim) اندازه گیری شد. همچنین مقادیر LDL کلسترول توسط فرمول فرید والد (Friedewald) محاسبه گردید. به علاوه مقادیر CRP با استفاده از کیت الیزا (شرکت Omega) و cTnI بوسیله کیت الیزا (شرکت Veda-Lab) تعیین شد.

برای اندازه گیری مقادیر MDA پلاسمایی از تست TBA استفاده شد. بدین ترتیب که MDA پلاسمایی در محیط اسیدی و حرارت با معرف TBA واکنش رنگی داده که در طول موج ۵۳۲ نانومتری در دستگاه اسپکتروفوتومتر قابل اندازه گیری است. پس از خواندن اعداد جذب نمونه ها، غلظت MDA پلاسمایی با استفاده از رابطه $A = abc$ که در آن ضریب جذب مولی MDA برابر 3 mol/cm است محاسبه گردید (۱۲).

روش آنالیز آماری: مقادیر CRP، cTnI و MDA پلاسمایی در دو گروه مبتلایان UA و AMI با استفاده از آزمون آماری χ^2 مقایسه گردید و تجزیه و تحلیل داده ها بوسیله نرم افزار SPSS انجام شد.

نتایج:

جمعیت مورد مطالعه در دو گروه بیماری UA و AMI از لحاظ سن، مقادیر توتال کلسترول، LDL کلسترول، HDL کلسترول، تری گلیسرید، CRP، cTnI و MDA پلاسمایی اندازه گیری شدند و اطلاعات بدست آمده در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱: مقادیر فاکتورهای مورد سنجش اندازه گیری شده در بیماران AMI و UA به تفکیک نوع بیماری*

(n=۵۰) AMI	(n=۵۰) UA	سن (سال)
۶۳±۱۲	۷۲±۹	توتال کلسترول (mg/dl)
۱۷۵±۵/۵۵	۱۷۴±۸/۶۷	LDL کلسترول (mg/dl)
۱۱۱±۹	۱۰۹±۱۳	HDL کلسترول (mg/dl)
۳۸±۹/۷	۴۵±۹/۲	تری گلیسرید (mg/dl)
۱۲۶±۱۷	۱۱۰±۱۱	CRP (mg/dl)
۱۸/۴±۳/۹۸ ^a	۱۲/۵±۳/۳۳	Tn I (μ g/l)
۰/۹۰±۰/۱۹ ^a	۰/۱۹±۰/۰۸	MDA پلاسمایی (mg/dl)
۱/۱۹±۰/۳۸ ^a	۱/۳۳±۰/۴۴	

AMI= Acute myocardial infarction, UA= Unstable angina, cTnI= Cardiac Troponin I, CRP= C-reactive protein, MDA= Malon dialdehyde

a = $P < 0/001$ نسبت به گروه UA معنی دار است

* داده ها بصورت میانگین \pm انحراف معیار است.

میزان ۰/۹۵٪ و ۰/۳۸٪ بود. همچنین مطابق این جدول، در صورت استفاده توأم دو تست اندازه گیری MDA پلاسمایی و cTnI برای تشخیص بیماری AMI، میزان حساسیت ۱۰۰٪ است در حالیکه در صورت استفاده مجزای این دو تست یعنی MDA پلاسمایی و cTnI جهت تشخیص AMI حساسیت به ترتیب برابر ۰/۹۵٪ و ۰/۹۰٪ بود. نتیجه اینکه در صورت استفاده توأم این دو تست، میزان حساسیت تشخیص بیماری به مقدار ۰/۹۹٪ رسید.

بحث:

در این مطالعه سودمندی تست سنجش MDA پلاسمایی را برای کمک به تشخیص بیماریهای UA و AMI با حضور تستهای CRP و cTnI که قبلاً به عنوان مارکرهای تشخیص بیماریهای کرونر حاد معرفی گردیده اند مقایسه نمودیم (۱۳، ۱۴). طبق یافته های میچ (Mach) و همکاران، تنها در ۵٪ از بیماران مبتلا به UA، مقادیر CRP افزایش نشان داد (۱۱). همچنین نتایج تحقیقات هام (Hamm) و همکاران، نشان داد که تست اندازه گیری cTnI فقط در تشخیص ۳۶ درصد از بیماران دچار UA کارایی داشت (۱۵)، در حالیکه مطالعات گالوانی (Galvani) و همکاران، حساسیت تست cTnI را در تشخیص فقط ۲۴ درصد از بیماران مبتلا به UA به اثبات رساند (۱۶).

نتیجه مطالعات ما نشان داد که میزان حساسیت تستهای CRP و cTnI برای تشخیص بیماران مبتلا به UA به ترتیب برابر ۱۹ درصد و ۳۸ درصد بود. همچنین یافته های این پژوهش نمایانگر این است که میزان حساسیت تست cTnI برای تشخیص بیماران مبتلا به AMI برابر ۹۰ درصد بود که با یافته های میچ و همکاران که میزان حساسیت این تست را ۱۰۰ درصد گزارش کرده بودند هماهنگی داشت (۱۱).

به علت اختصاصی بودن تست cTnI نسبت به آسیب عضله قلبی در بیماری AMI، میزان حساسیت این تست در بیماران AMI بسیار بیشتر از بیماران UA بوده است. بنابراین ما پیش بینی کردیم که استفاده از یک پارامتر آزمایشگاهی مناسب که با آسیب ایسکمی اندوتلیوم و واکنش استرس اکسیداتیو و ناپایداری پلاکهای جدار عروق مرتبط باشد (همه این عوامل نکروزه شدن عضله قلب را تسهیل می کنند) می تواند به عنوان یک مارکر حساس تر نسبت به cTnI برای تشخیص بیماری UA مورد نظر قرار گیرد. با استفاده از آنالیز چند گانه آماری

مطابق با داده های این جدول، در مقدار cutoff برابر ۱۰ mg/dl برای CRP، حساسیت CRP برای گروههای UA و AMI به ترتیب برابر ۰/۱۹٪ و ۰/۴۲٪ بوده است در حالیکه حساسیت تست برابر ۰/۹۵٪ است. همچنین در مقدار cutoff برابر ۰/۰۵ μg/L برای cTnI، در حالیکه حساسیت تست ۰/۹۵٪ است برای گروههای UA و AMI حساسیت cTnI به ترتیب به میزان ۰/۳۸٪ و ۰/۹۰٪ بوده است. و در نهایت در مقدار cutoff برابر ۰/۷ mg/dl برای MDA پلاسمایی و در حساسیت تست معادل ۰/۹۵٪، میزان حساسیت MDA پلاسمایی برای گروههای UA و AMI به ترتیب معادل ۰/۹۵٪ و ۰/۹۵٪ بوده است.

جدول ۳ حساسیت تستهای اندازه گیری مقادیر MDA پلاسمایی و cTnI را در بیماران UA و AMI نشان می دهد.

جدول ۳: حساسیت مقادیر MDA پلاسمایی و cTnI در بیماران UA و AMI

AMI	UA	
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۴۳ (۸۶)	۱۳ (۲۶)	MDA ≥ ۰/۷۰ mg/dl cTnI ≥ ۰/۰۵ μg/L
۶ (۱۲)	۲۷ (۵۴)	MDA ≥ ۰/۷۰ mg/dl cTnI < ۰/۰۵ μg/L
۳ (۶)	۱ (۲)	MDA < ۰/۷۰ mg/dl cTnI ≥ ۰/۰۵ μg/L
۰ (۰)	۱ (۲)	MDA < ۰/۷۰ mg/dl cTnI < ۰/۰۵ μg/L
۹۷	۷۳	χ ²
< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	P. value

مقادیر cutoff برای MDA پلاسمایی و cTnI به ترتیب برابر ۰/۷۰ mg/dl و ۰/۰۵ μg/L در نظر گرفته شد. آزمون Yates continuity مرتبط به χ² جهت مقایسه نتایج تست مثبت (یا برای MDA پلاسمایی و cTnI یا فقط برای MDA پلاسمایی و یا فقط برای cTnI) در بیماران UA و AMI انجام گرفت.

همان طوری که اطلاعات این جدول نشان می دهد وقتی که MDA پلاسمایی و cTnI بطور توأم استفاده گردید حساسیت به میزان ۰/۹۸٪ برای تشخیص بیماری UA رسید در حالیکه در صورت استفاده از هر یک از دو تست MDA پلاسمایی و cTnI بطور تنهایی حساسیت به ترتیب به

- Cardiac 2001; 88: 112-117.
7. Ehara S , Ueda M , Naruko T. Elevated levels of oxidized -LDL show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes . Circulation 2001; 103: 1955-1966.
 8. Apple FS , Voss E , Lund L. Cardiac troponin , CK-MB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. Clin Chim Acta 1995; 237: 59-66.
 9. Adams JE , Bodor GS , Davila-Roman VG. Cardiac troponin I : a marker with high specificity for cardiac injury. Circulation 1993; 88: 101-106.
 ۱۰. پاکزاد پ. پروتئین های مرحله بیماری . در : اصول و تفسیر آزمایشهای سرولوژی بالینی . تهران : انتشارات جهاد دانشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ، ۱۳۷۸ : ۱۶۲-۱۵۵.
 11. Mach F , Louis C , Gaspoz JM. C-reactive protein as a marker for acute coronary syndromes. Eur Heart J 1997; 18: 1897-1902.
 12. Perez G , Zhoo Z. Malondialdehyde modified in patients with atherosclerosis disease. J Clin Invest 1995; 95: 2611- 2619.
 13. Oltrona L , Merlini PA , Pezzano A. C-reactive protein and serum amyloid A protein in unstable angina. N Engl J Med 1995; 332: 399-401.
 14. Ohmar EM , Armstrong PW , Christenson RH. cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. N Engl J Med 1996; 335: 1333-1341.
 15. Hamm CW, Goldmann BG , Heeschen C. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin. N Engl J Med 1997; 337: 1648-1653.
 16. Galvani M , Ottani F , Ferrini D. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. Circulation 1997; 95: 2053-2059.

ROC تست MDA پلاسمایی بهتر از cTnI ، اختلاف بین بیماریهای CAD و UA را نشان داد و حساسیت تست MDA پلاسمایی برای تشخیص UA معادل ۹۵٪ بود در حالیکه حساسیت تست cTnI فقط ۳۸٪ بود.

نتیجه نهائی :

با توجه به بالا بودن حساسیت تست MDA پلاسمایی هم برای تشخیص UA و هم برای تشخیص AMI ، به نظر می رسد که می تواند به عنوان یک مارکر کمکی نسبتاً مناسب جهت بیماریهای کرونر حاد مورد استفاده قرار گیرد.

مطالعه حاضر همچنین نشان داد که ارتباطی معنی دار بین مقادیر MDA پلاسمایی و مارکرهای نکرولی (مثل Tn I) و التهابی (CRP) وجود دارد و این تئوری را که بالا رفتن میزان MDA پلاسمایی به عنوان نشانه ای برای تشخیص آسیب ایسکمی در بیماریهای قلبی - عروقی مد نظر قرار گیرد قوت بخشد.

منابع :

1. Haverkate F , Thompson SG , Pyke SDM. CRP and risk of coronary events in stable and unstable angina. Lancet 1997; 349: 462-466.
2. Hasdai D , Scheinowitz M , Leibovitz E. Increased serum concentrations of interleukins in patients with coronary artery disease. Heart 1996; 76: 24-28.
3. Folsom AP , Pankow JS , Tracy RP. Association of CRP with markers of prevalent atherosclerotic disease. Am J Cardiac 2001; 88: 112-117.
4. Holvoet P, Sriasson JM , Von-Cleemput J. Correlation between oxidized -LDL and coronary artery disease in heart transplant patients. Arterioscler. Thromb Vasc Biol 1998; 18: 100-107.
5. Marrow JD. Non-cyclooxygenase-derived prostaglandins(F2-isoprostaglandins) are formed in situ on phospholipids. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89: 10721-5.
6. Folsom AP , Pankow JS , Tracy RP. Association of CRP with markers of prevalent atherosclerotic disease. Am J