

Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Yeni Bir İnflamasyon Göstergesi Olan Serum Neopterin Seviyeleri

Y. Doç. Dr. Engin BOZKURT, Doç. Dr. Ahmet GÖDEKMERDAN*, Dr. Zafer ELBASAN, Prof. Dr. Necip ALP

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum *Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı, Elazığ

ÖZET

Giriş ve amaç: Aterosklerotik plağın yırtılması ile oluşan intrakoronar trombüs akut koroner sendromun (AKS) temel nedenidir. Yırtılmaya hassas plakların, daha fazla sayıda makrofaj ve T lenfosit ihtiva ettiği çeşitli çalışmalarla tespit edilmiştir. Ayrıca hassas plaklardaki aktive olmuş makrofajlardan da neopterin salgısının arttığı bilinmektedir. Bu çalışma AKS'li ve stabil angina pectorisli olgularda plak inflamasyonunun bir kriteri olarak serum neopterin seviyesinin ölçümü ve bunun koroner arter hastalığının (KAH) anjiyografik şiddeti ile ilişkisi olup olmadığını araştırmak amacı ile yapıldı.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya ardiştık 43 stabil angina (grup I) ve 118 AKS'li (grup II) hasta ile kontrol grubu olarak aynı yaşlarda sağlıklı 30 birey (grup III) alındı. Serum neopterin düzeyi "enzym-linked immunosorbent assay" (ELİSA) tekniği ile ölçüldü. Tüm olgulara selektif koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyografide >%50 darlık tespit edilmesi önemli koroner hastalığı olarak kabul edildi. Anjiyografik olarak KAH'ın şiddeti ise Gensini skorlaması ile değerlendirildi.

Bulgular: Serum neopterin düzeyi grup I= 12.33 ± 3.94 nmol/L, grup II= 22.46 ± 6.75 nmol/L ve grup III= 9.02 ± 2.57 nmol/L bulundu. AKS'li olgulardaki serum neopterin düzeyi hem stabil anginalı olgulara göre ($p < 0.0001$) hem de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.0001$). Stabil anginalı olgular ile kontrol grubu arasında da anlamlılık tespit edildi ($p = 0.048$). Koroner anjiyografideki hasta damar sayısı ile serum neopterin seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca serum neopterin seviyesi ile KAH'ın anjiyografik şiddeti arasında AKS'li olgularda anlamlı korelasyon bulunurken ($r = 0.68$; $p < 0.001$) stabil anginalı olgularda anlamlı ilişki saptanmadı ($r = 0.25$; $p > 0.05$).

Sonuç: AKS'li olgularda hücrel immün aktivasyonunun bir göstergesi olan serum neopterin seviyesinin önemli derecede artmış olduğu ve plak inflamasyonunun bir işareti olarak kullanılabileceği kanaatine varılmıştır. *Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30:*

Anahtar kelimeler: Neopterin, akut koroner sendrom

Günümüz sanayileşmiş toplumlarında en önemli ölüm nedeni koroner arter hastalığıdır (KAH) (1). Koroner arter hastalığının en sık sebebi ise koroner aterosklerozdur (2). Akut koroner sendrom (AKS) gelişiminde majör patofizyolojik mekanizma plağın rüptürü veya erozyonu sonucu plak üzerinde trombosit ve fibrinden zengin trombüs oluşmasıdır (3-5).

Plağın yırtılmaya duyarlılığı; şekli, yapısı, lipitten zengin çekirdeğinin üzerini kaplayan fibröz tabakanın kalınlığı ve burada gelişen inflamasyon gibi bazı faktörler tarafından belirlenir (5-7). Plak gelişiminin erken evrelerinden itibaren plak içinde makrofajlar ve T lenfositler bulunur. Fakat plak inflamasyonu ile birlikte plak içindeki makrofaj ve T lenfosit sayısı da artmaktadır (7-10). Aktive T lenfositler interferon- γ (İF- γ) salgılayarak makrofajları uyarırlar. Aktive olmuş makrofajlar da metalloproteinazlar salgılayarak plak içi inflamasyon bölgesindeki matriksin yapısını bozar. Böylece fibröz başlığı zayıflatarak yırtılmasını kolaylaştırırlar (12-14). Bir biyo-pterin prekürsörü olan neopterin ise makrofajlardan salgılanan ve makrofaj aktivasyonunu gösteren bir maddedir (15,16). Plak inflamasyonu ile birlikte aktive makrofaj sayısının da artması serum neopterin seviyesini artır-maktadır.

AKS'li olgularda plak inflamasyonunun bir işareti olarak serumda neopterin düzeyini inceleyen oldukça az sayıda çalışma vardır. Ayrıca bunlar içinde serum neopterin düzeyi ile KAH'ın anjiyografik şiddetini inceleyen iki çalışmada da hem hasta sayısı az hem de stabil anginalı hastalarla karşılaştırmaları yoktur (17,18). Bu çalışma AKS'li ve stabil anginalı olgularda serum neopterin düzeyini karşılaştırmak ve her iki hasta grubunda KAH'ın anjiyografik şiddeti ile neopterin düzeyi arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak amacıyla yapıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya kliniğimize yatırılan ve koroner anjiyografi yapılmasına karar verilen ardışık 43 stabil angina pektorisli (grup I) ve 118 AKS'li (grup II) hasta ile kontrol grubu olarak (grup III) aynı yaşlarda, koroner anjiyografisi normal olan 30 olgu alındı. AKS'li hastaların 48'i kararsız angina pektorisli, 70'i de akut miyokard infarktüsü olgularıdır.

Stable angina pektoris tanısı, tipik göğüs ağrısının eforla başlayıp istirahatla ve/veya dilaltı nitratlarla geçmesi ile konuldu. Kararsız angina pektoris tanısı Braunwald sınıflamasına göre yapıldı ve sadece class III kararsız angina pektorisli hastalar çalışmaya dahil edildi (19). Akut miyokard infarktüsü (AMİ) tanısı ise Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre konuldu.

Kanser, kollajen doku hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, viral enfeksiyon, bakteriyel enfeksiyon, paraziter enfeksiyon, böbrek yetersizliği, organ nakli olanlar, son iki ay içinde akut miyokard infarktüsü geçirmiş olan olgular ve koroner anjiyografi yapılmayı kabul etmeyenler çalışmada dışı bırakıldı.

Laboratuvar incelemeleri

Olgulardan neopterin ve C reaktif protein (CRP) ölçümü için hastaneye kabul esnasında venöz kan örnekleri alındı. Bu kanlar 15 dakika içinde oda sıcaklığında 5000 devir/dk 5 dk santrifüj yapılarak serumları ayrıldı. Serumlar -80°C'de çalışma gününe kadar saklandı. Serum neopterin düzeyi hazır ticari kit (Neopterin ELİSA kit, IBL, Hamburg, Germany) kullanılarak "enzym-linked immunosorbent assay" tekniği ile ölçüldü. Serum CRP düzeyi ise "turbidimetrik metod" ile ölçüldü.

12 saatlik açlık sonrası alınan kanlardan da serum total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri enzimatik yöntemle Hitachi 717 otoanalizör cihazında çalışıldı.

Koroner anjiyografi

Tüm olgulara Philips İntegris 5000 cihazında Judkins tekniği ile selektif sol ve sağ koroner anjiyografi yapıldı. Selektif sol koroner anjiyografi standart olarak 6 pozisyonda, sağ koroner anjiyografi ise 2 pozisyonda yapıldı. Net görüntü elde edilemeyen hastalarda ilave pozisyonlar yapıldı. Koroner anjiyografide epikardiyal ana koroner arterlerde veya bunların önemli dallarında >%50 darlık tespit edilmesi önemli koroner hastalığı olarak kabul edildi. Koroner anjiyografiden elde edilen görüntüler hastaların kliniği ve laboratuvar bulgularından habersiz 2 kardiyolog tarafından değerlendirildi. Kararlar ortak olarak verildi. Ayrıca koroner arter hastalığının şiddeti de Gensini skorlaması kullanılarak değerlendirildi (20). Bu skorlamada; sol ana koroner, sol ön inen arter, birinci diagonal dal, birinci septal perforan dal, sirkümfleks arter, obtus marjin ve posterolateral damarlar, sağ koroner arter ve ana posteriyor desenden arterden oluşan 8 bölgenin darlıklarında darlık derecesine göre puan verilmektedir. Puanlamada; %1-49 arası darlık için: 1 puan, %50-74 arası darlıklarda: 2 puan, %75-99 arası darlıkta: 3 puan ve %100 için 4 puan verildi. Bu skorlamada maksimum puan 32'dir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel çalışma için SPSS 10.0 paket bilgisayar istatistik programı kullanıldı. Hasta ve kontrol grubuna ait kalitatif değişkenler aritmetik ortalama \pm standart sapma, kantitatif değişkenler ise % olarak verildi. İki grup arasındaki değişkenlerin karşılaştırılmasında Student's t testi ve ki-kare testi uygulandı. İki'den fazla grubun kalitatif değerlerinin karşılaştırılmasında ise ANOVA analizi kullanıldı. Koroner arter hastalığının şiddeti ile inflamasyon göstergelerinden neopterin ve CRP arasındaki ilişki de Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Testlerin tümünde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Grup I, grup II ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, hiperkolesterolemi, şeker hastalığı, hipertansiyon, sigara kullanımı ve birinci derece akrabalarında erken yaşta koroner arter hastalığı hikayesi yönünden anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Yapılan koroner anjiyografide grup I olgularında %36 tek damar hastalığı, %34 iki damar hastalığı ve %30 üç damar hastalığı tespit edildi. Grup II olgularında ise %22 bir damar hastalığı, %36 iki damar hastalığı ve %42 üç damar hastalığı tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan elde edilen temel özellikler tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Çalışmaya alınan tüm olguların temel özellikleri

	Grup I (n=43)	Grup II (n=118)	Grup III (n=30)	P
Cinsiyet (% Erkek)	83.7	80.5	80.0	AD
Yaş (yıl)	55 \pm 8	58 \pm 9	57 \pm 10	AD
VKİ (kg/m^2)	26.8 \pm 3.4	26.9 \pm 3.9	26.6 \pm 3.4	AD
Hiperkolesterolemi (%)	27.9	31.4	23.3	AD
Aile hikayesi (%)	9.3	11.9	10.0	AD
Şeker hastalığı (%)	16.3	16.9	16.7	AD
Sigara içimi (%)	46.5	44.9	46.7	AD
Hipertansiyon (%)	34.9	33.1	23.3	AD

VKİ: Vücut kitle indeksi, P: tüm gruplar arasında, AD: Anlamlı değil ($p > 0.05$).

Çalışmamızda serum neopterin düzeyi grup I= 12.33 \pm 3.94 nmol/L, grup II= 22.46 \pm 6.75 nmol/L ve grup III= 9.02 \pm 2.57 nmol/L bulundu (Tablo 2). Görüldüğü gibi AKS'li olgulardaki serum neopterin düzeyi hem stabil anginalı olgulara göre ($p < 0.0001$,

hem de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.0001$). Kronik stabil anginası olan olgular da ise kontrol grubuna göre hafif bir artış olmasına rağmen istatistiksel olarak ancak sınırda bir anlamlılık gösteriyordu ($p=0.048$).

Çalışmamızda neopterin dışında akut koroner sendromlu olgularda bir inflamasyon göstergesi olarak çok sık kullanılan CRP de çalışıldı (21-24). CRP seviyesinde de neopterin benzer şekilde, akut koroner sendromlu olgularda artış görüldü (Tablo 2). Fakat aynı zamanda stabil angina pectorisli olan olgularda da kontrol grubuna göre anlamlı artış bulundu ($p=0.02$).

Tablo 2. Çalışmadaki tüm olgulardan elde edilen serum neopterin ve CRP değerleri

	Grup I (n=43)	Grup II (n=118)	Grup III (n=30)	P
Neopterin (nmol/L)	12.33±3.94	22.46±6.75	9.02±2.57	p ₁ , p ₂
CRP (mg/dl)	8.97±5.28	22.32±15.11	6.23±2.59	p ₃ , p ₄

CRP: C-Reaktif protein, P₁=0.048: Grup I-III arasında, P₂<0.0001: Grup II-I arasında ve grup II-III arasında, P₃=0.02: Grup I-III arasında, P₄<0.001: Grup II-I arasında ve grup II-III arasında

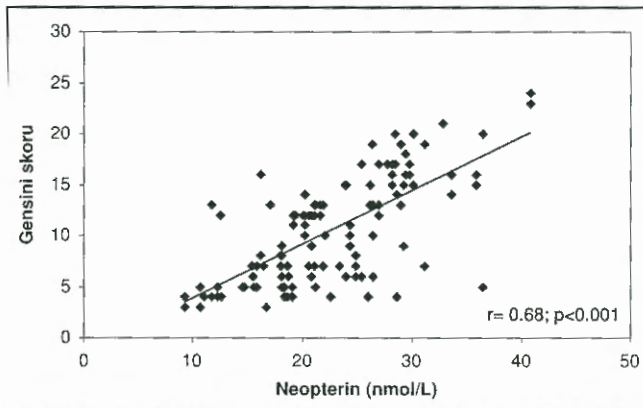
Koroner arterlerde önemli darlık oluşturan hasta damar sayısı ile serum neopterin seviyesi arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı ilişki saptanmadı. Fakat KAH'nin anjiyografik şiddetini değerlendiren Gensini skorlaması ile serum neopterin seviyesi arasında AKS'li olgularda oldukça anlamlı korelasyon bulundu ($r=0.68$; $p<0.001$). Fakat kronik stabil angina pectorisli olgularda anlamlı ilişki saptanmadı ($r=0.25$; $p>0.05$). Ayrıca Gensini skoru ile CRP

arasındaki ilişki incelendiğinde hem stabil anginalı olgularda hem de AKS'li olgularda anlamlı korelasyon tespit edilmedi. AKS'li olgularda serum neopterin seviyesi ile Gensini skoru arasındaki ilişki grafik 1'de gösterildi.

TARTIŞMA

Geleneksel olarak ateroskleroz hayatın erken dönemlerinden itibaren başlayan ve yavaş gelişen kronik inflamatuvar bir olay olarak kabul edilmektedir (3). Fakat KAH'nin günümüzde en sık karşılaşılan klinik şekli olan AKS, oluşmuş olan intrakoroner plağın yırtılması ile aniden meydana gelir (3-5). Aterosklerotik plağın yırtılmaya duyarlılığını belirleyen en önemli faktörlerden birisi de plak içinde gelişen inflamasyondur (2-10,25). Hayatın erken dönemlerinden itibaren plak içinde makrofaj ve T lenfosit bulunmaktadır. Hatta makrofajlar lipitten zengin köpük hücrelerine dönüşerek aterom plak çekirdeğinin çoğunluğunu da teşkil eder. Fakat inflamasyonla birlikte plak içindeki bu hücrelerin hem sayısı, hem de aktivitesi artmaktadır (7-10). Makrofaj aktivasyonunun en iyi göstergelerinden birisi de bunlardan salınan neopterin miktarını ölçmektir (15,16). AKS'li hastalarda inflamasyon göstergesi olarak CRP(21-23) ve interlökin-6 (İL-6)(24) bir çok çalışmada incelenmiştir. Hatta bazı çalışmalarda kötü prognozun bir göstergesi oldukları tespit edilmiştir. Fakat CRP ve İL-6 inflamasyonu gösteren birer sistemik biyokimyasal maddedir. Bunların tersine direk makrofajlardan salınan neopterin plak inflamasyonunun daha spesifik göstergesidir. Aterosklerotik plak inflamasyonu ile birlikte plak içi makrofaj sayısı artmakta, dolayısıyla serum neopterin seviyesinde de belirgin artış olmaktadır.

Akut miyokard infarktüsü ve kararsız angina pectoris gibi akut koroner sendromlu olgularda neopterin seviyesini araştıran bazı çalışmalar yapılmıştır. Schumacher ve arkadaşları (26) akut miyokard infarktüsü 21 hastada serum neopterin düzeyinin, hem kronik stabil angina pectorisli olgulara göre hem de kontrol grubuna göre anlamlı seviyede arttığını göstermiştir. Gurfinkel ve arkadaşları (17) ise 26 Q dalgasız akut miyokard infarktüsü hasta ile kararsız angina pectorisli 26 hastanın serum neopterin seviyesinin istatistiksel olarak benzer olduğunu bulmuşlar. Garcia-Moll



Şifrafik 1. Akut koroner sendromlu olgularda serum neopterin düzeyi ile Gensini skoru arasındaki ilişki

ve arkadaşları da (27) koroner arter hastalığı olan 114 kadın üzerinde yaptığı çalışmada; kararsız anjina pektorisli kadınlarda stabil angina pektorisli kadınlara göre serum neopterin seviyesinin anlamlı derecede arttığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da AKS'li olgularda serum neopterin seviyesinin hem kontrol grubuna göre, hem de stabil angina pektorisli olgulara göre anlamlı derecede artmış olduğunu tespit ettik. Fakat stabil angina pektorisli hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Ayrıca Gurfinkel ve arkadaşları (17) AKS'li 52 hastayı içeren çalışmalarında serum neopterin seviyesi ile koroner arter hastalığının anjiyografik yaygınlığı arasında anlamlı ilişki olduğunu bulmuşlardır. Ancak bu çalışmada ancak 27 hastaya koroner anjiyografi yapılmış ve stabil anginalı bir gruba karşılaştırma da yapılmamıştır. Garcia-Moll ve arkadaşlarının (18) kararsız angina pektorisli 50 hasta üzerinde yaptığı bir başka çalışmada da koroner arterdeki kompleks lezyonlarla serum neopterin seviyesi arasında anlamlı ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak bu çalışmada hasta damar sayısı ile neopterin arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde hem AKS'li olgularda hem de stabil anginalı olgularda hasta damar sayısı ile serum neopterin düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Çalışmamızda AKS'li hastalarda koroner arter hastalığının anjiyografik şiddeti ile serum neopterin düzeyi arasında oldukça anlamlı ilişki tespit edildi. Ancak bu ilişki kronik stabil angina pektorisli hastalarda bulunamadı. Çünkü kronik stabil anginalı hastaların koroner arterlerindeki aterosklerotik plaklar daha az oranda makrofaj içermektedir. Dolayısıyla serum neopterin seviyesi ile KAH'ın anjiyografik şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Fakat akut koroner sendromlu olguların aterosklerotik plakları daha yüksek oranda makrofaj içerdiğinden daha fazla neopterin salgılamakta ve serum neopterin düzeyi ile KAH'ın anjiyografik şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır.

Bizim çalışmamızda serum CRP düzeylerine de baktık. Neopterin benzer şekilde serum CRP seviyesinin AKS'li olgularda hem stabil anginalı olgulara göre hem de kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğu bulundu. Ancak stabil anginalı olgularla kontrol grubu arasında da anlamlı artış olduğu tespit edildi. Ayrıca koroner arter hastalığının an-

jiyografik şiddeti ile CRP arasında hem stabil anginalı olgularda hem de AKS'li olgularda anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Bu iki durumda bize AKS için CRP düzeyinin çok spesifik olmadığını göstermektedir.

Serum neopterin düzeyinin AKS'li olgularda hem stabil anginalı olgulara göre hem de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olması ve KAH'ın anjiyografik şiddeti ile serum neopterin konsantrasyonu arasında oldukça anlamlı korelasyonun olmasının serum neopterin seviyesinin plak inflamasyonunu göstermede CRP seviyesine göre daha iyi bir gösterge olduğunu düşündürmüştür.

Sonuç olarak aktive makrofajlardan salınan neopterin akut koroner sendromlu olgularda aterosklerotik plak inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilceği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Davies MJ: The role of plaque pathology in coronary thrombosis. *Clin Cardiol* 1997; 20: 1-7
2. Theroux P, Fuster V: Acute coronary syndromes. Unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195-206
3. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease in the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 236: 242-50
4. Forrester JS: Role of plaque rupture in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2000; 86: 15-23
5. Mann JM, Davies MJ: Vulnerable plaque: relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation* 1996; 94: 928-31
6. Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71
7. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26
8. Libby P: Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. *Am J Cardiol* 2000; 86: 3J-9J.
9. Falk E: Morphological features of unstable atherosclerotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1989; 63: 114E-120E
10. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT: Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-8
11. Neri Serneri GG, Prisco D, Martini F, et al: Acute T-cell activation is detectable in unstable angina. *Circulation* 1997; 95: 1806-12

12. **Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos, et al:** Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterised by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44
13. **Dollery CM, McEwan JR, Henney A:** Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res* 1995; 77: 863-8
14. **Libby P:** Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50
15. **Blau N, Schoedon G, Curtius HC:** Biosynthesis and significance of neopterin in the immune system. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 603-5
16. **Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, et al:** Immune response associated production of neopterin. *J Exp Med* 1984; 160: 310-6
17. **Gurfinkel EP, Scirica BM, Bozovich G, Macchia A, Manos E, Mautner B:** Serum neopterin levels and the angiographic extent of coronary arterial narrowing in unstable angina pectoris and in non Q wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83: 515-8
18. **Garcia-Moll X, Coccolo F, Cole D, Kaski JC:** Serum neopterin and complex stenosis morphology in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 956-62
19. **Braunwald E:** Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989; 80: 410-14
20. **Reardon MF, Nestel PJ, Craig IH, Harper RW:** Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men and women. *Circulation* 1985; 71: 881-88
21. **Erol MK, Açikel M, Bozkurt E, Yılmaz M, Alp N:** Akut miyokard infarktüsünde trombolitik tedavinin akut faz reaktanları üzerine etkisi. *T Klin Kardiyoloji* 2001; 14: 86-91
22. **Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, et al:** Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999; 100: 1958-63
23. **Açikel M, Erol MK, Yılmaz M, Bozkurt E, Şenocak H:** Akut miyokard infarktüsünde akut faz reaktanlarındaki artışın erken dönem prognoz üzerine etkisi. *AÜTD* 2001; 33: 17-21
24. **Mazzone A, Cusa C, Mazzucchelli I, et al:** Increased production of inflammatory cytokines in patients with silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1895-901
25. **Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al:** A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-74
26. **Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F, et al:** Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 703-7
27. **Garcia-Moll X, Cole D, Zouridakis E, Kaski JC:** Increased serum neopterin: a marker of coronary artery disease activity in women. *Heart* 2000; 83: 346-5