

# KARARSIZ ANGINA PEKTORİSLİ HASTALARDA HÜCRE ADHEZYON MOLEKÜLLERİ DÜZEYİ İLE KORONER ARTER HASTALIĞI YAYGINLIĞININ İLİŞKİSİ

Dr. Ertuğrul ERCAN, Dr. İstemihan TENGİZ, Dr. H. Ekin ERCAN, Prof. Dr. Azem AKILLI\*, Prof. Dr. İstemi NALBANTGİL\*, Dr. Hüseyin BOZDEMİR, Dr. Gül BOZDEMİR, Dr. Okan DURMAZ

Central Hospital Kardiyoloji Kliniği, İzmir, \* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

## ÖZET

*Bu çalışmada, koroner arter hastalarındaki inflamasyon göstergeleri ve kararsız angina pectoris (AP)'li hastalardaki inflamatuvar aktivite ile koroner arter hastalığının (KAH) anjiyografik ciddiyeti arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmaya kararsız AP'li 32 hasta (Grup I), kararlı AP'li 14 hasta (Grup II) ile kontrol grubu olarak normal koroner arterli 10 olgu (Grup III) alındı. Tüm hastalara koroner anjiyografi yapıldı. Grup I' de 8 hasta tek damar, 24 hasta çok damar hastası iken Grup II' deki tüm hastalar çok damar hastası idi. Olguların serumlarında inflamasyon göstergeleri olarak hücre adhezyon molekülleri (ICAM-1 ve VCAM-1) ve CRP seviyeleri çalışılarak gruplar arasında karşılaştırıldı. inflamasyon göstergelerinin, koroner arter hastalarında kontrol grubu olgularına göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Grup I' de bu göstergelerin Grup II' ye göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (p=0.000). Grup I' de inflamasyon göstergelerinden ICAM-1 ve VCAM-1 seviyeleri çok damar hastalığı olanlarda tek damar hastalığı olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek iken (sırasıyla p=0,000 ve p=0.034); CRP seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).*

*Sonuç olarak, koroner arter hastalığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kararsız AP'li hastalarda akut inflamasyon aktivasyonu söz konusudur. Akut koroner sendromların erken dönemlerinde KAH' nun ciddiyetini değerlendirmede, hücre adhezyon molekülleri CRP' den daha duyarlı görülmektedir. Türk Kardiyol Dern Arş 2003;31:136-140*

*Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, inflamasyon, akut koroner sendrom*

## SUMMARY

### Relationship Between Level of Cell Adhesion Molecules and Extent of Coronary Artery Disease in Patients with Unstable Angina Pectoris

*We evaluated the levels of inflammatory markers in patients with coronary artery disease (CAD). The relationship between extent of atherosclerosis and inflammatory activity was also investigated in patients with unstable angina pectoris (AP). Thirty-two patients with unstable AP (Group I), 14 patients with stable AP (Group II) and 10 subjects who had angiographically normal coronary arteries (Group III) were included in the study. Coronary angiography was performed in all patients. Eight patients had single-vessel lesion and 24 patients had multi-vessel lesions in Group I. All of patients had multi-vessel lesions in Group II. Levels of cell adhesion molecules (VCAM-1, ICAM-1) and (C-reactive protein) were determined as the inflammatory markers in serum and compared among the groups. Inflammatory markers were significantly higher in patients with coronary artery disease than normal subjects. In addition, these markers were significantly higher in Group I than Group II (p<0.001). In Group I, ICAM-1 and VCAM-1 levels were significantly higher in patients with multi-vessel lesions than single-vessel lesion (p<0.001, p<0.034, respectively). However, CRP levels were not statistically different among the subgroups (p>0.05). In conclusion, coronary artery disease, a chronic inflammatory disorder, there is activation of acute inflammation in patients with unstable AP. Cell adhesion molecules rather than CRP may be more appropriate markers for the prediction of severity of CAD in the early stages of acute coronary syndromes. Arch Turk Soc Cardiol 2003;31:136-140*

*Key words: Coronary artery disease, inflammation, acute coronary syndrome*

Yazışma adresi: Dr. Ertuğrul Ercan, Central Hospital Kardiyoloji Kliniği 1644 Sk. No:2/2, 35000 Bayraklı/İzmir

Tel: (232) 3416767 / Faks: (232) 3460346

e-posta:ertugrulercan@yahoo.com

Alındığı tarih: 02 Aralık 2001, revizyon tarihi: 04 Şubat 2003

Akut koroner sendromlu hastaların aterosklerotik plaklarında çok miktarda monosit, makrofaj ve T lenfosit bulunması ve bunların aktive olduğunun gösterilmesi, endotel hasarlanmasında inflamasyonun önemli rolü olduğunu desteklemektedir<sup>(1-5)</sup>. Endotel hücreleri işlev bozukluğunun bir ifadesi de sitokinlerin salgılanmasındaki artıştır; bu evrede bazı endotel hücreler ya çok güçlü kemotaksi faktörleri (örneğin monosit kemotaksi proteini-1; MCP-1) ya da hücre yüzey adhezyon molekülleri (vasküler hücre adhezyon molekülü-1; VCAM-1 ve intercellüler adhezyon molekülü-1; ICAM-1) olarak etkinlik gösteren yeni molekülleri üretme ve salgılama yeteneği kazanırlar<sup>(6-7)</sup>. Hücre adhezyon molekülleri ve C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin, akut koroner sendromlu hastalarda yükseldiği bir çok çalışmada gösterilmiştir<sup>(8-16)</sup>. Bu çalışmada, koroner arter hastalarındaki inflamasyon göstergeleri ve kararsız angina pectoris (AP)'li hastalardaki inflamatuvar aktivite ile koroner arter hastalığının anjiyografik ciddiyeti arasındaki ilişki değerlendirildi.

## MATERYAL VE METOD

Çalışma prospektif ve kesitsel olarak oluşturuldu. Tüm hastalar çalışmaya alındığına dair bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı.

### Hasta grubu

Çalışmaya kararsız AP tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan 32 hasta (Grup I, 29 erkek, 3 kadın, ortalama yaş: 58.5±9.1 yıl), kararlı AP tanısı ile izlenen ve elektif koroner anjiyografi için yatırılan 14 hasta (Grup II, 9 erkek, 5 kadın, ortalama yaş: 57.3±6.4 yıl) ile kontrol grubu olarak koroner anjiyografileri normal saptanmış 10 sağlıklı olgu (Grup III, 6 erkek, 4 kadın, ortalama yaş: 56.8±11.8 yıl) alındı. Kararlı AP tanısı, tipik göğüs ağrısının eforla başlayıp istirahatla ve/veya dilaltı nitratlarla geçmesi ile konuldu. Kararsız AP tanısı Braunwald sınıflamasına göre yapıldı ve sınıf III kararsız AP'li hastalar çalışmaya dahil edildi<sup>(17)</sup>.

### Çalışma dışı bırakma kriterleri

1. Diabetes mellitus veya kronik inflamatuvar hastalık varlığı,
2. Son üç ay içerisinde steroid ya da anti-inflamatuvar ilaç kullanımı,
3. Konjenital hemorajik diatez, trombositopeni,

trombositoz varlığı veya antikoagülan ilaç kullanımı,

4. Son 2 ay içerisinde geçirilmiş miyokard infarktüsü (MI) hikayesi olması,
5. EKG'de ST segment yüksekliği (>1 mm) izlenmesi,
6. Kreatin fosfokinaz-MB'nin izlemde 2 kat ve/veya daha fazla artış göstermesi.
7. Böbrek yetersizliği varlığı,
8. Yeni akut infeksiyöz hastalık anamnezi,
9. Valvüler kalp hastalığı varlığı,
10. Otoimmün hastalık, kanser veya ileri LV sistolik disfonksiyon varlığı,
11. Koroner anjiyografi işlemini kabul etmeyen olgular.

### Laboratuvar incelemeleri

İnflamasyon göstergeleri için venöz kan örnekleri, kararsız AP'li hastalarda hastaneye yatış esnasında, kararlı AP'li ve kontrol grubu olgularında elektif koroner anjiyografi işleminden önce alındı. 12 saatlik açlık sonrası alınan kanlardan da serum total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri çalışıldı.

### ICAM-1 ve VCAM-1 seviyelerinin ELİSA yöntemi ile ölçülmesi

Kan örnekleri oda sıcaklığında 3000 devir / dk 10 dk santrifüj yapılarak serumları ayrıldı. Örnek serumlar (-70°C) de çalışma gününe kadar saklandı. Optik dansimetre sonuçlarına göre serum konsantrasyonları hesaplandı. (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Seroloji Laboratuvarı). Serum VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri ticari kit (Bendor Met Systems Test Kits, Vienna, Austria) kullanılarak "enzyme immune assays" tekniği ile kantitatif olarak ölçüldü. 460.0 ng/ml, 689.2 ng/ml ve 1550.5 ng/ml sVCAM-1 konsantrasyonlarında ölçüm içi varyasyon katsayısı (Intra-assay coefficients of variation) sırasıyla %3.2, %1.4 ve %1.9' dur. 169.4 ng/ml, 378.2 ng/ml ve 939.7 ng/ml sICAM-1 konsantrasyonlarında ölçüm içi varyasyon katsayısı sırasıyla %4.1, %2.5 ve %7.1' dir. Toplam ölçüm içi varyasyon katsayısı sVCAM-1 için %3.1 ve sICAM-1 için %4.1' dir.

### Yüksek duyarlı kit (High Sensitivity Kit) ile CRP ölçümü

Hassas CRP ölçümü için örnekler (-30°C) de saklandı ve "particle enhanced immunonephelometry" yöntemi

ile (Beckman hs-CRP kit) kantitatif olarak ölçüldü. Ölçüm için varyasyon katsayısı  $<5\%$  dir. Koroner anjiyografi: Koroner anjiyografi, kararsız AP' li hastalarda hastaneye yatıştan 72 sonra, diğer olgularda ise elektif şartlarda Seldinger tekniği ile femoral 6 F introducer kullanılarak gerçekleştirildi. Selektif sol koroner anjiyografi standart olarak 4 pozisyonda, sağ koroner anjiyografi ise 2 pozisyonda yapıldı. Koroner anjiyografide sol ön inen, sirkumfleks, sağ koroner arter ya da bunların major dallarında anlamlı aterosklerotik lezyon (lümen çapını  $\geq 60\%$  daraltan) varlığına göre hastalar tek yada çok damar hastası olarak kaydedildi. Koroner anjiyografiden elde edilen görüntüler, hastaların kliniği ve laboratuvar bulgularından habersiz iki kardiyolog tarafından değerlendirildi.

### İstatistiksel analizler

Gruplara ait kantitatif değişkenler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma, kalitatif değişkenler ise % olarak verildi. Gruplar arasındaki ICAM-1, VCAM-1 ve CRP konsantrasyonları non-parametrik test (Mann-Whitney U testi) ile karşılaştırıldı. Total kolesterol, HDL-K, LDL-K ve trigliserid konsantrasyonları varyans analiz testi (ANOVA) ile karşılaştırıldı. Kalitatif değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-square testi kullanıldı. Testlerin tümünde  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel çalışma için SPSS 10.0 paket bilgisayar istatistik programı kullanıldı.

## BULGULAR

Gruplar arasında, yaş, cinsiyet, hipertansiyon, lipid profili, geçirilmiş Mİ, koroner by-pass ve koroner anjiyoplasti hikayesi yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan elde edilen temel özellikler Tablo 1' de gösterilmiştir. İnflamasyon göstergeleri olarak kullandığımız CRP, VCAM-1 ve ICAM-1 seviyelerinin, koroner arter hastalarında kontrol grubu olgularına göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Grup I ve II arasında yapılan karşılaştırmada ise bu göstergelerin Grup I' de Grup II' ye göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Çalışma gruplarına ait VCAM-1, ICAM-1 ve CRP seviyeleri Tablo 2' de gösterilmiştir. Grup I' de 8 hasta tek damar, 24 çok damar hastası iken Grup II' de hastaların tümü çok damar hastası idi. Kararsız AP' li hastalarda erken

inflamasyon göstergelerinden ICAM-1 ve VCAM-1 seviyeleri çok damar hastalığı olanlarda tek damar hastalığı olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek iken (sırasıyla  $p = 0.000$  ve  $p = 0.034$ ); CRP seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Tek ve çok damar hastası kararsız AP' li hastalardaki VCAM-1, ICAM-1 ve CRP seviyeleri Tablo 3' de gösterilmiştir.

Tablo 1: Gruplara ait temel özellikler

	Grup I kararsız AP (n=32)	Grup II kararlı AP (n=14)	Grup III kontrol (n=10)	p1*	p2*	p3*
Yaş (yıl)	58.5 $\pm$ 9.1	57.3 $\pm$ 6.4	56.8 $\pm$ 11.8	ad	ad	ad
Erkek olgu	29 (%90)	9 (%64)	6 (%60)	ad	ad	ad
Hipertansiyon	16 (%50)	9 (%64)	4 (%40)	ad	ad	ad
T-K (mg/dl)	194.4 $\pm$ 54.2	198.2 $\pm$ 46.5	200 $\pm$ 38.2	ad	ad	ad
LDL-K (mg/dl)	114.7 $\pm$ 38.2	112.7 $\pm$ 26.8	113.6 $\pm$ 41.7	ad	ad	ad
HDL-K (mg/dl)	40.9 $\pm$ 11.6	36.8 $\pm$ 8.2	41.1 $\pm$ 9.8	ad	ad	ad
TG (mg/dl)	175.9 $\pm$ 104.4	121.9 $\pm$ 32.6	113.6 $\pm$ 41.7	ad	ad	ad
Geçirilmiş Mİ	13 (%40)	3 (%30)	—	ad	—	—
CABG hik.	5 (%15)	4 (%28)	—	ad	—	—
PTCA hik.	11 (%34)	7 (%50)	—	ad	—	—

\*p1 grup I ve II, p2 Grup I ve III, p3 Grup II ve III için karşılaştırma değerleridir. AP: Angina pectoris, T-K: Total kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserit, Mİ: Miyokard infarktüsü, CABG hik.: Koroner arter by-pass graft cerrahisi hikayesi, PTCA hik.: Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti hikayesi

Tablo 2: Gruplardaki inflamasyon göstergeleri

	Grup I kararsız AP (n=32)	Grup II kararlı AP (n=14)	GRUP III kontrol (n=10)	p1*	p2*	p3*
ICAM-1 (ng/ml)	541.4 $\pm$ 163.7	182.5 $\pm$ 69.4	81.5 $\pm$ 14.7	0.000	0.000	0.000
VCAM-1 (ng/ml)	340.1 $\pm$ 95.6	158.5 $\pm$ 52.4	88.4 $\pm$ 34.0	0.000	0.000	0.001
CRP (ng/L)	26.6 $\pm$ 4.3	6.8 $\pm$ 3.6	3.6 $\pm$ 1.1	0.000	0.000	0.013

\*p1 grup I ve II, p2 Grup I ve III, p3 Grup II ve III için karşılaştırma değerleridir. AP: Angina pectoris, ICAM-1: İnterstellüler adhezyon molekülü-1, VCAM-1: Vasküler hücre adhezyon molekülü-1, CRP: C reaktif protein

**Tablo 3:** Teklçok damar hastası kararsız AP'li olgulardaki inflamasyon göstergeleri

	Tek dm. h. (n=8)	Çok dm. h. (n=24)	p
ICAM-1 (ng/ml)	353±67.9	574.4±142.1	0.000
VCAM-1 (ng/ml)	260.6±66.1	348.3±104.1	0.034
CRP (mg/L)	26.2±4.6	26.7±4.5	ad

AP: Angina pektoris, Tek dm h.: Tek damar hastalığı, Çok dm h.: Çok damar hastalığı, ICAM-1: İntersellüler adhezyon moleküllü-1, VCAM-1: Vasküler hücre adhezyon moleküllü-1, CRP: C reaktif protein

## TARTIŞMA

Kararsız AP' in etyopatogenezindeki en önemli olay ateroskleroz plağının aniden yırtılması ve trombüs oluşumudur<sup>(18-19)</sup>. Aterosklerotik plağın yırtılmaya duyarlılığını belirleyen faktörlerden birisi plak içinde gelişen inflamasyondur<sup>(20-22)</sup>. Kararsız AP'li olgularda hücre adhezyon moleküllerinin (VCAM-1, ICAM-1) seviyelerinin erken dönemde arttığı saptanmıştır<sup>(8-12)</sup>. Akut koroner sendromlu hastalarda inflamasyon göstergesi olarak CRP bir çok çalışmada incelenmiş olup hastaların büyük bir kısmında yükseldiği ve bu yükseklik derecesi ile kısa dönem koroner olaylar arasında korelasyon olduğu belirlenmiştir<sup>(13-16,23)</sup>. Çalışmamızda erken inflamasyon göstergelerinden olan VCAM-1, ICAM-1 ve CRP seviyelerinin, hem kararlı, hem de kararsız AP'li olgularda normal olgulara göre daha yüksek olduğu saptandı. Bu bulgumuz koroner arter hastalığının kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu görüşünü desteklemektedir. Bunun yanında kararsız AP' li hastalarda inflamatuvar göstergelerin kararlı AP' li hastalara göre daha yüksek seviyede olması akut koroner sendromlu hastalarda kronik inflamasyon zemininde gelişen akut inflamasyon alevlenmesini düşündürmektedir. Akut koroner sendromlu hastalarda inflamasyonun şiddeti ile koroner arter hastalığının (KAH) anjiyografik ciddiyetini değerlendiren bir çalışmada CRP düzeyleri ile anlamlı bir korelasyon bulunamazken, makrofajlardan erken dönemde salgılanan ve makrofaj aktivasyonunu gösteren bir madde olan Neopterin düzeyleri ile oldukça anlamlı

korelasyon saptanmıştır<sup>(24)</sup>. Çalışmamızda da kararsız AP' li hastalarda CRP seviyeleri ile KAH' nın anjiyografik ciddiyeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken; inflamasyonun erken göstergelerinden olan ICAM-1 ve VCAM-1 seviyeleri ile anlamlı ilişki saptandı. Bu bulgumuz kararsız AP' li hastalarda erken inflamasyon göstergelerinden hücre adhezyon moleküllerinin akut koroner sendromun erken döneminde KAH' nın anjiyografik ciddiyetini göstermede CRP'ye göre daha duyarlı olduklarını düşündürmüştür.

Sonuç olarak, koroner arter hastalığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kararsız AP'li hastaların koroner arterlerinde yaygın akut inflamasyon aktivasyonu söz konusudur. Akut koroner sendromların erken dönemlerinde KAH' nın ciddiyetini değerlendirmede, hücre adhezyon molekülleri CRP' ye göre daha duyarlı görülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Van der Wal AC, Becker AE, van der Los CH, et al: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44
2. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, et al: Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation* 1994;90:775-8
3. Shah PK, Falk E, Badimon JJ, et al: Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques: potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 1995;92:1565-9
4. Biasucci LM, D'Onofrio G, Liuzzo 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
5. Neri Serneri GG, Prisco D, Martini F, et al: Acute T-cell activation is detectable in unstable angina. *Circulation* 1997;95:1806-12
6. Cybulsky MJ, Gimbrone MA: Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991;251:788-91
7. Cybulsky MJ, Gimbrone MA: Endothelial-leukocyte adhesion molecules in acute inflammation and atherogenesis. In *Endothelial Cell Dysfunctions*. New York: Plenum press 1992;pp 129-40
8. Tenaglia AN, Buda AJ, Wilkins RG, et al: Levels of expression of P-selectin, E-selectin, and intercellular adhesion molecule-1 in coronary atherectomy specimens from patients with stable

- and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997;79:742-7
9. Mulvihill N, Foley JB, Ghaisas N, et al: Early temporal expression of soluble cellular adhesion molecules in patients with unstable angina and subendocardial myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83:1265-7
  10. Ogawa H, Yasue H, Miyao Y, et al: Plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in coronary circulation in patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 1999;11:38-42
  11. Ghaisas NK, Shahi CN, Foley B, et al: Elevated levels of circulating soluble adhesion molecules in peripheral blood of patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 1997;80:617-9
  12. Mazzone A, De Servi S, Ricevuti G, et al: Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1993;22:358-63
  13. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW: Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:168-72
  14. Caliguri G, Summaria F, Liuzzo G, et al: Time course of T-lymphocytes activation of C-reactive protein in unstable angina: relation to prognosis *Circulation* 1997;1:571
  15. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, et al: Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100:1958-63
  16. Kırmırlı Ö, Güneri S, Ündar B, et al: Unstable angina pectoriste C-reaktif protein, İnterleukin-6 ve aktive T lenfosit düzeyleri ve iskemi ile ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:476-80
  17. Braunwald E: Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989;80:410-4
  18. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al: The pathogenesis of coronary artery disease in the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;236:242-50
  19. Forrester JS: Role of plaque rupture in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2000;86:15-23
  20. Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71
  21. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26
  22. Libby P: Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. *Am J Cardiol* 2000; 86:3-9
  23. Açıklı M, Erol MK, Yılmaz M, et al: Akut miyokard infarktüsünde akut faz reaktanlarındaki artışın erken dönem prognoz üzerine etkisi. *AÜTD* 2001;33:17-21
  24. Bozkurt E, Gödekmerdan A, Elbasan Z, et al: Akut koroner sendromlu hastalarda yeni bir inflamasyon göstergesi olan serum neopterin seviyeleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30:473-7