

ST yükselmesi olmayan akut koroner sendromlarda neopterin düzeylerinin kardiyak troponinle ilişkisi

The relationship between neopterin levels and cardiac troponin in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes

Dr. Mustafa Yazıcı, Dr. Kenan Durna, Dr. Sabri Demircan, Dr. Okan Gülel, Dr. Mahmut Şahin

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

Amaç: ST-segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromlu (NSTEMI-AKS) hastalarda inflamasyonun lokal ve spesifik göstergelerinden olan serum neopterin düzeyi ile troponin-I salınımı arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışma planı: Koroner arter hastalığı anjiyografi ile gösterilen NSTEMI-AKS'li 234 hasta çalışmaya alındı. Başvuru sırasında tüm hastalarda serum troponin-I ve neopterin düzeyleri ölçüldü. Troponin-I düzeyi 0.2 ng/ml'nin altındaki 137 hasta troponin negatif, 0.2 ng/ml ve üzerindeki 97 hasta troponin pozitif olarak gruplandırıldı. Sorumlu lezyonda trombus varlığı, lezyon morfolojisi ve TIMI akımı koroner anjiyografi ile değerlendirildi.

Bulgular: Troponin pozitif ve negatif hastalar arasında sorumlu lezyonların dağılımı ve anjiyografik morfolojisi açısından anlamlı fark yoktu. Anjiyografide, TIMI ≤ 2 akım bulunan hastaların oranı troponin pozitif grupta anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Anjiyografik trombus görülme sıklığı troponin pozitif grupta %24.7, troponin negatif grupta %7.3 idi ($p = 0.012$). Serum neopterin düzeyleri troponin-I pozitif grupta daha yüksek ($p < 0.001$) idi ve troponin-I düzeyleri ile ilişkili bulundu ($r = 0.817$, $p < 0.001$). Lojistik regresyon analizinde, yalnızca serum neopterin düzeylerinin troponin pozitifliğine anlamlı etkisi olduğu görüldü (Odds oranı=1.4; $p < 0.001$). ROC analizi ile neopterin için kesim değeri 12.55 nmol olarak alındığında, neopterin troponin-I pozitif veya negatifliğini ayırmadaki duyarlılığı %65.9, özgüllüğü %64.2, pozitif öngördürücü değeri %56.2, negatif öngördürücü değeri %72.1 bulundu.

Sonuç: Bulgularımız, NSTEMI-AKS'li hastalarda yüksek troponin-I düzeylerinin neopterin ile tanımlanan lokal inflamatuvar aktivite ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Angina, kararsız; koroner anjiyografi; koroner hastalık; koroner tromboz; neopterin/kan; troponin I/kan.

Objectives: We examined the relationship between neopterin level, a locally and specific marker of inflammation, and cardiac troponin release in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes (NSTEMI-ACS).

Study design: The study included 234 patients with NSTEMI-ACS and angiographically documented coronary artery disease. Serum levels of neopterin and cardiac troponin-I (cTn-I) were measured on admission. The patients were analyzed in two groups: 137 patients were cTn-I negative (< 0.2 ng/ml), 97 patients were cTn-I positive (≥ 0.2 ng/ml). The presence of thrombus, lesion morphology, and TIMI flow were examined by coronary angiography.

Results: The two groups did not differ significantly with regard to the localization of culprit lesions and lesion morphology. The presence of TIMI ≤ 2 flow was significantly higher in cTn-I positive patients ($p < 0.001$). The rates of visible thrombi during coronary angiography were 24.7% and 7.3% in cTn-I positive and negative patients, respectively ($p = 0.012$). Serum neopterin levels were higher in cTn-I positive patients ($p < 0.001$) and were correlated with cTn-I levels ($r = 0.817$, $p < 0.001$). In logistic regression analysis, neopterin was found as the only independent factor affecting cTn-I positivity (Odds ratio=1.4; $p < 0.001$). ROC analysis showed 12.55 nmol as the optimal cutoff for neopterin level. The rates of sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value for neopterin in distinguishing cTn-I positive and negative patients were 65.9%, 64.2%, 56.2%, and 72.1%, respectively.

Conclusion: Our results demonstrate that higher cTn-I levels may be related with neopterin levels, which reflect local inflammatory activity in patients with NSTEMI-ACS.

Key words: Angina, unstable; coronary angiography; coronary disease; coronary thrombosis; neopterin/blood; troponin I/blood.

Geliş tarihi: 21.10.2006 Kabul tarihi: 05.02.2007

Yazışma adresi: Dr. Mustafa Yazıcı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 55139 Kurupelit, Samsun. Tel: 0362 - 312 19 19 / 3489 Faks: 0362 - 457 60 41 e-posta: drmeyaz@hotmail.com

ST-segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromlar (NSTEMI-AKS) genellikle çatlamaya ya da erozyona eğilimli olan zayıf ateromatöz plaklarla ilişkilidir. Bulgular, ateromatöz plağın yırtılmaya duyarlılığını belirleyen en önemli etkenlerden birisinin plak içinde gelişen inflamasyon olduğunu göstermektedir.^[1,2] Bir biyopterin prekürsörü olan neopterin makrofajlardan salgılanır ve makrofaj aktivasyonunun lokal ve spesifik bir göstergesidir.^[3] Ateromatöz plak inflamasyonu ile birlikte plak içi makrofaj sayısı ve aktivasyonu artmakta, dolayısıyla serum neopterin düzeyinde belirgin artış olmaktadır.^[4]

ST-segment yükselmesi olmayan AKS'li hastalarda intrakoroner plak yırtılması ve eklenen tromboz çoğu olguda klinik sendroma yol açar.^[5] Bu hastalardaki yüksek troponin düzeyleri, kötü sonuçlar, özellikle de sonraki miyokard infarktüsü ve ani ölüm için bağımsız belirleyicidir.^[6] Bu hastalarda, yüksek troponin düzeylerinin kompleks lezyon morfolojisi^[7] ve intrakoroner trombüs varlığını gösterdiği ortaya konmuştur.^[8] Artmış neopterin düzeyleri ile tanımlanan inflamatuvar aktivite ise görülebilir trombüs içeren kompleks lezyonların varlığı ve plak çatlaması ile ilişkilidir.^[9,10] Akut veya kronik koroner hastalığı olan kişilerde neopterin düzeylerinin farklılık gösterdiği ortaya konmasına karşın,^[11,12] AKS'lerin oldukça heterojen bir altgrubu olan NSTEMI-AKS'lerde troponin yüksekliği ile belirlenen klinik riskle neopterin düzeylerinin ilişkisi araştırılmamıştır. Bu nedenle biz, NSTEMI-AKS'li hastalardaki inflamatuvar aktivitenin troponin yüksekliğinin nedenlerinden bir kısmını açıklayabileceği düşüncesiyle, NSTEMI-AKS'li hastalarda inflamasyonun lokal ve spesifik göstergelerinden neopterin ile troponin-I (Tn-I) düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hasta seçimi. Çalışmaya, Şubat 2003-Mayıs 2005 arasında NSTEMI-AKS tanısıyla koroner yoğun bakıma yatırılan 289 ardışık hastanın 234'ü alındı. Yeni gelişen ya da artan ciddi angina, son 48 saat içindeki istirahat anginası NSTEMI-AKS olarak yorumlandı.^[13] Bu semptomların mutlaka EKG'de iskemik olduğuna inanılan bulgular ile birlikte olması dikkate alındı (Q dalgası yokluğunda en az ardışık iki derivasyonda geçici veya sabit >0.1 mV patolojik ST çökmesi veya R dalgasının belirgin olduğu derivasyonlarda 1 mm'den fazla T negatifliği).^[14] Başvuru sonrası takiplerde Q dalgalı miyokard infarktüsü tanısı konan dokuz hasta; kardiyomiyopati, kalp yeter-

sizliği, koroner arter baypas greftleme ya da perkütan transluminal koroner anjiyografi uygulanan veya renal yetersizliği olan 21 hasta; sistemik inflamasyonu olan 11 hasta ve koroner anjiyografi yapılmayan 14 hasta çalışmadan çıkarıldı. Başvurudan sonraki bir saat içerisinde tüm hastalarda aspirin, heparin, nitrat, beta-bloker ve statin tedavisine başlandı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı. Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen kurallara uyuldu.

Serum troponin-I ve neopterin düzeylerinin ölçümü. Değerlendirme için, başvuru sırasında venöz kan örneklerinden elde edilen 50 µl serum kullanıldı. Serum troponin-I düzeyleri IMMULITE Analyser (EURO/DPC, Glyn Rhonwy, İngiltere) kitiyle kantitatif olarak ölçüldü. Kitin özelliği nedeniyle 0.20 ng/ml altındaki değerler kantitatif olarak ölçülememesinden negatif, 0.20 ng/ml ve üzerindeki değerler pozitif kabul edildi.

Serum neopterin düzeyleri ELISA kiti (IBL Hamburg, Almanya) kullanılarak, üreticinin önerdiği test prosedürüyle nmol/L olarak ölçüldü.

Anjiyografik değerlendirme. Kantitatif koroner anjiyografi Judkins tekniği ile rutin standart projeksiyonlarla, dijital kantitatif Siemens 777 sistemi ile yapıldı. Anjiyografik görüntüler, hastaların kliniği, Tn-I ve neopterin düzeyleri hakkında bilgisi olmayan iki deneyimli kardiyolog ve bir kardiyovasküler cerrah, tarafından değerlendirildi. Herhangi bir majör koroner arterde en az %30 darlık saptanması iskemik kalp hastalığı bulgusu olarak yorumlandı. Koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyeti, lümen çapında %75'in üzerinde darlık bulunan majör koroner arter sayısına göre (damar skoru) belirlendi.

Anjiyografik koroner darlık morfolojisi. Anjiyogramlar TIMI akımına ve sorumlu lezyonun morfolojisine göre sınıflandırıldı. Anjiyografik olarak lezyon morfolojisi Ambrose^[15] ve AHA/ACC sınıflamasına göre değerlendirildi. Yüzde otuzun üzerinde çap kaybı bulunan tüm darlıklar göz önüne alındı. Öncelikle, darlıklar basit ve kompleks olarak ikiye ayrıldı. Kompleks lezyonlarda aşağıdaki özellikler arandı: Düzensiz morfolojili tırtıklı kenarlı veya her ikisi; damar duvarına ani girinti yapan lezyonlar; ülserasyon; intrakoroner trombüsle uyumlu dolma defekti. En az iki görüntüde saptanan dolma defekti veya haziness koroner trombüs olarak değerlendirildi. Kompleks lezyon özelliklerine uymayan lezyonlar basit lezyon olarak kabul edildi.

Tablo 1. Hastaların çalışma başlangıcındaki klinik ve demografik özellikleri

	Troponin negatif (n=137)			Troponin pozitif (n=97)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş			61.5±5.0			60.1±9.0	0.73
Cinsiyet (Erkek)	79	57.7		67	69.1		0.81
Koroner risk faktörleri							
Kalıtım	49	35.8		31	32.0		0.61
Diyabetes mellitus	45	32.9		40	41.2		0.24
Hipertansiyon	47	34.3		34	35.1		0.91
Sigara	47	34.3		36	37.1		0.39
Lipid profili (mg/dl)							
Total kolesterol			206.3±38.5			212.3±36.6	0.24
HDL-kolesterol			34.6±3.5			38.4±3.8	0.22
LDL-kolesterol			153.9±24.2			157.9±22.4	0.26
Trigliserid			179.2±13.4			178.7±18.6	0.36
Beyaz küre (sayı/mm ³)			8273.6±2448.6			90598.0±2877.0	0.32
Başvuru sırasında,							
ST çökmesi	57	41.6		56	57.7		<0.01
Göğüs ağrısı	55	40.2		76	78.4		<0.001
Kateterizasyon süresi (sa)			39.7±7.1			37.6±8.2	0.14

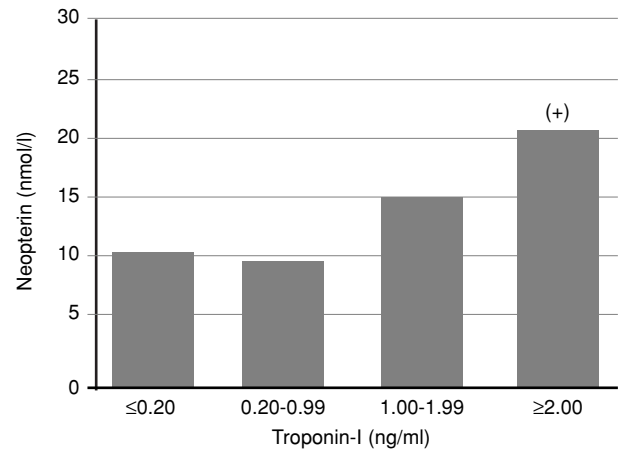
İstatistiksel analiz. Sürekli değişkenler ortalama±standart hata, sürekli olmayan değişkenler oran olarak ifade edildi. Sürekli olmayan değişkenlerde gruplar arasındaki karşılaştırma ki-kare testi ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için logaritmik dönüştürme uygulandı. İki grup arasındaki karşılaştırma t-testi, çoklu grupların karşılaştırması ANOVA testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman testi ile değerlendirildi. Neopterin düzeylerinin troponin pozitifliğini belirlemedeki etkisi çokdeğişkenli lojistik regresyon analizi ve ROC analizi ile incelendi. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunda 97 hasta (%41.5) troponin pozitif, 137 hasta (%58.6) troponin negatif olarak saptandı. Hastaların çalışma başlangıcındaki klinik özellikleri Tablo 1’de özetlendi.

Troponin pozitif ve negatif hastalar arasında sorumlu lezyon dağılımı açısından anlamlı fark yoktu ve sorumlu lezyonların anjiyografik morfolojisi benzer bulundu. Anjiyografide, hiçbir hastada TIMI 0 akım saptanmadı. TIMI ≤2 akım bulunan hastaların oranı troponin pozitif grupta anlamlı derecede daha fazlaydı. Anjiyografik trombüs görülme sıklığı troponin pozitif grupta %24.7, troponin negatif grupta %7.3 idi ve iki grup arasında anlamlı fark vardı (p=0.012; Tablo 2).

Troponin-I pozitif grubun başvuru sırasındaki neopterin düzeyleri Tn-I negatif gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti (15.6±5.1 nmol/l ve 11.2±2.3 nmol/l, p<0.001). Tüm hasta grubu troponin düzeylerine göre persantillere ayrıldı. Buna göre, troponin düzeyi 2.0 ng/ml ve üzerinde olan hastaların neopterin düzeyleri, troponin değeri 0.20 ng/ml altında (troponin negatif), 0.20 ng/ml ile 0.99 ng/ml arasında ve 1 ng/ml ile 1.99 ng/ml arasında olan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti (p<0.001). Troponin düzeyi 0.20 ng/ml altında ve 0.20 ng/ml ile 0.99 ng/ml arasında olan hastaların neopterin düzeyleri arasında ise anlamlı fark yoktu (p=0.98; Şekil 1).

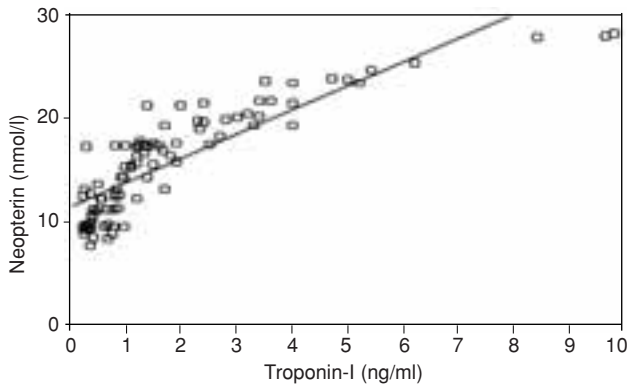


Şekil 1. Troponin düzeylerine göre gruplandırılan hastalar arasında neopterin düzeylerinin karşılaştırılması. (+) Diğer üç grupla karşılaştırıldığında fark anlamlı.

Tablo 2. Hastaların anjiyografik özellikleri

	Troponin negatif (n=137)		Troponin pozitif (n=97)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Sorumlu lezyon yeri					0.87
Sol ön inen arter	43	31.4	37	38.1	
Sirkumfleks arter	63	46.0	33	34.0	
Sağ koroner arter	31	22.6	27	27.8	
Hasta damar sayısı					0.14
Tek damar	47	34.3	22	22.7	
İki damar	48	35.0	38	39.2	
Üç damar	42	30.7	37	38.1	
Görülebilir trombüs	10	7.3	24	24.7	0.012
Lezyon morfolojisi					0.061
Basit	66	48.2	35	36.1	
Kompleks	71	51.8	62	63.9	
AHA/ACC lezyon sınıfı					0.18
Tip A	37	27.0	32	33.0	
Tip B1	42	30.7	31	32.0	
Tip B2	41	29.9	26	26.8	
Tip C	17	12.4	8	8.3	
TIMI akım derecesi					<0.001
I	19	13.9	42	43.3	
II	13	9.5	13	13.4	
III	105	76.6	42	43.3	

Troponin-I pozitif olan hastalarda, troponin düzeyleri ile neopterin düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulundu ($r=0.817$, $p<0.001$; Şekil 2). Yaş, cinsiyet, koroner risk faktörleri, sorumlu lezyon yeri ve anjiyografik hasta damar sayısını da içeren çokdeğişkenli lojistik regresyon analizinde, yalnızca serum neopterin düzeylerinin troponin pozitifliğine anlamlı etkisi olduğu görüldü (Odds oranı=1.4, %95 güven aralığı $1.2<OR<1.5$; $p<0.001$). ROC analizine göre, troponin pozitif veya negatifliğini belirlemek için neopterin kesim değeri 12.55 nmol olarak alındığında (eğri altında kalan alan 0.759, $p=0.0001$) neopterin, Tn-I pozitif ve-



Şekil 2. Hastalardaki neopterin düzeylerinin ölçülebilir troponinle ilişkisi.

ya negatifliğini ayırmadaki duyarlılığı %65.9, özgüllüğü %64.2, pozitif öngördürücü değeri %56.2, negatif öngördürücü değeri %72.1 bulundu.

TARTIŞMA

ST-segment yükselmesi olmayan AKS'li hastalardaki inflamatuvar aktivite, yüksek kardiyak olay riski ile birlikte, vasküler risk artışıyla da ilişkili bulunmuştur.^[9,10] Benzer şekilde, artmış troponin düzeyleri intrakoronar trombüs varlığı ve kompleks lezyon morfolojisi gibi yüksek riskli anjiyografik anatomi ile ilişkilidir.^[7,8] Bu nedenle biz, benzer risk faktörleri taşımalarına karşın, hastalar arasında saptanan troponin-I düzeylerindeki farklılığın inflamatuvar aktivite ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda, Tn-I pozitif NSTEMI-AKS'li hastalarda anjiyografik olarak görülebilir trombüs ve bozulmuş TIMI akım varlığı, Tn-I negatif hastalardan daha fazla ve Tn-I düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu önceki çalışmaların sonuçları ile uyumludur.^[16,17] Ayrıca, önceki çalışmalar, Tn-I pozitif NSTEMI-AKS'li hastalarda bozulmuş TIMI akımın koroner girişim olmadan, glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri ile düzeldiğini göstermiştir.^[18,19] Bu, Tn-I pozitif hastalarda bozulmuş TIMI akımın -en azından bir kısmının- intrakoronar trombüs nede-

niyle olduğunu göstermektedir.^[18,19] Nitekim, anjiyoskopi sonuçları Tn-I pozitif ve negatif hastalarda en ayırıcı olayın koroner trombus varlığı olduğunu ortaya koymuştur.^[20] Patolojik çalışmalar, bu trombusün trombosit içeriği yüksek beyaz trombus olduğunu kanıtlamıştır. Trombosit içeriği fazla bu trombuslar, distal damar yatağında emboliye neden olurlar ve bu durum NSTEMI-AKS'li hastalarda Tn-I yüksekliği ile tanımlanan miyokard hasarının nedensel mekanizmaları arasında sayılmaktadır.^[7,21,22] Ancak, olay benzerken troponin pozitif ve negatif hastalar arasındaki bu farkın nedeni hala tam olarak bilinmemektedir.

Plak yırtılması riskinin, inflamasyonun önemli düzenleyicisi olan makrofajların plak içindeki sayısı ve aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[9,10] Serum neopterin düzeyleri, bu süreçte önemli bir rol oynayan makrofajların plak içindeki artmış lokal aktivasyonunu yansıtmaktadır.^[9,10,23] Hem stabil koroner arter hastalığında hem de AKS'lerde, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında neopterin düzeyleri yüksek bulunmuştur.^[11,12] Serum neopterin düzeylerinin NSTEMI-AKS'li hastalarda arttığı ve çatlamış plak varlığını belirlemede, nötrofil sayısı ve CRP'den daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.^[10] Çalışmamızda, Tn-I pozitif NSTEMI-AKS'li hastalarda neopterin düzeylerinin Tn-I negatif hastalardan daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Daha önemlisi, neopterin düzeyleri ile troponin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yüksek neopterin düzeyleri, NSTEMI-AKS'li hastalarda daha kararsız ve ciddi ateroskleroz plakları ve intrakoroner trombus varlığı gibi yüksek riskli vasküler anatomi ile ilişkili bulunmuştur.^[24,25] Ayrıca, neopterin düzeyleri, koroner arter hastalığının yaygınlığı, aktivitesi ve majör olumsuz olaylar için bağımsız belirleyicidir.^[9,10] Dolayısıyla, hastalardaki neopterin ve Tn-I düzeyleri arasında saptadığımız ilişki, inflamatuvar aktivite artışından kaynaklanan ortak bir patofizyolojik mekanizmayı akla getirmektedir.

ST-segment yükselmesi olmayan AKS'li hastalarda, inflamasyonun plak destabilizasyonunda anahtar rol oynadığı ve plak hasarının şiddeti ile ilişkili olduğu bilinmektedir.^[26] Bununla ilişkili olarak, koroner segmentlerinde plak yırtılması olan infarktüsli hastalardaki aktif nötrofil sayısı, erozyonu olanlardan daha yüksek bulunmuştur.^[27] Rioufol ve ark.^[28] intravasküler ultrason çalışmasıyla, Tn-I yükselmesi ile gelen AKS'li hastaların %37'sinde sorumlu lezyonda plak çatlaması saptamışlardır. Bu hastaların %79'unda, sorumlu lez-

yondan başka en az bir darlık ve plak çatlaması olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, neopterin düzeylerinin Tn-I pozitifliğine önemli etkisi olduğunu gözledik. Ayrıca, neopterin Tn-I pozitifliğini ayırmadaki duyarlılığını %65.9, özgüllüğünü %64.2 olarak bulduk. Sorumlu lezyondaki trombus miktarı plak hasarının şiddeti ile ilişkili olabilir ve çalışmamız Tn-I artışında, neopterin ile tanımlanan lokal inflamasyonun önemini ortaya koyan ilk çalışmadır. Benzer bir çalışmada, Schumacher ve ark.^[11] stabil koroner arter hastalarıyla karşılaştırıldığında, akut miyokard infarktüsli hastalarda neopterin düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır. Ancak, bu çalışmada CK-MB ve LDH düzeyleri ile belirlenen infarkt yaygınlığı ile neopterin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Oysa çalışmamızda, AKS'li hastalarda inflamatuvar düzeyde rolü olan neopterin artışının, infarkt boyutundan bağımsız olarak troponin yükselmesine neden olduğu ortaya konmuştur.

Akut koroner sendrom hastalarındaki inflamatuvar aktivite ile koroner trombus varlığı arasında önemli bir ilişki olduğunu gösteren iki çalışma bizim düşüncemize destek sağlamıştır.^[29,30] Katritsis ve ark.^[29] tam tıkanıklık olmadığı halde makroskobik trombus saptanan hastalardaki CRP düzeylerini, trombus olmadan tam tıkanma olanlardan daha yüksek bulmuştur. Daha önemlisi, CRP düzeyindeki her 10 kat artışa karşılık, makroskobik trombus görülme riskinde 7.08 kat artış saptanmıştır. Sabatine ve ark.^[30] ise, kararsız anjinalı hastalarda anjiyografik trombus varlığı ile beyaz küre sayısının ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Tüm bu sonuçlar, ciddi inflamasyonu olan hastalarda plak hasarının daha şiddetli olabileceğini ve bunun sonucunda distal damar yatağını tıkayacak kadar büyüklükte trombus meydana gelebileceğini düşündürmektedir.

Anjiyografik incelemenin kantitatif olarak yapılmaması çalışmamızın en önemli kısıtlılığıdır. Çalışmaya normal koroner arterlere sahip kontrol grubu alınmaması da başka bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir.

Sonuç olarak, NSTEMI-AKS'li hastalardaki artmış neopterin düzeyleri ile troponin salınımı arasında bir etkileşim bulunmaktadır. Bulgularımız, bu etkileşimin inflamatuvar aktiviteyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu ilişkinin neden-sonuç şeklinde mi, yoksa hastalığın patogenezinde etkili olan başka faktörlerin bir göstergesi mi olduğu bilinmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
2. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
3. Blau N, Schoedon G, Curtius HC. Biosynthesis and significance of neopterin in the immune system. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:603-5.
4. Gupta S, Fredericks S, Schwartzman RA, Holt DW, Kaski JC. Serum neopterin in acute coronary syndromes. *Lancet* 1997;349:1252-3.
5. Forrester JS. Role of plaque rupture in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2000;86:15J-23J.
6. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146-50.
7. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaut E, Gaultier CJ, Aubry P, et al. Elevated cardiac troponin I predicts a high-risk angiographic anatomy of the culprit lesion in unstable angina. *Am Heart J* 1999;137:815-20.
8. Jurlander B, Farhi ER, Banas JJ Jr, Keany CM, Balu D, Grande P, et al. Coronary angiographic findings and troponin T in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000;85:810-4.
9. 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.
10. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Cosin-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Quiles J, et al. Markers of inflammation and multiple complex stenoses (pancoronary plaque vulnerability) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2004;90:847-52.
11. Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F, Fruhwald FM, Zweiker R, Watzinger N, et al. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:703-7.
12. Auer J, Berent R, Labetanig E, Eber B. Serum neopterin and activity of coronary artery disease. *Heart Dis* 2001;3:297-301.
13. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
14. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-40.
15. Ambrose JA, Israel DH. Angiography in unstable angina. *Am J Cardiol.* 1991;68:78B-84B.
16. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:979-86.
17. Heeschen C, van Den Brand MJ, Hamm CW, Simoons ML. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation* 1999;100:1509-14.
18. Lehrke S, Giannitsis E, Katus HA. Admission troponin T, advanced age and male gender identify patients with improved myocardial tissue perfusion after abciximab administration for ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2004;92:1214-20.
19. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:1623-9.
20. Okamoto K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, et al. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;109:465-70.
21. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000;102:118-22.
22. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000;101:570-80.
23. Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F, Fruhwald FM, Zweiker R, Watzinger N, et al. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:703-7.
24. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2001. p. 1115-219.
25. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986;73:418-27.
26. Ambrose JA. Plaque disruption and the acute coronary syndromes of unstable angina and myocardial infarction: if the substrate is similar, why is the clinical presentation different? *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1653-8.
27. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2894-900.
28. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;

- 106:804-8.
29. Katritsis D, Korovesis S, Giazitzoglou E, Parissis J, Kalivas P, Webb-Peploe MM, et al. C-Reactive protein concentrations and angiographic characteristics of coronary lesions. *Clin Chem* 2001;47:882-6.
30. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 trial) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1761-8.