

Neopterin Düzeylerinin ve Kinürenin Yolağının Akut Koroner Sendrom Hastalarında Değerlendirilmesi

Evaluation of Neopterin Levels and Kynurenine Pathway in Acute Coronary Syndrome Patients

İbrahim KEMBER^{1,2}

ORCID: 0000-0002-8440-4242

Gözde GİRGIN¹

ORCID: 0000-0002-7051-0490

Terken BAYDAR^{1*}

ORCID: 0000-0002-5497-9600

¹Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Tuzla Devlet Hastanesi, Acil Tıp Bölümü,
İstanbul, Türkiye

Corresponding author:

Terken BAYDAR

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Toksikoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye Yerleşkesi
Ankara, Türkiye

E-posta: tbaydar@hacettepe.edu.tr

Tel.: +312 305 2178

Received date : 06.03.2023

Accepted date : 20.06.2023

DOI: 10.52794/hujpharm.1261037

ÖZET

Koroner arter hastalığının en önemli nedeni koroner aterosklerozdur. Aterosklerotik plağın rüptürü ile oluşan intrakoroner trombus ise akut koroner sendromun temel nedenidir. Rüptüre hassas plakların daha fazla sayıda makrofaj ve T lenfosit içerdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Neopterin, hücrel immün yanıtın önemli bir biyogöstergesidir. Neopterin inflamasyon, çeşitli enfeksiyonlar ve maligniteler de dahil olmak üzere çok çeşitli patolojilerde erken tanı ve prognoz için önemli bir biyomarkör olarak kabul edilir. Hücrel immün aktivasyonda neopterin salıverilmesine ilave olarak, triptofan yıkımında hız kısıtlayıcı basamağı katalizleyen indolamin 2,3-dioksijenaz (İDO) enzimi de aynı anda indüklenir. Kinürenin (Kyn)'in triptofan (Trp)'a oranlanmasıyla ifade edilebilen İDO aktivitesinin, immün değişkenlerle desteklenerek hücrel immünitinin düzenlenmesinde önemli bir gösterge olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir. Bu derlemede de, anjiyografik olarak ateroskleroz zemininde gelişen akut koroner sendrom (AKS) hastalarında, neopterin, C reaktif protein (CRP), İDO gibi biyokimyasal göstergelerin koroner arter hastalığı (KAH) tanısı, mortalite ve morbidite süreçlerindeki olası değişimlerin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Akut koroner sendrom hastalarında, neopterin düzeyleri ile kinürenin yolağı parametrelerinin belirlenmesi ve biyomarkör olarak kullanılmaları anlamlı ve değerlidir.

Anahtar Kelimeler: Neopterin, İDO, triptofan, kinürenin, koroner arter hastalığı

ABSTRACT

The leading cause of coronary artery disease is coronary atherosclerosis. Intracoronary thrombus caused by rupture of atherosclerotic plaque is the main cause of acute coronary syndrome. It has been shown in various studies that tear-sensitive plaques contain more macrophages and T lymphocytes. Neopterin is an important biomarker of cellular immune response. It is considered an important biomarker of early diagnosis and prognosis in a wide variety of pathologies, including inflammation, infections and malignancies. In addition to the release of neopterin in cellular immune activation, indolamine 2,3-dioxygenase (IDO), which catalyzes the rate limiting step in tryptophan degradation, is also induced. It has been reported that the IDO activity, shown by kynurenine (Kyn) to tryptophan (Trp) ratio, can be used as an important indicator in the regulation of cellular immunity, supported by immune variables. In this review, it is aimed to evaluate the possible changes in the diagnosis of coronary artery disease (CAD), mortality and morbidity determination of biochemical indicators such as neopterin, C-reactive protein (CRP), IDO in patients with acute coronary syndrome that develop angiographically on the basis of atherosclerosis. Determination and use of neopterin levels and kynurenine pathway parameters as biomarkers in acute coronary syndrome patients are meaningful and valuable.

Keywords: Neopterin, IDO, tryptophan, kynurenin, coronary artery disease

1. Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH)'nın en önemli nedeni koroner aterosklerozdur. Aterosklerotik plağın rüptürü ile oluşan intrakoroner trombus ise akut koroner sendromu (AKS)'nin temel nedenidir. AKS'lar sıklıkla hassas ateromatöz plakların rüptürü veya endotel erozyon geliştirmesi sonucunda meydana gelir. Anjiyografik incelemede genellikle bozulmuş veya ülsere plaklar, pürüzlü konturlu darlıklar veya dolum defekti olarak görünür ve bu bozukluklar intrakoroner trombozu düşündürür. Çoklu karmaşık plakların varlığı olumsuz prognozla ilişkilendirilir. Rüptüre hassas plakların, daha fazla sayıda makrofaj ve T lenfosit ihtiva ettiği gösterilmiştir. Ekstraselüler matriksi fagositoz yoluyla veya salgıladıkları proteolitik enzimlerle yok eden makrofajların, plak rüptürüne etkileri oldukça fazladır. Hassas plaklarda aktive olmuş makrofajlardan, neopterin salıverilmesi de artmaktadır. Bu nedenle, biyolojik örneklerde neopterin düzeyleri yakın zamanda plak inflamasyonunun ölçütü bir biyomarkör olarak kullanılmaya başlanmıştır [1-3].

Neopterin, hücresele immün yanıtın önemli bir biyogöstergesidir. Neopterin ayrıca inflamasyon, enfeksiyonlar ve maligniteler de dahil olmak üzere çok çeşitli patolojilerde erken tanı ve prognozun önemli bir biyobelirteci olarak kabul edilir. Neopterin konjuge olmayan bir pteridindir. Sistemik hasarın doğrudan tanımlanması ve olası risklerin değerlendirilmesinde uygun bir parametre olarak kabul edilen neopterin, interferon gama (IFN- γ) uyarısı ile monosit/makrofajlardan salıverilir. Birçok çalışma, neopterinin bir pro-oksidan olarak hareket edebileceğini, oksidan üretimini artırabileceğini ve hücre ölümünü veya aterosklerotik plak instabilitesini negatif yönde etkileyebileceğini göstermektedir [3-5]. İnflamasyon ve enfeksiyon sürecinde neopterinin aracı ve düzenleyici olarak potansiyel bir görevi bulunmaktadır. Bu özelliği nedeniyle biyolojik sıvılarda neopterin konsantrasyonunun saptanması tanı, prognoz ve tedavi etkinliğinin izlenmesinde ve bazı etkenlere temasın erken döneminde belirlenmesinde önemlidir [3-5].

Hücresele immün aktivasyonda neopterin salıverilmesine ilave olarak triptofan (Trp) yıkımında hız kısıtlayıcı basamağı katalizleyen indolamin 2,3-dioksijenaz (İDO) enzimi de indüklenir. Kinürenin (Kyn)'in triptofana oranlanarak ifade elde edilen İDO aktivitesi, hücresele immünitenin düzenlenmesinde önemli

bir gösterge olarak kullanılabilir [4-6]. Trp, apolar yan zincire sahip esansiyel bir aminoasittir. Patolojik olmayan durumlarda Trp yıkım anayolu, Kyn yolağıdır; İDO enzimi bulunduğu dokuda Trp'ı tüketerek Kyn oluşumunu tetikler. İDO enziminin bulunduğu hücrede biyoaktif Kyn'in oluşumunu tetiklemesi, immün kontrol ve doğal konakçı immün savunmasındaki biyolojik rolünün önemini göstermektedir. Kyn/Trp oranı hem neopterin gibi bir immün aktivasyon parametresi hem de endojen IFN- γ oluşumuyla ilişkili olduğundan İDO enzim aktivasyonunun göstergesidir. Bu nedenle, İDO enzim aktivitesinin doğrudan ölçülmesi yerine Kyn/Trp oranının belirlenmesi tercih edilmektedir. İDO enziminin T-hücre aracılıklı immün cevaba etkisi enfeksiyonlar, otoimmünite, transplantasyon ve hematolojik maligniteler dahil neoplaziler gibi çeşitli patolojik durumlarda gösterilmiştir [6-9].

Günümüzde kardiyovasküler hastalıkların artmasına paralel olarak, koroner sendromların prevalansında artış söz konusudur. Kardiyovasküler hastalıklarda neopterin düzeyleri ve triptofan metabolizmasının değerlendirildiği çalışmalar bulunsa da, akut koroner sendrom hastalarında neopterin ve kinürenin yolağının değerlendirildiği az sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu geleneksel derleme makalesinde, anjiyografik olarak ateroskleroz zemininde gelişen akut koroner sendromda inflamasyona yanıt olarak oluşan neopterin, Trp ve Kyn başta olmak üzere biyokimyasal göstergelerin KAH tanısı, mortalite ve morbiditedeki olası değişimleri değerlendirilmiştir.

2. Akut Koroner Sendrom

Akut koroner sendrom, miyokardiyal kan akımının azalması veya tamamen kesilmesi sonucunda göğüs ağrısı ve elektrokardiyogram (EKG) değişikliklerinin de genellikle beraber görüldüğü, miyokard iskemisinin neden olduğu klinik durumların tamamıdır. AKS'da oluşan iskemi, aterosklerotik lezyona bağlı koroner arteriyel spazm, plak rüptürü ya da platelet agregasyonu ile oluşan tromboza bağlı koroner kan akımının azalmasıyla meydana gelir [10]. AKS, ST yükselmeli miyokardiyal infarktüs (STEMI), ST yükselmesi olmayan miyokardiyal infarktüs (NSTEMİ) ve kararsız (unstable) anjina pektoris (USAP) olarak sınıflanmaktadır [11].

Dünya Sağlık Örgütüne göre, 2016 yılında iskemik kalp hastalığı küresel olarak en ölümcül 10 hastalık arasında birinci sırada ve son 15 yıl içinde önde gelen

ölüm sebepleri arasında da ilk sırada yer almaktadır [12]. Amerika Kalp Derneği (*American Heart Association, AHA*) 2012 istatistiğine göre, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 20 yaş üstü 15,5 milyona yakın KAH hastası bulunmaktadır [13]. Ülkemizde 2007-2008 yılları arasında yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) Çalışmasında, KAH insidansının 1990 yılından sonra %6,4 oranında arttığı bildirilmiştir. TEK HARF çalışmasına göre, prevalans 1990 yılına kıyasla 50 yaş üstündeki hastalarda %80 oranında artmıştır [14].

Akut koroner sendrom gelişiminde ateroskleroz en büyük role sahiptir. Ateroskleroz, arterlerin lümeninin daraldığı plak oluşumuna sekonder oluşan bir durumdur ve arterlerin sertleşmesi olarak da isimlendirilebilir. Ateroskleroz süreci insan hayatı boyunca devam eder. Hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi ve tütün içme alışkanlığı gibi risk faktörleri ateroskleroz oluşumunda etkindir [15]. Ateroskleroz, genetik olarak bu hastalığa eğilimi olan kişilerde çocukluk döneminde yağlı çizgilerin oluşumuyla başlar ve zaman içerisinde çevresel faktörlerden etkilenecek proinflatuvar yanıt oluşur. Risk faktörlerine sahip kişilerde ilk olarak damar endoteli hasar görür. Hasar sonucu nitrik oksit, endotelin-1 vasküler adezyon molekülleri (VCAM-1), intasellüler adezyon molekülleri (ICAM), selektinler, büyüme faktörlerinin (interlökin [IL]-1, tümör nekroze edici faktör alfa [TNF- α], trombosit kökenli büyüme faktörü [PDGF], transforme edici büyüme faktör beta [TGF- β]) fazla üretimi sonrasında endotelin kayganlığı bozulur ve tromboza eğilim artar [16]. Endotelde inflamatuvar yanıt meydana gelirken inflamasyon süreci de aynı zamanda başlamaktadır. Bu süreçte okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi risk etmenleri, primer proinflatuvar sitokin olan IL-1 ve TNF- α da aktivasyona neden olur [17]. Proinflatuvar sitokinler IL-6'yı aktive eder ve böylece C reaktif faktör (CRP) gibi akut faz reaktanları salıverilir. Ateroskleroz oluşumuyla inflamasyon göstergeleri olan CRP, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), neopterin, fibrinojen, doku plazminojen aktivatörü (tpA) ve lipoprotein düzeyleri artar [18].

Vasküler endotelin hasara uğraması sonrasında monositler adezyon moleküllerine bağlanır ve subendotele gelir; burada makrofaj koloni uyarıcı faktör ve benzeri kemokinler aracılığıyla makrofaja dönüşür. Makrofajlar endotelde zararlı olan okside düşük yoğunluklu lipoproteini sindirir ve aktive köpük hücrelerini oluştururlar. Aktive olmuş makrofajlar plak ge-

lişimine hem yararlı hem de yıkıcı matriks metalloproteinazları, sitokinleri ve kemoatraktanları sentezler [15]. Aktive makrofajlardan IFN- γ etkisiyle üretilen neopterin serum düzeylerinin KAH olan hastalarda yükseldiği gösterilmiştir. Neopterin anjiyografik olarak tanı alan lezyonlarla ilişkilidir ve aynı zamanda kardiyovasküler riskin arttığına da göstergesidir. Stabil durumda fibroz plakta başlığın kalınlığı her alanda aynıdır; düz kas hücresi ve kollajen içeriği yüksektir, bu şekilde mekanik travmalara ve strese dayanabilir. Fibroz plakta lipit çekirdek hacim olarak %50'den azdır ve makrofaj ve T lenfosit gibi inflamasyon hücreleri az miktarda bulunmaktadır. Zaman içerisinde fibroz plakta subendotelyal depolanma artar ve lümeneye doğru büyüyen plak lümeni daraltır. Darlık kritik düzeye ulaştıkça anjina pectoris (AP) adı verilen klinik tablo oluşur. Plak büyümesi her seferinde lümeneye doğru gelişmez. Damar duvarında yeniden yapılanma ile damar dış çapı artar ve plak büyümesi dışarıya doğru olur ve lümen etkilenmez. Anjiyografik olarak da tanımlanabilen bu plaklar rüptüre olduklarında klinik tablo oluştururlar [19]. Unstabil plak, lipit içeriği hacim olarak %50'den fazla olan büyük bir çekirdek içerir; makrofaj ve T lenfosit gibi inflamasyon hücreleri bol miktarda bulunur, kollajen içeriği ve düz kas hücrelerinden zayıf ince bir fibroz başlık içermektedir. Kolay hasar alabilen komplikasyon riski yüksek plaklardır. Farklı anatomik bölgelerde yer alan plakların içeriği birbirinden farklı olabilir. İnflamasyon, plakların kararsızlığının değerli bir belirteçidir. Makrofajların aktifleşmesinde sekonder lipit çekirdeği genişler, fibroz başlık inceler ve plak rüptürü gözlenir. Makrofajların aktivitesinin izlenmesinde neopterin ve CRP gibi biyobelirteçler kullanılabilir [20].

Tüm plakların %10-20 kadarını kararsız plaklar oluşturur. Bu kararsız plaklar, akut koroner sendrom gelişiminden %80-90 gibi büyük bir oranda sorumludurlar. Tromboz derecesinin kontrolünde, plağın lipit ve düz kas hücresi içeriği, alandaki inflamasyonun şiddeti, plak rüptürünün derecesi, hastanın trombotik ve antitrombotik dengesi gibi faktörler önemlidir. Aterosklerotik plak büyümesinde iki farklı yol vardır. İlkinde makrofaj köpük hücreleri plak içinde birikir, ikincisinde ise tekrar eden sessiz plak rüptürü ya da erozyonu sonucunda kas hücrelerinde plağın onarılmasıyla aşama aşama plak boyutları artar. Kararsız plakların rüptürü ya da rüptüre en hassas bölgeleri omuz bölgesi diye adlandırılan, fibroz başlıkla damar duvarının birleştiği alandır. İnflamasyon hücreleri en

fazla bu alanda birikirler. Makrofajlar düz kas hücrelerinde apoptozu uyarır [21]. Fibroz başlıkta yer alan düz kas hücrelerinin fenotipi yenilenmeye değil yaşlanmaya eğilimlidir. Mitojenik uyarı bu tip düz kaslarda apoptoza neden olur. Bu süreçte makrofajlar aynı zamanda kollejenaz, stromelizin ve jelatinaz gibi metalloproteinazları salgılar ve bu enzimler fibroz başlıkta yer alan kollajen matriksi parçalar [22]. Aktive olan T lenfositlerden IFN- γ salgınır ve böylece düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve kollajen üretimi baskılanmış olur. Aktive olmuş makrofajlardan IFN- γ salgılanmasıyla sinerjik etki gözlenir; bu etki düz kas hücrelerinin kaybına sebep olur. Gelişen bütün olaylar klinik anlamda önemsiz olan tüm küçük plaklarda da meydana gelebilmektedir. Bu yüzden aterosklerotik plakların oluşumunda plakların içeriği, plak boyutlarından daha önemlidir [23].

Aterosklerotik plakların kan ile temas etmesi sonrası trombosit adezyonu, trombosit agregasyonu, vazokonstriksiyon ve koagülasyon mekanizmaları aktive olur ve trombüs oluşur. Endotel hasarı oluştuktan sonra başlayan süreç trombosit adezyonu, aktivasyonu ve agregasyonu ile devam eder. Bu süreç kandaki hiperkoagülabilité gibi değişkenlerle bağlantılı olarak semptomsuz ilerleyebileceği gibi USAP, akut miyokard infarktüsü (AMI) ve ani ölümlü de sonuçlanabilir. Plak rüptürü sonucu oluşan AKS'lerin ciddiyeti, trombüsün derecesi ile yakından ilişkilidir. Trombüsün ciddiyetini endoteldeki hasarın şiddeti, plak içindeki trombojenik içerik, kanın hiperkoagülabilitesi ve hemodinamik faktörlerin hep birlikte etkilenmesi belirler. Yüzeysel plak hasarlarında USAP, aterosklerotik plağın derin rüptürlerde ise AMI oluşur [24].

2.1. Akut Koroner Sendromunun Kardiyak Biyobelirteçler

AKS hastalarını değerlendirmek için günümüzde en çok kreatin kinazın MB izoenzimi (CK-MB), troponin T veya I düzeyleri kullanılır. Troponin, USAP ve NSTEMI ayırımında gerekli bir belirteçtir. Troponin, miyogloblin ve CK-MB'den daha hassas bir kardiyak enzimdir ve yükselmesi miyokardiyal hasarı gösterir. Troponin belirgin semptomlar başladıktan sonra 4-6 saat içerisinde yükselir ve AMI tanısı için bu pozitiflik gereklidir. Troponin tüm AKS tiplerinde bakılması gereken bir enzimdir ve klinik öykü, semptomlar ve EKG bulgularıyla birlikte toplu bir değerlendirme yapılmalıdır [25-27]. Kardiyak troponin T ve I alt tipleri arasında tanı için kullanılabilirlik

anlamında bir fark bulunmamaktadır. Genellikle 4-6 saatte pozitifleşen troponin, klinik durumla ilişkili değişse de yaklaşık olarak iki hafta pozitif kalabilir [26]. Klinik önemi sağlayan asıl neden negatif prediktif değerlerinin yüksek olmasıdır. Tek sefer bakılan negatif yüksek duyarlılıklı troponin testinin negatif prediktif değeri %95'ler civarındadır. Semptomlar geliştikten sonra 3 saat içerisinde bakılan 2 adet yüksek duyarlılıklı troponin testinin miyokardiyal infarktüs tanısındaki hassasiyeti %100'lerdedir. Özellikle akut gelişen olayların tanısında kısa süre içerisinde çok düşük pozitiflikleri bile yüksek duyarlılıkla gösteren troponin düzeyleri, maliyeti nedeniyle her yerde belirlenememektedir [27].

1.2. Akut Koroner Sendromu- Ayırıcı Tanı

Biyokimyasal kardiyak belirteçlerin pozitifleşmesi miyokardiyal hasarı gösterir, koroner arterlerdeki enfaktüsü göstermez. Kardiyak biyobelirteçlerde değişiklik olması durumunda sadece AKS düşünülmemeli ve ayırıcı tanılar akılda bulundurulmalıdır. Bu ayırıcı tanılar aşağıda sunulmuştur:

- Akut veya kronik kalp yetmezliği
- Akut ya da kronik renal yetmezlik
- Hipertansif kriz, taşikardi ya da bradikardiler
- Miyokardit ve perikardit
- Pulmoner emboli
- İnme gibi iskemik beyin damar hastalıkları
- Biyopsi, kardiyoversiyon, ablasyon ve pacemaker sonrası
- Adriamisin ve 5-fluorourasil gibi ilaç kullanımı veya antrasiklin toksisitesi
- Yanık, sepsis ve rabdomiyoliz
- Aort diseksiyonu, valvüler hastalıklar ve kardiyomiyopatiler

Akut miyokardiyal infarktüs tanısını doğrulamak için troponin düzeylerinin ölçülmesinin dışında iskemik semptomların varlığı, yeni gelişen ve iskemiye gösteren EKG değişiklikleri (ST değişimi ya da yeni gelişen sol dal bloğu), patolojik Q dalgasının EKG'de gelişmesi, görüntüleme yöntemleri ile bölgesel duvar hareket kusuru (EKO), miyokard dokuda kayıp (miyokard perfüzyon sintigrafisi) ya da intrakoroner trombüsün (anjyografi) saptanması gereklidir [25, 27].

3. Neopterin

Neopterin, monosit ve makrofajlardan IFN- γ uyarısı ile salınan bir pteridindir. Biyolojik olarak hücrel immün yanıtın spesifik olmayan biyokimyasal göstergesidir [29]. IFN- γ 'nın insan monosit ve makrofajlarından önemli miktarda neopterin salınması ve üretiminde etkili olduğu belirlenmiştir. Günümüzde farklı hücre sınıflarında ölçülen neopterin düzeylerinin T lenfosit ve makrofajların fizyopatolojik olarak hastalığın sürecinde etkin rol oynadığı enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda klinik tanı ve takip sürecinde etkin olarak kullanılabilirliği bilinmektedir [30]. 1997 yılında Schumacher ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada, AKS hastalarında neopterin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir [31]. 2007 yılında Pecileo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, kardiyovasküler hastalıkların tanı ve takip sürecinde neopterin düzeylerinin belirlenmesinin klinik olarak anlamlı ve önemli olduğu raporlanmıştır [32].

Neopterin, guanozin trifosfat (GTP) siklohidrolaz-1 enzimi katalizöründe aktif monosit ve makrofajlarda sentezlenmektedir. Neopterin sentezi sürecinde, bu basamağın hız sınırlayıcı olduğu düşünülmektedir. GTP siklohidrolaz-1 enziminin aktivitesi T lenfosit tip 1 ve doğal öldürücü (*natural killer*, NK) hücrelerden salınan IFN- γ stimülasyonu ile büyük ölçüde artmaktadır; ayrıca interferonlar ve endotoksinler tarafından enzimin aktivitesi artırılmaktadır. TNF- α tek olarak sentezi indüklemese de, IFN- γ ile birlikte neopterin sentezini stimüle edebilmektedir. Neopterin konsantrasyonları bu nedenlerle büyük ölçüde IFN- γ varlığıyla ilişkili olarak artar ve hücre aracılı immünitenin duyarlı bir göstergesidir. Neopterin düzeylerinin vücut sıvılarında ölçümü ile hücrel immün yanıtın ne düzeyde olduğu anlaşılabilir; neopterin düzeyleri genellikle hastalığın seyrini öngörmeye yardımcı olan değerli bir biyogöstergedir [33]. Neopterin salınma süreci, T lenfosit proliferasyonu pik seviyeye varmadan 3 gün öncesinde başlamaktadır ve bu süreçte spesifik antikörler belirmesinden 1 hafta önce neopterin sentezinde artma meydana gelmektedir ve neopterin inflamasyon sürecinin erken bir belirteci olarak klinikte kullanılabilir [33, 34].

Hücrel savunma sisteminde T lenfosit yabancı bir maddeyle karşılaşır uyarıldığında lenfokin adı verilen IFN- γ ve benzeri mediyatörler üretmeye başlar. Üretilen IFN- γ , IL-2 ve IL-12 monosit ve makrofaj-

lardan neopterin üretimini aktive eder. Bu nedenlerle diğer sitokinlere kıyasla immün sistemin aktivasyonunu göstermede daha anlamlı ve yararlıdır. Neopterin düzeylerinin vücut sıvılarında artması birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bakteriyel ve viral enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar, maligniteler, koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü gibi yaşamı tehdit eden birçok önemli durumlarda neopterin seviyeleri artmaktadır [33-35].

Neopterin düzeyi vücut sıvılarında stabil seyrederek; serum konsantrasyonları idrar neopterin düzeylerinden daha düşüktür. Vasküler alan dışına çıkmayan neopterin, böbreklerden geri emilmeden aynı şekilde atılmaktadır. Neopterin idrar ve kan dışında pankreatik sıvı, sinovyal sıvı, beyin omurilik sıvısı, tükürük ve gözyaşı gibi birçok farklı biyolojik sıvıda belirlenebilir [33,36-38].

Hücrel immünitede aktifleşme olmadığı sürece kan ve idrar neopterin düzeyleri normal sınırlardadır. Serum neopterin düzeyleri sağlıklı yetişkinlerde yaklaşık olarak 2,6-8,7 nmol/L aralığında bulunmaktadır; ancak sağlıklı kişilerde kan neopterin üst sınırı 10-15 nmol/L olarak kabul edilmektedir. Neopterin idrarda 24 saat içerisinde eşit oranda atılmaktadır. İdrar neopterin konsantrasyonları idrar kreatin düzeyi ile birlikte değerlendirildiğinde, 24 saatlik idrar toplanmasına gerek kalmamaktadır [39].

4. Triptofan Metabolizması

Triptofan, apolar yan zinciri olan esansiyel bir amino asittir [40]. Trp protein senteziyle beraber, Kyn bileşikleri ya da serotonin sentezinin olduğu iki yolağın primer molekülü olarak görev yapmaktadır. Trp absorbe olduktan sonra serbest ya da %90 oranında albümine bağlı olarak periferik dolaşımda bulunur. Serbest Trp kompetitif spesifik olmayan L-amino asit taşıyıcılarıyla kan-beyin bariyerini geçer. Merkezi ve periferik sinir sisteminde Trp metabolizması major olarak Kyn yolağı üzerinden gerçekleşir [41].

Dendritik hücreler antijenle etkileşerek elde ettikleri bilgileri, T hücrelerine sunarlar ve bu etkileriyle kazanılmış immün cevabı indükler ya da baskırlar. İnsan dokularında yer alan dendritik hücrelerin in vitro olarak İDO salgıladığı ve belirli bazı durumlarda T-hücre çoğalmasını inhibe ettiği gösterilmiştir [42]. İDO ve Kyn yolağındaki enzimler, immün supresif Trp yıkım ürünlerini üretirler. Üretilen bu ara meta-

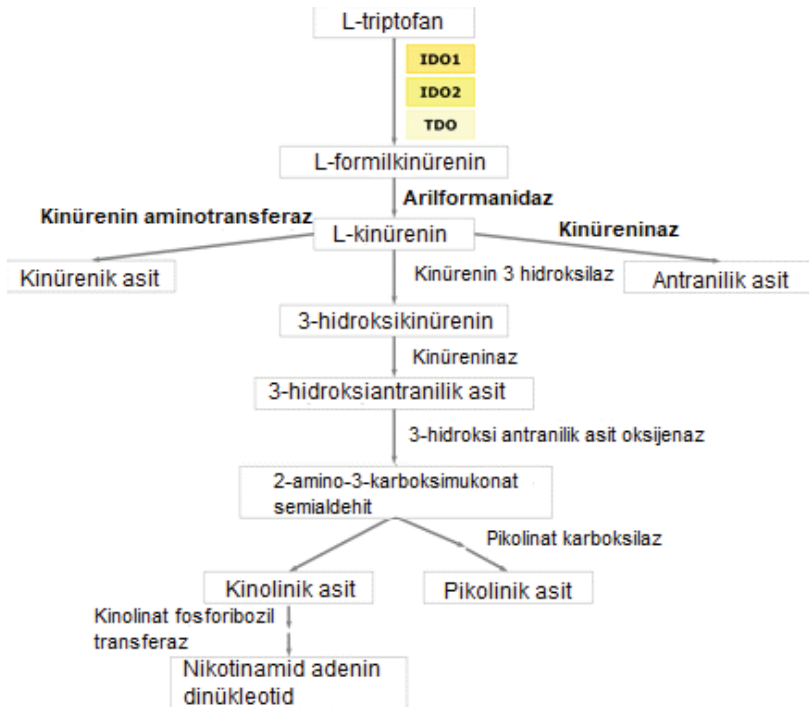
bolitler, T hücre aktivasyonunu baskılar ve apoptoza neden olarak NK hücrelerin etkilerini değiştirebilirler [43]. Şekil 1’de Trp metabolizması gösterilmiştir. Diyetle alınan Trp’nin yaklaşık %3 kadarı serotonin sentezi için kullanılır. Triptofan, 5-hidroksilaz enzimi ile 5-OH triptofan’a hidroksillenir; L-amino asit dekarboksilaz enzimiyle serotonine dönüşür [44]. Triptofan metabolizmasının %90’ından sorumlu olan triptofan oksidasyon yolağı, NAD⁺ biyosentezinin gerçekleştiği Kyn yolağı olarak da adlandırılır. Triptofanın N-formilkinürenine oksidasyonu, Kyn yolağındaki ilk enzimatik ve hız kısıtlayıcı basamaktır; bu aşama karaciğerde bulunan triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO) enzimi aracılığı ile katalizlenir. Karaciğer dışı dokularda ise L-triptofan, D-triptofan, serotonin ve 5-hidroksitriptofan gibi indolamin türevlerini kullanan bu enzim, indolamin 2,3-dioksijenaz enzimidir. Her iki enzim de substrat özgüllükleri ve doku lokalizasyonları ile birbirlerinden ayrılırlar [42-44].

5. İndolamin 2,3-Dioksijenaz

İndolamin 2,3-dioksijenaz kofaktör olarak hem grubu taşıyan, dioksijenaz olarak tanımlanan, intrasellüler sitozolik bir proteindir. TDO ve İDO hem grubu

içeren ve aynı reaksiyonu katalizleyen enzim olmalarına rağmen bazı farklılıklar içerirler: TDO enzimi memeliler, bakteriler, insektler ve mayalarda bulunurken, İDO enzimi sadece memeliler ve mayalarda bulunmaktadır [45]. TDO karaciğerde yer alır ve hemotetramer olarak aktiftir. TDO substrat özgüllüğü L-triptofan ile sınırlıdır ve triptofan, histidin, tirozin gibi aminoasitler, glukokortikoidler ve kinürenin tarafından indüklenmektedir. İDO enzimi ise TDO’dan farklı olarak L-triptofan, serotonin ve triptamin gibi indol içeren bileşikler bağlayarak monomerik olarak etki gösterir. İDO enzimi gen ekspresyonu ve enzimatik aktiviteyle kendi arasında regüle olmaktadır. İDO enzimi akciğer, plasenta, kolon, bağırsak, mide, dalak ve beyin gibi birçok doku hücresinde bulunur; monosit, makrofaj, dendritik hücreler, fibroblast, eozonofiller, epitelyal hücreler gibi spesifik hücrelerden IFN- γ , inflamatuvar sitokinler ve TNF gibi sitokinler aracılığıyla indüklenir [8].

Hepatik Kyn yolağı normal şartlarda aktif olan yolaktır ve dokularda İDO enzimi neredeyse yok denecek kadar azdır. Enfeksiyon, inflamasyon ya da immün aktivasyona yol açacak herhangi bir durumda İDO enzimi ekspresyonu artarak ekstrahepatik Kyn



Şekil 1. Triptofan metabolik yolları (İDO, İndolamin 2,3-dioksijenaz; TDO, Triptofan 2,3-dioksijenaz).

yolağı aktif hale gelir ve Trp metabolizmasındaki son ürünler birikmeye başlar. İDO enzimi immün yanıtın düzenlenmesinde aktif rol alırken, TDO enziminin bu süreçle ilişkisine ait bilgiler sınırlıdır [7].

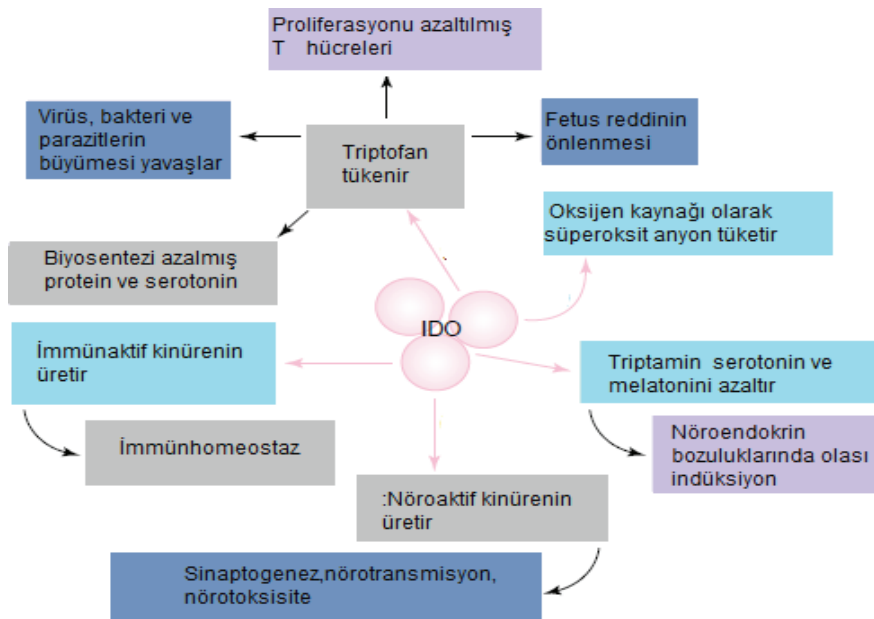
Memeli hücrelerinde yer alan İDO genlerinin promotor alanlarında birden fazla IFN yanıt reseptörü taşıdığı ve lokal olarak salgılanan IFN'ların farklı birçok hücrede İDO enzimini güçlü bir şekilde indüklediklerini göstermektedir [46]. İmmün sistem üzerine İDO enziminin etkilerini açıklamak için başlıca iki hipotez üzerinde durulmaktadır: İDO mikroçevredeki Trp'yi tüketir, hücre proliferasyonunu baskılayarak immünmodülatör ve antimikrobiyal etki gösterir. Hızla bölünen ve çoğalan bakteri, virüs ve parazit gibi etkenlere immün karşılık olarak, İDO enzimi yüksek düzeyde üretilir [47]. İkinci hipotezde ise İDO enziminin edinilmiş immün toleransta T hücrelerini baskılayarak yer aldığı ve Trp'yi tüketerek hızlı bölünen hücrelerin T hücre cevabından kaçmalarına yardımcı olduğu öne sürülmektedir. İDO enzimi, uygun immün yanıtın oluşması için immün tolerans ve etkilenim arasındaki dengeyi sağlar [48]. Dendritik hücreler antijenle etkileşerek elde ettikleri bilgileri T hücrelerine sunarlar ve bu etkileriyle kazanılmış immün cevabı indükler ya da baskırlar. İnsan dokularında yer alan dendritik hücrelerin in vitro olarak İDO salgıladığı ve belirli bazı durumlarda T-hücre çoğalmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. İDO ve Kyn

yolağında oluşan enzimler immün supresif Trp yıkım ürünlerini üretirler; üretilen bu ara metabolitler in vitro T hücre aktivasyonunu baskılar ve apoptoza neden olarak NK hücrelerinin etkilerini değiştirebilirler (Şekil 2).

6. Akut Koroner Sendromda Neopterin Düzeyleri ve Kinürenin Yolağı

Ateroskleroz, damar duvarındaki farklı immün reaksiyonlar tarafından yönlendirilen arter duvarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Aterosklerotik plak içerisinde en başından beri bulunan makrofaj ve T lenfositlerin sayısı ve aktiviteleri inflamasyonun artmasıyla artar [49]. Neopterin ise makrofaj aktivasyonunun en spesifik belirteçlerinden biridir. Triptofan yıkımının kinürenin yolundaki hız sınırlayıcı basamağı katalize eden bir enzim olan İDO, arter duvarı dahil olmak üzere çeşitli dokulardaki inflamasyon ile kuvvetle indüklenir [50]. İndüklenen İDO'nun, immün toleransı artırarak aşırı immün reaksiyonlara karşı dengeleyici mekanizma olarak etki ettiği bildirilmiştir [3,6].

Hastalık seyrini ve tedavi etkinliğini kontrol etmek için stabil biyokimyasal markörler gereklidir. Bu bağlamda, neopterin, bağışıklık aktivasyon durumu ve oksidatif stresin yararlı bir göstergesidir. Ayrıca, neopterin kardiyovasküler risk için bir belirteç



Şekil 2. İndolamin 2,3-dioksijenaz, İDO enziminin etkileri

ve aterosklerozda olası bir patojenik faktördür [51]. Kyn/Trp oranı ile belirlenen İDO enzimi Kyn yoluyla immünregülasyonda aktif rol oynar ve hastalık sürecinde önemli bir metabolik kontrol noktasını temsil eder. Trp metabolizmasının normalleşmesi, kardiyovasküler hastalığı olan hastaların biyokimyasallarını iyileştirmek için önemli bir hedefi temsil eder [52].

AKS tanısı alan olgularda, birçok çalışma yapılmış ve neopterin düzeyleri değerlendirilmiştir. Schumacher ve ark.ları, akut miyokard infarktüsü tanısı alan 21 hastada serum neopterin konsantrasyonlarının (13,7 nmol/L) kontrol grubuna kıyasla (6,8 nmol/L) anlamlı derecede arttığını belirlemişlerdir. [31] Sağlıklı gönüllüler, kardiyak olmayan göğüs ağrısı, ST-segment elevasyonlu miyokard infarktüsü, ST-segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü veya kararsız anginadan oluşan 600 katılımcı ile yapılan bir başka çalışmada, ortalama neopterin seviyesi STEMİ (11,5 ± 3,2 nmol/L), NSTEMİ (9,8 ± 2,9 nmol/L ve USAP (9,4 ± 2,3 nmol/L), kalp dışı göğüs ağrısı hastalarında (7,4 ± 1,9 nmol/L) ve sağlıklı gönüllülerde (7,2 ± 0,6 nmol/L; tümü, p<0,001) belirlenmiştir [53]. Başka bir çalışmada, sağlıklı gönüllülerde ortalama serum neopterin düzeyi 7,7 ± 2,5 nmol/L iken , AKS hastalarında serum neopterin düzeyi ortalaması 13,8 ± 4,6 nmol/L, STEMİ grubunda 13,4 ± 4,9 nmol/L ve NSTEMİ grubunda 14,3 ± 4,2 nmol/L olarak saptanmıştır [54]. Akut koroner sendrom hastalarında, hem serum hem de idrar neopterin düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olması ve CRP değerleri ile bunun pozitif ilişkili olması, T hücre aracılı bir immün yanıtı işaret etmektedir.

Geisler ve ark.ları, sağlıklı yetişkinlerde neopterin konsantrasyonunu 5,9 ± 1,6 nmol/L, ortalama kinürenin ve triptofan konsantrasyonlarını sırasıyla 1,78 ± 0,42 µmol/L ve 67,4 ± 10,2 µmol/L olarak rapor etmişlerdir. İDO aktivitesini belirlemek için kullanılan Kyn/Trp ise 26,7 ± 6,2 µmol/mmol olarak bulunmuştur [55]. Bir başka çalışmada ise ortalama kinürenin ve triptofan konsantrasyonları ile Kyn/Trp oranı sırasıyla 1,79 ± 0,27 µmol/L ve 56,5 ± 10,4 µmol/L ile 30,8 ± 5,1 µmol/mmol olarak belirlenmiştir [54].

2013 yılında Sulo ve ark.ları, 1.112 erkek ve 1.631 kadın hastayı AKS gelişene kadar ya da takip süresi bitene kadar izlemiş ve kan neopterin ve İDO seviyelerinin, daha önce koroner kalp hastalığı olmayan yaşlı erişkin popülasyonda, AKS gelişimini öngörmeyi sağladığını raporlamışlardır [1]. 2015 yılında

Suudi popülasyonunda yapılan bir başka çalışmada ise, koroner arter hastalığı doğrulanmış 100 hasta, 100 sağlıklı kontrol bireyleri ile karşılaştırılmıştır. Bu 100 hastadan 50'sine yakın zamanda tanı konmuştur ve diğer 50'si ise girişimsel işlem yapılmış hastalardan seçilmiştir. Kontrol grubuna göre, yakın zamanda tanı alan hastalarda neopterin düzeyi %150 oranında artmışken, girişimsel işlem yapılanlarda artış oranının %513 olduğu bildirilmiştir. CRP seviyesinin istatistiksel olarak her iki grupta da kontrole göre anlamlı düzeyde arttığı raporlanmıştır (sırasıyla, %357 ve %341) [56].

Hordaland Sağlık Çalışmasında, neopterin, Kyn/Trp oranı ve CRP dahil genel ve spesifik inflamasyon biyomarkörleri 7.015 katılımcıda 14 yıl boyunca izlenmiştir. Süreçte hayatını kaybeden 1.496 katılımcıda yapılan değerlendirmede, özellikle IFN-γ aracılı inflamasyon ve Kyn yolağının aktivasyonu, kanser ve diğer ölüm sebeplerinden daha fazla, kardiyovasküler sistem problemleri kaynaklı mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu da muhtelen sistemik inflamasyon ve bağışıklık sistemi aktivasyonunun kardiyovasküler sistem hastalıkları gelişimindeki önemli rolünü vurgulamaktadır [57]. 2013 yılında yapılan bir çalışmada, toplam 3.224 hastaya elektif koroner anjiyografi yapılmış ve ortalama 55 ay takip edilmiştir. Bu hastaların %8,4'ü major kardiyak olay yaşamış, %7,8'i akut miyokard infarktüsü geçirmiş ve %7,6'sı ise hayatını kaybetmiştir. Stabil koroner arter hastalığı şüphesi nedeniyle koroner anjiyografiye yönlendirilen hastalarda, Kyn/Trp oranı prognostik değeri olan güçlü bir belirteç olarak bulunmuştur [58]. Amerika'da yapılan bir çalışmada, kalp yetmezliğinden hastaneye yatış için neopterin düzeylerinin bağımsız bir biyomarkör olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Geleneksel biyobelirteçler olan CRP ve beyin natriüretik protein (BNP) ile birlikte risk tahminini arttırmak için neopterin kullanılabileceği raporlanmıştır [59]. Neopterin (13,77 nmol/L) ve pro-NBP değerleri (3,09 pg/mL) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunan bir çalışmada, hasta grubun anjio sonrasında yapılan EKO sonuçlarında saptanan ejeksiyon fraksiyonu (e.f.) değerleri (%47) kontrol grubuna göre düşük bulunmuş ve neopterin pro-BNP ile birlikte kalp yetmezliğinden hastaneye yatış için yararlı bir biyogösterge olduğu bildirilmiştir [54]. 2014 yılında Türkiye'de yapılan bir çalışmada, anjiyografi yapılan hastaların serum Trp, Kyn ve neopterin konsantrasyonları belirlenmiş ve Kyn/Trp oranının CRP ve neopterin düzeyleri ile

ilişkili olduğu bulunmuştur [60]. Yapılan bu çalışmalar, İDO aktivitesi ve Kyn yolağı ile koroner arter hastalığı gelişiminde inflamasyon süreci ve immün aktivasyon arasında olası bir ilişkiyi desteklemektedir.

Murr ve ark.ları, 1.196 KAH hastasında düşük serum triptofan değerlerinin immün aktivasyon ile ilişkili olduğunu ve bu durumun azalmış yaşam beklentisini gösterdiğini vurgulanmıştır [61]. Neopterinin hem vasküler inflamasyonu hem de aterosklerozu önlediği ve aterosklerotik lezyonların ilerlemesini engellemek için indüklenebileceği gösterilmiştir. Neopterinin, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için yeni bir terapötik hedef olarak kullanılabileceği önerilmiştir [62].

Kardiyovasküler hastalıklarda immünolojik süreçler halen tartışılmaktadır. Patolojilerdeki nedensel faktörü ve uygun tedaviyi bulmak için hastalarda immünolojik değişikliklerin erken ve duyarlı markörlerle izlenmesi önemlidir. Koroner hastalıklar dahil bazı akut olaylar, fiziksel değişiklikler gibi stres yaratıcı faktörler ve çeşitli enfeksiyonlar idrar ve serum gibi biyolojik sıvılarda neopterin konsantrasyonlarında artışa neden olur. Kardiyomyopati veya kronik miyokarditli hastalarda belirlenen artmış neopterin konsantrasyonları, kardiyak fonksiyonel sınıflama ile ilintilidir. Koroner ya da karotid arter aterosklerozlu, akut ve kronik koroner sendromu olan hastalarda neopterin düzeyleri artmakta, koroner anjiyoplasti uygulanan hastalarda ise girişim sonrasında neopterin konsantrasyonları azalmaktadır. Aterosklerozda monosit aktivasyonunun markörü olarak özellikle neopterinin miyeloperoksidazdan daha yararlı olabileceği tartışılmaktadır [63].

7. Tartışma ve Sonuç

Biyogöstergeler birey ve popülasyon düzeyinde duyarlılığın ve olası etkilerin belirlenmesinde, neden-sonuç ve doz-yanıt ilişkilerinin tanımlanmasında, maruziyetlerin değerlendirilmesinde, tanı-tedavi ve izlemde sıklıkla kullanılır. Aterojenez ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ve ilerlemesinde IFN- γ önemli bir role sahip gibi görünmektedir. Bu nedenle, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, statinler ile sağlanacak antiinflamatuvar ve immüno-süpresif tedaviler, aynı zamanda IFN- γ 'nın olumsuz etkilerinin azalmasına/yavaşlamasına da katkıda bulunabilir. İnflamasyon ve enfeksiyon sürecinde neopterinin aracı ve düzenleyici olarak potansiyel

bir görevi bulunmaktadır. Bu özelliği nedeniyle belli biyolojik sıvılarda neopterin konsantrasyonunun saptanması tanı, prognoz ve tedavi etkinliğinin izlenmesi, ayrıca belli faktörlere temasın erken döneminde belirlenmesinde önemlidir. Kinüreninin triptofana oranlanarak elde edilen İDO aktivitesini ifade etmek için kullanılan değer, spesifik immün değişkenlerle desteklenerek hücrel immünitenin düzenlenmesini değerlendirmek için önemli bir gösterge olarak kullanılabilir. AKS hastalarında bütünsel değerlendirmenin bu belirteçlerle birlikte yapılması tanı ve izlem sürecinde anlamlıdır.

Teşekkür

Bu çalışma, Uzm. Dr. İbrahim Kember'in "Neopterin Düzeylerinin ve Kinürenin Yolağının Akut Koroner Sendrom Hastalarında Değerlendirilmesi" başlıklı doktora tezinden üretilmiştir (Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2021).

Yazar Katkısı

Kaynak taraması yapmak ve taslak makaleyi yazmak: İ.K.;

Makalenin tasarımını ve yazım denetimini yapmak, önemli makale bölümlerini değerlendirmek ve yorumlamak, kaynakları düzenlemek: G.G.;

Makalenin fikrini oluşturmak, denetlemek ve danışmanlık yapmak, makaleyi teslim sürecini yönetmek: TB.

Çıkar Çatışması

Derleme makalesi yazarları çalışma ile ilgili hiçbir mali çıkar elde etmediğini beyan eder, onaylarlar. Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Sulo G, Vollset SE, Nygard O, Midttun O, Ueland PM, Eussen SJPM, et al. Neopterin and kynurenine-tryptophan ratio as predictors of coronary events in older adults, the Hordaland Health Study. *International Journal of Cardiology*. 2013, 168:1435-1440. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.12.090
2. Sugioka K, Naruko T, Matsumura Y, Shirai N, Hozumi T, Yoshiyama M, et al. Neopterin and atherosclerotic plaque instability in coronary and carotid arteries. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2010, 17(11):1115-1121. DOI: 10.5551/jat.4606

3. Polyzos KA, Ketelhuth DF. The role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in cardiovascular disease. An emerging field. *Hamostaseologie*. 2015, 35:128–136. DOI: 10.5482/HAMO-14-10-0052
4. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immune system activation associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflammation Research*. 2003, 52:313-321. DOI: 10.1007/s00011-003-1181-9
5. Eisenhut M. Neopterin in diagnosis and monitoring of infectious diseases. *Journal of Biomarkers*. 2013, 2013:196432. DOI: 10.1155/2013/196432
6. Soliman H, Mediavilla-Varela M, Indoleamine 2,3-dioxygenase: is it an immune suppressor? *Cancer Journal*. 2010, 16:354-359. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181eb3343
7. Schrocksnadel K, Wirleitner B, Winkler C, Fuchs D. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. *Clinica Chimica Acta*. 2006, 364:82-90. DOI: 10.1016/j.cca.2005.06.013
8. King NJ, Thomas SR. Molecules in focus: Indoleamine 2,3-dioxygenase. *The International Journal Biochemistry and Cell Biology*. 2007, 39:2167–2172. DOI: 10.1016/j.biocel.2007.01.004
9. Curti A, TrabANELLI S, Salvestrini V, Baccarani M, Lemoli RM. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase in the induction of immune tolerance: focus on hematology. *Blood*. 2009, 113:2394-2401. DOI: 10.1182/blood-2008-07-144485
10. Fox KAA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *European Heart Journal*. 2002, 23:1177-1189 DOI: 10.1053/ehj.2001.3081
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Global Heart*. 2012, 7(4):275-95. 126:2020-2035. DOI: 10.1016/j.gheart.2012.08.001
12. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019. Eriřim Adresi: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>, Eriřim Tarihi: 30.11.2023.
13. Mozaffarian D, Benjamin E. J, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015, 131(4):e29-322. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000152
14. Onat A (Editör). *TEKHARF 2015 Yetiřkinlerimizin Sağlığı ve Kronik Hastalıklara Tıbbın Yaklaşımına Öncülük*. Logos Yayınları; İstanbul, 2015.
15. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001, 104(3):365-372. DOI: 10.1161/01.cir.104.3.365
16. Libby P. Inflammatory mechanisms : the molecular basis of inflammation and disease. *Nutrition Reviews*. 2007, 65(12 Pt2):140-146. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00352.x
17. Dehnavi RA, de Ross A, Rabelink TJ, van Pelt J, Wensink MJ, Romijn JA, et al. Elevated CRP levels are associated with increased carotid atherosclerosis independent of visceral obesity. *Atherosclerosis*. 2008, 200(2):417-423. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.050
18. Rizzo M, Corrado E, Coppola G, Muratori I, Novo G, Novo S. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coronary Artery Disease*. 2009, 20(1):15-20. DOI: 10.1097/MCA.0b013e3283109065
19. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis an update. *The New England Journal of Medicine*. 1986, 314(8):488-500. DOI: 10.1056/NEJM198602203140806
20. 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(2):775-778. DOI: 10.1161/01.cir.90.2.775
21. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *Journal of the American Collage of Cardiology*. 1997, 30(2):325-333. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00189-7
22. Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical perspective. *Heart*. 1998, 79:429-431. DOI: 10.1136/hrt.79.5.429
23. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995, 91:2844-2850. DOI: 10.1161/01.cir.91.11.2844
24. Kültürsay H. Koroner kalp hastalığında yüksek risk kavramı. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2002, 2(1): 61-64. https://jag.journalagent.com/anatoljcardiol/pdfs/AnatolJCardiol_2_1_61_64.pdf
25. Okamatsu 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 (4): 465-470. DOI: 10.1161/01.CIR.0000109696.92474.92
26. Macrae AR, Kavsak PA, Lustig V, Bhargava R, Vandersluis R, Palomaki GE, et al. Assessing the requirement for the 6-hour interval between specimens in the American Heart Association classification of myocardial infarction in epidemiology and clinical research studies. *Clinical Chemistry*. 2006, 52(5):812-818. DOI: 10.1373/clinchem.2005.059550
27. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, de Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients acute coronary syndrome. *American Heart Journal*. 2011, 162(1):81-88. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.04.007

28. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2007; 28:2525-2538. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm355
29. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Current Drug Metabolism*. 2002, 3(2):175-187.
30. Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, Wachter H. The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious and malignant disease. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 1992, 29(3-4):307-341. DOI: 10.3109/10408369209114604
31. Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F, Fruhwald FM, Zweiker R, Watzinger N, et al. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes, *Journal of the American College of Cardiology*. 1997, 30(3):703-707. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00172-1
32. Pacileo M, Cirillo P, De Rosa S, Ucci G, Petrillo G, D'Amore SM, et al. The role of neopterin in cardiovascular disease. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2007, 68(2):68-73. DOI: 10.4081/monaldi.2007.454
33. Berdowska A, Zwirska-Korcza K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2001, 26(5):319-329. DOI: 10.1046/j.1365-2710.2001.00358.x
34. Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G. Neopterins in clinical medicine. *Lancet* 1988; 1:509-511. DOI: 10.1016/s0140-6736(88)91495-x
35. Duch DS, Bowers SW, Woolf JH, Nichol CA. Biopterin cofactor biosynthesis: GTP cyclohydrolase, neopterin and biopterin in tissues and body fluids of mammalian species. *Life Sciences*. 1984, 35:1895-1901. DOI: 10.1016/0024-3205(84)90541-1
36. Deliveli S. İnsan Kolostrum Sütünde Neopterin ve Kinürenin Düzeylerinin Araştırılması [Bilim Uzmanlığı]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2021 [28.02.2023]. <http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/handle/11655/25878>
37. Özmeriç N, Baydar T, Bodur A, Engin AB, Uraz A, Eren K, et al. Level of neopterin, a marker of immune cell activation in gingival crevicular fluid, saliva, and urine in patients with aggressive periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2002, 73(7):720-725. DOI: 10.1902/jop.2002.73.7.720
38. Baydar T, Kemer Evren Ö, Çakmak A, Kılıçarslan B, Girgin G. Detection of neopterin in tear samples. *Pteridines*. 2016, 27(1-2):13-16. DOI: 10.1515/pterid-2015-0020
39. Arat AZ, Şahin G. Neopterinin klinik önemi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 1993, 13(3): 224-30. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-neopterin-ve-klinik-onemi-6457.html>
40. Richard, DM., Dawes, MA., Mathias, CW., Acheson, A Hill-Kapturczak, N Dougherty, DM. L-Tryptophan: Basic metabolic functions, behavioral research and therapeutic indications. *International Journal of Tryptophan Research*. 2009, 2:45-60. DOI: 10.4137/ijtr.s2129
41. Chen Y, Guillemin GJ. Kynurenine pathway in humans: disease and health states. *International Journal of Tryptophan Research*. 2009, 2:1-19. DOI: 10.4137/ijtr.s2097
42. Mellor AL, Munn DH. Tryptophan catabolism and T-cell tolerance: immunosuppression by starvation? *Immunology Today*. 1999, 20:469-473. DOI: 10.1016/s0167-5699(99)01520-0
43. Della Chiesa M, Carlomagno S, Frumento G, Balsamo M, Cantoni C, Conte R, et al. The tryptophan catabolite L-kynurenine inhibits the surface expression of NKp46- and NKG2D-activating receptors and regulates NK-cell function. *Blood*. 2006, 108(13):4118-4125. DOI: 10.1182/blood-2006-03-006700
44. Kema IP, Vries EGE, Miskiet FAJ. Clinical chemistry of serotonin and metabolites. *Journal of Chromatography*. 2000, 747:33-48. DOI: 10.1016/s0378-4347(00)00341-8
45. Yuasa HJ, Takubo M, Takahashi A, Hasegawa T, Noma H, Suzuki T. Evolution of vertebrate indoleamine 2,3-dioxygenases. *Journal of Molecular Evolution*. 2007, 65:705-714. DOI: 10.1007/s00239-007-9049-1
46. Ball HJ, Sanchez-Perez A, Weiser S, Austin CJD, Astelbauer F, Miu J, et al. Characterization of an indoleamine 2,3-dioxygenase-like protein found in humans and mice. *Gene*. 2007, 396(1):203-213. DOI: 10.1016/j.gene.2007.04.010
47. Daubener W, MacKenzie CR. IFN-gamma activated indoleamine 2,3-dioxygenase activity in human cells is an antiparasitic and an antibacterial effector mechanism. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1999, 467:517-524. DOI: 10.1007/978-1-4615-4709-9_64
48. Munn DH, Sharma MD, Baban B, Harding HP, Zhang Y, Ron D, et al. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase. *Immunity*. 2005, 22(5):633-642. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.03.013
49. Frostegård, Johan. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Medicine*. 2013, 11:117. DOI: 10.1186/1741-7015-11-117
50. Wirleitner B, Rudzite V, Neurauder G, Murr C, Kalnins U, Erglis A, et al. Immune activation and degradation of tryptophan in coronary heart disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2003, 33:550-554. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2003.01186.x
51. Avanzas P, Kaski JC. Neopterin for risk assessment in angina pectoris. *Drug News and Perspectives*. 2009, 22(4):215-219. DOI: 10.1358/dnp.2009.22.4.1367710
52. Mangge H, Becker K, Fuchs D, Gostner JM. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World Journal of Cardiology*. 2014, 6(6):462-477. DOI: 10.4330/wjc.v6.i6.462

53. Gurumurthy P, Borra SK, Yeruva RKR, Babu S, Thomas J, Cherman KM. Estimation of serum neopterin in patients with acute coronary syndrome. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 2013, 21(4):426-431. DOI: 10.1177/0218492312458511
54. Kember I, Sanajou S, Kilicarslan B, Girgin G, Baydar T. Evaluation of neopterin levels and kynurenine pathway in patients with acute coronary syndrome. *Acute Critical Care*. 2023, 38(3):325-332. DOI: 10.4266/acc.2023.00024.
55. Geisler S, Mayersbach P, Becker K, Schennach H, Fuchs D, Gostner JM. Serum tryptophan, kynurenine, phenylalanine, tyrosine and neopterin concentrations in 100 healthy blood donors. *Pteridines*. 2015, 26(1):31-36. DOI: 10.1515/pterid-2014-0015
56. Firoz CK, Jabir NR, Kamal MA, Alama MN, Damanhour GA, Khan W, et al. Neopterin: An immune biomarker of coronary artery disease and its association with other CAD markers. *IUBMB Life*. 2015, 67(6):453-459. DOI: 10.1002/iub.1390
57. Zuo H, Ueland PM, Ulvik A, Eussen SJPM, Vollset SE, Nygard O, et al. Plasma biomarkers of inflammation, the kynurenine pathway, and risks of all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality: The Hordaland Health Study. *American Journal of Epidemiology*. 2016, 183(4):249-258. DOI: 10.1093/aje/kwv242
58. Pedersen ER, Svingen GFT, Schartum-Hansen H, Ueland PM, Ebbing M, Nordrehaug JE, et al. Urinary excretion of kynurenine and tryptophan, cardiovascular events, and mortality after elective coronary angiography. *European Heart Journal*. 2013, 34(34):2689-2696. DOI: 10.1093/eurheartj/eh264
59. Nazer B, Ray KK, Sloan S, Scirica B, Morrow DA, Cannon CP, et al. Prognostic utility of neopterin and risk of heart failure hospitalization after an acute coronary syndrome. *European Heart Journal*. 2011, 32(11):1390-1397. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr032
60. Ozkan Y, Sukuroglu MK, Tulmac M, Kisa U, Simsek B. Relation of kynurenine/tryptophan with immune and inflammatory markers in coronary artery disease. *Clinical Laboratory*. 2014, 60(3):391-396. DOI: 10.7754/clin.lab.2013.121204
61. Murr C, Grammer TB, Kleber ME, Meinitzer A, Marz W, Fuchs D. Low serum tryptophan predicts higher mortality in cardiovascular disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2015, 45(3):247-254. DOI: 10.1111/eci.12402
62. Shirai R, Sato K, Yamashita T, Yamaguchi M, Okano T, Watanabe-Kominato K, et al. Neopterin counters vascular inflammation and atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*. 2018, 7(3):e007359. DOI: 10.1161/JAHA.117.007359
63. Baydar T, Palabiyik S, Şahin G. Neopterin: Günümüzün popüler biyogöstergesi mi? *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2009, 29(5): 1280-1291. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-neopterin-gunumuzun-populer-biyogostergesi-mi-56025.html>