

Koroner Arter Hastalığında Akut Faz Reaktanlarının ve Sitokinlerin Rolü[¶]

THE ROLE OF CYTOKINES AND ACUTE PHASE REACTANTS IN CORONARY ARTERY DISEASE

Cahit AĞÇAL*, H.Asuman KAFTAN**, Halil TANRIVERDİ***, Bekir KÜÇÜKKAYA***, Zeki YURTSEVEN***, Bülent POLAT***, Mustafa KILIÇ****

* Uz.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD
** Yrd.Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD
*** Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD
**** Prof.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, DENİZLİ

Özet

Son zamanlarda koroner arter hastalığı dahil pek çok kardiyovasküler hastalığın patogeneğinde fibrinojen (fib), C-reaktif protein (CRP), beyaz küre (BK) gibi akut faz reaktanları ile tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin-6 (İL-6) gibi sitokinler ve interlökin-2 reseptörlerinin (İL-2R) rolleri üzerinde durulmaktadır.

Biz de çalışmamızda 40 sağlıklı normal kişide (grup-1), 40 akut miyokard infarktüsülü (AMİ, grup-2), 32 kronik stabil koroner arter hastalıklı (grup-3), 25 kararsız anjinalı (grup-4) ve 18 hipertansiyonlu (grup-5) olguda yukarıdaki değişkenleri inceledik.

Tüm olguların yaş ortalaması 59.27 \pm 8.67 yıl olup, gruplar arası fark yoktu. CRP ve fibrinojen grup-2 (64.67 \pm 83.90mg/l; 748,78 \pm 272.41mg/dl) ve grup-4'de (42.0 \pm 11.13mg/l; 598.05 \pm 74.37mg/dl) diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek (p<0.00001, p<0.00001) bulundu. BK grup-2'de diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti (p=0.0002). İL-6 grup-2'de (17.5 \pm 9.7pg/ml) ve grup-4'de (25.6 \pm 12.3pg/ml), grup-1 (6.4 \pm 1.8pg/ml) ve grup-5'e (8.92 \pm 8.12pg/ml) göre anlamlı yüksekti (p=0.02). İL-2R ve TNF-a gruplar arasında fark göstermiyordu. CRP ve fib korelasyon analizinde koroner arter hastalığı varlığı ve özellikle de akut koroner sendrom varlığı ile pozitif ilişki gösteriyordu (r=0.70, p<0.0001; r=0.60, p<0.0001).

Sonuç olarak akut koroner sendrom ya da koroner arter hastalığı varlığında akut faz reaktanları düzeyleri daha öncelikli olmak üzere, İL-6 düzeylerinin de bakılabileceği ve inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündük.

Anahtar Kelimeler: Koroner ateroskleroz, CRP, Fibrinojen, Sitokin

T Klin Kardiyoloji 2001, 14:352-358

Summary

Recently the importance of the roles of acute phase reactants like CRP, WBC, and fibrinogen; cytokines like TNF- α and IL-6 and IL-2 receptors in pathogenesis of cardiovascular diseases are being considered. In this study 40 normal healthy cases (group-1), 40 cases with AMI (group-2), 32 cases with chronic stable angina pectoris (group-3), 25 cases with unstable angina pectoris (group-4) and 18 cases with essential hypertension (group-5) were analysed for the variables which are mentioned above.

Mean age of all cases is 59.27 \pm 8.67 years, and the difference among the groups was not significant. CRP and fibrinogen in group-2 (64.67 \pm 83.90mg/l; 748,78 \pm 272.41mg/dl) and group-4 (42.0 \pm 11.13mg/l; 598.05 \pm 74.37mg/dl) were higher than other groups (p<0.00001, p<0.00001). In group-2 WBC was higher than other groups (p=0.0002). IL-6 was higher in group-2 (17.5 \pm 9.7pg/ml) and group-4 (25.6 \pm 12.3pg/ml), in comparison to group-1 (6.4 \pm 1.8pg/ml) and grup-5 (8.92 \pm 8.12pg/ml) (p=0.02). IL-2R and TNF-a showed no difference between the groups. CRP and fibrinogen levels showed positive relation with the presence of coronary heart disease and especially with acute coronary syndromes (r=0.70, p<0.0001; r=0.60, p<0.0001).

As a result we concluded that levels of acute phase reactants are primarily important in acute coronary syndromes and in the presence of coronary heart disease. IL-6 can also used as an inflammatory marker and its level may be important in the diagnosis of acute coronary syndromes.

Key Words: Coronary atherosclerosis, CRP, Fibrinogen, cytokines

T Klin J Cardiol 2001, 14:352-358

Geliş Tarihi: 23.10.2001

Yazışma Adresi: Dr.Cahit AĞÇAL
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD, DENİZLİ

[¶]Not: Bu çalışma İzmir'de yapılan XVII. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Koroner arter hastalığının (KAH) temel nedeni, koroner aterosklerozdur. Aterosklerozun gelişimi ile ilgili teoriler oldukça çeşitlidir (1). Bu teorilerde ve yapılan çalışmaların çoğunda immün sistem ve inflamasyonun ateroskleroz gelişimindeki rolü araştırılmıştır (2). Temel laboratuvar verileri

inflamasyonun aterosklerozun hem başlangıcında, hem de progresyonunda önemli olduğunu, ayrıca kararlı bir aterosklerotik lezyonun kararsız plağa dönüşümünde de rol oynadığını göstermektedir (3). Kararsız angina pektoris ve akut miyokard infarktüsü (AMİ) gibi akut koroner sendromların gelişiminde, kronik inflamasyonun alevlenerek aterom plağının kararsız duruma gelmesine ve plağın yırtılmasına yol açtığı düşünülmektedir (4-6).

Akut faz reaktanlarından C-reaktif protein (CRP), fibrinolitik aktivite ve subklinik aterosklerozun bir belirteçidir. Bir inflamasyon göstergesi olarak CRP'nin plazma düzeyleri primer olarak özellikle İL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından regüle edilir (7). Artmış CRP seviyeleri, ani kardiyak ölüm ve akut miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler komplikasyonların meydana gelmesi ile güçlü bir ilişki gösterir (8,9).

Diğer bir akut faz reaktanı olan fibrinojen de yüksek düzeylerinde AMİ ve inme gelişimi için kolesterol ile eşit oranlarda prediktif değere sahiptir (10). Fibrinojenin artmış seviyeleri, periferik arter darlığında; intermittant klodikasyon patogeneğinde, azalmış perfüzyon basıncı ve azalmış mikrosirkulatuvar kan akımı ile ilişkili olarak rol oynayabilir. Bu nedenle, artmış plazma fibrinojeni, aterogenezi, trombogenezi ve iskemiye ilerletebilir (11).

Sitokinlerin de aterosklerozdaki inflamasyona olan katkıları giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Aktive olmuş makrofajlar aralarında interlökin-1'de (İL-1) dahil olmak üzere düz kas hücreleri için kemotaktik özellik taşıyan bazı faktörler salgılamaktadır (12,13). İL-1'in bu özelliği, düz kas hücrelerinin mediadan intimaya göçü ve yağlı çizgilenmenin fibromusküler lezyonlara dönüşümünde, kritik bir aşama olduğu için, özel bir öneme sahiptir. İL-6 aktive olmuş makrofaj ve fibroblastlar tarafından yapılmakla birlikte, endotel hücreleri ve diğer hücreler tarafından da yapılmaktadır (14). Kültüre edilmiş insan düz kas hücrelerinin normalde çok az İL-6 yaptıkları fakat ortamda endotoksin, tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α) ve İL-1 varlığında yapımın önemli miktarda arttığı gözlenmiştir (15). KAH'da İL-2 ve İL-2R düzeylerinde arttığı düşünülmektedir (16,17).

TNF- α aktive olmuş makrofaj tarafından yapılmaktadır (18). Başlangıçta bu molekülün

tümör hücreleri için sitotoksik etkiye sahip olduğu fakat daha sonra vasküler hücreler üzerinde İL-1 etkisine benzer etkiler ortaya koyduğu gösterilmiştir (19). TNF- α 'nın aterosklerotik lezyonlardaki rolü henüz tam olarak açık olmamakla birlikte İL-1'in inflamatuvar etkilerini artırdığı ve lipoprotein lipaz yapımını inhibe edici etkisiyle lipid metabolizmasında rol aldığı düşünülmektedir (18).

Bu bulgular ışığında koroner arter hastalığı dahil pek çok kardiyovasküler hastalığın patogeneğinde rol oynadığı düşünülen fibrinojen, CRP, beyaz küre, gibi akut faz reaktanları ile TNF- α , İL-6, İL-8 gibi sitokinler ve interlökin-2 reseptörlerinin (İL-2R) normal sağlıklı kişiler, akut miyokard infarktüsü, kronik kararlı koroner arter hastalığı, kararsız anginal ve hipertansiyonlu grupta rollerini inceledik.

Materyel ve Metod

Prospektif olarak düzenlenen çalışmaya 2000-2001 döneminde koroner bakım ünitesi ve serviste izlenen ve polikliniğe müracaat eden 155 olgu alındı. Daha önce herhangi bir koroner olay geçirmemiş, angina yakınması olmamış, EKG'leri normal olgular (40 olgu) grup-1'i oluşturdu. Hastaneye göğüs ağrısı ile müracaat eden, tipik EKG ve enzim değişikliklerinin eşlik ettiği akut miyokard infarktüsü olgular (40 olgu) grup-2'yi oluşturdu. Daha önce anginası olan ve koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı tespit edilmiş olup medikal tedavi ile takip edilen veya 2 aydan önce girişimsel tedavi uygulanmış son iki aydır anginal yakınması bulunmayan kronik kararlı koroner hastalığı bulunan olgular (32 olgu) grup-3'ü oluşturdu. Angina yakınmasının bir aydan daha kısa bir süreyi içerdiği ve son 48 saat içinde tipik EKG değişikliklerinin eşlik ettiği hastalar, son 48 saat içinde günlük etkinlikte artış olmaksızın ağrı sıklığının ve süresinin artışı ve buna eşlik eden tipik EKG değişikliği ya da önceden koroner arteriyografi ile kanıtlanmış koroner arter hastalığı olup son 48 saat içinde tipik EKG değişikliğinin eşlik ettiği istirahat anginası tanımlayan kararsız anginalılar (25 olgu) grup-4'ü oluşturdu. Daha önce angina tanımlamayan ve herhangi bir koroner olay geçirmemiş, EKG'lerinde iskemik bulgu saptanmayan hipertansiyonlu olgular (18 olgu) grup-5'i oluşturdu.

Değerlendirmede inflamatuvar herhangi bir hastalığı bulunan, kalp kapak hastalığı gibi yapısal bir kalp hastalığı bulunan ve koroner arter hastalığı kanıtları yetersiz olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalarda kan örnekleri hastaneye başvuru- rudan hemen sonra herhangi bir tedavi başlan- madan alınarak laboratuara gönderildi. CRP tür- bilimetric yöntemle ILAB-900 otoanalizör cihazı ile, sitokinler kemilüminesans yöntemi ile İmmulite-One cihazı ile çalışıldı.

Veriler SPSS istatistik yazılım programı ile analiz edildi.

Bulgular

Gruplara ait klinik özellikler ve laboratuvar bul- guları Tablo 1’de sunulmuştur.

Gruplar arasında cinsiyet, yaş, şeker düzeyleri, sigara, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, VLDL, İL-8, TNF- α , İL-2R değerleri açısından an- lamlı bir fark gözlenmedi.

CRP değerleri akut miyokard infarktüs- lü (grup-2) ve kararsız anginalı (grup-4) grupta diğ- er tüm gruplara göre anlamlı olarak daha yüksekti (P<0,00001).

Fibrinojen akut miyokard infarktüs- lü ve kararsız anginalı (grup-2 ve 4) grupta diğ- er tüm

gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti (P<0,00001).

Beyaz küre akut miyokard infarktüs- lü (grup-2) grupta diğ- er gruplara göre anlamlı olarak yüksekti (P=0,0002).

İL-6 akut miyokard infarktüs- lü (grup-2) ve kararsız anginalı (grup-4) grupta, normal kişiler (grup-1) ve hipertansiyonlu (grup-5) gruba göre an- lamlı yüksekti (p=0.02).

Hipertansiyon kronik koroner arter hastalığı ve kararsız anginalı (grup-3-4) grupta normallere göre anlamlı olarak daha yüksekti (P<0,00001).

Korelasyon analizinde CRP ve fibrinojenin ko- roner arter hastalığı varlığı ile ve özellikle akut ko- roner sendrom varlığı ile pozitif ilişkili olduğu göz- lendi (r=0.70, p<0.0001; r=0.60, p<0.0001).

Tartışma

Endotel hücrelerince lökosit yapışma (adez- yon) moleküllerinin sentezlenerek hücre zarında yerleşmeleri, ateroskleroz ve inflamasyon durum- larında benzerlik gösterir. Bu endotelin incinmeye ortak bir yanıt verdiğini göstermektedir (20,21). Polimorfonükleer lökosit aktivasyonun reperfüz- yon hasarında da rol oynadığı düşünülmektedir (22). Epidemiyolojik çalışmalar toplam beyaz küre

Tablo 1. Olguların klinik ve laboratuvar bulguları

	Grup-1	Grup-2	Grup-3	Grup-4	Grup-5
Yaş (yıl)	57,95±7,19	61,50±12,31	57,32±6,90	61,16±9,07	58,44±7,90
Cinsiyet	22 E / 18 K	23 E / 17 K	17 E / 15 K	13E /12 K	8E / 10 K
AKŞ n:70-110 mg/dl	105,90±22,40	134,93±57,34	117,48±62,65	127,95±46,65	106,78±17,98
CRPn:<10mg/l	6,41±2,0	64,67±83,90	11,80±16,29	42,00±11,13	8,31±5,72
Fibrinojen n:200-400mg/dl	384,71±77,77	748,78±272,41	419,03±86,95	598,05±74,37	419,00±102,76
Beyaz küre (4.1-10.9 k/ul)	7,36±1,94	10,70±2,67	7,72±2,08	8,19±2,72	7,57±2,44
TNF- α n:<8.1pg/ml	11,77±15,40	13,75±10,73	14,22±14,87	9,07±3,74	12,02±13,44
İL-8 n:<62pg/ml	33,52±58,63	13,64±7,40	19,10±13,76	13,61±2,49	21,89±30,66
İL-6 n:<11.3pg/ml	7,60±8,8	17,50±9,7	9,46±10,70	25,60±12,30	8,92±8,12
İL-2R n:223-710u/ml	571,36±194,74	699,50±301,09	611,97±218,87	689,58±206,80	698,94±344,21
TK n:140-220mg/dl	228,81±56,53	218,21±47,99	222,51±52,30	206,00±34,31	225,66±69,82
TG n:40-160mg/dl	181,26±131,01	182,57±108,62	183,84±87,67	171,95±83,23	146,22±57,00
HDL n:30-85mg/dl	53,83±14,18	53,93±12,58	48,90±16,89	56,21±71,38	50,27±7,99
LDL n:70-170mg/dl	138,50±49,70	132,85±44,94	136,93±44,30	135,47±28,06	146,28±63,04
VLDL n:15-130mg/dl	36,00±25,88	32,21±20,31	36,54±16,95	29,21±13,20	29,72±11,64

TK: total kolesterol, TG: trigliserit, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, VLDL: çok düşük dan- siteli lipoprotein, AKŞ: Açlık kan şekeri

*veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterilmiştir.

sayısının koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermektedir. Dahası beyaz küre sayısı koroner arter hastalığının yaygınlığı ve akut miyokard infarktüsü sonrası yeni bir infarktüs geçirme sıklığı ile paralellik göstermektedir (23,24). Bizim çalışmamızda da beyaz küre sayısı akut miyokard infarktüslü grupta diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti.

Çok sayıda çalışmada CRP ve fibrinojen düzeyleri ile koroner arter hastalığı riski arasında kuvvetli bağlantılar gösterilmiştir (25,26). Artmış fibrinojen ya da CRP düzeyleri ile koroner arter darlığı arasındaki bağlantı burada inflamasyonun potansiyel patojenik rolü olabileceğini göstermektedir. Son zamanlarda açıklanan bazı çalışmalar KAH varlığında CRP, fibrinojen ya da her ikisinin düzeyinin de arttığını göstermiştir (27-29). Bir kısım çalışmada ise CRP düzeyleri ileride gelişebilecek KAH (30-32) ya da koroner arter hastalığı sonucu oluşabilecek morbidite ve mortalite (33-35) için bir risk göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Morrow ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kararsız angina pectoris ve ST yüksekliği olmayan Mİ'li hastalarda başlangıçta CRP değerinin yüksek olması durumunda kardiyak troponin-T ölçümleri negatif bile olsa 14 günlük mortalitenin artmış olduğu rapor edilmiştir (35). Hekim sağlığı çalışmasında (Physician Health Study: PHS), spesifik olarak daha önce kardiyovasküler sistem hastalığı olmayan erkekler arasında, CRP seviyesi en yüksek olan grupta, CRP seviyesi en düşük olan gruba kıyasla Mİ riskinin üç kat arttığı tespit edilmiştir (26,32).

Aterosklerozda plakta inflamatuvar bir olay gelişmektedir ve bu inflamatuvar aktivite sadece plak içinde sınırlı kalmaktadır. Kararsız angina pectorisli hastalarda plazmada normalde görülmeyen, ileri derecede sitotoksik, interferon-gama salgılayan CD 28 T-lenfosit hücre popülasyonu saptanmıştır (36). Bu hücreler normal kişilerde ve kararlı anginalı hastalarda mevcut değildir. Bu bakımdan vücutta sistemik inflamasyona neden olan kronik ısrarlı, düşük derecede antijenik stimülasyon oluşturan her bir faktör plaktaki inflamatuvar aktiviteyi artırarak plak hassasiyetini-dayanıksızlığını artırabilir (37-40). Hassas plakta inflamasyonun rolü anlaşıldıktan sonra, inflamasyonun sistemik göstergeleri üzerine de yoğun çalış-

malar başlatılmıştır. CRP yüksekliği aterosklerotik plağın (plakların) aktif olduğunu ve bu hastaların gelecekteki koroner olaylar bakımından riskli olduğunu göstermektedir (34,41). Statinlerle ve aspirin ile CRP'nin azalması bu ilaçların anti-lipemik ve anti-agregan etkileri dışında aterosklerozda anti-inflamatuvar etkilerine de işaret etmektedir (42-44).

Fibrinojenin yapımı, birçok nonspesifik uyarı ile artabilir. İnfeksiyon, inflamatuvar hastalık, doku yıkımı, malignite ve immün kompleks hastalıklarında, monosit, doku makrofajları ve fibroblastlardan İL-1 ile İL-6 salınarak karaciğerden fibrinojen sentezi uyarılmaktadır (11).

1980'de Nortwick Park Heart Study'de plazma fibrinojen düzeylerinin orta yaşlı erkeklerde, iskemik kalp hastalıklarından sonra gelişebilecek olaylar için kolesterolden daha iyi bir belirleyici olduğu rapor edildi(45). Serum fibrinojen düzeyi, serum viskozitesi ve lökosit sayısının KAH ile ilişkisini gösteren öncül çalışmalardan birinde, orta yaşlı 4641 erkek hasta, ortalama 5 yıl takip edilerek KAH varlığı ve buna bağlı ölümler araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre, bu parametrelerin serum düzeyleri arttıkça iskemik olayların rölatif risk oranında anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir (25). Benzer şekilde 3043 angina pectorisli hastanın koroner anjiyografilerinin yapılarak 2 yıl izlendiği çok merkezli bir çalışmada miyokard infarktüsü ve ani ölüm varlığında bazal serum fibrinojen düzeyi yüksek bulunmuştur (46). Avrupada 18 merkezde 45-64 yaşlarında koroner anjiyografi yapılmış olan ve olguların 726 sında (%24) koroner arterlerde anlamlı darlık veya tıkanıklık bulunan bir çalışmada, anlamlı darlık veya tıkanıklık bulunan hastalarda olmayanlara göre fibrinojen, plazminojen, plazminojen aktivatör inhibitör, doku plazminojen aktivatörünün ortalama düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca, fibrinojen düzeylerinin koroner lezyonun şiddetiyle pozitif ilişki gösterdiği, ancak böyle bir ilişkinin diğer hemostatik testlerde olmadığı belirlenmiştir (47).

Birçok çalışmada (23,25-27,29,32,34) olduğu gibi bizim çalışmamızda da CRP değerleri kararsız angina ve akut miyokard infarktüslü hastalarda anlamlı olarak yüksekti, yine fibrinojen değerleri kararsız angina ve akut miyokard infarktüslü hastalarda diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bunun yanında kronik kararlı ko-

roner arter hastalığında beyaz küre, CRP ve fibrinojen değerlerinin normal olması bize akut koroner sendrom oluşumunda inflamasyonun dikkat çekici bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

Sitokinler, immün sistem hücreleri arasında bilgi transformasyonu yapan hormon benzeri maddelerdir. Sitokinler, pleitropik (her bir sitokin multipl biyolojik fonksiyona sahiptir) ve redudent (birden fazla sitokin aynı veya benzer fonksiyona sahiptir) özelliklere sahiptir. Sitokinler endokrin, parakrin ya da otokrin haberciler olarak fonksiyon gösterirler veya immün sistemin yabancı antijenlere karşı kompleks reaksiyonlarının oluşumunda önemli roller üstlenirler (18).

Lokal seviyede İL-6 nötrofillerde oksidasyonu uyandırabilir (48), endotelial geçirgenliği artırabilir (49). Köpeklerde yapılan miyokard infarktüsü çalışmalarında, İL-6'nın nötrofiller ile monositlerin birbirleriyle olan etkileşimlerinde esansiyel bir mediyatör olduğu gösterilmiştir (50). Bunlara ek olarak lokal salınan İL-6'nın önemli sistemik etkileri vardır. İL-6 sistemik inflamatuvar yanıtlar ortaya koyan primer mediyatörlerden biridir. Miyokard infarktüsünü takiben düzeyi artan fibrinojen de dahil prokoagulan akut faz reaktanların hepatik yapımını artırır (51). İL-6 infarkta bağlı lökositozise neden olur (52).

İL-6 ve İL-8'in akut miyokard infarktüsünde inflamatuvar mediyatör olarak tanımlanmaları, başarılı bir reperfüzyon sonrası farmakolojik antitoksin tedavilerin kullanılmasını mantıklı bir seçenek haline getirmiştir (53).

Çalışmamızda İL-6 düzeylerini akut miyokard infarktüslü olgularda anlamlı olarak yüksek bulduk ancak İL-8 ile herhangi bir ilişki saptayamadık ancak İL-6'nın akut miyokard infarktüslü olgularda inflamatuvar mediyatör olabileceğini düşündüren bulgular elde ettik.

Bir çalışmada (16) İL-2R düzeylerinin kararlı koroner arter hastalığında ciddi düzeyde yüksek olduğu fakat kararsız anginalı hastalarda yüksek olmadığı gözlenmiştir. Kalp transplantasyonu sonrası allograft arteriyopatisinde plazma soluble İL-2R düzeylerinin erken yükseldiği ve bunun erken morbidite ve mortalite ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (54,55). Bizim çalışmamızda İL-2R düzeyleri ile KAH arasında herhangi bir ilişki gözlemedik.

Sonuç olarak bu bulgularla akut koroner sendrom ya da koroner arter hastalığı varlığında akut faz reaktanları düzeyleri daha öncelikli olmak üzere, İL-6 düzeylerinin de bakılabileceğini ve inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündük.

KAYNAKLAR

1. Foster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 23:362(4):242-50.
2. Hasson K. Immune and inflammatory mechanisms in the development of atherosclerosis. *Br Heart J* 1993; 14:82-5.
3. Ross T. The pathogenesis of atherosclerosis a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362:801-9.
4. Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease (editorial). *N Engl J Med* 1994; 331:468-9.
5. Ernest E. Fibrinojen as a cardiovascular risk factor interrelationship with infections and inflammation. *Eur Heart J* 1994; 14:82-3.
6. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Richart G, Holzappel H, Jochum M, Schomig A. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92:748-55.
7. Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 97:2000-2.
8. Abdelmouttaleb I, Danchin N, Ilardo C, Aimone-Gatin I, Angioi M, Lozniewski A, Loubinoux J, Le Faou A, Gueant JL. C- Reactive protein and coronary artery disease: Additional evidence of the implication of inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999; 137(2):346-51.
9. Kuvin JT, Kimmetstiel CD. Infectious causes of atherosclerosis. *Am Heart J* 1999; 137:216-26.
10. Ernst E. Fibrinojen: A "new" cardiovascular risk factor. *Wien Med Wochenschr* 1991; 141:375-82.
11. Kulan K, Göldeli Ö, Kulan C. Akut miyokard infarktüsünde plazma fibrinojen düzeyinde yükselme ile ilişkiler. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1994; 22:360-3.
12. Nomoto A, Mutoh S, Hugiara H, Yamaguchi I. Smooth muscle cell migration induced by inflammatory cell product and its inhibition by a potent calcium antagonist, nifedipine. *Atherosclerosis* 1988; 72:213-9.
13. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, Hansson GK. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999; 145: 33-43.
14. Billiau A. Interferon beta-2 as a promoter and differentiation of B-cell. *Immunol Today* 1987; 8:84-7.
15. Lippman H, Libby P. Proliferation or interleukin-1 activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin-6. *J Clin Invest* 1990; 85:731-8.

- 16.Simon AD, Yazdani S, Wang W, Schwartz A, Rabbani LE. Elevated plasma levels of interleukin-2 and soluble IL-2 receptor in ischemic heart disease. *Clin Cardiol* 2001; 24:253-6.
- 17.Porsch-Oezcueremez M, Kuntz D, Kloer HU, Luley C. Evaluation of serum levels of solubilized adhesion molecules and cytokine receptors in coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1995-2001.
- 18.Jan Nilsson. Cytokines and smooth muscle cells in atherosclerosis. *Cardiovascular Research* 1993; 27:1184-90.
- 19.Beutler B, Cerami A. Cachectic and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature* 1985; 320:584-8.
- 20.Munro MJ. Endothelial leukocyte adhesive interactions in inflammatory disease. *Eur Heart J* 1993; 14:78-9.
- 21.İkeda U, İkeda M, Senio Y, Takahashi M, Kasahara T, Kenu S, Shimuda K. Expression of intercellular adhesion molecule-1 on rat vascular smooth muscle cells by proinflammatory cytokines. *Atherosclerosis* 1993; 104:61-8.
- 22.Vermeiren GLJ, Claeys MJ, Bockstaele DV, Grobden B, Slegers H, Bossaert L, Jorens PG. Reperfusion injury after focal myocardial ischemia: polymorphonuclear leukocyte activation and its clinical implications. *Resuscitation* 2000; 45:35-61.
- 23.Enstud K, Grimm RH. The white cell count and risk for coronary heart disease. *Am Heart J* 1992; 124:207-13.
- 24.Hansen PR. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1995; 91:1872-85.
- 25.Yarnell JWC, Baker IA, Sweetnam PM, Dainton D, O'Brian J, White-Head P. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease: the caerphilly and speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991; 83:836-44.
- 26.Erdoğan O, Öngen Z. Akut miyokard iskemisinde inflamasyonun rolü ve prognostik önemi. *Türk kardiyoloji Derneği Arşivi* 1997; 25:19-25.
- 27.Kaftan HA, Kaftan O, Kılıç M. Markers of chronic infection and inflammation: are they important in cases with chronic coronary heart disease. *Jpn Heart J* 1999; 40:275-80.
- 28.Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96:4204-10.
- 29.Alpman A, Oral D, Erol Ç, Ömürlü K, Dağalp Z, Pamir G, Akyol T. Aktif koroner arter lezyonlarında C-reaktif protein. *T Klin Kardiyoloji* 1993; 6:14-7.
- 30.Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HS, Lövel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle aged men. *Circulation* 1999; 99:237-42.
- 31.Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336:973-9.
- 32.Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:2007-11.
- 33.Cortellaro M, Boschetti C, Cofrancesco E, Zanussi C, Catalano M, de Gaetano G, Gabrielli L, Lombardi B, Specchia G, Tavazzi L, Tremoli E, Delle Volpe A, Polli E, PLAT Study Group. The PLAT Study: a multidisciplinary study of hemostatic function and conventional risk factors in vascular disease patients. *Atherosclerosis* 1991; 90:109-18.
- 34.Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349:462-6.
- 35.Murrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes. A TIMI IIA Substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1460-65.
- 36.Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, J'Fallon WM, Maseri A, Guronzy JJ. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation* 1999; 100:2135-9.
- 37.Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JC, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis. *BMJ* 2000; 321:199-204.
- 38.Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: Is there a link? *Lancet* 1997; 350:430-3.
- 39.Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, Csako G, Waclawiw MA, Shearer GM, Epstein SE. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels. *Am J Cardiol* 2000; 85(2):140-6.
- 40.Kaftan HA, Kaftan O: Coronary artery disease and infection with chlamydia pneumonia. *Jpn Heart J* 2000; 41:165-72.
- 41.Ferreiros ER, Buisunnet CP, Pizarro R, Marletti PF, Currado G. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999; 100:1958-63.
- 42.Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis B, Cagide A, Toutouzas P, Nhojanopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999; 100:793-8.
- 43.Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long term effect of pravastatin on plasma concentrations of C-reactive Protein. *Circulation* 1999; 100:230-5.
- 44.Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE, Hart NI, Anderson JL. Statin therapy lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1774-80.
- 45.Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, Haines AP, Stirling V, İmesun JD, Thompson SG. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park heart study. *Lancet* 1986; 533-7.

46. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332(10):635-41.
47. Thompson SG, van de Loo J. ECAT Angina Pectoris Study: Baseline associations of haemostatic factors with extent of coronary arteriosclerosis and other coronary risk factors in 3000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. *Eur Heart J* 1993; 14:8-12.
48. Yuan I, Inoue S, Saito Y, Nakajima O. An evaluation of the effects of cytokines on intracellular oxidative production in normal neutrophils by flow cytometry. *Exp Cell Res* 1993; 209:375-81.
49. Maruo N, Morita I, Murota S. IL-6 increases endothelial permeability in vitro. *Endocrinology* 1992; 131:710-4.
50. Youker K, Smith WC, Anderson DC, Miller D, Michael LH, Entman MI. Neutrophil adherence to isolated adult cardiac myocytes. Induction by cardiac lymph collected during ischemia and reperfusion. *J Clin Invest* 1991; 89:602-9.
51. Akira S, Hirano T, Daga T, Kishimoto T. Biology of multi-functional cytokines: IL-6 and related molecules (IL-1 and TNF). *FASEB J* 1990; 4:2860-67.
52. Caracciolo D, Clarc SC, Rovera G. Human interleukin-6 supports granulocytic differentiation of hemopoetic progenitor cells and acts synergistically with GM-CSF. *Blood* 1989; 73:666-70.
53. Ma XL, Lefer AM, Rothlein R. Coronary endothelial and cardiac protective effects in myocardial ischemia and reperfusion. *J Clin Invest* 1991; 88:1237-43.
54. Young JB, Windsor NT, Kleiman NS, Lowry R, Cocanougher B, Lawrence EC. The relationship of soluble interleukin-2 receptor levels to allograft arteriopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11:579-82.
55. Young JB, Lyloyd KS, Windsor NT, Cocanougher B, Weilbaecher DG, Kleiman NS, Smart FW, Nelson DL, Lawrence EC. Elevated soluble interleukin receptor levels early after heart transplantation and long-term survival and development of coronary arteriopathy. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10:243-50.