

Klinik Çalışma

ANGİNA PEKTORİS HASTALARINDA ENFLAMATUVAR SİTOKİNLERİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

Uzm. Dr Tolga Yakar¹, Doç. Dr. Refik DEMİRTUNÇ²,

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kararsız angina pektoris hastalarında enflamasyonun rolünün ortaya koyulması amaçlanmıştır.

Metot: Çalışmaya 23 kadın ve 49 erkek hasta olmak üzere toplam 72 hasta alınmıştır. Hastalar kararlı-angina pektoris (n=29) ve kararsız-angina pektoris (n=43) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her bir grupta duyarlılığı yüksek C-reaktif protein (hs-CRP), fibrinojen, interlökin-6 (İL-6) düzeyleri ölçülerek her iki grup arasındaki farklar araştırıldı.

Bulgular Hastaların yaş ortalaması 57.3±8.1, vücut kitle indeksi ortalaması 27.5±3.1 idi. Kararsız angina pektoris'li hastaların hs-CRP, fibrinojen ve İL-6 seviyeleri (sırası ile; 16.68±10.8 mg/dL, 451.2±119.8 mg/dl, 21.2±13.3 pg/mL) kararlı-angina pektoris'li hastalarda ise (sırası ile 6.61±4.4 mg/dL, 383.7±109.6 mg/dl, 7.5±2.8 pg/mL) göre daha yüksekti (tamamı için p<0.05). Ayrıca fibrinojen ve hs-CRP arasında (r=), fibrinojen ve İL-6 arasında (r=), İL-6 ve hs-CRP arasında (r=) anlamlı bir korelasyonlar bulundu (p<0.05).

Sonuç Bu çalışma sonucunda kararsız-angina pektorisin gelişiminde inflamasyonun önemli rolünü gösteren önemli bulgular elde edilmiştir.

Anahtar kelimeler Angina Pektoris; Enflamasyon; İnterlökin-6; duyarlılığı yüksek C-Reaktif protein; Fibrinojen

INVESTIGATION OF THE ROLE OF INFLAMMATORY CYTOKINS IN PATIENTS WITH ANGINA PECTORIS

ABSTRACT

Objective: The role of acut inflammatory reaction in unstable angina pectoris was investigated in this study.

Methods: A total of 72 patients including 23 women and 49 men patients have been included in the study. The patients were divided into two groups, as patients with stable angina pectoris (n=29) and patients with unstable angina pectoris (n=43). High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), fibrinogen and interleukin-6 (IL-6) levels were investigated and compared between two groups.

Results: The mean age of patients was 57.3±8.1. Mean body mass index was 27.5±3.1. hs-CRP, Fibrinogen, and IL-6 levels of patients with unstable-angina pectoris (16.68±10.8 mg/dL, 451.2±119.8 mg/dl, 21.2±13.3 pg/mL, respectively) were significantly (p<0.05) higher than patients with stable angina pectoris (6.61±4.4 mg/dL, 383.7±109.6 mg/dl, 7.5±2.8 pg/mL). There were significant correlations between fibrinogen and hs-CRP (r=), between fibrinogen-IL-6 (r=) and between IL-6 ve hs-CRP arasında (r=) (p<0.05 for all).

Conclusions: In this study, significant findings that show the role of inflammation in unstable angina pectoris were found.

1. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları ve Gastroenteroloji Bilim Dalı, Adana

2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç hastalıkları Bölümü, İstanbul

Key words: Angina Pectoris; Inflammation; Interleukin-6; high-sensitivity C-reactive protein; Fibrinogen

GİRİŞ

Kararsız angina pectoris (kararsız-AP), sıklıkla miyokard infarktüsüne, ani ölüme neden olabilen ve yoğun bir şekilde tedavi gerektiren akut iskemik bir tablodur. Kararsız-AP'e yol açan sebepler ve oluşumunda rol oynayan mekanizmalar henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda, kararsız-AP'in patogenezinde inflamasyonun rolünün olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmalarda aterosklerotik alanlarda, intima tabaka-

sının aktive makrofajlar ve T lenfositleri tarafından infiltre edildiği gösterilmiştir. Aktive makrofajlar ve T lenfositler sitokinlerin üretiminden, salgılanmasından, dolayısıyla akut faz cevabının başlatılmasından ve inflamasyonun sürdürülmesinden sorumludurlar¹⁻³. İnflamasyonun aterom plağının başlangıcında, ilerlemesinde ve stabil halinin bozulmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir⁴. Akut faz reaktanları herhangi bir klinik tabloya özgül olmamalarına karşın inflamasyonu göstermede oldukça duyarlıdırlar.

Duyarlılığı yüksek C-reaktif protein'in (hs-CRP) kararsız-AP'te enflamasyonun hassas bir göstergesi olup aterosklerotik plak prog-

Tablo 1: Kararsız- ve kararlı-angina pectorisli hastaların demografik, klinik ve biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	Kararsız angina pectoris (n=43)	Kararlı angina pectoris (n=29)	p
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	30/13	19/10	0.790
Yaş	58.7±8.8	55.5±7.4	0.110
VKİ	27.4±3.0	27.5±3.0	0.873
Sigara	30	21	>0.999
Diabetes Mellitus	10	6	>0.999
Hipertansiyon	26	8	0.008
Aile hikayesi	15	12	0.623
Kolesterol	199.0±54.4	201.3±46.4	0.855
Trigliserit	163.9±90.6	169.6±91.8	0.791
LDL	132.0±47.2	127.4±42.9	0.673
VLDL	32.7±18.0	34.0±18.4	0.771
HDL	34.1±9.0	39.9±11.9	0.023
Nitrat	17	7	0.204
Beta Bloker	14	10	>0.999
Kalsiyum kanal blokeri	13	6	0.424
ACE inhibitörü	26	14	0.342
Aspirin	7	1	0.132
ARB	9	10	0.276
Antilipidemik ilaç	4	0	0.642
Diüretik	4	1	0.543
Apoprotein-A	115.6±19.6	128.5±21.8	0.011
Apoprotein-B	105.5±28.3	101.5±25.1	0.541
D-dimer	177.9±76.9	236.2±201.6	0.081
Sedimentasyon	22.8±12.2	14.3±10.6	0.003
Gensini skorlaması	42.86±38.1	36.7±30.9	0.453

resyonu ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. 5-7 Hs-CRP akut koroner sendrom ve kararsız-AP'te anlamlı derece yüksek bulunmuştur ve kötü prognoz göstergesidir⁸. İnterlökin-6 (IL-6) lokal koroner plakların enflamasyonun belirteçlerinden biri olarak düşünülmektedir⁹. IL-6'nın ateroskleroz gelişimini ve plak rüptürü oluşumunu teşvik edebileceği belirtilmiştir^{10,11}. Bazı çalışmalarda hs-CRP ve IL-6'nın plak inflamasyon yoğunluğunu ve kırılabilirliğini yansıttığı ileri sürmüştür¹².

Her ne kadar IL-6 ve diğer enflamatuvar belirteçler kararsız-AP'te yüksek bulunmuş olsa da tanı ve prognoz konusunda tek bir parametre yerine ortak parametrelerle değerlendirme yapılmasının uygun olacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada AP'li hastalarda akut inflamasyonun göstergelerinden olan hs-CRP, fibrinojen ve IL-6'nın serum düzeylerine bakarak kararlı ve kararsız AP tablolarında enflamasyonun rolünün araştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 23'ü kadın (%32), 49'u erkek (%68) olmak üzere toplam 72 hasta dahil edildi. Hastalar klinik tablolar esas alınarak kararsız-AP'li (n=43) ve kararlı-AP'li (n=29) hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldılar.

Anginal yakınması bir aydan daha kısa süreyi içeren, son 48 saat içinde tipik EKG değişiklikleri eşlik eden, son 48 saat içinde günlük etkinlikte artış olmaksızın ağrı sıklığının, şiddetinin ve süresinin artışı saptanan ve buna eşlik eden EKG değişikliği olan ya da önceden koroner arteriyografi ile kanıtlanmış koroner arter hastalığı olanlar ile önceden angina tanımlamayan ancak son 48 saat içinde tipik EKG değişikliğinin eşlik ettiği dinlenme anginası tanımlayan hastalar kararsız AP'li hastalar olarak kabul edilmiştir.

Kararlı-AP hasta grubuna; koroner arteriyografi yapılmak üzere yatırılan, anamnezinde efor esnasında tipik anginal ağrı tanımlayan, kritik düzeyde koroner arter hastalığı bulunan hastalar dahil edildi. Bu hastaların çalışmaya alınmadan önceki son on gün içerisinde göğüs ağrısının süresi, şiddeti ve sıklığında artma olmamasına ve ilgili dönemde akut faz yanıtına yol açacak hastalığı (enfeksiyon, ro-

matizmal hastalık öyküsü, kanser, kalp yetersizliği) olmamasına dikkat edildi.

Son bir ay içinde miyokard infarktüsü geçirenler, hastaneye başvurdıklarında ve izlendikleri dönemde CK-MB enzim değeri normalden yüksek bulunanlar, kalp kapak hastalığı olanlar, EKG'de ST segment yorumunu (digoksin kullanımı, ventrikül içi iletim bozukluğu gibi) güçleştirecek bulguları olanlar çalışma dışı tutuldu.

Tüm hastalara koroner arteriyografi yapıldı. Koroner arteriyografilerde çap daralmasının en az %50 olması, kritik düzeyde koroner arter hastalığı olarak kabul edildi. Her bir hastanın demografik ve biyokimyasal verileri kaydedildi. Her bir hastanın fibrinojen, hs-CRP, IL-6 düzeyleri kaydedildi.

Hastaların venöz kanları ilk müracaat esnasında EDTA'lı tüplere alındı. Alınan kan örnekleri 20 dakika santrifüj (4000 pm) edilerek plazma ayrıştırıldı. Plazma daha sonra çalışılmak üzere -20 derecede saklandı. IL-6 seviyeleri Immulite Otoanalizatörü'nde LK6P1 katalog nolu kit ile, hs-CRP seviyeleri Dade Behring BNII cihazında nephelometrik yöntemle ve p36252 katalog numaralı hs-CRP kiti kullanılarak ve fibrinojen ölçümleri Clauss yöntemi yardımıyla Fibri-prest kiti (Fibriprest Diagnostica Stago, Seine, France) kullanılarak kantitatif olarak yapıldı.

Hastalardan bilgilendirilmiş onam formları alındı. Çalışma etik kurul onayı alınıp Helsinki bildirgesi prensiplerine uygun olarak yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede student t-testi ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 57.4±8.4 (minimum-maksimum: 37-70) idi. Vücut kitle indeksi (BMI) ortalaması 27.5±3.1 kg/m² (minimum-maksimum: 19.9-38.4) idi. Tablo 1'de gruplar arasında demografik ve bazı klinik özellikler ile koroner risk faktörleri açısından farklılıklar görülmektedir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ ile koroner hastalık risk faktörleri (sigara, diabetes mellitus sıklığı, aile hikayesi, kan total kolesterol, trigliserit, LDL, VLDL düzeyleri ve ilaç kullanımı aç-

sından anlamlı farklılıklar saptanmadı (Tablo 1). Kararsız-AP'li hastalarda hipertansiyon sıklığı kararlı-AP grubundaki hastalara göre istatistiksel anlamlı derecede daha fazla idi. Kararlı-AP hastalarında HDL, apoprotein-A ve D-dimer seviyeleri anlamlı yüksek iken, sedimentasyon kararsız-AP'li hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Koroner arter tutulumunun Gensini skorlama sistemine göre değerlendirilmesi açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Enflamatuvar göstergeleri açısından değerlendirildiğinde kararsız-AP'li hastalarda hs-CRP, fibrinojen ve IL-6 seviyeleri kararlı-AP'li hastalara göre anlamlı yüksek olarak saptandı (Tablo 2). Fibrinojen-IL-6 ve IL-6-hs-CRP arasındaki anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı (Şekil 1, Şekil 2).

TARTIŞMA

Aterosklerozis günümüzde enflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Özellikle kararsız-AP'li hastalarda CRP, lökosit sayıları, fibrinojen ve sitokin seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir.¹³ Bu çalışmada da benzer şekilde kararsız-angina pektorisli hastalarda fibrinojen, hs-CRP, IL-6 düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur.

Aterosklerotik plakta mononükleer hücreler, makrofajlar ve T lenfositleri saptanmış olup özellikle plak rüptürü veya erozyon bölgelerinde enflamatuvar hücrelerin daha yoğun olarak yer aldığı gösterilmiştir¹⁴. Kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde enflamatuvar belirteçlerden özellikle hs-CRP üzerinde durulmaktadır. Akut miyokard infarktüsü ile kararlı

ve kararsız angina pektorisli hs-CRP seviyelerinin arttığı belirtilmektedir⁴.

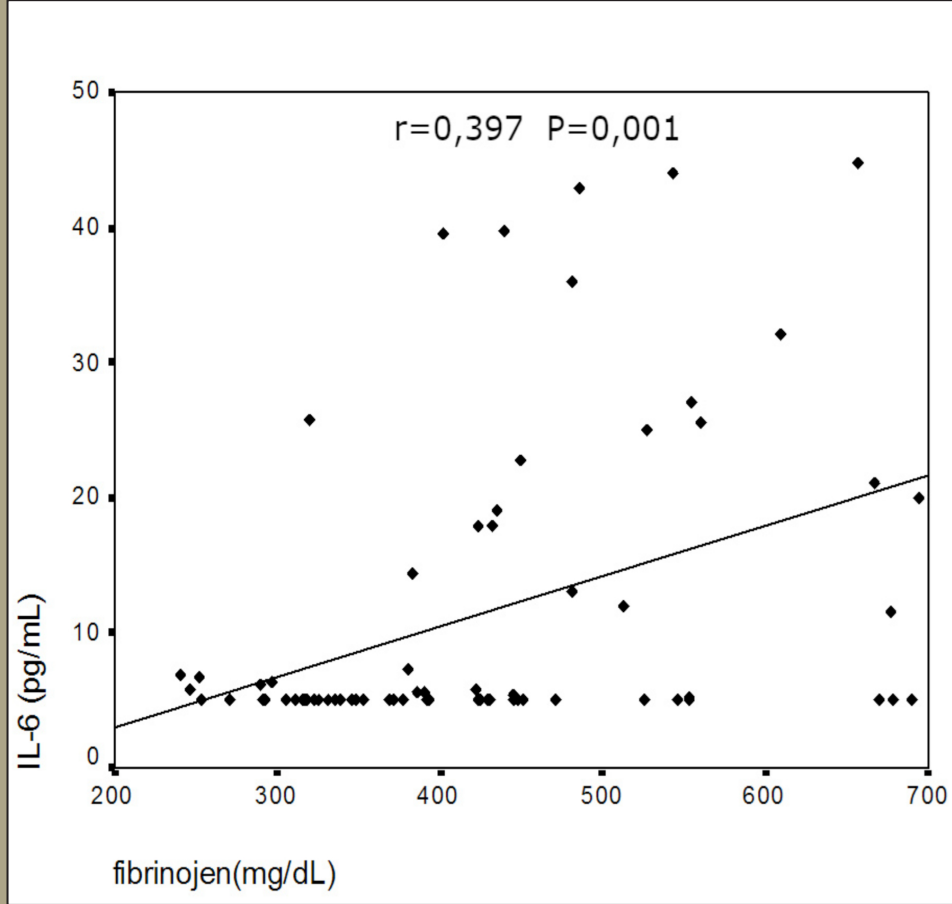
Liuzzo ve ark.'ları kararsız-AP'li hastalarda yüksek CRP seviyeleri ile komplikasyonların ilişkili olduğunu vurgulamışlardır¹⁵. Yip ve ark. kararlı-AP, kararsız-AP ve sağlıklı kontrol bireylerinde yaptıkları çalışmada hs-CRP ve lökosit sayıları ile vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) seviyelerini araştırmışlar ve kararlı-AP ve kararsız-AP hastalarında kontrol grubuna göre bahsedilen enflamatuvar belirteçleri anlamlı yüksek bulmuşlardır. Sadece hs-CRP'nin kararsız angina pektorisli hastalarda bağımsız bir ilişkisinin olduğundan söz edilmektedir. Hastaların klinik durumları ile hs-CRP seviyelerinin güçlü ilişki içinde olduğu vurgulanmıştır¹⁶. Bizim çalışmamızda da hs-CRP'nin düzeyleri kararsız-AP'li hastalarda, kararlı-AP'li hastalara göre anlamlı daha yüksek olarak saptanmıştır.

Fibrinojen, IL-6 aracılığı ile karaciğerde sentezlenip salınan, haptoglobin ve hemopeksin gibi akut faz proteindir. Yüksek fibrinojen düzeylerinin aterosklerotik plak oluşumunun ve ilerleyişinin bir göstergesi olduğu, aynı zamanda gelişebilecek kardiyovasküler olayların iyi bir göstergesi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir^{17, 18}. Levenson ve arkadaşları fibrinojen düzeyleri ile aterosklerozis gelişimi arasında sıkı bir ilişki bulunduğunu göstermişlerdir¹⁹. Toss ve arkadaşları ise fibrinojen ve CRP düzeylerindeki artışın koroner arter hastalarında istenmeyen kötü sonuçlar ile ilişkisini göstermişlerdir.²⁰ Saxena ve arkadaşları fibrinojen düzeyleri 350 mg/dL'den yüksek olan hastalarda kardiyovasküler risk

Tablo 2: Kararsız ve kararlı-AP'li hastalarda enflamatuvar belirteç seviyeleri

Parametreler	Kararsız-AP n=43	Kararlı-AP n=29	p
Fibrinojen(mg/dL)	451.2±119.8	383.7±109.6	P<0.05
hs-CRP(mg/L)	16.68±10.8	6.61±4.4	P<0.05
İL-6 (pg/mL)	21.2±13.3	7.5±2.8	P<0.05

Şekil 1: Fibrinojen ve interlekin-6 korelasyonu



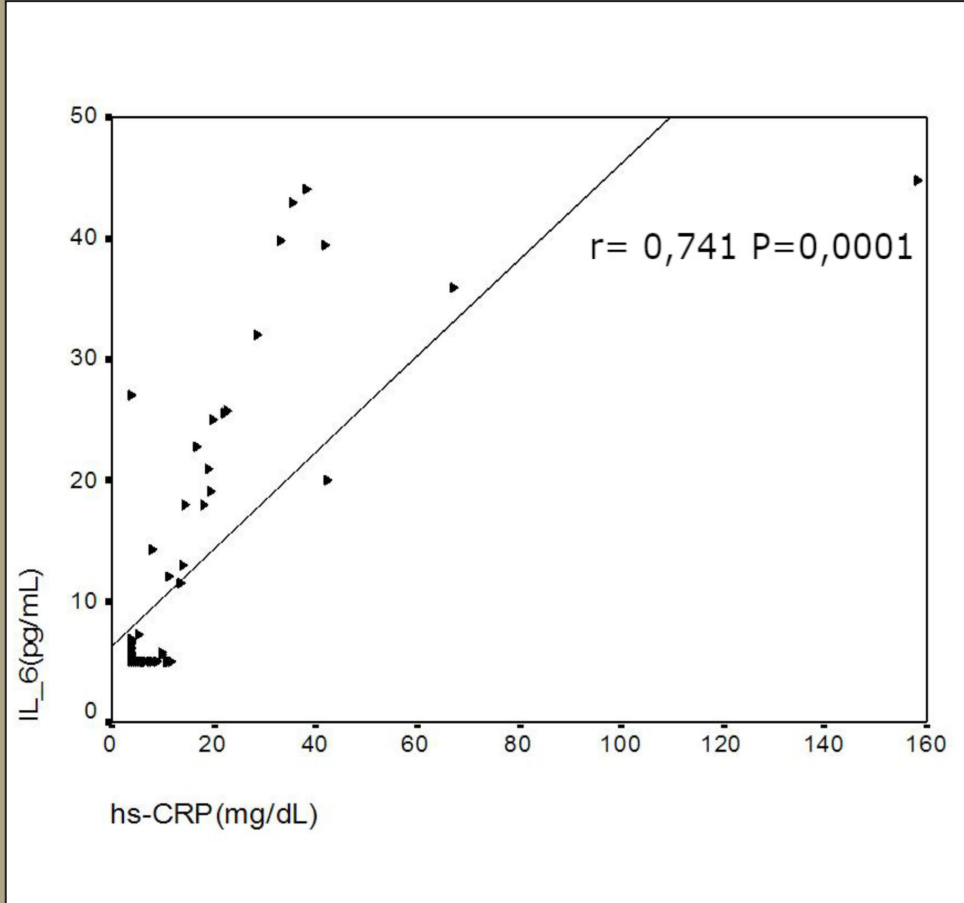
oranında artış bulmuşlardır²¹. Bir başka çalışmada Tip 2 diabetes mellitus hastalarında yüksek plazma hs-CRP ve fibrinojen seviyelerinin, fatal ve fatal olmayan olaylar için (iskemik inme, kararlı- veya kararsız-AP, akut miyokard iskemisi, kardiyovasküler ölüm gibi) gösterge olabileceğini vurgulamaktadır²². Bizim çalışmamızda da kararsız-AP'li hastalarda fibrinojen düzeylerini anlamlı yüksek saptadık.

İL-6 hepatositleri uyararak karaciğerden akut faz proteinlerinin salınmasını artırır. Biasucci ve ark. kararsız-AP'li hastalarda İL-6 düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Aynı zamanda İL-6 düzeyleri ile prognoz arasında da kuvvetli bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir²³. Kararsız-AP'li hastalarda sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının seviyelerinin yüksek olduğu,

özellikle C-reaktif protein ve İL-6'nın koroner olayların tahmininde güçlü bir gösterge olabileceği vurgulanmıştır²⁴. Sağlıklı erkeklerde yapılan prospektif bir çalışmada İL-6 ve CRP arasında güçlü bir korelasyonun olduğundan ve yüksek IL-6 seviyelerinin gelecekte miyokard enfarktüsü geçirme riskini artırdığından bahsedilmiştir²⁵. Bizim çalışmamızda da İL-6 ile fibrinojen ve İL-6 ile hs-CRP seviyeleri arasında çok kuvvetli anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Kardiyovasküler olaylarda hs-CRP'nin bağımsız bir risk göstergesi olabileceği, IL-6 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa)'nın kardiyovasküler olayların tahmininde potansiyel bir gösterge olabileceği vurgulanmıştır²⁶.

Literatürdeki veriler ile çalışmamız sonuçları birlikte değerlendirildiğinde aterosklerotik

Şekil 2: Hs-CRP ve interlökin-6 korelasyonu



kalp hastalıklarından olan kararlı- ve karar-sız-AP gelişmesinde enflamatuvar belirteçlerin önemli yer tuttuğu ve özellikle kararsız-AP gelişimi yönünde etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

REFERENCES

1. Nakashima Y, EW Raines, AS Plump, JL Breslow, R Ross, Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(5):842-51.
2. Nagel T, N Resnick, WJ Atkinson, CF Dewey, Jr., MA Gimbrone, Jr., Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1994;94(2):885-91.
3. Moreno PR, E Falk, IF Palacios, JB Newell, V Fuster, JT Fallon, Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994;90(2):775-8.
4. Fabijanic D, M Banic, D Kardum, [C-reactive protein in cardiovascular risk evaluation]. *Lijec Vjesn* 2006;128(5-6):167-74.
5. Adukauskienė D, A Ciginskienė, A Adukauskaitė, D Pentiokinienė, R Slapikas, I Ceponienė, Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology. *Medicina (Kaunas)* 2016;52(1):1-10.
6. Ridker PM, From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res* 2016;118(1):145-56.
7. Rudolf J, KB Lewandowski, Cholesterol, lipoproteins, high-sensitivity c-reactive protein, and other risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Med* 2014;34(1):113-27, vii.
8. Kashiwagi M, A Tanaka, H Kitabata, H Tsujioka, H Matsumoto, Y Arita, et al., Relationship between coronary arterial remodeling, fibrous cap thickness and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2009;73(7):1291-5.
9. McGreal EP, M Chakraborty, VT Winter, SA Jones, JJ Coalson, S Kotecha, Dynamic expression of IL-6 trans-signaling molecules in the lungs of preterm baboons undergoing mechanical ventilation. *Neonatology* 2011;100(2):130-8.

10. Ikeda U, T Ito, K Shimada, Interleukin-6 and acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* 2001;24(11):701-4.
11. De Gennaro L, ND Brunetti, D Montrone, F De Rosa, A Cuculo, M Di Biase, Subacute inflammatory activation in subjects with acute coronary syndrome and left ventricular dysfunction. *Inflammation* 2012;35(1):363-70.
12. Plutzky J, Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001;88(8A):10K-15K.
13. Lind L, Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003;169(2):203-14.
14. van der Wal AC, AE Becker, CM van der Loos, PK Das, Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89(1):36-44.
15. Liuzzo G, LM Biasucci, JR Gallimore, RL Grillo, AG Rebuffi, MB Pepys, et al., The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331(7):417-24.
16. Yip HK, CJ Wu, CL Hang, HW Chang, CH Yang, YK Hsieh, et al., Levels and values of inflammatory markers in patients with angina pectoris. *Int Heart J* 2005;46(4):571-81.
17. Kunutsor SK, S Kurl, F Zaccardi, JA Laukkanen, Baseline and long-term fibrinogen levels and risk of sudden cardiac death: A new prospective study and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016;245(171-80).
18. Poredos P, MK Jezovnik, Markers of preclinical atherosclerosis and their clinical relevance. *Vasa* 2015;44(4):247-56.
19. Levenson J, P Giral, M Razavian, J Garipey, A Simon, Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(9):1263-8.
20. Toss H, B Lindahl, A Siegbahn, L Wallentin, Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation* 1997;96(12):4204-10.
21. Saxena KK, B Gupta, R Gopal, SS Srivastava, RC Singh, VK Kulshrestha, et al., Plasma fibrinogen and serum enzymes: relative significance as prognostic indicator in acute myocardial infarction. *J Assoc Physicians India* 1986;34(9):641-2.
22. Coppola G, E Corrado, I Muratori, R Tantiello, G Vitale, L Lo Coco, et al., Increased levels of C-reactive protein and fibrinogen influence the risk of vascular events in patients with NIDDM. *Int J Cardiol* 2006;106(1):16-20.
23. Biasucci LM, A Vitelli, G Liuzzo, S Altamura, G Caligiuri, C Monaco, et al., Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94(5):874-7.
24. Koukkunen H, K Penttila, A Kemppainen, M Halinen, I Penttila, T Rantanen, et al., C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Ann Med* 2001;33(1):37-47.
25. Ridker PM, N Rifai, MJ Stampfer, CH Hennekens, Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101(15):1767-72.
26. Ogiwara F, M Takahashi, U Ikeda, [Inflammatory markers and cytokines in cardiovascular disease]. *Rinsho Byori* 2004;52(8):686-92.