

# Unstable Angina Pectoriste C-Reaktif Protein, İnterleukin-6 ve Aktive T Lenfosit Düzeyleri ve İskemi ile İlişkisi

Doç. Dr. Önder KIRIMLI, Prof. Dr. Sema GÜNERİ, Doç. Dr. Bülent ÜNDAR\*,  
Y. Doç. Dr. Özer BADAĞ, Y. Doç. Dr. Özgür ASLAN, Uz. Dr. Bahri AKDENİZ, Dr. Murat ÖZDAMAR,  
Dr. Ümit TEKİN, Dr. Ayten YAZLAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve İç Hastalıkları\* Anabilim Dalları, İzmir

## ÖZET

Unstable angina pectorisli (UAP) hastalarda C-reaktif protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) ve aktive T lenfosit (ATL) düzeyleri, bunların kendi aralarındaki korelasyonu ve iskemi şiddeti ile ilişkisinin incelendiği bu çalışmada Braunwald Klas IIIB UAP'li 14 hastada (13 Erkek, 1 Kadın, Yaş ortalaması  $62 \pm 8$  yıl) CRP, IL-6 ve ATL düzeyleri erken dönem (ağrıdan itibaren 24 saat içinde), orta dönem (iskeminin kontrol altına alınmasından sonraki 3-5. günler arasında) ve geç dönemde (revaskülarizasyondan sonraki 14-21. günler arasında) karşılaştırıldı. CRP düzeyi erken dönemde  $3.53 \pm 2.83$  mg/dl iken orta dönemde  $2.67 \pm 3.28$  mg/dl'ye, geç dönemde ise  $1.22 \pm 1.08$  mg/dl'ye indi. Erken dönem ile orta dönem, erken dönem ile geç dönem ve orta dönem ile geç dönem arasındaki azalmalar anlamlı idi ( $p < 0.04$ ,  $p < 0.001$  ve  $p = 0.02$ , sırasıyla). IL-6 düzeyleri erken ve orta dönemde yüksek bulunmakla birlikte oldukça benzer idi (sırasıyla  $17.43 \pm 11.73$ ,  $17.40 \pm 15.59$  pg/ml) ve geç dönemde  $12.05 \pm 7.13$  pg/ml'ye indi ve sadece erken dönem ile geç dönem arasındaki azalma anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). ATL (CD3/HLA DR+) düzeyleri erken, orta ve geç dönemde sırasıyla  $\%8.47 \pm 5.42$ ,  $9.22 \pm 5.48$  ve  $10.18 \pm 4.69$  idi ve erken, orta ve geç dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Orta dönem CRP düzeyleri ile orta dönem IL-6 düzeyleri arasında iyi bir korelasyon mevcuttu ( $r = 0.73$ ,  $p < 0.001$ ). Sekiz hastada (Grup I) iskemi bulguları medikal tedavi ile kontrol altına alınırken 6 hastada (Grup II) medikal tedavi yetersiz kaldığı için erken girişim uygulandı. Grup I ve II'nin CRP düzeyleri erken dönemde  $2.45 \pm 1.73$ 'e karşılık  $4.98 \pm 3.49$  mg/dl ( $p < 0.05$ ), orta dönemde  $0.90 \pm 0.65$ 'e karşılık  $5.05 \pm 3.94$  mg/dl ( $p < 0.006$ ) ve geç dönemde  $0.78 \pm 0.46$ 'ya karşılık  $1.80 \pm 1.43$  mg/dl ( $p < 0.04$ ) bulundu. Grup I ve II'nin IL-6 düzeyleri arasında erken ve orta dönemlerde anlamlı fark saptanırken (sırasıyla  $12.31 \pm 7.72$ 'ye karşılık  $24.26 \pm 13.29$  pg/ml,  $p < 0.03$ ;  $10.76 \pm 5.84$ 'e karşılık  $26.25 \pm 20.50$  pg/ml,  $p = 0.03$ ) geç dönem düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Grup I ve II arasında erken, orta ve geç dönemde ATL değerleri yönünden anlamlı fark saptanmadı. Sonuç olarak UAP'li hastalarda, CRP, IL-6 ve ATL düzeylerinin yüksek olduğu, CRP ve IL-6 düzeylerindeki yükselmenin iskeminin şiddeti ile ilişkili olduğu tespit edildi.

**Anahtar kelimeler:** Unstabil angina pectoris, C-reaktif protein, interleukin-6, T lenfosit

Stabil angina pectoristen farklı olarak unstabil angina pectoriste (UAP) plak rüptürü veya erozyonu sonucu trombüs oluşumu nedeniyle istirahat koroner akımının önemli ölçüde azalmıştır (1,2). UAP'li hastaların aterosklerotik plaklarında çok miktarda monosit, makrofaj ve T lenfosit bulunması ve bunların aktive olduğunun gösterilmesi endotel hasarlanmasında inflamasyonun önemli rolü olduğunu desteklemektedir (3-8). Proinflamatuvar ve prokoagülan özellikler taşıyan bir sitokin olan interleukin-6 (IL-6) düzeylerinin UAP'li hastalarda yüksek olduğu ve yükseklik derecesinin prognozla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (9). İskemik dokudan eksprese edilen sitokinler akut faz cevabının oluşumunda etkilidir. IL-6 karaciğerden C-reaktif protein (CRP) ekspresyonuna neden olur (10). Çeşitli çalışmalarda, UAP'li hastalarda CRP düzeylerinin stabil angina pectorisli hastalara ve sağlıklı normal bireylere oranla oldukça yüksek olduğu gösterilmiş ve CRP düzeyi yükseklik derecesinin prognostik değeri olduğu ileri sürülmüştür (11-14).

UAP'li hastalarda yükseldiği gösterilmiş olan CRP, IL-6 ve aktive T lenfosit (ATL) düzeyleri arasındaki ilişki ve aynı çalışmada bu üç parametre ile iskemi şiddetinin ilişkisi yeterince değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada, UAP'li hastalarda farklı zamanlarda saptanan CRP, IL-6 ve ATL düzeyleri, bunların kendi aralarındaki korelasyonu ve iskemi şiddeti ile ilişkileri incelendi.

## MATERYEL ve METOD

**Hasta grubu:** Çalışmaya Şubat 1999 ile Nisan 2000 tarihleri arasında koroner yoğun bakım ünitesine yatan 127 UAP'li hastadan Braunwald sınıflamasına göre (15) Klas II-IB olan 48 hasta içinden çalışma kriterlerine uyan 14 has-

Alındığı tarih: 21 Aralık 2000, revizyon 15 Mayıs 2001  
Yazışma adresi: Dr. Önder Kırımlı, 211 sok. No: 32 D: 12, 35280 Küçükyalı - İzmir  
Tlf: (0232) 259 5959 / 3756 Faks: (0232) 259 9723  
Bu çalışma 11-14 Ekim 2000 tarihleri arasında Antalya'da yapılan 16. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

ta (13 erkek, yaş aralığı 43-74 yıl, ortalama yaş  $62 \pm 8$  yıl) alındı. Son 24 saat içinde, istirahat halinde, iskemi ile ilişkili göğüs ağrısı ile birlikte dinamik ST segment ve/veya T dalga değişiklikleri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Trombolitik tedavi adayları, başvurduğunda veya 24 saat içinde serum kreatin kinaz MB (CK-MB) düzeyinde yükselme olanlar, son 1 ay içinde myokard infarktüsü geçirenler, dilate kardiyomyopati veya valvuler kalp hastalığı olanlar, EKG'de sol dal bloğu olanlar ve kronik inflamatuvar hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalar aspirin, intravenöz nitrat, intravenöz heparin veya subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin alırken 11 hasta beta bloker, 2 hasta tirofiban, 1 hasta diltiazem alıyordu. İnvasiv girişim sonucu stent implantasyonu yapılanlara ticlopidine ilave edildi.

Yedi hastada (50%) hipertansiyon, 3 hastada (21%) diyabetes mellitus, 5 hastada (36%) hiperkolesterolemi, 6 hastada (42%) sigara kullanımı, 3 hastada (21%) ailede koroner arter hastalığı öyküsü mevcuttu. Onbir hastanın (79%) EKG'sinde ST segment çökmesi 3 hastanın (21%) EKG'sinde ise T dalga negatifliği mevcuttu.

**Çalışma protokolü:** Erken dönem kan örnekleri hastanın koroner yoğun bakım ünitesine kabulünden hemen sonra ve son iskemik karakterli ağrıdan sonraki ilk 24 saat içinde alındı. Son iskemik ağrı ile ilk kan örneği alınma süresi ortalama  $13 \pm 4$  saat idi. Serum CRP ve IL-6 düzeyleri, ATL yüzdesi ile myokard hasarını tespit etmek için hasta kabulünde ve 6, 12, 18 ve 24 saat sonra CK-MB düzeyleri değerlendirildi. Orta dönem kan örnekleri iskeminin kontrol altına alınmasından sonraki 3 ile 5.ci günler arasında alındı. Sekiz hastada (Grup I) myokardiyal iskemi medikal

tedavi ile kontrol altına alınmasına karşın 6 hastada (Grup II) medikal tedavi yetersiz kaldığından (tekrarlayan göğüs ağrısı ve dinamik ST segment ve/veya T dalga değişiklikleri) bu hastalara erken revaskularizasyon uygulandı ve orta dönem kan örnekleri revaskularizasyondan sonraki 3 ile 5.ci günler arasında alındı. Geç dönem kan örnekleri ise revaskularizasyondan sonra 14 ile 21.ci günler arasında alındı. Yatışının 1 ile 7.ci günleri arasında tüm hastalara koroner anjiyografi Judkins tekniği ile yapıldı.

#### Laboratuvar yöntemleri:

CRP: CRP "particle enhanced immunonephelometry (BN sistemi ile)" yöntemiyle kantitatif olarak ölçüldü ve  $<0.3$  mg/dl düzeyi normal olarak kabul edildi.

IL-6: IL-6, h-İnterleukin-6 ELISA kiti kullanılarak (Boehringer Mannheim) kantitatif olarak ölçüldü.

ATL: Venöz kan örneklerinden Becton Dickinson FACS Calibur flow cytometer cihazı ile total lenfosit ve ATL (CD3+/HLA-DR+) yüzdeleri elde edildi.

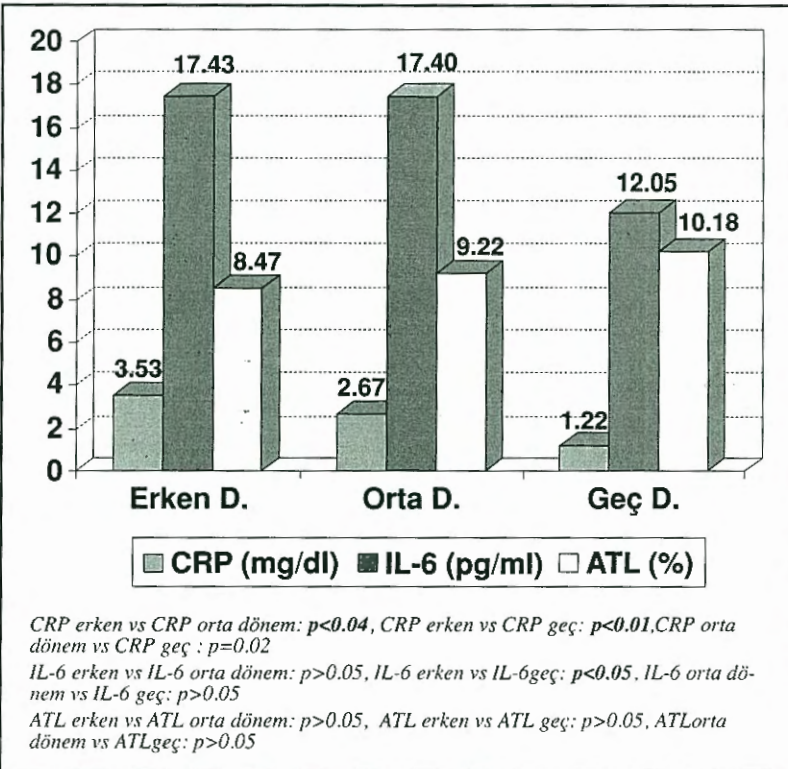
**İstatistiksel analizler:** Bulgular, ortalama±standart sapma şeklinde sunuldu. Gruplardaki değişkenler arasındaki farklılıklar student's t testi ile araştırıldı. Parametreler arasındaki ilişki lineer regresyon analizi ile değerlendirildi.  $P<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### BULGULAR

CRP: Erken dönem CRP düzeyi tüm hastalarda yüksek olup (0.3- 10.5mg/dl) ortalama CRP düzeyinde en belirgin yükseklik bu dönemde saptandı (Şekil 1). Orta dönemde tüm hastaların CRP düzeyleri normalden yüksek olmakla birlikte (0.3-12.1 mg/dl) ortalama değerdeki azalma erken döneme oranla anlamlı bulundu. Geç dönemde 2 hastanın CRP düzeyi normale inerken (0.2 mg/dl), hastaların CRP düzeyleri 0.2- 3.8 mg/dl arasında bulundu. Bu dönemdeki azalma da erken ve orta döneme göre anlamlı bulundu.

IL-6: IL-6 düzeyleri erken ve orta dönemde birbirine oldukça yakın düzeylerde olmakla birlikte geç dönemde azaldı, ancak sadece erken ile geç dönem arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 1).

ATL: ATL yüzdesi erken dönemde 1.7 ile 24, orta dönemde 2 ile 19, geç dönemde ise 3.6 ile 19 arasında



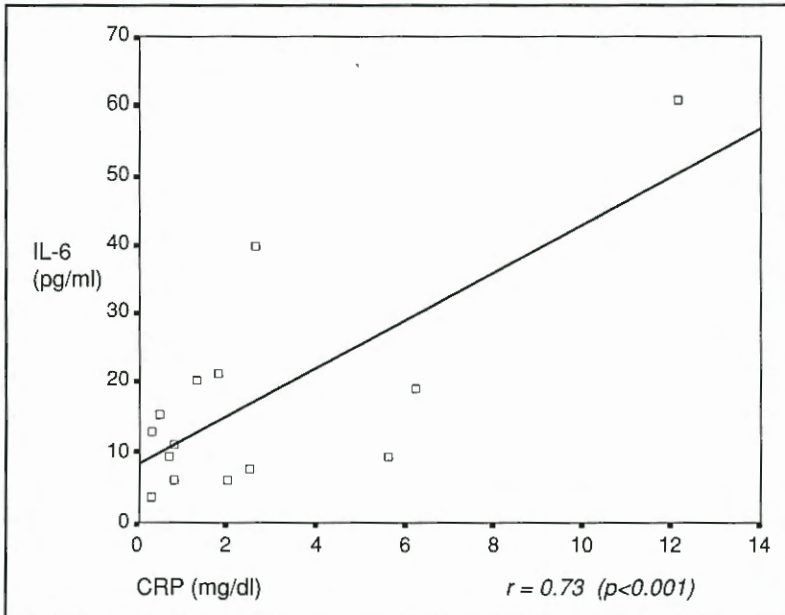
Şekil 1. Hastaların ortalama CRP, IL-6 serum düzeyleri ve ortalama ATL yüzdeleri

idi ve erken, orta ve geç dönemler arasında fark saptanmadı (Şekil 1).

Orta dönem CRP düzeyleri ile IL-6 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilirken ( $r=0.73$ ,  $p<0.001$ ) (Şekil 2) ATL yüzdesi ile CRP ve IL-6 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Koroner anjiyografide 9 hastada tek damar hastalığı (6 LAD, 1 Cx, 2 RCA lezyonu), 3 hastada iki damar hastalığı (2 LAD+RCA, 1 LAD+Cx), 2 hastada ise üç damar hastalığı saptandı. Sekiz hastada (Grup I) iske mi medikal tedavi ile kontrol altına alınırken 6 hastaya (Grup II) medikal tedavi yetersiz kaldığı için erken girişim (5 PTCA+ stent, 1 CABG) uygulandı. Erken revaskularizasyon uygulanan grubun (Grup II) CRP düzeyleri Grup I'e oranla erken, orta ve geç dönemlerde anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 1). İskemisi kontrol altına alınanlarda (Grup I) orta dönem CRP düzeyleri azalırken ( $2.45 \pm 1.73$  den  $0.90 \pm 0.65$  mg/dl'ye) Grup II'nin CRP düzeyleri yükselmeye ( $4.98 \pm 3.49$  dan  $5.05 \pm 3.94$  mg/dl'ye) devam etti.

Grup II'nin Grup I'e oranla IL-6 düzeyleri sadece erken ve orta dönemlerde anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 1). IL-6 düzeyinde de, CRP'de olduğu gibi, orta dönemde erken döneme göre Grup I'de azalma saptanırken ( $12.31 \pm 7.22$  den  $10.76 \pm 5.84$  pg/ml'ye) Grup II'de artma izlendi ( $24.26 \pm 13.29$  dan  $26.25 \pm 20.51$  pg/ml'ye).



Şekil 2. Orta dönem CRP ve IL-6 düzeylerinin ilişkisi

Yüzde ATL değerlerinde Grup I ve Grup II arasında anlamlı fark saptanmadı.

Grup I'deki 8 hastanın 5'ine orta dönem kan örneği alındıktan sonra PTCA+ stent uygulanırken (koroner arterde  $> \%70$  darlık oluşturan lezyonlara) 3 hastaya CABG uygulandı. Hastane döneminde hiçbir hastada myokard infarktüsü veya ölüm görülmedi.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda; 1) UAP'li hastalarda CRP, IL-6 düzeyleri ile ATL yüzdesinde artış olduğu, dolayısıyla UAP'te inflamasyonun rolü olduğu, 2) CRP ve IL-6 düzeylerindeki yükselmenin en çok iske minin ilk 24 saati içinde olduğu, 3) Medikal tedavi ile iske mi kontrol altına alınanlarda CRP ve IL-6 düzeylerinin inişe geçtiği, 4) Buna karşılık ATL yüzdesinin, iske minin akut fazında (ilk 24 saatte) normalden yüksek olmakla birlikte, iske minin giderilmesine rağmen giderek arttığı, 5) İske minin medikal tedavi ile kontrol altına alınmaması nedeniyle erken revaskularizasyon yapılanlarda CRP ve IL-6 düzeylerinin, iske mi medikal tedavi ile kontrol altına alınanlara oranla erken ve orta dönemde yüksek olması nedeniyle iske mi şiddeti ile CRP ve IL-6 düzeylerinin ilişkili olduğu, 6) ATL yüzdesi ile böyle bir bağlantı olmadığı, 7) CRP ve IL-6 düzeylerinin daha iyi korele olduğu saptandı.

İskemik kalp hastalığında sitokinlerin kaynağı belli değildir. Direkt olarak aterom plağında kaynaklanabileceği gibi belki de kronik enfeksiyon gibi nonvasküler kaynaklardan ortaya çıkarak ateroskleroz ve onun manifestasyonlarını hızlandırır (16). Proinflamatuvar ve prokoagülan özellikler taşıyan bir sitokin olan IL-6'nın UAP'li hastaların büyük bir kısmında yükseldiği ve yükseklik derecesi ile kısa dönem koroner olaylar arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (9). Hasarlı dokudan eksprese edilen sitokinler akut faz cevabının oluşumunda etkilidir. CRP gibi distal markerler proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu sonucunda yükselirler. IL-6 kara-

Tablo 1. Erken girişim uygulanmayan (Grup I) ve uygulanan (Grup II) hastaların ortalama CRP, IL-6 serum düzeyleri ve ortalama ATL yüzdesi

|              | Grup I<br>n=8 | Grup II<br>n=6 | P      |
|--------------|---------------|----------------|--------|
| Erken Dönem  |               |                |        |
| CRP (mg/dl)  | 2.45 ± 1.73   | 4.98 ± 3.49    | P<0.05 |
| IL-6 (pg/ml) | 12.31 ± 7.72  | 24.26 ± 13.29  | P<0.03 |
| ATL (%)      | 9.48 ± 6.98   | 7.13 ± 2.05    | AD     |
| Orta Dönem   |               |                |        |
| CRP (mg/dl)  | 0.90 ± 0.65   | 5.05 ± 3.94    | P<0.01 |
| IL-6 (pg/ml) | 10.76 ± 5.84  | 26.25 ± 20.50  | p=0.03 |
| ATL (%)      | 10.46 ± 6.27  | 7.56 ± 4.15    | AD     |
| Geç dönem    |               |                |        |
| CRP (mg/dl)  | 0.78 ± 0.46   | 1.80 ± 1.43    | P<0.04 |
| IL-6 (pg/ml) | 10.30 ± 6.44  | 14.40 ± 7.91   | AD     |
| ATL (%)      | 11.95 ± 5.18  | 7.83 ± 2.82    | AD     |

AD: Anlamlı değil

ciğerden CRP ve serum amiloid-A gibi akut faz proteinlerinin salıverilmesine yol açar (10). UAP'li hastalarda yükseldiği ve prognostik önemi gösterilmiş olan CRP'nin fizyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. Lagrand ve ark(17) CRP'nin kompleman sistemini aktive ederek aterosklerotik damarlar ve iskemik myokard ile direkt olarak ilişkide olduğu ve böylece inflamasyon ve tromboza yol açtığını ileri sürmüşlerdir. Myokard nekrozu olmadan CRP düzeyinde yükseklik aterosklerozun yaygınlığı ve şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (18). Diğer taraftan UAP'li hastalarda aktive lenfositler mevcut olduğu ve aktive lenfositler ile direkt temas sonucu monositler tarafından doku faktörü ("tissue factor") eksprese edilerek prokoagulan aktivitenin stimüle edildiği saptanmıştır (19). Yine Serner ve ark(8) UAP'li hastalarda CD4+ ve CD8+ dolaşan lenfositlerin yüksek olmasına karşın stabil anginalılarda yüksek olmadığını dolayısıyla T lenfositlerin instabil anginanın erken fazında arttığını göstermişlerdir. UAP'te ATL varlığı antijenik stimulusu yansıtmakla birlikte bu antijenlerin kaynağı henüz bilinmemektedir.

Diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında, bulgularımızın uyumlu olduğu gözlemlendi. Biasucci ve ark(9) UAP'li hastalarda CRP ve IL-6 düzeylerinin stabil anginalı hastalardan yüksek olduğunu ve CRP ile IL-6 düzeylerinin iyi bir korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Berk ve ark(11) UAP'li hastaların %90'ında CRP düzeyinin yükseldiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda akut dönemde tüm hastalarda CRP dü-

zeyinin yüksek olması çalışmaya ciddi iskemisi olan hastaların alınmasına bağlı olduğu düşünüldü. Caligiuri ve ark(13) çalışmalarında UAP'li hastalarda CRP ile ATL arasındaki ilişkiyi göstermişler, bizim bulgularımızla uyumlu olarak akut fazda yüksek olan CRP düzeyinin iskemi kontrol altına alınınca düştüğünü, buna karşılık ATL (CD3/HLA DR+) yüzdesinin, iskemi düzelmesine karşın giderek yükseldiğini saptamışlardır. Serner ve ark(8) UAP'li hastalarda ATL yüzdesinin sağlıklı kontrol grubundan ve stabil angina pectorisli hastalardan yüksek olduğunu göstermeleri yanında, UAP'lilerde yedinci günde ATL yüzdesinin birinci gündekinden yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu durum, muhtemelen, hasta baş vurduğunda immunolojik mekanizmaların aktivasyonunun maksimum düzeyde olmamasına bağlanmıştır. İskeminin kontrol altına alınması ile CRP ve IL-6 düzeylerinin azalması arasındaki ilişki koroner arterdeki inflamasyonun kontrol altına alınması sonucu CRP ve IL-6 gibi inflamasyon markerlerinin inişe geçmesi ve inflasyonun azalmasına bağlı muhtemelen trombus oluşumunun engellenmesi olarak yorumlanabilir.

Daha önce serum CRP, IL-6 düzeyleri ve ATL yüzdesi ile iskemi ilişkisi ve aralarındaki korelasyon aynı çalışmada değerlendirilmediği için bizim çalışmamız bu yönden ilktir. Ancak olgu sayısının az olması çalışmanın en önemli sınırlılığı olarak düşünüldü. Bunun yanında troponin-T düzeylerinin bakılmaması, myokard hasar belirleyicisi olarak sadece CK-MB

bakılması diğer bir sınırlılık idi. Morrow ve ark<sup>(20)</sup> troponin-T pozitifliğinin CRP düzeyini yükselttiğini ve troponin-T ve CRP yüksekliğinin ilave prognostik değer taşıdığını bildirmişlerdir. Bunun dışında, UAP'li hastalarda anjiyoplasti sonrası CRP ve IL-6 düzeylerinin yükseldiği bildirildiğinden <sup>(21-22)</sup>, erken invaziv yapılan grubun orta dönem sonuçlarının etkilenmesi çalışmanın diğer bir sınırlılığı idi. Ancak erken invaziv girişim yapılan grubun erken dönem CRP ve IL-6 düzeylerinin diğer gruba oranla anlamlı yüksek bulunması çalışmamızın en önemli sonucu olan CRP ve IL-6 düzeyleri ile iskemi şiddeti ilişkisini değiştirmemektedir.

Sonuç olarak, UAP'li hastalarda CRP, IL-6 serum düzeyleri ve ATL yüzdesinin yüksek olduğu, iskemi kontrol altına alınsın veya alınmasın ATL düzeyindeki yükselmenin devam ettiği, oysa iskemi medikal tedavi ile kontrol altına alındığında CRP ve IL-6 düzeylerinin inişe geçtiği, iskeminin kontrol altına alınmadığı durumlarda ise CRP ve IL-6 düzeylerinin yükselmeye devam ettiği, dolayısı ile CRP ve IL-6 düzeylerinin iskemi şiddeti ile ilişkili olduğu saptandı.

## KAYNAKLAR

1. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. N Eng J Med 1992; 326: 242-50
2. Ross R: Atherosclerosis - an inflammatory disease. N Eng J Med 1999; 340: 115-26
3. Mazzone A, De Servi S, Ricevuti G, et al: Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. Circulation 1993; 22: 358-63
4. van der Wal AC, Becker AE, van der Los CH, Das PK: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. Circulation 1994; 89: 36-4
5. 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: 775-8
6. Shah PK, Falk E, Badimon JJ, et al: Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques: potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. Circulation 1995; 92: 1565-9

7. Biasucci LM, D'Onofrio G, Liuzzo G, et al: Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not related to ischemia. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 611-6
8. Neri Serneri GG, Prisco D, Martini F, et al: Acute T-cell activation is detectable in unstable angina. Circulation 1997; 95: 1806-12
9. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al: Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. Circulation 1996; 94: 874-7
10. Libby P, Ridker PM: Novel inflammatory markers of coronary risk. Circulation 1999; 100: 1148-50
11. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW: Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. Am J Cardiol 1990; 65: 168-72
12. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al: The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. N Eng J Med 1994; 331: 417-24
13. Caligiuri G, Summaria F, Liuzzo G, et al: Time course of T-lymphocytes activation of C-reactive protein in unstable angina: relation to prognosis Circulation 1997; 1-571
14. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, et al: Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. Circulation 1999; 100: 1958-63
15. Braunwald E: Unstable angina: a classification. Circulation 1989; 80: 410-4
16. Libby P, Egan D, Skarlatos S: Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. Circulation 1997; 96: 4095-103
17. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al: C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. Circulation 1999; 100: 96-102
18. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Plasma concentrations of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. Circulation 1998; 97: 425-8
19. Neri Serneri GG, Abbate R, Gori AN, et al: Transient intermittent lymphocyte activation is responsible for the instability of angina. Circulation 1992; 86: 790-7
20. Morrow DA, Rifai N, Antman AN, et al: C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently or in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11 substudy. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1460-5
21. Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, et al: Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. Circulation 1998; 98: 2370-6
22. Hojo J, Ikeda U, Katsuki T, et al: Interleukin-6 expression in coronary circulation after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. Heart 2000; 84: 83-7