

Koroner Arter Hastalarında IL-6, IL-2R VE IGFBP-3 Düzeylerinin Araştırılması

The Investigation of IL-6, IL-2R and IGFBP-3 Levels in Coronary Artery Patients

Hatice YILDIRIM YAROĞLU¹, Necati MUŞLU¹, Nil ÜNAL¹, Lokman AYZAZ¹, Dilek YILMAZ², Gürbüz POLAT¹, Lülüfer TAMER GÜMÜŞ¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin

Özet

Amaç: Günümüzde önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olan koroner arter hastalığının patogeneğinde ateroskleroz önemli bir yere sahip olup, aterosklerozun başlamasında bugün kabul edilen ilk basamak endotel disfonksiyonudur. Aterosklerotik plak oluşumunun altında yatan mekanizmaların araştırılması, hastalık oluşum sürecinin, kolesterol ve lipidlerin arteriyel duvarlarda birikmesinden öte, belirgin bir enflamatuvar yanıtın yer aldığı kompleks mekanizmalar içerdiğini ortaya koymuştur ve aterosklerotik plaklarda çeşitli inflamasyon hücrelerine ve büyüme faktörlerine rastlanmıştır. Bu nedenlerle bu çalışmada IL-6, IL-2R ve IGFBP-3 düzeylerinin koroner arter hastalığı ile ilişkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçlandı.

Yöntem: Çalışma grubunu 70 koroner arter hastası (yaş ortalaması 57.3±13) ve 60 kontrol (yaş ortalaması 60.9±12) oluşturmaktadır. Açlık kan şekeri ve lipid profili enzimatik kolorimetrik yöntemle Cobas 501 otoanalizör cihazında; IL-6, IL-2R, IGFBP-3 düzeyleri elektrokemiluminesans yöntemi ile Immulite cihazı ile çalışıldı.

Bulgular: IGFBP-3, IL-6 düzeyleri ve koroner arter hastalığı arasında bir ilişki bulunamadı. IL-2R düzeyi koroner arter hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış olduğu bulundu (hasta; 653.6±322.4 U/ml ve kontrol; 559.15±297.3 U/ml, p=0.04).

Sonuç: IL-2R düzeylerinin koroner arter hastalığı tanı ve prognozunda bir belirteç olarak kullanılabilceği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: koroner arter hastalığı, IL-6, IL-2R, IGFBP-3

Abstract

Objective: Today, atherosclerosis has significance in pathogenesis of coronary artery diseases that are the main cause of mortality and morbidity. The first step in the onset of atherosclerosis is endothelial dysfunction. Investigations on the underlying mechanisms of atherosclerotic plaque formation revealed that disease development period has complex mechanisms with distinct anti-inflammatory response beyond cholesterol and lipid accumulation in arterial walls. Various inflammation cells and growth factors were found in atherosclerotic plaques. Thus, it was aimed in this study to investigate whether a relationship exists among the levels of IL-6, IL 2R, IGFBP-3 and coronary artery disease.

Method: Seventy patients with coronary artery disease (average age: 57.3±13 years) and sixty control (average age: 60.9±12 years) were included in our study. Fasting blood glucose and lipid profile were determined by enzymatic colorimetric method in Cobas 501 autoanalyzer. IL-6, IL-2R, IGFBP-3 levels were measured using electrochemiluminescence method with Immulite.

Results: No relationship was found among IGFBP-3, IL-6 levels and coronary artery disease. IL-2R levels were determined increasing in the coronary artery disease group in comparison to control group (653.6±322.4 U/ml vs. 559.15±297.3 U/ml, p=0.04).

Conclusion: It is considered that IL-2R levels can be used as a marker for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease.

Key Words: coronary artery disease, IL-6, IL-2R, IGFBP-3

Giriş ve Amaç

Günümüzde, koroner arter hastalıkları (KAH) giderek yaygınlaşmaktadır. Koroner arter hastalığının en önemli sebebi ise ateroskleroz olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı rapora göre, 2020 yılında ateroskleroz nedenli koroner arter hastalıklarının mortalitede birinci sırada olacağı tahmin edilmektedir (1).

Ateroskleroz, arterin intima tabakasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoproteinlerin birikmesine karşı gelişen karmaşık inflamatuvar proliferatif bir yanıtır (2). Bu yanıtta okside olmuş lipoproteinlerin damarın intima tabakasında birikmesi, immün hücrelerin bu alana toplanıp, sitokinler salgılayarak inflamatuvar sürecin ilerlemesini sağlaması önemlidir (3). Yapılan çalışmalarda, hem yeni başlayan aterosklerotik lezyonlarda hem de ilerlemiş plaklarda çeşitli inflamasyon hücrelerine ve büyüme faktörlerine rastlanmıştır (4). Özellikle akut koroner sendromların oluşumunun başlıca nedeninin enflamasyon ve ateroskleroz gelişimi olduğu gösterilmiştir (5).

İnterlökin-6 (IL-6) proinflamatuvar bir sitokindir ve değişik hücre tiplerinin büyümesinde ve farklılaşmasında düzenleyici rol oynar. Esas etkinliği immün sistem, hematopoez ve enflamasyon üzerinedir. T hücre büyümesini ve sitotoksik T hücreye farklılaşmasını uyarır. IL-6 aktive olmuş makrofaj ve fibroblastlar tarafından yapılmakla birlikte, endotel hücreleri ve diğer hücreler tarafından da yapılmaktadır (6).

İnterlökin-2 reseptör (IL-2R), lenfosit gibi immün hücrelerin yüzeyinde eksprese edilir ve bir sitokin olan IL-2'nin bağlanmasıyla sorumludur (7). IL-2R kompleksi yoluyla lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonunda anahtar rol oynar ve lenfosit alt grup değişiminde de etkili faktörlerden birisidir (8).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (Insulin-like growth factor-1) (IGF-1) insanın büyüme döneminde kardiyak yapıyı etkilemektedir. Sol ventrikül kitlesi ve duvar kalınlıkları başta olmak üzere yapısal ve fonksiyonel gelişim üzerinde etkisi vardır. IGF-1 kan dolaşımında insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3) olarak isimlendirilen taşıyıcı proteinlere bağlı olarak taşınır. IGFBP-3, DNA sentezinin inhibisyonunu hem doğrudan hem de dolaylı olarak hücre büyümesini uyarıcı insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF) salgılanmasını engelleyerek gerçekleştirir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda IGFBP-3 düzeyleri ile koroner arter hastalığı gelişimi arasında yakın ilişki olduğu saptanmıştır (9,10).

Akut koroner sendromlardan etkilenen hastaların, medikal ve girişimsel tedavi rejimlerinden daha fazla fayda görebilmeleri amacıyla yönelik olarak KAH tanısının çok daha doğru konulabilmesi ve prognozunu daha iyi belirlenebilmesi için yeni biyolojik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenlerle bu çalışmada IL-2R, IL-6 ve

IGFBP-3 düzeylerinin koroner arter hastalığı ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem

Çalışma grubunu, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine göğüs ağrısı ile başvuran ve koroner anjiyografi ile koroner arterlerinde %70 ve fazlası darlığı olan 70 koroner arter hastası ile özgeçmişinde herhangi bir hastalığı bulunmayan, koroner anjiyografi sonuçları normal bulunan 60 sağlıklı birey oluşturmaktadır. Biyokimya tüplerine alınan venöz kan örnekleri 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum çalışılmaya kadar -20 °C'de saklandı. Açlık kan şekeri (hegzokinaz) ve lipid profili enzimatik kolorimetrik (CHOD/PAP) yöntemler, Cobas 501 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) otoanalizör cihazında; IL-6, IL-2R, IGFBP-3 düzeyleri elektrokemiluminesans yöntemi ile Immulite 2000 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA) cihazında çalışıldı. Bu çalışma için Mersin Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Sciences version) paket programı kullanıldı. Çalışma grubunun lipid profilleri, açlık kan şekeri, IL-6, IL-2R, IGFBP-3 düzeylerinin normal dağılımını görmek için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Normal dağılımlar ortalama±standart sapma (Ort±SS) cinsinden belirtilmiş olup student t-testi, normal dağılmayanlar medyan (IQR:İnterkuartil Aralık) cinsinden verilmiş olup non-parametrik Mann Whitney-U testi uygulandı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hasta ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de verildi. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, trigliserid ve açlık kan şekeri değerleri açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05). Kolesterol düşürücü etkiye sahip statin grubu ilaç kullanımından dolayı, aslında KAH için önemli risk faktörleri olan total kolesterol (p=0.3) LDL-K (p=0.76) ve HDL-K (p=0.2) düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Koroner arter hastaları ile kontrol grubu arasında IL-6 ve IGFBP-3 düzeyleri açısından bir fark bulunmazken, IL-2R düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (p=0.04) (Tablo 2).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri.

	Hasta (n=70)	Kontrol (n=60)
Yaş (Ort±SS yıl)	57.3±13	60.9±12
Cinsiyet (E/K)	51/19	42/18
AKŞ mg/dl medyan (Q1-Q2)	98 (85-126)	91 (86-100)
TK mg/dl(Ort±SS)	179.2± 41.2	170.6±50.5
LDL-K mg/dl (Ort±SS)	108.9± 30.8	106.6±52.8
HDL-K mg/dl (Ort±SS)	30.3± 14.1	41.7±10.1
TG mg/dl medyan (Q1-Q2)	126 (94-189)	115 (89-186)

AKŞ:açlık kan şekeri, HDL-K: yüksek yoğunluklu kolesterol, LDL-K: düşük yoğunluklu kolesterol, TG: trigliserid, TK:total kolesterol. (Değerler ortalama ± standart sapma (Ort±SS)ve medyan (Q1-Q2) olarak verildi.)

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun IGFBP-3, IL-6 ve IL-2R düzeyleri

	Hasta (n=70)	Kontrol (n=60)	p
IGFBP-3 µg/ml	3.06±1.11	3.36±1.02	0.11
IL-2R U/ml	685±341	559±297	0.04*
IL-6 pg/ml	26.7±114	10.7±35	0.09

* p<0.05, p: gruplar arasındaki farkın anlamlılık derecesi

Tartışma ve Sonuç

Koroner Arter Hastalığı, kardiyovasküler hastalıkların tedavisindeki ilerlemelere rağmen, birçok ülkede kadın ve erkeklerde ölüm nedeni olarak başta gelmektedir. Günümüzde aterosklerozun okside LDL, hipertansiyon, sigara, metabolik ve çevresel hasarlara yanıt olarak gelişen kronik enflamatuvar bir hastalık olduğu kabul edilmekte ve koroner aterosklerozun doğuracağı klinik sonuçlar açısından lümen daralmasının derecesinden ziyade inflamasyonun şiddetinin daha önemli olduğu ileri sürülmektedir (3,5,11).

Uzun dönem Framingham Kalp Çalışması, kardiyovasküler hastalık gelişiminde kolesterolü, majör bir risk faktörü olarak ortaya koyarak, aterosklerozun patogenezi için kullanılabilir ilk biyomarkır olarak tanımlamıştır (12). Birçok klinik çalışmada, kardiyovasküler olaylar açısından risk altında olan kişilerde total ve LDL kolesterolün düzeylerinin arttığı ve bir farmakolojik tedavi uygulanarak bunların seviyelerinin azaltılmasının yararlı etkilere sahip olduğu gözlemlenmiştir (2,11). Ancak normal lipoprotein konsantrasyonlarına sahip oldukça fazla sayıdaki insanda da ateroskleroz geliştiği ve bu nedenle, bu hastalığın gelişiminde diğer başka faktörlerin de rol aldığı düşünülmektedir. Aterosklerotik plak oluşumunun altında yatan mekanizmaların

araştırılması, hastalık oluşum sürecinin, kolesterol ve lipidlerin arteriyel duvarlarda birikmesinden öte, belirgin bir enflamatuvar yanıtın yer aldığı kompleks mekanizmalar içerdiğini ortaya koymuştur (1,2,11).

IL-6; T ve B hücreler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri, mezenşiyal hücreler, kemik iliğindeki stroma hücreleri ve çeşitli tümör hücreleri gibi birçok hücre tarafından sentezlenir. Kültüre edilmiş insan düz kas hücrelerinin normalde çok az IL-6 yaptıkları, fakat ortamda endotoksin, tümör nekrotizan faktör ve IL-1 varlığında yapımın önemli miktarda arttığı gözlenmiştir (6,13). Aktive olmuş makrofajlar aralarında IL-1'de dahil olmak üzere düz kas hücreleri için kemotaktik özellik taşıyan bazı faktörler salgılamaktadır. IL-6'nın bu özelliği, düz kas hücrelerinin media tabakasından intima tabakasına göçü ve yağlı çizgilenmenin fibromuskuler lezyonlara dönüşümünde kritik bir aşama olduğu için özel bir öneme sahiptir (6,13). Biasucci ve ark. (14) IL-6 düzeyinin koroner arter hastalarında arttığını ve kısa dönem koroner olaylarda belirleyici bir faktör olduğunu saptamışlardır. Lindmark ve ark. (15) ise 3489 koroner arter hastası ile yaptıkları çalışmada IL-6 düzeyinin koroner arter hastalığının belirlenmesinde bağımsız bir belirteç olabileceğini ve yüksek IL-6 düzeylerinin koroner arter hastalarında mortalitenin artışı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda

IL-6 düzeyi, koroner arter hastalarında kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (hasta; 26.7 ± 114 pg/ml; kontrol; 10.7 ± 35 pg/ml $p=0.09$).

IGFBP-3 ise apoptozisi uyararak IGF-1'in mitojenik etkisini inhibe eden antiproliferatif bir etkiye sahiptir. Hem klinik hem de deneysel çalışmalar kardiyak fonksiyon bozukluklarının anormal IGFBP-3 düzeyleri ile ilgisi olduğunu göstermiştir. *In vitro* çalışmalarda, IGFBP-3'ün damar düz kas hücreleri, miyointimal proliferasyonunda ve intimal kalınlaşmada da önemli rolü olduğu gösterilmiştir (9, 10). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda IGFBP-3 düzeyleri ile koroner arter hastalığı gelişimi arasında yakın ilişki olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, yüksek IGFBP-3 düzeylerine sahip bireylerin KAH gelişim riskinin de yüksek olduğu görülmüştür (10). Şekuri ve ark. (9) ise yaptıkları çalışmada akut koroner sendrom hastaları ile IGFBP-3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamışlardır. Bulgularımız bu çalışma ile benzer olup IGFBP-3 ile KAH arasında bir ilişki saptanmamıştır.

KAH ve IL-2R ile çok fazla çalışma olmamakla birlikte, yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığında IL-2 ve IL-2R düzeylerinin arttığı öne sürülmektedir (16). Simon ve ark. (17) IL-2R düzeylerinin kararlı koroner arter hastalarında ciddi düzeyde yüksek olduğu fakat kararsız anginalı hastalarda yüksek olmadığını bulmuşlardır. Çalışmamızda daha önceki bulgulara benzer şekilde IL-2R düzeyi KAH grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Sonuç olarak, IL-6 ve IGFBP-3 düzeyleri koroner arter hastalığında anlamlı olmasa da IL-2R düzeylerinin KAH tanı ve prognozunda bir belirteç olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir. Bu parametrelerin koroner arter hastalığındaki rolünün tespiti için daha geniş gruplar ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Vaina S, Stefanadis C. Detection of the vulnerable coronary atheromatous plaque. Where are we now? *Int J Cardiovasc Intervent* 2005;7:75-87.
- Williams KJ, Tabas I. The response to retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:471-4.
- Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997;80:11-6.
- Davies MJ. Pathology of arterial thrombosis. *Br Med J Bull* 1994;50:789-802.
- Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999;138(52):19-20.
- Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J* 2000; 21(19):1574-83.
- Smith KA. The interleukin 2 receptor. *Annu Rev Cell Biol* 1989; 5:397-425.
- Batticane N, Morale MC, Gallo F, Farinella Z, Marchetti B. Luteinizing hormone-releasing hormone signaling at the lymphocyte involves stimulation of interleukin-2 receptor expression. *Endocrinology* 1991;129:277-86.
- Şekuri C, Arslan Ö, Ütük O, Bayturan Ö, Onur E, Tezcan UK, Tavlı T. Akut koroner sendromlarda insülin benzeri büyüme faktörü-I ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 düzeyleri ve prognozla ilişkisi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004;4: 209-12.
- Schuller-Luttman S, Monnig G, Enbergs A, Schulte H, Breithardt G, Assmann G, Kerber S, von Eckardstein A. Insulin-like growth factor binding protein-3 is associated with the presence and extent of coronary arteriosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:10-15.
- Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111:3481-8.
- Koenig W, Löwel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004;109:1349-53.
- Ağçal C, Kaftan HA, Tanrıverdi H, Küçükaya B, Yurtseven Z, Polat B, Kılıç M. Koroner arter hastalığında akut faz reaktanlarının ve sitokinlerin rolü. *T Klin Kardiyoloji* 2001;14(6):353-8.
- Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Ginnetti F, Dinarello CA, Maseri A. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999;99:2079-84.
- Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001;286(17):2107-13.
- Porsch-Oezcuemez 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.
- 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.