

# Kalp yetersizliğinde inflamatuvar göstergeler

## *Inflammatory markers in heart failure*

Namık Özmen, Bekir Sıtkı Cebeci, Ejder Kardeşoğlu

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kardiyoloji Servisi, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

Kalp yetersizliği, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin başlıca sebeplerinden biridir. İnflamatuvar markırların kalp yetersizliği patogenezinde rol oynayabilecekleri gösterilmiştir. Böylece kalp yetersizliğinde, inflamatuvar göstergeler ve antisitokin tedavi ilgi çekici bir konu haline gelmiştir. Bu konuyla ilgili olarak, literatürde yeni çalışmalar söz konusudur. Bu yazımızda, kalp yetersizliğinde inflamatuvar göstergeler ve prognostik önemlerini literatür bilgileri ışığında derlemeyi uygun bulduk. (*Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6: 51-4*)

**Anahtar kelimeler:** Kalp yetersizliği, inflamatuvar gösterge

### ABSTRACT

Heart failure is a leading cause of cardiovascular mortality and morbidity. It has been shown that inflammatory markers may play a role in the pathogenesis of heart failure. Therefore, inflammatory markers and anticytokine therapy in heart failure have become the attractive subjects in the literature. There are new studies regarding this issue in the literature. In this article, we reviewed inflammatory markers in heart failure and their prognostic significance based on the literature data. (*Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6: 51-4*)

**Key words:** Heart failure, inflammatory marker

### Giriş

Son 10 yılda kalp yetersizliği (KY) fizyopatolojisinde ve tedavi stratejilerinde önemli değişiklikler olmuştur. Geleneksel diüretik, vasodilatör ve inotropik ilaçlarla tedavi fonksiyonel durum ve semptomlarda düzelme meydana getirmekle birlikte uzun dönemde mortaliteyi azaltmamıştır (1,2). Buna karşılık, KY durumunda aktive olan güçlü nörohumoral etkinin angiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, aldosteron antagonistleri,  $\beta$  bloker tedavisi gibi ilaçlar, biventriküler pacemaker ve implante edilebilen otomatik kardioverter- defibrilatör gibi cihazlar KY olan hastalarda morbidite ve mortalitede önemli oranda azalmaya neden olmuştur (3,4).

Bununla birlikte, günümüz bilgi ve tecrübelerine rağmen KY'de morbidite ve mortalitenin hala daha yüksek olması, tam olarak açıklanamamış önemli patolojik mekanizmaların olabileceğini düşündürmektedir. Persistan immün sistem aktivasyonu ve inflamasyonun sorumlu olabileceği düşüncesiyle, dikkatler immün sistem ve inflamatuvar sitokinlere odaklanmıştır. Nitekim değişik hayvan modellerinde oluşturulan dilate kardiyomyopati-de, dolaşan inflamatuvar sitokin seviyelerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (5).

İnflamatuvar sitokinler, kardiyovasküler sistem fonksiyonlarını değişik mekanizmalarla etkileyebilirler. Tümör nekrotize edici faktör-alfa (TNF-alfa) ve interlökin 1B (İL-1B)'nin miyokard kontraktilesini deprese ettiği gösterilmiş olup, kardiyomyosit hipertro-

rofisi, interstisyel hipertrofi ve apoptozis gibi miyokarda yapısal değişiklikler yaptıkları ileri sürülmektedir (2,5,6).

### Kalp Yetersizliğinde İnflamatuvar Sitokinlerin Stimülasyonu

İdyopatik dilate kardiyomyopati subgruplarında, otoimmünite ve değişik mikroorganizmaların patojenik rolü olduğu gösterilmiş olup, bu tür mikroorganizmalar moleküler düzeyde değişiklikler yaparak, miyokardiyal hasar oluşturabilirler (7, 8). Bununla birlikte, inflamatuvar sitokin seviyeleri sadece idyopatik dilate kardiyomyopatide değil fakat aynı zamanda iskemik dilate kardiyomyopatide de yüksek bulunmuştur (7, 9). Klamidya pnömonia ve sitomegalovirus gibi bazı mikroorganizma enfeksiyonları aterosklerozun patogenezinde rol oynamaktadır. Üstelik KY olan hastalarda ödem epizotlarında, dolaşımdaki endotoksinlerin immün sistem aktivasyonunu tetiklediği düşünülmektedir (9). Kalp yetersizliğinde, mikrobiyal antijenlerin persistan stimülasyonu sitokin aktivasyonuna yol açmakta birlikte, sitokin stimülasyonu kalp yetersizliğinde kronik enfeksiyondan bağımsızdır.

Bunların dışında başka mekanizmalar da KY'de artmış inflamatuvar cevaptan sorumlu olabilir. Bunlar; hem mekanik yük hem de makaslama etkisi (shear stress) ile endotel ve düz kas hücrelerinden değişik sitokinlerin ekspresyonuna neden olabilirler. Ayrıca hipoksi ve iskeminin TNF-alfa ve interlökin (İL)-8 gibi inflamatuvar sitokin oluşması için potent stimülatör oldukları bi-

linmektedir. Son olarak, okside düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-kolesterol de endotel hücrelerinden ve monositlerden TNF-alfa, IL-1B, IL-6 ve IL-8'in aktivasyonuna neden olur.

Değişik çalışmalarda, plazma inflamatuvar sitokin seviyesi ile hastanın klinik ve fonksiyonel kapasitesi arasında ilişki bulunduğu (10-12), daha da önemlisi prognostik bilgi verdikleri gösterilmiştir. SOLVD çalışmasında; KY'de plazma TNF-alfa 6.5 pg/ml daha az ise, daha yüksek olanlara göre daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (12). Ayrıca inflamatuvar sitokin dolaşım seviyelerinin (TNF alfa, IL-6) ileri derecede KY'de mortalitenin bağımsız prediktörü olduğu bildirilmiştir (13,14).

Tedavi ile inflamatuvar sitokin seviyelerinin düştüğünü gösteren çalışmalar da vardır. PRAİSE çalışmasında (15) amlodipinin IL-6 seviyesini düşürürken TNF-alfa üzerine etkisi olmadığı, yüksek doz enalaprilin IL-6'yı azalttığı,  $\beta$  adrenerjik stimülasyonla IL-1 ve TNF-alfa artarken,  $\beta$  bloker tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca değişik serilerde statin tedavisinin C-reaktif protein (CRP) seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir (16, 17).

### C-Reaktif Protein

C-reaktif protein bir sistemik inflamasyon göstergesidir. Vücutta inflamasyona cevap olarak karaciğerde üretilir. Böylece aktif ve devam eden inflamasyon göstergesi olarak kanda seviyesi artar. Ateroskleroz için yeni risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Diğer taraftan koroner aterosklerozun önemli bir klinik tablosu da KY'dir. Nitekim Alonso-Martinez ve ark. (18) farklı etyolojili KY nedeniyle hospitalize edilen hastaların NYHA göre fonksiyonel kapasite sınıflaması ve ekokardiyografik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ve nefelometrik olarak CRP seviyelerini ölçtükleri çalışmalarında; CRP seviyeleri arttıkça, fonksiyonel kapasitenin azaldığını (Klas I de  $0.74 \pm 0.69$  mg/dL, Klas II'de  $3.78 \pm 3.76$  mg/dL, Klas III:  $7.4 \pm 8.65$  mg/dL, Klas IV:  $12.3 \pm 15.27$  mg/dL,  $p < 0.05$ ) ve SVEF'nin ise düştüğünü, ayrıca CRP seviyeleri yüksek grupta mortalite ve tekrar hospitalizasyon ihtiyacının daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir .

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) çalışmasında non-iskemik KY olan hastalarda, CRP ve fibrinojen seviyelerinin KY olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (19).

Değişik çalışmalarda statin tedavisiyle CRP seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir. Horwic ve ark. (17) iskemik ve non-iskemik ciddi KY olan hastalarda, statin tedavisinin sol ventrikül performansında belirgin iyileşme sağladığını, ayrıca yüksek CRP seviyeleri ile tekrar hospitalizasyon ve daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Statinlerin bu olumlu etkilerinden, diğer pleiotropik etkilerinin yanı sıra CRP seviyelerini azaltmaları da sorumlu olabilir.

### Sedimentasyon

Uzun süredir sedimentasyon hızının KY'de düşük olduğuna inanılırdı. Bu bulgu; yanlış yorumlamaya dayalı, 1953 yılında basılmış tek bir yayına dair bir bilgi idi (20). Son zamanlarda yayınlanan ve KY olan 242 hastanın incelendiği bir çalışmada (21) sedimentasyon hızı sadece 24 (%10) hastada 5 mm/h altında iken, hastaların yarısında 25 mm/h üzerinde tespit edildi. Buna karşılık, sedimentasyon hızı 25 mm/h ve altında olanlarda hemodinamik bozukluk daha belirgindi (daha düşük kardiyak indeks ve daha yüksek sağ atriyal basınç eşlik ediyordu). Sedimentasyon hi-

zı, plazma fibrinojen seviyesi ile korele idi. Uzun süreli takipte, düşük ve normal sedimentasyon hızına sahip hastaların, daha yüksek sedimentasyon hızına sahip hastalara göre bir yıllık sağ kalımın daha kötü olduğu tespit edilmiştir (%41'e karşı, %66,  $p=0.01$ ) (21).

### Fibrinojen

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) çalışmasında, non-iskemik KY olan hastalarda CRP ve fibrinojen seviyesi araştırılmıştır. Fibrinojen seviyesi, KY olan hastalarda daha yüksek tespit edilirken, bu yüksekliğin ırk farklılığı ile birlikte olduğu; non-Hispanik beyazlarda, non-Hispanik siyahlarda ve Hispaniklere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (19).

### Sitokinler ve Kalp Yetersizliği

Sitokinler, inflamasyona cevap olarak başlıca nötrofil, makrofaj, endotel hücrelerinden sentez edilen proteinler olup, fonksiyonlarına göre proinflamatuvar ve inflamatuvar olarak 2 gruba ayrılırlar (22). İnterlökin (İL) -1, İL-6 ve TNF gibi sitokinler proinflamatuvar sitokinler olarak bilinir ve inflamatuvar değişikliklerin oluşmasında, patojenin eliminasyonunu sağlayan hızlı bağışıklık cevabının ortaya konmasında rol alırlar. Buna karşılık İL-4, İL-10 ve İL-13 ise inflamatuvar sitokinlerden olup, immün yanıtı ve bazı sitokinlerin sentezini baskırlar. İL-8 ise hem inflamatuvar hem de proinflamatuvar özellik göstermektedir (22).

#### a) Tümör nekrozite eden faktör

Tümör nekrozite eden faktör (TNF)'nin alfa ve beta olmak üzere 2 farklı tipi vardır. TNF-alfa; aktif makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından sentez edilir. Vasküler trombus gelişimine, tümör nekrozuna, inflamasyona, karaciğerden akut faz reaktanların sentezine, kaşeksiye ve ateşe sebep olur; TNF-beta ise başlıca T lenfositlerden salınır. Daha zayıf olmak üzere TNF-alfa gibi etkiler gösterir.

Kronik volüm yükü durumunda ventrikül hipertrofisi, yeniden şekillenme (remodelling) ve tedricen ventrikül dilatasyonu meydana gelir. Bu sürecin fizyopatolojik açıklamasında değişik fikirler ileri sürülmekle birlikte, kronik volüm yükünün matris metalloproteinazlarda (MMP) artışa neden olduğu, bunun da miyokardiyal ekstrasellüler matrisde yıkıma yol açtığı ifade edilmekte ve ayrıca MMP'nin, pro-TNF'yi de aktive ettiği ileri sürülmektedir (23). Bu şekilde hem dolaşan hem de lokal miyokardiyal TNF-alfa seviyelerinin KY'de yükseldiği düşünülmektedir. Diğer taraftan, TNF-alfa seviyesi ile KY'nin şiddeti ve prognozu arasında ters orantı olduğu, bir TNF-alfa reseptör blokleri olan Etanercept uygulanması ile hastaların kardiyak performanslarında artış olduğu bildirilmiştir (24,25).

Tümör nekrozite eden faktör antagonisti olan Etanercept ile ileri derecede KY'de (NYHA Klass III-IV) 3 aylık tedavisi sonrasında plaseboyla karşılaştırıldığında sol ventriküler "remodelling" ve disfonksiyonda belirgin düzelme gözlenmiştir. Nitekim RENAISSANS ve RECOVER çalışmalarında Etanercept ile kardiyak fonksiyonlarda belirgin düzelme olması nedeniyle, plasebo grubunun olumsuz etkilenmemesi için çalışmalar erken sonlandırılmıştır (26, 27).

#### b) İnterlökinler

Çok sayıda interlökin saptanmış ve bunlara 1'den 16'ya kadar numara verilmiştir. Daha önce de ifade edildiği gibi, bazıları inflamasyonu arttırırken bazılarının ise inflamasyonu baskılayıcı

etkileri vardır. İnterlökin-1'in alfa ve beta olmak üzere 2 alt tipi olup monosit, lenfosit, endotel hücreleri ve mikroglia gibi bağışıklık sistemi hücrelerinden salınırlar. İnflamasyon, ateş ve karaciğerden akut faz reaktanların sentezinin yanı sıra TNF-a'nın fonksiyonunu artırır. İnterlökin-6 ise İL-1 ve TNF ile sinerjik etki gösterir, İL-8 ise nötrofil ve T lenfositler için atraktan olup anjiyogenik özelliği vardır (22,28)

İnterlökinlerin özellikle IL-1, IL-6, IL-8 seviyelerinin KY'de yüksek olduğu ve kalp yetersizliği derecesiyle paralellik gösterdiği bildirilmektedir (29). Ayrıca, Vasan ve ark. (30) yaşlı, non-iskemik konjestif KY olan 732 hastada IL-6, TNF-alfa ve CRP seviyelerini araştırmışlar ve özellikle IL-6 seviyesi ile KY arasında artmış bir birliktelik tespit etmişlerdir.

Bir başka çalışmada, IL-6'nın KY'de hem kötü prognostik faktör hem de tromboembolik komplikasyonlar için bir prediktör olduğu bildirilmiştir (31). İnterlökin-6, potent bir prokoagülan olan doku faktörünü indükleyerek koagülan etki göstermektedir. Ayrıca İL-6, doku faktörü ve von Willebrand faktör seviyelerinin beraber yüksekliği, hem tromboembolik olay hem de 6 aylık mortalitenin önemli göstergesi olduğu ileri sürülmektedir (32).

İnflamatuvar sitokinler miyokard kasılmasını baskılayıp, yeniden şekillenmeye ve apopitozise neden olurlar. Böylece sol ventrikül dilatasyonuna, ejeksiyon fraksiyonunun düşmesine ve kardiyak performansın azalmasına sebep olurlar. Diğer taraftan bir ksantin türevi olan pentoksifilin, TNF-alfa ve İL-1B'yi baskıladığı, KY'de standart tedaviye eklendiğinde, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda ve semptomlarda belirgin düzelmeye neden olduğu iki farklı çalışmada gösterilmiştir (33, 34).

Kalp yetersizliğinde, inflamatuvar gösterge seviyelerinin yüksekliği ve bu durumun prognostik yönden önemli olduğunu gösteren bir başka nokta da, antisitokin tedavi ile hem sitokin seviyelerinin azalması hem de kardiyak performansın arttığına gösterilmesidir. Nitekim TNF-alfa inhibitörü olan etanercept (24-26), TNF-alfa, IL-1B ve gamma interferonu inhibe eden pentoksifilin (33, 34) ve immün sistemi destekleyen intravenöz immüno-globulin (35, 36) standart tedaviye eklendiğinde hem kardiyak performansı arttırmakta hem de prognozu olumlu yönde etkilemektedir.

## Sonuç

Kalp yetersizliği, sebebi ne olursa olsun dijitalis, diüretik, ADE inhibitörleri, β -bloker ve statinler gibi bilinen standart ilaç tedavisi ve biventriküler pacemaker gibi perkütan cihaz tedavisi yöntemlerine rağmen günümüzde hala daha önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Ancak son çalışmalarla desteklendiği gibi, inflamatuvar göstergeler ve sitokinler negatif inotropik etkileri ve yeniden şekillenme (remodelling) yoluyla KY'nin fizyopatogene-zinde bir şekilde rol oynamaktadırlar. Tümör nekroze eden faktör-alfa reseptör blokleri, IL inhibitörleri, intravenöz immüno-globulin gibi antisitokin ve antiinflamatuvar tedaviler, kardiyak performansı arttırmada ve prognozu olumlu yönde etkilemede yüz güldürücü ve ilerisi için umut verici görünmekte olup, bu konuda devam eden çalışmaların sonuçları merakla beklenmektedir.

## Kaynaklar

1. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med. 1986; 314: 1547-52.

2. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, Di Bianco R, Zeldis SM, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. N Engl J Med 1991; 325: 1468-75.
3. Sligl W, McAlister FA, Ezekowitz J, Armstrong PW. Usefulness of spironolactone in a specialized heart failure clinic. Am J Cardiol 2004 Aug 15; 94: 443-7.
4. Func-Brentano C, Lancor R, Hansen S, Hahnloser SH. Predictors of medical events and their competitive interactions in the Cadiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-2). Am Heart J 2001; 6: 989-97.
5. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ Jr, Michael LH, Didenko VV, Hornsby PJ, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. Circulation 1998; 97: 1382-91.
6. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med 1987; 316: 1429-35.
7. Becker AE, de Boer OJ, van Der Wal AC. The role of inflammation and infection in coronary artery disease. Ann Rev Med 2001; 52: 289-97.
8. Bachmaier K, Neu N, de la Maza LM, Pal S, Hessel A, Penninger JM. Chlamydia infections and heart disease linked through antigenic mimicry. Science 1999; 283: 1335-9.
9. Gauntt CJ, Arizpe HM, Higdon AL, Wood HJ, Bowers DJ, Rozek MM, et al. Molecular mimicry, anti-coxsackievirus B3 neutralizing monoclonal antibodies, and myocarditis. J Immunol 1995; 154: 2983-95.
10. Aukrust P, Ueland T, Lien E, Bendtzen K, Muller F, Andreassen AK, et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1999; 83: 376-82.
11. Testa M, Yeh M, Lee P, Fanelli R, Loperfido F, Berman JW, et al. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 964-71.
12. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1201-6.
13. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, Lorell BH, Bourge RC, Jaski BE, et al. A dose -dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. N Engl J Med 1998; 339: 1810-6.
14. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). Circulation 2001; 103: 2055-9.
15. Mohler ER 3rd, Sorensen LC, Ghali JK, Schocken DD, Willis PW, Bowers JA, et al. Role of cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the PRAISE Heart Failure Trial. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 35-41.
16. Yeşilbursa D, Serdar OA, Coşkun Ş, Saraç M, Mehmetoğlu E, Doğan EF, et al. Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hiperlipidemili hastalarda atorvastatinin high sensitive CRP düzeylerine etkisi. MN Kardiyoloji 2003; 3: 174-7.
17. Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004; 43: 642-8.
18. Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, Olaz-Preciado F, Urbieto-Echezarreta M, Gonzalez-Arencibia C. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. Eur J Heart Fail 2002; 4: 331-6.
19. Ferketich AK. Heart failure and inflammation: results from the Third

- National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Public Health and Environment* 2004; 2: 1570-7.
20. Mcginnis AE, Lansche WE, Glaser RJ, Loeb LH. Observations on the erythrocyte sedimentation rate in congestive heart failure. *Am J Med Sci* 1953; 225: 599-604.
  21. Haber HL, Leavy JA, Kessler PD, Kukin ML, Gottlieb SS, Packer M. The erythrocyte sedimentation rate in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 324: 353-8.
  22. Tuğcu C, Kara H. Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003; 13: 142-50.
  23. Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Human chemokines: an update. *Ann Rev Immunol* 1997; 15: 675-700.
  24. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-41.
  25. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, Pariltil-Eiswirth S, Hayes FA, Blosch C, et al. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999; 99: 3224-6.
  26. Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, Whitmore J, Soran OZ, Feldman AM et al. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001; 103: 1044-7.
  27. Kadokami T, McTiernan CF, Kubota T, Frye CS, Bounoutas GS, Robbins PD, et al. Effects of soluble TNF receptor treatment on lipopolysaccharide-induced myocardial cytokine expression. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 2001; 280: H2281-91.
  28. Louis A, Cleland JG, Crabbe S, Ford S, Thackray S, Houghton T, et al. Clinical Trials Update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2001. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 381-7.
  29. Akira S, Taga T, Kishimoto T. IL-6 biology and medicine. *Adv Immunol* 1993; 54: 1-78.
  30. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 1486-91.
  31. Chin BS, Conway DS, Chung NA, Blann AD, Gibbs CR, Lip GY. Interleukin-6, tissue factor and von Willebrand factor in acute decompensated heart failure: relationship to treatment and prognosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 515-21.
  32. Chin BS, Blann AD, Gibbs CR, Chung NA, Conway DC, Lip GY. Prognostic value of interleukin-6, plasma viscosity, fibrinogen, von Willebrand factor, tissue factor and vascular endothelial growth factor levels in congestive heart failure. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 941-8.
  33. Sliwa K, Skudicky D, Candy G, Wisenbaugh T, Sareli P. Randomized investigation of effects of pentoxifylline on left ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1998; 351: 1091-3.
  34. Skudicky D, Bergmann A, Sliwa K, Candy G, Sareli P. Beneficial effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and carvedilol. *Circulation* 2001; 103: 1083-8.
  35. Nishio R, Matsumori A, Shioi T, Ishida H, Sasayama S. Treatment of experimental viral myocarditis with interleukin-1. *Circulation* 1999; 100: 1102-8.
  36. Damas JK, Gullestad L, Aass H, Simonsen S, Fjeld JG, Wikeby L, et al. Enhanced gene expression of chemokines and their corresponding receptors in mononuclear blood cells in chronic heart failure--modulatory effect of intravenous immunoglobulin. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 187-93.