

İnterlökin-6 -597 G/A Gen Polimorfizminin Miyokard İnfarktüsü ile İlişkisi

The Association of Interleukin-6 -597 G/A Gene Polymorphism in Patients with Myocardial Infarction

¹Salim Satar, ²Necmiye Canacankatan, ³Lülüfer Tamer, ⁴Zikret Köseoğlu, ³Bahadır Ercan, ¹Ahmet Sebe, ⁴Özgün Kösenli, ¹Mehmet Canacankatan, ²Ayşegül Görür, ⁵Mevlüt Koç

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
²Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
³Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
⁴Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Servisi, Adana, Türkiye
⁵Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Servisi, Adana, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Cardiovascular disease is the leading cause of death in the developed countries worldwide. Recent studies have been showed that inflammatory components may contribute to every stage of atherosclerosis such as initiating, progression and completing. Therefore, some of inflammatory markers have been started to search for as potential new risk factors for coronary hearth diseases and myocardial infarction (MI). So, some cytokines like IL-6 have been studied as a potential new risk factor for MI. In this study, we aimed to evaluate the association of the IL-6 -597 G/A gene polymorphism in patients admitted to emergency department with chest pain complaint and diagnosed acute MI.

Material and Methods: This study was included 85 patients (71 men, 13 females) with MI and 85 controls (30 men, 55 females) who have no medical disorders. DNA was extracted by High Pure PCR Template Preparation kit, Roche Diagnostic, Germany. The mutations were determined by Light Cycler Real-Time PCR instruments.

Results: IL-6 gene polymorphism -597 G/A was not significantly associated with MI. 27,4 % of subjects had GA genotype and 6,0 % of subjects had AA genotype in patients with MI.

Conclusion: The present study confirms that IL-6 -597 G/A polymorphism can not be considered as a risk factor in MI. This study could carry on more subjects or other polymorphisms of IL-6 such as -572 G/C and -174 G/C.

Key words: Interleukin-6, Myocardial Infarction, -597 G/A Gene Polymorphism, Cardiovascular Disease

Yazışma Adresi ve Sorumlu Yazar:

Yrd. Doç. Dr. Necmiye Canacankatan
Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Yenişehir Kampüsü
33169 Mersin, Türkiye
Telefon (Cep): + 90 532 394 86 16 Telefon (İş): + 90 324 341 28 15
E-mail:ncanacankatan@yahoo.com

Başvuru Tarihi: 13.02.2009

Revizyon Tarihi: 10.03.2009

Kabul Tarihi: 10.03.2009

ÖZET

Amaç: Kardiyovasküler sisteme ait hastalıklar gelişmiş ülkelerde en önemli ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Son yapılan çalışmalarda, aterosklerozun başlaması, gelişimi ve tamamlanması sürecinde enflamasyonun rolü olduğu saptanmıştır. Bunun sonucunda, birçok çalışmada enflamasyon belirteçleri, koroner kalp hastalıklarının ve miyokard infarktüsünün (MI) bir göstergesi olarak araştırılmaya başlanmıştır. Son yıllarda İnterlökin-6 (IL-6) gibi bazı sitokinler MI için yeni potansiyel risk faktörü olarak araştırılmıştır. Bu çalışma; acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve MI tanısı konulan hastalarda IL-6 -597 G/A gen polimorfizmini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma kapsamına; göğüs ağrısı şikayeti ile acil servise gelen ve MI tanısı konan 84 kişi (71 erkek, 13 kadın) ve herhangi bir sağlık problemi bulunmayan 85 kişi (30 erkek, 55 kadın) alınmıştır. DNA izolasyonu, DNA izolasyon kiti (High Pure PCR Template Preparation kit, Roche Diagnostic, Germany) ile yapılmıştır. Gen mutasyonları, Real-Time PCR (Light Cycler) ile saptanmıştır.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları incelendiğinde IL-6 -597 G/A gen polimorfizmi ile MI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. MI' lı hastaların % 27,4' ünde GA genotipine ve %6,0' sında ise AA genotipine sahiptir.

Sonuç: Bu çalışmada, IL-6 -597 G/A gen polimorfizminin MI' lı hastalar için bir risk faktörü oluşturmadığı saptanmıştır. Bu çalışma, olgu sayısı artırılarak veya IL-6' nın -572 G/C ve -174 G/C gibi diğer polimorfizmleri araştırılarak sürdürülebilir.

Anahtar Kelimeler: İnterlökin-6, Miyokard İnfarktüsü, -597 G/A Gen Polimorfizmi, Kardiyovasküler Hastalıklar

GİRİŞ

Koroner arter hastalığı, miyokart infarktüsü, inme ve periferik damar hastalıkları gibi kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünya genelinde morbidite ve mortalite sebepleri arasında ön sıralarda bulunmaktadır⁽¹⁾. 20. yy başlarında dünyadaki tüm ölümler arasında KVH'lar sonucu oluşan ölümler % 10'un altında bulunmaktaydı ancak 2001 yılından sonra bu oranda artış gözlenmiştir⁽²⁾.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, inflamasyonun KVH'nin gelişmesinden ve ilerlemesinden sorumlu olabileceğini göstermiştir⁽³⁾. Bunun sonucunda, KVH'da immün sistem ve inflamasyon üzerindeki çalışmalar yoğunluk kazanmıştır^(4, 5, 6). İnflamasyondaki rollerine göre sitokinler İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6) ve Tümör Nekroz Faktör (TNF) gibi pro-inflamatuvar sitokinler ile İnterlökin-4 (IL-4), İnterlökin-10 (IL-10) ve İnterlökin-13 (IL-13) gibi anti-inflamatuvar sitokinler olmak üzere iki gruba ayrılırlar⁽⁷⁾. IL-6 inflamatuvar yanıtta merkezi bir rol oynayan temel pro-inflamatuvar sitokindir⁽⁸⁾. Ayrıca B hücrelerinde, T hücrelerinde, mezenkimal hücrelerde, keratinositlerde, sinir hücrelerinde, osteoklastlarda ve bazı tümör hücreleri ile endotelial hücrelerde büyüme ve farklılaşmadan sorumlu çeşitli biyolojik işlevleri de düzenlemektedir^(9,10). IL-6 ve inflamasyon ile ilişkili diğer sitokinler karaciğer hücrelerinde inflamatuvar yanıtın temel proteini olan akut faz proteinlerinin ekspresyonundan sorumludur⁽¹¹⁾. Bundan dolayı IL-6 gibi sitokinler, KVH'da yeni potansiyel risk faktörü olarak çalışılmaya başlanmıştır⁽¹²⁾.

Yapılan son çalışmalar, yükselmiş IL-6 plazma düzeyinin MI'nın önemli bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir^(13, 14, 15, 16). Ayrıca IL-6'nın aterosklerozun patogenezinde rol aldığı öne sürülmüştür^(17,18). Ancak fenotip belirteçler yaş, cinsiyet, beslenme ve çevresel etkenler gibi farklı faktörler tarafından etkilenebilmektedir.

IL-6 geni kromozomun 7p21 bölgesinde yer almaktadır^(19,20) ve insan IL-6 geni hücrenin kaynağına göre 21-30 kDa moleküler ağırlıklı, tek zincirli glikoproteindir⁽²¹⁾. Tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) keşfedilmesinden sonra IL-6 geni üzerinde bulunan bazı aleller MI riskinin değerlendirilmesinde aydınlatıcı olmuştur. Bu nedenle, bu çalışmada IL-6 -597 G/A gen polimorfizminin Türk populasyonunda sağlıklı ve MI tanısı konmuş kişilerdeki alel sıklığının araştırılması planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

2.1. Çalışma popülasyonu

Bu çalışmada, göğüs ağrısı şikayeti ile acil servise başvuran ve MI tanısı konulan hastalarda IL-6 -597 G/A nükleotid polimorfizmi araştırılmıştır. MI tanısı, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre doğrulanmıştır. Çalışma grubu tarafından hazırlanan anket, MI tanısı konulan hastalara ve kontrol grubuna dahil edilecek sağlıklı bireylere uygulanmıştır. Anket formlarının değerlendirilmesi sonucunda, Diyabetes Mellitus' lu hastalar ve hipolipidemik ilaç kullanan hastalar çalışma grubuna dahil edilmemiştir. Bu çalışmaya, 71'i erkek (% 84,5), 13'ü kadın (% 15,5) olmak üzere 84 hasta ve ayrıca kontrol grubu olarak da herhangi bir sağlık problemi olmadığı bilinen 30'u erkek (% 35,3) 55'i kadından (% 64,7) oluşan 85 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Bu çalışma, Eylül-2007

ile Haziran-2008 tarih aralığında tamamlanmıştır. Bu çalışmanın protokolü, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

2.2. DNA ekstraksiyonu ve IL-6 -597 G/A genotiplendirmesi
Çalışma gruplarındaki bireylerden alınan periferik kan örneği, antikoagulant olarak EDTA içeren bir tüp içerisinde genetik analizleri yapılmak üzere toplandı. DNA kendi ticari kit içeriğine uygun olarak, High Pure Template Preparation kiti (Roche diagnostic, GmbH, Mannheim, Germany) ile dolaşımdaki lökositlerden elde edildi. IL-6 -597 G/A mutasyonu Light Cycler mutasyon belirleme kiti (Roche diagnostic, GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak Light Cycler cihazında Real Time PCR ile saptandı.

2.3. İstatistiksel Analiz

Her bir alele ait gen sıklıkları bulunarak çalışma populasyonunun denge kontrolü Hardy-Weinberg dengesi ve ki-kare testi ile saptandı. Her bir genotipin görülme sıklığı yüzde (%) değer olarak belirlendi. Veriler istatistiksel SPSS- Windows 11.5 paket programıyla çözümlenmiştir. p<0.05 olan veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Bu çalışmada 84 MI'lı hastada ve kontrol grubu olarak 85 sağlıklı bireyde IL-6 -597 G/A gen polimorfizmi araştırılmıştır. Hasta (p=0.224) ve kontrol (p=0.992) grubunun her ikisi için Hardy-Weinberg dengesinde bir sapmanın bulunmadığı saptanmıştır. IL-6 -597 G/A geni genotip ve alel dağılımı *Tablo I*'de gösterilmiştir. Bu polimorfizmler genotip ve alel sıklığı açısından karşılaştırıldığında; kontrol grubu ve MI' hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır. Çalışma yapılan gen bölgesindeki G/A değişimine bağlı olarak belirlenen G ve A alellerinin oluşturduğu genotipleme sonucuna göre; kontrol grubunda 61 bireyin (%71.8) GG (yabanıl tip, homozigot), 22 bireyin (%25.9) GA (heterozigot) ve 2 bireyin (% 2.4) AA (mutant) genotipinde olduğu saptanmıştır. MI'lı hastalarda ise, %66.7'i homozigot, %27.4'ü heterozigot ve %6.0'ı mutasyon olduğu belirlenmiştir. MI' lı hastalarda ve kontrollerde lojistik regresyon analiz sonuçları ise *Tablo II*'de gösterilmiştir.

Tablo I: İnterlökin-6 -597G/A Genotip Dağılımı

| Genotip | MI' lı Hasta N (%) | Kontrol N (%) | P |
|--------------|-----------------------|------------------|-------|
| IL-6-597 G/A | | | |
| GG | 56 (66.7) | 61 (71.8) | |
| GA | 23 (27.4) | 22(25.9) | 0.459 |
| AA | 5 (6.0) | 2 (2.4) | |

Tablo II: MI'lı Hastalarda ve Kontrollerde Lojistik Regresyon Analizi

| OR [95 % CI for OR] | p |
|----------------------|---------------------|
| IL-6-597 G/A | |
| GG-AA | 0.367 [0.068-1.969] |
| GA-AA | 0.418 [0.073-2.385] |

TARTIŞMA

Son yıllarda MI gibi KVH' da artış gözlenmektedir. Bu hastalıkların oluşumunu önlemek ve yeni tedavi yaklaşımları oluşturmak amacı ile bu alandaki çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. Sitokinlerin KVH ile ilişkisi ise bu alanda yapılan çalışmalara yeni bir bakış açısı getirmiştir^(12,22).

Bu çalışmada IL-6 -597 G/A polimorfizmi ile MI' lı hastalar arasındaki ilişki araştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Georges ve ark. ECTIM çalışmalarında elde ettiğimiz sonuçlardan farklı olarak, IL-6 -597 G/A, -572 G/C ve -174 G/C polimorfizmlerinin kardiyovasküler morbidite riskinin artışı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. C ael taşıyan MI' lı hastaların anlamlı olarak yüksek risk taşıdığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada IL-6 -174 G/C ve -596 G/A polimorfizmleri arasında tam bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir⁽²³⁾. Benzer şekilde Fedetz ve ark. IL-6 promotör geninin, bu iki polimorfizmi (-174 G/C ve -596 G/A) arasında tamamen bir bağlantı olduğunu göstermişlerdir⁽²⁴⁾.

Nauck ve ark. IL-6 -174 G/C polimorfizmi ile MI' lı hastalarda anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir⁽²⁵⁾. Lieb ve arkadaşları da benzer şekilde sonuçlar bulmuşlardır. Ayrıca IL-6 -174 G/C polimorfizmi ile sistolik ve diastolik basınç, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, diyabet gibi MI' ın bilinen risk faktörlerinde ve serum IL-6 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır⁽²⁶⁾.

Chiappelli ve ark. IL-6 -174 G/C SNP' in MI için bir risk faktörü oluşturabileceğini saptamışlardır. Ayrıca CC genotipinin daha çok 60 yaş ve üzeri MI' lı hastalarda gözlendiğini ve bundan dolayı bu mutasyonun yaşa bağlı olabileceğini bildirmişlerdir⁽²⁷⁾. IL-6 geni üzerindeki -597 G/A, -572 G/C ve -174 G/C SNP'leri KVH ve MI' da çalışılmış ve bu polimorfizmlerle ilgili negatif^(25, 26, 28) ve pozitif sonuçlar^(23, 29, 30, 31, 14) bildirilmiştir. IL-6 gen polimorfizm çalışmalarındaki bu farklılık populasyon, cinsiyet, hastalığın evresi ve etnik farklılıklardan kaynaklanabilmektedir. Sonuç olarak; bu çalışmada IL-6 -597 G/A polimorfizmi ve MI arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. IL-6' nın patofizyolojik etkileri üzerine birçok çalışma yapılmasına rağmen, MI' ın gelişimindeki rolü tam olarak açıklanmamıştır. Bu çalışma, olgu sayısı artırılarak veya IL-6' nın -572 G/C ve -174 G/C gibi diğer polimorfizmleri araştırılarak sürdürülebilir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TF2007BAP30 Nolu Proje ile desteklenmiştir.

KISALTMALAR

IL-1, İnterlökin-1; IL-4, İnterlökin-4; IL-6, İnterlökin-6; IL-10, İnterlökin-10; IL-13, İnterlökin-13; KVH, Kardiyovasküler Hastalıklar; MI, Miyokard İnfarktüsü; SNP, Tek Nükleotid Polimorfizmi; TNF; Tümör Nekroz Faktör.

KAYNAKLAR

1. Olivieri F, Antonicelli R, Cardelli M, Marchegiani F, Cavallone L, Mocchegiani E, Franceschi C. Genetic polymorphisms of inflammatory cytokines and myocardial infarction in the elderly. *Mech Ageing Dev* 2006;127:552-9.
2. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-57.
3. Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M. Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. *Cardiovasc Res* 2005;66:265-75.
4. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
5. 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.
6. Ross R. Atherosclerosis: An İnflammatory Disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
7. Pasic J, Levy WC, Sullivan MD. Cytokines in depression and heart failure. *Psychosom Med* 2003;65:181-93.
8. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 1993;54:1-78.
9. Simpson RJ, Hammacher A, Smith DK, Matthews JM, Ward LD. Interleukin-6: structure-function relationships. *Protein Sci* 1997;6:929-55.
10. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:619-26.
11. Habif S. İnflamatuvar Yanıtta Akut Faz Proteinleri. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi* 2005;43:55-65.
12. Sharma HS, Das DK. Role of cytokines in myocardial ischemia and reperfusion. *Mediators Inflamm* 1997;6:175-83.
13. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767-72.
14. Jenny NS, Tracy RP, Ogg MS, Luong le A, Kuller LH, Arnold AM, Sharrett AR, Humphries SE. In the elderly, interleukin-6 plasma levels and the -174G>C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:2066-71.
15. Ikeda U, Ohkawa F, Seino Y, Yamamoto K, Hidaka Y, Kasahara T, Kawai T, Shimada K. Serum interleukin 6 levels become elevated in acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1992;24:579-84.
16. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, Rebuzzi AG, Ciliberto G, Maseri A. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94:874-7.

17. Seino Y, Ikeda U, Ikeda M, Yamamoto K, Misawa Y, Hasegawa T, Kano S, Shimada K. Interleukin 6 gene transcripts are expressed in human atherosclerotic lesions. *Cytokine* 1994;6:87-91.
18. Yamagami H, Kitagawa K, Nagai Y, et al. Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. *Stroke* 2004; 35: 677-681.
19. Sehgal PB, Zilberstein A, Ruggieri RM, May LT, Ferguson-Smith A, Slate DL, Revel M, Ruddle FH. Human chromosome 7 carries the beta 2 interferon gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:5219-22.
20. Bowcock AM, Kidd JR, Lathrop GM, Daneshvar L, May LT, Ray A, Sehgal PB, Kidd KK, Cavalli-Sforza LL. The human "interferon-beta 2/hepatocyte stimulating factor/interleukin-6" gene: DNA polymorphism studies and localization to chromosome 7p21. *Genomics* 1988;3:8-16.
21. Hirano T, Taga T, Nakano N, Yasukawa K, Kashiwamura S, Shimizu K, Nakajima K, Pyun KH, Kishimoto T. Purification to homogeneity and characterization of human B-cell differentiation factor (BCDF or BSFp-2). *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:5490-4.
22. Andreotti F, Porto I, Crea F, Maseri A. Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease: review of population association studies. *Heart* 2002;87:107-112.
23. Georges JL, Loukaci V, Poirier O, Evans A, Luc G, Arveiler D, Ruidavets JB, Cambien F, Tiret. Interleukin-6 gene polymorphisms and susceptibility to myocardial infarction: the ECTIM study. *J Mol Med* 2001;79:300-5.
24. Fedetz M, Matesanz F, Pascual M, Martín J, Fernández O, Guerrero M, Alcina A. The -174/-597 promoter polymorphisms in the interleukin-6 gene are not associated with susceptibility to multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2001;190:69-72.
25. Nauck M, Winkelmann BR, Hoffmann MM, Böhm BO, Wieland H, März W. The interleukin-6 G(-174)C promoter polymorphism in the LURIC cohort: no association with plasma interleukin-6, coronary artery disease, and myocardial infarction *J Mol Med* 2002;80:507-513.
26. Lieb W, Pavlik R, Erdmann J, Mayer B, Holmer SR, Fischer M, Baessler A, Hengstenberg C, Loewel H, Doering A, Riegger GA, Schunkert H. No association of interleukin-6 gene polymorphism (-174G/C) with myocardial infarction or traditional cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol* 2004;97:205-12.
27. Chiappelli M, Tampieri C, Tumini E, Porcellini E, Caldarera CM, Nanni S, Branzi A, Lio D, Caruso M, Hoffmann E, Caruso C, Licastro F. Interleukin-6 gene polymorphism is an age-dependent risk factor for myocardial infarction in men. *Int J Immunogenet* 2005;32:349-353.
28. Bennermo M, Held C, Green F, Strandberg LE, Ericsson CG, Hansson LO, Watkins H, Hamsten A, Tornvall P. Prognostic value of plasma interleukin-6 concentrations and the -174 G > C and -572 G > C promoter polymorphisms of the interleukin-6 gene in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Atherosclerosis* 2004;174:157-163.
29. Brull DJ, Montgomery HE, Sanders J, Dhamrait S, Luong L, Rumley A, et al. Interleukin-6 Gene-174G>C and-572G>C promoter polymorphism are strong predictors of plasma interleukin-6 Levels after coronary artery bypass surgery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1458-1463.
30. Marcus GM, Whooley MA, Glidden DV, Pawlikowska L, Zaroff JG, Olgin JE. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J* 2008;155:303-9.
31. Malarstig A, Wallentin L, Siegbahn A. Genetic variation in the interleukin-6 gene in relation to risk and outcomes in acute coronary syndrome. *Thromb Res* 2007;119:467-473.