



### Tümör Nekroz Faktör Beta A329G Gen Polimorfizmi Ve Akut Miyokard İnfarktüsü Olan Hastalar Arasındaki İlişki

Tumor Necrosis Factor Beta A329G Gene Polymorphism and the Association Between Patients With Acute Myocardial Infarction

Mehmet Canacankatan<sup>1</sup>, Ahmet Sebe<sup>2</sup>, Necmiye Canacankatan<sup>3</sup>, Mehmet Oğuzhan Ay<sup>4</sup>, Meryem Genç Karanlık<sup>5</sup>, Ufuk Saraçoğlu<sup>6</sup>, Salim Satar<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Tarsus Devlet Hastanesi Acil Tıp Servisi, MERSİN

<sup>2</sup>Cukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, ADANA

<sup>3</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, MERSİN

<sup>4</sup>Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği, ADANA

<sup>5</sup>Kilis Devlet Hastanesi, Acil Tıp Servisi, KİLİS

<sup>6</sup>Burdur Devlet Hastanesi Acil Tıp Servisi, BURDUR

*Cukurova Medical Journal 2013; 38 (3):365-373.*

#### ABSTRACT

**Purpose:** In this study, we aim to evaluate the efficacy of the tumor necrosis factor-beta A329G gene polymorphism in patients admitted to emergency department with chest pain complaint and diagnosed acute myocardial infarction.

**Material and Methods:** This study was planned as a prospective, randomized, controlled study and we started the study after the approval of Cukurova University Ethics Committee. Blood samples were taken from the patients who gave permission. Analysis of blood samples were studied in the Biochemistry Laboratory of Mersin University. DNA was extracted by High Pure PCR Template Preparation kit (High Pure PCR Template Preparation kit, Roche Diagnostic, Germany). TNF- $\beta$  gene polymorphism A329G mutations were determined by using the Light Cycler instrument detection kit (Roche diagnostic, GmbH, Mannheim, Germany) in Light Cycler Real Time PCR. Statistical analysis of data was performed with SPSS 11.5 software package. The statistical significance level of  $p < 0.05$  was taken for all tests.

**Results:** 90 patients (78 men, 12 females) with myocardial infarction and 78 healthy controls (28 men, 50 females) were included to this study. Tumor necrosis factor-beta A329G gene polymorphism was not significantly associated with myocardial infarction. 42.2 % of subjects had AG genotype and 6.7 % of subjects had GG genotype in patients with myocardial infarction. LDL levels in patients with MI were significantly higher than the control group ( $p = 0.021$ ) and HDL levels were significantly lower in patients with MI ( $p = < 0.001$ ).

**Conclusion:** It was observed that there has not been any relationship between tumor necrosis factor-beta A329G gene polymorphism and myocardial infarction. High LDL and low HDL levels were found to be the risk factors for MI. This study is important because it is the first study try to determine the relationship between MI and TNF- $\beta$  A329G polymorphism of the gene for the Turkish community in our country. This study could lighten other studies, other polymorphisms of tumor necrosis factor can be investigated and the potential possible significant findings can be obtained.

**Key Words:** Gene polymorphism, cardiovascular diseases, myocardial infarction, tumor necrosis factor-beta, LDL, HDL.

#### ÖZET

**Giriş:** Bu çalışmada; acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve miyokard infarktüsü (MI) tanısı konulan hastalarda tümör nekroz faktör-beta (TNF- $\beta$ ) A329G gen polimorfizminin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Prospektif, randomize, kontrollü olarak yapılması planlanan çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya onam veren hastalardan kan örneği alındı. Alınan kan örneklerinin analizi Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. DNA izolasyonu, DNA izolasyon kiti (High Pure PCR Template Preparation kit, Roche Diagnostic, Germany) ile yapıldı. TNF- $\beta$  A329G gen polimorfizmi Light Cycler mutasyon belirleme kiti (Roche diagnostic, GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak Light Cycler cihazında Real Time PCR ile saptandı. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 11.5 paket programı ile yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi  $p < 0.05$  olarak alındı.

**Bulgular:** Bu çalışmaya miyokard infarktüsü tanısı konulan 90 hasta (78 erkek, 12 kadın) ve kontrol grubu olarak 78 sağlıklı birey (28 erkek, 50 kadın) dahil edildi. Tümör nekroz faktör-beta A329G polimorfizmi ile miyokard infarktüsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Miyokard infarktüsü lü hastaların % 42.2'sinde AG genotipi ve % 6.7'sinde ise GG genotipi saptandı. MI olan hastalarda kontrol grubuna göre LDL düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ( $p = 0.021$ ), HDL düzeyinin ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ( $p = < 0.001$ ) saptandı.

**Sonuç:** TNF- $\beta$  A329G gen polimorfizmi ile Miyokard İnfarktüsü arasında bir ilişki olmadığı saptandı. Yüksek LDL ve düşük HDL düzeylerinin MI için risk faktörleri olduğu tespit edildi. Ülkemizde Türk toplumuna yönelik TNF- $\beta$  A329G gen polimorfizmi ile MI arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik yapılan ilk çalışma olması açısından bu çalışma önemlidir. Bu çalışma, diğer çalışmalara ışık tutabilir ve tümör nekroz faktörün diğer polimorfizmleri araştırılarak muhtemel olası anlamlı bulgular elde edilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Gen polimorfizmi, kardiyovasküler hastalıklar, miyokard infarktüsü, tümör nekroz faktör-beta, LDL, HDL.

## GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), dünyada ve ülkemizde en önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaktadır<sup>1</sup>. TC Sağlık Bakanlığı 2007 yılı verilerine göre KVH Türkiye'de ölüm nedenleri arasında 205.457 ölümle (tüm ölüm nedenlerinin % 47.73'ü) ilk sırada yer almaktadır<sup>2</sup>.

Aterosklerotik lezyon oluşumundan, aterosklerotik plak rüptürüne kadar aterosklerozun tüm aşamalarında immün sistemin önemli işlevi olduğu saptanmıştır. Aterosklerozun başlaması, gelişimi ve tamamlanması sürecinde inflamasyonun rolü ile ilgili yapılan çalışmalar, inflamasyonun biyokimyasal belirteçlerinin KVH'da önemli bir parametre olduğunu göstermiştir<sup>3,4</sup>.

Çalışmamızda TNF- $\beta$  A329G gen polimorfizmi ve Akut Miyokard İnfarktüsü (MI) arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

Prospektif, randomize, kontrollü olarak, göğüs ağrısı şikayeti ile acil servise başvuran ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre MI tanısı

konulan hastalarda TNF- $\beta$  A329G nükleotid polimorfizminin araştırılmasının planlandığı çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlandı. Diyabetes Mellitus'lu hastalar ve hiperlipidemi tedavisi için ilaç kullanan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya onam veren, 78'i erkek (% 86.7), 12'si kadın (% 13.3) olmak üzere 90 hasta ve ayrıca kontrol grubu olarak da herhangi bir sağlık problemi olmadığı bilinen 28'i erkek (% 35.9); 50'si kadından (% 64.1) oluşan 78 sağlıklı birey dahil edildi. Standart veri giriş formu oluşturularak hastaların verileri eksiksiz kayıt altına alındı. Her hastadan tanı konulduktan sonra kan örneği alındı. Alınan kan örneklerinin analizi Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Alınan periferik kan örnekleri, antikoagulan olarak EDTA içeren bir tüp içerisinde genetik analizleri yapılmak üzere toplandı. Beyaz Hücre Liziz Çözeltisi (Roche diagnostic) ile eritrositlerin uzaklaştırılması yapıldı. Lökositlerde DNA izolasyonu, High Pure Template Preparation kiti (Roche diagnostic, GmbH, Mannheim, Germany) ile ticari kit içeriğine uygun olarak elde edildi.

TNF- $\beta$  A329G gen polimorfizmi Light Cycler mutasyon belirleme kiti (Roche diagnostic, GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak Light Cycler cihazında Real Time PCR ile saptandı. Real Time PCR geleneksel PCR yöntemi ve gen analizinin birleştirildiği bir yöntemdir. PCR çoğaltımını görünür hale getiren ve monitorize edebilen floresan işaretli prob ve boyaların kullanıldığı, floresanın oluşan DNA ile doğru orantılı olarak arttığı bir çoğaltma yöntemidir. Şekil 1'te RT-PCR'da bu çalışmada gerçekleştirilen genotip değerlendirilmesi gösterildi.

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programı ile yapıldı. Sürekli ölçümlere ait normallik kontrolleri Shapiro Wilk testi ile yapıldı. Sürekli ölçümler için gruplar arasındaki farklılıklar Student t testine göre test edildi. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Kategorik değişkenler için gruplar arasındaki farklılıklar Pearson ki-kare, Fisher exact ve Likelihood ratio testlerine göre test edildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı ve yüzde değerleri verildi. Her bir alele ait gen sıklıkları bulunarak çalışma popülasyonunun denge kontrolü Hardy-Weinberg dengesi ile saptandı. Risk faktörleri göz önünde bulundurularak Logistik regresyon analizi yapıldı ve tanımlayıcı istatistik olarak odds oranı ve % 95 güven aralıkları verildi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi  $p < 0.05$  olarak alındı.

## BULGULAR

Bu çalışmaya MI tanısı konulan 78'i erkek, 12'si kadın olmak üzere 90 hasta ve ayrıca kontrol

grubu olarak da herhangi bir sağlık problemi olmadığı bilinen 28'i erkek, 50'si kadın sağlıklı birey dahil edildi.

TNF- $\beta$  A329G nükleotid polimorfizmi değerleri için Hardy Weinberg dengesine bakıldı ve popülasyonun dengede olduğu gözlemlendi ( $p < 0.05$ ). Miyokard infarktüsü' lü hastalarda % 42.2 AG genotipi, % 6.7 GG genotipi, kontrol grubundaki bireylerde ise % 37.2 AG genotipi ve % 2.6 GG genotipi tespit edildi. Kontrol grubu ile MI'lı hastaların TNF- $\beta$  A329G gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı ( $p = 0.293$ ). TNF- $\beta$  A329G gen polimorfizminin MI'lı hastalarda genetik yatkınlığa sebep olmadığı saptandı. Çalışma gruplarında saptanan TNF- $\beta$  A329G genotipleri Tablo 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

Kontrol grubu ile MI'lı hastaların lipit parametreleri karşılaştırıldı (Tablo 2). LDL ve HDL değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. Hasta grubunun ortalama LDL değeri ( $134.38 \pm 43.81$  mg/dL) kontrol grubunun ortalama LDL değerinden ( $119.59 \pm 37.22$  mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p = 0.021$ ) (Şekil 3). Kontrol grubunun ortalama HDL değeri ( $45.13 \pm 14.34$  mg/dL) ise hasta grubunun ortalama HDL değerinden ( $35.07 \pm 12.59$  mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p = < 0.001$ ) (Şekil 4). Hasta ve kontrol gruplarının Total kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 2).

**Tablo 1. Çalışma gruplarında TNF- $\beta$  A329G genotipleri**

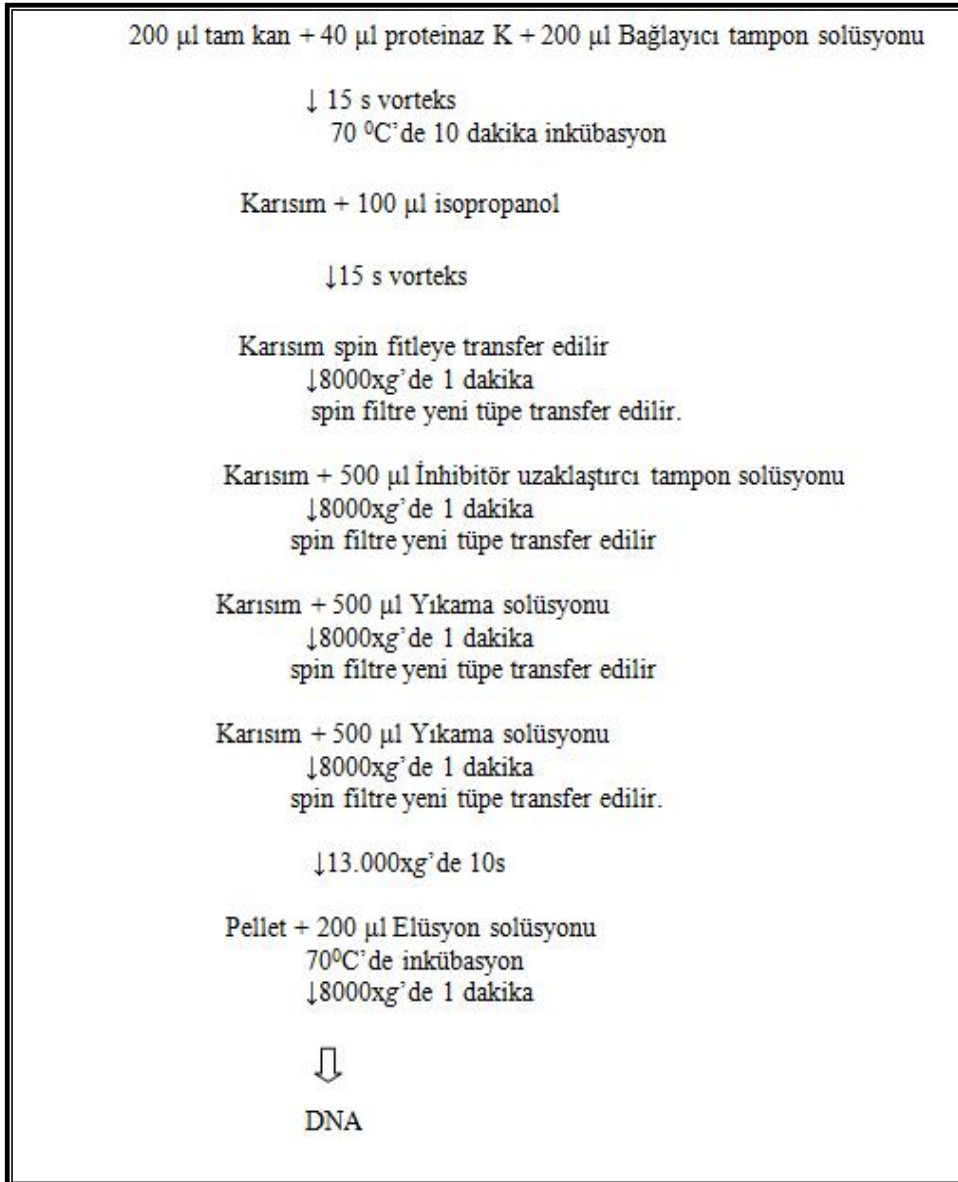
		Kontrol		Hasta		p değeri*
		Sayı	%	Sayı	%	
TNF	Heterozigot (AG)	29	37.2	38	42.2	0.293
	Mutant (GG)	2	2.6	6	6.7	
	Yabanıl (AA)	47	60.3	46	51.1	

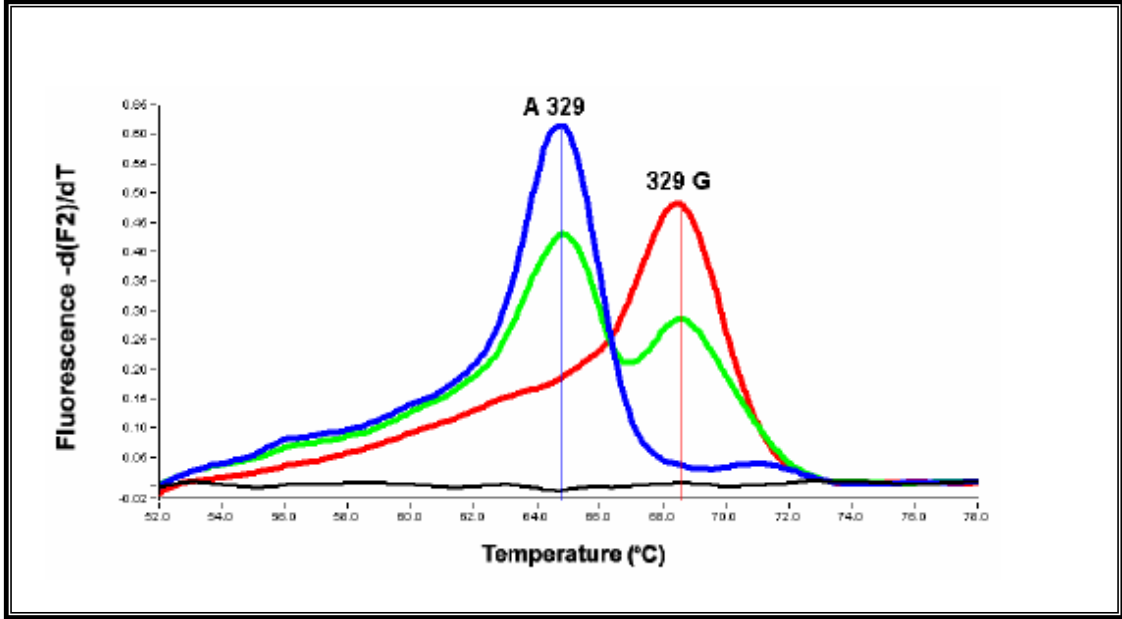
\*: Likelihood ratio ki-kare testine ait p değeri

**Tablo 2. Çalışma gruplarında lipit parametrelerinin karşılaştırılması**

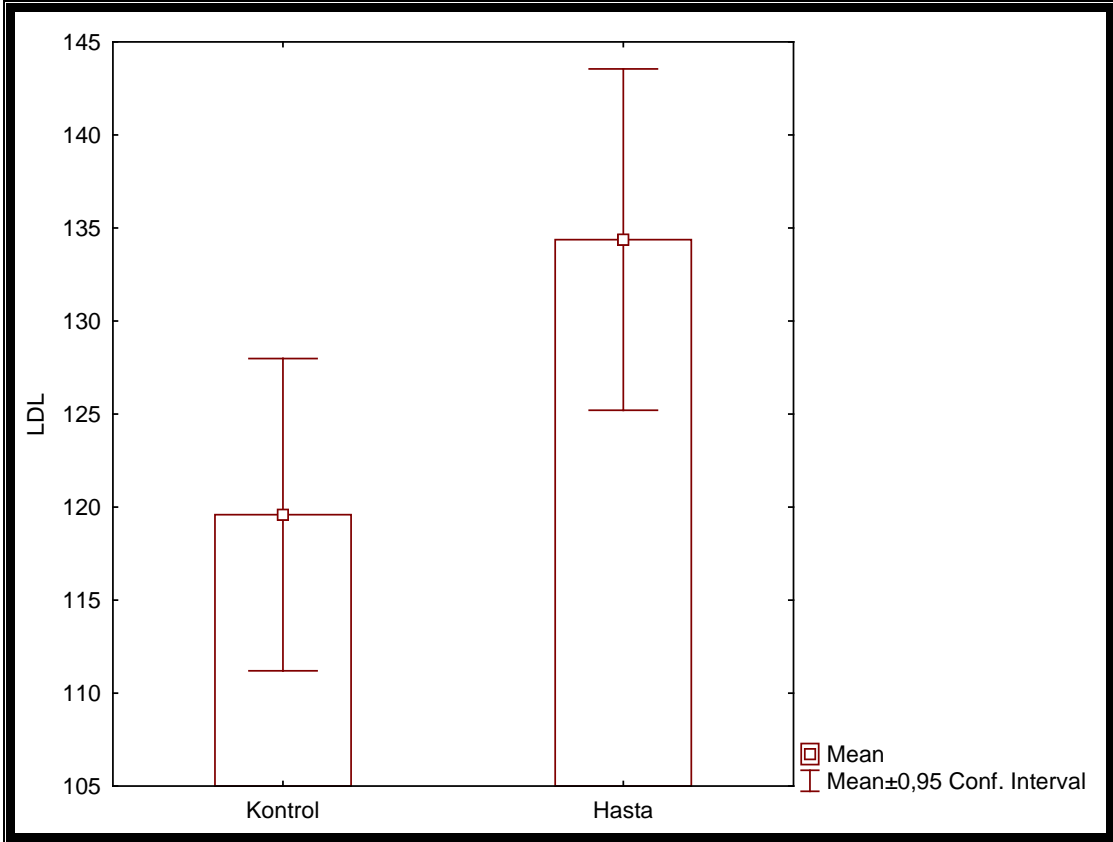
	Kontrol (n=78)	Hasta (n=90)	p değeri
Total kolesterol	194.50 ± 50.23	194.02 ± 51.01	0.951
Trigliserit	145.51 ± 81.77	155.10 ± 117.60	0.997
LDL	119.59 ± 37.22	134.38 ± 43.81	0.021
HDL	45.13 ± 14.34	35.07 ± 12.59	<0.001

\*: Student t testine ait p değerleri

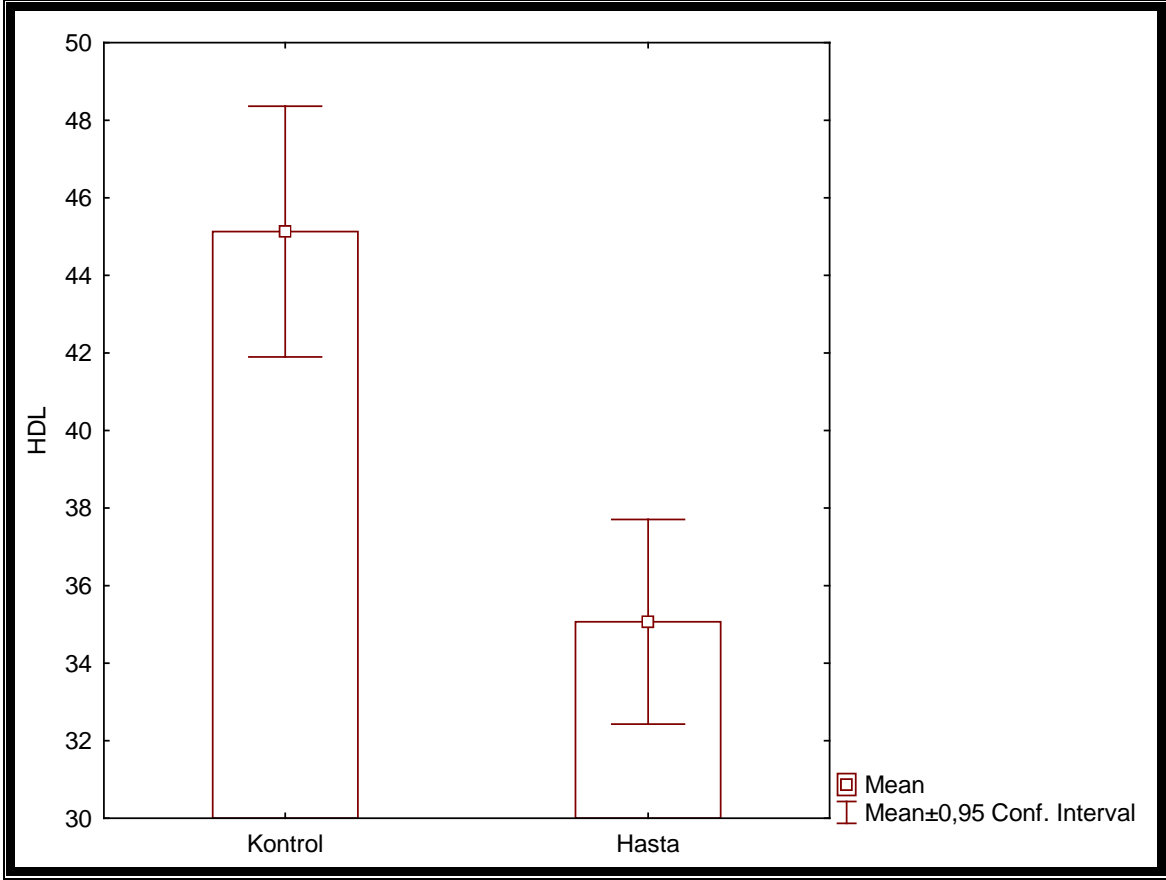
**Şekil 1.** DNA izolasyonu



Şekil 2. TNF- $\beta$  dizisinde 329. nt için olası genotipler (AA; AG, GG)



Şekil 3. Kontrol ve MI' lı hasta gruplarında LDL düzeyleri



Şekil 4. Kontrol ve MI' lı hasta gruplarında HDL düzeyleri

### TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; inflamasyonun KAH' da önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir<sup>3</sup>. İnflamatuvar yanıt aterosklerotik lezyon moleküllerini VCAM-1 gibi adezyon moleküllerini ekspres eder ve oluşan hasara yanıt olarak büyüme faktörlerinin salınımını başlatır. Bu ise lökositlerin birikimine neden olur. Lökositler damar duvarına tutunarak geçmekte, endotelin altına yerleşerek lipit yüklü makrofajlara (köpüksü hücrelere) farklılaşmaktadır. Bunu takiben köpük hücreleri düz kas hücrelerinin bu gelişime dahil olmasına ve neointimal proliferasyona ortam sağlayan sitokinler ve büyüme faktörlerinin salınımına ve lipit biriktirerek endotel disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır.

Bu olaylar sonrasında ise ateromatöz lezyonlar oluşumu gözlenmektedir<sup>5,6</sup>. Sitokinler;

lenfositler, monositler, iltihabi hücreler ve endotelial hücreler gibi immün sistem hücrelerinde etkin mediyatörlerdir<sup>7</sup>. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada koroner kalp hastalıklarının ve miyokard infarktüsünün bir göstergesi olarak enflamasyonun biyokimyasal belirteçleri araştırılmıştır. KAH gelişimde; major ve minör birçok faktörün yanı sıra genetik kökenin de rol aldığı bilinmektedir.

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve miyokard infarktüsü tanısı konulan hastalarda TNF- $\beta$  A329G gen polimorfizmi araştırıldı. Çalışmamızda TNF- $\beta$  A329G polimorfizmi ile miyokard infarktüsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı, TNF- $\beta$  A329G gen polimorfizminin MI'lı hastalarda genetik yatkınlığa sebep olmadığı saptandı. Literatür incelendiğinde TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$  gen polimorfizmleri ile ilgili diğer ülkelerde bazı çalışmalar yapıldığı, ancak

çalışmamızın ülkemizde yapılan ilk çalışma olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarda TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$  gen polimorfizmlerinin sitokinlerin işlev ve salınımını etkileyen bir potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir<sup>8,9</sup>. İlginç olarak Apolipoprotein E4 (APOE) \* E4 varyans ve TNF- $\beta$  A329G genetik varyantının kombine etkisi, tek başına TNF- $\beta$  A329G varyansına sahip hastalarda TNF- $\alpha$ 'nın göreceli artışı üzerine daha etkili olduğu saptanmıştır. Grünenfelder ve ark. APOE E4 ve TNF- $\beta$  genetik polimorfizmlerinin kardiyopulmoner bypass sonrası artmış inflamatuvar sitokinlerin artışına hazırlayıcı faktör olabileceğini saptamışlardır<sup>10</sup>.

TNF- $\beta$ 'nin TNF- $\beta$  (+252) polimorfizmi de KVH ile ilgili çalışmalarda araştırılmıştır. Çin toplumunda dilate kardiyomyopati (konjestif kardiyomyopati) ile TNF- $\alpha$  (-308), TNF- $\alpha$  (-857), TNF- $\alpha$  (-863), TNF- $\alpha$  (-1031), ve TNF- $\beta$  (+252) gen polimorfizmleri arasındaki ilişki araştırılmış ve TNF gen polimorfizmine karşı hassasiyet olduğu, bu polimorfizmlerin dilate kardiyomyopati için risk faktörü olabileceği tespit edilmiştir<sup>11</sup>. TNF- $\alpha$  geninin promotör bölgesinde pozisyon -308'deki polimorfizmi kalp nakli sonrasında vaskülopati gelişimini tahmin etme açısından değerlendirilmiş ve vaskülopati gelişimini ile ilişkisinin olmadığı saptanmıştır. Kalp nakli sonrasında vaskülopati gelişiminde TNF- $\alpha$ 'nın (-308), bir genetik risk belirteci olarak kullanılamayacağı bildirilmiştir<sup>12</sup>.

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda TNF gen lokusunda İki biallelik polimorfizmleri birinci intronda TNF- $\beta$  (TNFB1/ 2) ve promotör bölgesinde TNF- $\alpha$  (TNFA1 / 2) araştırılmıştır. Diğer inflamatuvar hastalıklar ile ilişkisi olmasına rağmen, TNF- $\beta$  (TNFB1 / 2) ve TNF- $\alpha$  (TNFA1 / 2) polimorfizmlerinin ne konjestif kalp yetmezliği varlığı, ne de TNF- $\alpha$ 'nın dolaşımdaki yükselmesi ile ilgili olmadığı saptanmıştır<sup>13</sup>.

Koroner aterosklerozis ile yapılan diğer bir çalışmada TNF- $\beta$  genetik varyantları (c.7G>A, IVS1+90G>A, C13R, T60N) çalışılmıştır. Koroner ateroskleroz gelişiminde TNF-beta

polimorfizmlerinin önemli modülatörler (hipertansiyon, vücut kitle indeksi, inflamatuvar belirteç olarak TNF-alfa (mRNA) ve fibrinojen) üzerinde belirgin bir etkisi olduğu saptanmıştır. Ancak koroner stenozis ile bir ilişkisi bulunmamıştır<sup>14</sup>.

Kalp cerrahisi sonrası laktat düzeylerinin anti-inflamatuvar (IL-10) ve farklı proinflamatuvar (TNF, IL-6, IL-8) sitokinlerin etkisi altında kaldığı bilinmektedir. IL-10 (-1082G/A) ve TNF- $\beta$  (252 G/A) gen polimorfizminin kalp cerrahisi sonrası laktat seviyelerindeki değişiklikler üzerindeki etkisi araştırılmış ve bu polimorfizmlerin zamana bağlı olarak az düzeyde, ancak ölçülebilir bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır<sup>15</sup>.

Kalp cerrahisinde hiperdinamik durumda ekstrakorporeal dolaşım ile TNF- $\beta$  250 polimorfizmi arasındaki ilişki araştırılmıştır. TNF- $\beta$  +250 polimorfizminin G alleli ve uzamış ekstrakorporeal zamanları, kalp cerrahisi sonrası hiperdinamik durumun gelişimi lehine olabileceği tespit edilmiştir<sup>16</sup>.

Çalışmamızda kontrol grubu ile MI'lı hastaların lipit parametreleri karşılaştırıldığında; LDL ve HDL değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı. Hasta grubunun ortalama LDL değerinin kontrol grubunun ortalama LDL değerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. LDL yüksekliği, damar duvarında kolesterolden zengin ateroskleroz plağı oluşumunda ve gelişiminde en önemli etkenlerden birisidir. Kontrol grubunun ortalama HDL değerinin hasta grubunun ortalama HDL değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Hiperlipidemi aterosklerozda bilinen risk faktörlerinden biridir. Yapılan birçok çalışmada, hiperlipideminin ateroskleroz gelişimi üzerindeki etkilerini destekler yönde veriler elde edilmiştir. Düşük serum HDL kolesterol düzeyi, yüksek LDL ve total kolesterol düzeyi bağımsız büyük risk faktörleridir<sup>17</sup>. Bizim çalışmamızda da bu bilgileri destekler yönde sonuçlar elde edilmiştir.

Sonuç olarak; TNF- $\beta$  A329G gen polimorfizmi ile Miyokard İnfarktüsü arasında bir ilişki olmadığı saptandı. Yüksek LDL ve düşük HDL düzeylerinin Mİ için risk faktörleri olduğu tespit edildi. Ülkemizde Türk toplumuna yönelik TNF- $\beta$  A329G gen polimorfizmi ile Miyokard İnfarktüsü arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik yapılan ilk çalışma olması açısından bu çalışma önemlidir. Bu çalışma, diğer çalışmalara ışık tutabilir ve tümör nekroz faktörün diğer polimorfizmleri araştırılarak muhtemel olası anlamlı bulgular elde edilebilir.

### KAYNAKLAR

1. 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.
2. Türkiye' de Sağlığa Bakış. TC Sağlık Bakanlığı. 2007; 47-50.
3. Libby P. Changing concepts of atherogenesis *J Intern Med*. 2000; 247: 349-358.
4. Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M. Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. *Cardiovas Res*. 2005; 66: 265-75.
5. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340: 115-26.
6. Grundy SM. Atlas of atherosclerosis. Risk factors and treatment. 4th ed.1999. 1-30.
7. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. *T Klin J Med Sci*. 1997; 17: 65-74.
8. Messer G, Spengler U, Jung MC, Honold G, Blomer K, Pape GR, et al. Polymorphic structure of the tumor necrosis factor (TNF) locus: an NcoI polymorphism in the first intron of the human TNF-beta gene correlates with a variant amino acid in position 26 and a reduced level of TNF-beta production. *J Exp Med*. 1991; 173: 209-19.
9. Weinshenker BG, Hebrink D, Wingerchuk DM, Klein CJ, Atkinson E, O'Brien PC, et al. Genetic variants in the tumor necrosis factor receptor 1 gene in patients with MS. *Neurology*. 1999; 52: 1500-3.
10. Grünenfelder J, Umbehr M, Plass A, Bestmann L, Maly FE, Zünd G, et al. Genetic polymorphisms of apolipoprotein E4 and tumor necrosis factor  $\beta$  as predisposing factors for increased inflammatory cytokines after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 128: 92-97.
11. Liang WB, Lv ML, Su XW, Gao LB, Fang WL, Luo HB, et al. Association of tumor necrosis factor gene polymorphisms with susceptibility to dilated cardiomyopathy in a Han Chinese population. *DNA Cell Biol*. 2010; 29: 625-8.
12. Densem CG, Hutchinson IV, Yonan N, Brooks NH. Influence of tumor necrosis factor-alpha gene-308 polymorphism on the development of coronary vasculopathy after cardiac transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2001; 20: 1265-73.
13. Kubota T, McNamara DM, Wang JJ, Trost M, McTiernan CF, Mann DL, et al. Effects of Tumor Necrosis Factor Gene Polymorphisms on Patients With Congestive Heart Failure. *Circulation*. 1998; 97: 2499-2501.
14. Shulz S, Schagdarsurengin U, Rehfeld D, Suss T, Werdan K, Muller-Werdan U, et al. Genetic impact of TNF-beta on risk factors for coronary atherosclerosis. *European Cytokine Network*. 2006; 17: 148-54.
15. Riha H, Hubacek JA, Poledne R, Kellovsky P, Brezina A, Pirk J. IL-10 and TNF- $\beta$  gene polymorphisms have no major influence on lactate levels after cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2006; 30: 54-8.
16. Iribarren JL, Sagasti FM, Jiménez JJ, Brouard M, Salido E, Martínez R, et al. TNFbeta+250 polymorphism and hyperdynamic state in cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008; 7: 1071-4.
17. Grundy SM, Posternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations. *Circulation*. 1999; 100: 1481-92.



**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Dr. Mehmet Oğuzhan Ay  
Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Acil Tıp Kliniği  
01170, ADANA  
e mail: droguzhan2006@mynet.com

geliş tarihi/received :26.09.2012  
kabul tarihi/accepted:30.11.2012