ÖZET

Koroner Arter Ektazi Hastalarında Hiperhomosisteinemi İle İlişkili Hedef Gen Varyasyonlarının Araştırılması

Koroner arter ektazisi (KAE), koroner arter segmentinin komşu normal segmente göre en az 1,5 kat genişlemesi ile tanımlanan, patogenezi tam olarak aydınlatılamamış kardiyovasküler bir hastalıktır. Ateroskleroz en sık ilişkili etiyolojik faktör olmakla birlikte, inflamasyon, oksidatif stres ve damar duvarı yeniden şekillenmesi gibi mekanizmaların da hastalık gelişiminde rol oynadığı önerilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemi endotelyal disfonksiyon, oksidatif hasar ve ekstrasellüler matriks bozulması yoluyla KAE gelişimine katkıda bulunabilir. Bu çalışmada, KAE ile plazma homosistein düzeyleri ve homosistein metabolizmasında görev alan metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) genindeki C677T (rs1801133) ve A1298C (rs1801131) polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya koroner anjiyografi ile KAE tanısı alan 86 hasta ile koroner arter hastalığı saptanmayan 121 kontrol birey dahil edildi. MTHFR polimorfizmleri qPCR yöntemiyle, plazma homosistein düzeyleri ise LC-MS yöntemiyle analiz edildi.

KAE grubunda plazma homosistein düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti ($p=0,009$). Çok değişkenli analizde, homosistein düzeyindeki her 1 μmol/L artışın KAE riskini %8,1 artırdığı gösterildi (OR:1,081;$p=0,027$). Ayrıca hipertansiyon (OR:5,167; $p=0,001$) ve hiperlipidemi (OR:4,124; $p=0,006$) de KAE ile bağımsız olarak ilişkili bulundu. ROC analizlerinde homosisteinin KAE için ayırt edici performansı özellikle tip 2 diabetes mellitus olmayan (AUC=0,668; $p=0,008$) ve hiperlipidemi olmayan alt gruplarda (AUC=0,717; $p=0,007$) daha belirgindi. Kadın alt grup analizlerinde de yalnızca metabolik komorbiditesi olmayan hastalarda yüksek homosistein düzeyleri gözlendi. Buna karşın komorbidite varlığında ilişkinin kaybolması, tedavi etkileri ile ilişkili olabilir. Genetik analizlerde, MTHFR C677T ve A1298C genotip ve allel dağılımları gruplar arasında benzerdi ($p>0,05$). Kontrol grubunda termolabil MTHFR 677TT genotipi artmış homosistein düzeyleri ile ilişkili iken ($p<0,05$), bu ilişkinin KAE grubunda gözlenmemesi metabolik komorbidite ve tedavi etkileri ile açıklanabilir.

Sonuç olarak, plazma homosistein düzeyleri KAE ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuş ve özellikle kadınlarda ve metabolik komorbiditesi olmayan bireylerde daha belirgin bir biyobelirteç potansiyeli göstermiştir. Bununla birlikte, bu ilişkinin cinsiyet, metabolik komorbiditeler ve tedavi etkilerine göre değişkenlik gösterdiği anlaşılmaktadır. MTHFR polimorfizmleri doğrudan KAE riski ile ilişkili görünmemekle birlikte, homosistein metabolizması ve metabolik fenotip üzerinde dolaylı etkiler gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter ektazi (KAE), MTHFR, polimorfizm, homosistein