

Klinik Araştırma

Koroner Arter Hastalığında Faktör 13 Valin34Lösin Gen Polimorfizmi Sıklığı ve Gen Polimorfizmi ile Klinik Sonuçlar Arasındaki İlişki

Dr. Nihat KALAY*, Yrd.Doç.Dr. İbrahim GÜL*, Doç.Dr. Ramazan TOPSAKAL*, Prof.Dr. N. Kemal ERYOL*
Doç.Dr. İbrahim ÖZDOĞRU*, Yrd.Doç.Dr. Ali DOĞAN*, Yrd.Doç.Dr. Mehmet Tuğrul İNANÇ*
Dr. Yakup ÇETİNKAYA**, Dr. Hülya ŞIVGIN**, Prof.Dr. Munis DÜNDAR**, Dr. Okay ÇAĞLAYAN**
Prof.Dr. Yusuf ÖZKUL**, Prof.Dr. Abdurrahman OĞUZHAN*, Prof.Dr. Ali ERGİN*

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri

**Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Ana Bilim Dalı, Kayseri

Özet

Amaç: Faktör 13 (F13) aterosklerotik plağın rüptüründen sonraki koagülasyon aşamasında önemli rol oynayan hemostatik faktördür. Faktör 13 plazma düzeyi genetik polimorfizm ile ilişkilidir. Daha önceki çalışmalarda F13 Valin 34 Lösin polimorfizmi ile koroner arter hastalığı (KAH) arasında ilişki olabileceği göstermesine rağmen, bu polimorfizm sıklığı etnik farklılık göstermektedir. Çalışmamızda F13 polimorfizminin bölgemizdeki sıklığını ve bu polimorfizmin KAH' lı hastaların klinik ve anjiyografik sonuçları ile olan ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya hastanemize başvuran miyokardiyal enfarktüs (MI) 23, unstable angina pectoris (USAP) 22 ve stabil angina pectoris (SAP) 23 olmak üzere 68 hasta alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalara koroner anjiyografi yapıldı. Koroner aterosklerozun şiddetinin ve yaygınlığının değerlendirilmesinde Gensini ve Extent skoru kullanıldı. Aterosklerotik lezyonların morfolojik özellikleri ACC/AHA lezyon klasifikasyonuna göre değerlendirildi. Genetik polimorfizm CVD StripAssay yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: Tüm hasta popülasyonundaki hastalarda F13 için; % 85,2 Valin34Valin, % 13,6 Valin34Lösin ve % 1,2 Lösin34Lösin genetik yapısı vardı. Faktör 13 Valin34Valin genotip sıklığı SAP, USAP ve MI' lı hastalarda benzerdi. Heterozigot genetik yapı ise MI ve USAP grubunda daha yüksek orandaydı. Faktör 13 genotipi Valin34Valin olan hastalarda hastalıklı damar sayısı, extent skoru ve Tip C lezyon oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Sonuç: Faktör 13 V34L polimorfizmi akut koroner sendrom ve aterosklerotik süreçle ilgili genetik bir faktör olarak görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Faktör 13, V34L gen polimorfizmi, Koroner arter hastalığı

Frequency of Factor 13 Valin34Lösin Gene Polymorphism and Relation Between Gene Polymorphism and Clinic Results in Coronary Artery Disease

Summary

Aim: Factor 13 (F13) have important role in coagulation after rupture of atherosclerotic plaque. Plasma level of F13 is associated with genetic polymorphism. Although previous studies showed relationship between F13 Valin34Leucine and coronary artery disease, frequency of this polymorphism changes with ethnic difference. In our study, we investigated that frequency of F13 genetic poly-

morphism and that relationship between genetic polymorphism and clinic and angiographic results of patients with coronary artery disease.

Material and Method: We enrolled 68 patients [myocardial infarction (MI):23, unstable angina pectoris (USAP):22, stable angina pectoris (SAP):23]. Coronary angiography was performed to all patients. Gensini and Extent scores were used to evaluate the severity and intensity of coronary atherosclerosis. Morphologic properties of atherosclerotic lesions were evaluated according to ACC/AHH lesion classification Genetic polymorphism was detected with CVD StripAssay method.

Results: The genotype frequencies in all patients for F13 were 85.2(Valin34Valin), 13.6% (Valin34Leucine) and 1.2% (Leucine34Leucine). The frequency of Valin34Valin genetic polymorphism was similar in patients with SAP, USAP and MI. Factor 13 Valin34Leu polymorphism was higher MI and USAP. The number of diseased vessel, Extent score and type C lesion were higher in patient who had F 13 Valin34Valin.

Conclusion: It seems that polymorphism of F13 Valin34Leucine is associated factor with acute coronary syndrome and atherosclerotic process

Key Word: Factor 13, Valin34Leucine gene polymorphism, Coronary artery disease

Giriş

Akut koroner sendrom (AKS) oluşumunda en önemli patofizyolojik mekanizma aterosklerotik plağın rüptürü ve bunu takip eden tıkaçıcı trombüs oluşumudur. Primer hemostas yani trombosit tıkaçının oluşması ile eş zamanlı olarak plazma koagülasyon sistemi aktive olur. Koagülasyon sisteminin sonunda protrombinden trombin oluşumu gerçekleşir. Trombin kalsiyum varlığında lizin yan zincirleri arasında peptit bağları oluşturacak olan bir transglutaminaz olan Faktör 13 (F13)'ü etkinleştirir.

Faktör 13 75 kDa ağırlığındaki aktif A subünitesinden ve 80 kDa ağırlığındaki B subünitinden oluşur.¹ A subünitesi aktive fibrin monomerleri arasındaki çapraz bağlanmayı katalize eder. Bu sayede oluşan trombüsün mekanik direnci artarken, trombüs fibrinolizise karşı daha dirençli hale dönüşmektedir. Faktör 13-A Valin 34Lösin polimorfizmle ilgili 3 farklı genetik yapı tanımlanmıştır.²⁻⁵ Faktör 13-A subünitindeki genetik farklılık F13'ün plazma seviyesini ve F13 aktivitesini etkileyebilmektedir.^{5,6} Lösin varyantı F13'ün transglutaminaz aktivitesini değiştirmekte; daha yüksek enzim aktivitesine neden olmaktadır. Heterozigot taşıyıcılarda orta derecede enzim aktivitesi ile karakterizedir.⁵ Plazma F13 artışı yeterli miktarda plazmin oluşumunu engelleyerek daha sert yapıda fibrin oluşturmakta, fibrinin fibrinolitik etkilere karşı daha dirençli olmasına neden olmaktadır. Lösin 34 varyantının MI riskini artırdığını gösteren çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.⁷

Faktör 13 gen polimorfizmlerinin AKS gelişimi ile ilgili çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Literatürde F13 gen polimorfizmleriyle koroner arter hastalığı (KAH) olan hastaların anjiyografik bulguları arasındaki ilişkiyi araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca Türk toplumunda ve bölgemizde F13 gen polimorfizmlerin sıklığı, KAH'ın klinik özellikleri üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda hastanemize başvuran ve KAH tespit edilen hastalarda F13 gen polimorfizm sıklığını, gen polimorfizminin KAH kliniği üzerindeki etkisini ve koroner anjiyografi bulgularıyla ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya kardiyoloji polikliniğine ve acil servise başvuran miyokardiyal enfarktüs (MI) 23, kararsız angina pectoris (USAP) 22 ve kararlı angina pectoris (SAP) 23 hasta alındı. Daha önceden KAH tanısı alan, perkutan koroner girişim uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar SAP, USAP ve MI olarak 3 gruba ayrılarak gruplar arasında değişkenler arasındaki farklılık incelendi. Çalışmaya alınan tüm hastalara koroner anjiyografi yapıldı. Koroner aterosklerozun şiddetinin ve yaygınlığının değerlendirilmesinde Gensini ve Extent skoru kullanıldı. Hastalıklı koroner damar sayısı herhangi bir stenoz olması ya da %50 den fazla stenoz olmasına göre 2 şekilde hesaplandı.

Gensini skoru: Aterosklerotik lezyonlardaki stenoz

şiddetinin belirlenmesinde Gensini skoru kullanıldı.^{8,9} Gensini skoru ile aterosklerotik lezyonların yaygınlığından daha çok stenotik lezyonların şiddetini değerlendirilmesi amaçlandı. Bu skorlamada koroner vasküler yatak 8 segmente ayrıldı. Her segmentteki tıkaçıcı lezyona darlık şiddetine göre 1 ile 4 arasında puan verildi. Böylece her hasta için 0-32 arasında puan elde edildi.

Extent skoru: Ateroskleroz şiddetini değerlendirmek için extent skorunu kullanıldı.¹⁰ Extent skoru ile stenoz şiddetinden bağımsız olarak aterosklerotik plak miktarı değerlendirildi. Bu skorlamada koroner vasküler yatak 8 segmente ayrıldı. Her segmentteki plak miktarına plağın total segmentteki oranına göre puan verildi. Buna göre tüm koroner yatağa plak yüzdesine göre 0 ile 100 arasında puan verildi.

Aterosklerotik lezyonların morfolojik özelliklerini koroner angiyoğrafik olarak değerlendirdik. Angiyoğrafik olarak tespit edilen lezyonlarda trombüs, kalsifikasyon, koroner ektazi, yavaş koroner akım sıklığı araştırıldı. Ayrıca tüm lezyonlar ACC/AHA lezyon klasifikasyonuna göre sınıflandırıldı.^{11,12}

Genetik polimorfizmin belirlenmesi: Hastalardaki F13 gen CVD StripAssay yöntemi ile belirlendi. Genetik yapının belirlenmesi 5 aşamada gerçekleştirildi. 1. DNA izolasyonu, 2. İn vitro amplifikasyon (PCR; Her örnek için 2 ayrı reaksiyon) 3. Hibritizasyon (45 °C), 4. Yoğun yıkama (45 °C), 5. Renk geliştirme. Tüm hastalardan DNA izolasyonu amacıyla EDTA'ı tüplere 6 ml periferik kan örneği alındı. DNA elde edilmesinde bu kan örneğindeki lökositler kullanıldı. Genotip tayini DNA dizilerinin in vitro amplifikasyon tekniği olan

PCR yöntemiyle yapıldı. PCR'ın ilk aşamasında DNA' a 94 °C'de 2 dakika, 94 °C'15 dakika ve 72 °C 3 dakikalık işlemler uygulandı. İkinci aşamada 65 °C'de primerlerin yapışması ve son aşamamada 72 °C'de gerçekleşen sentez basamaklarından oluştu. Bir örneğin genetik yapısı Collector™ plaka kullanılarak yapıldı. Sonuç olarak F13 için Valin34Valin (Wild tip), Valin34Lösin (heterozigot) ve Lösin34Lösin (homozigot) olmak üzere 3 farklı genetik yapı belirlendi. Genetik yapıyı belirleyen araştırmacı hastaların klinik bulguları hakkında bilgi sahibi değildi.

İstatistiksel analiz: Grupları arasındaki karşılaştırmalarda Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve Student-t kullanıldı, ortalama ve standart sapma ile gösterildi. Kategorik değişkenler yönünden karşılaştırmalarda Ki-Kare Testi kullanıldı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel hesaplamalar SPSS 11,5 SPSS inc. (Chicago, Illinois) programı ile yapıldı

Bulgular

Hastaların temel klinik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Genetik polimorfizm sıklığı tüm hasta grubunda incelendiğinde; F13 için hastaların %85,2 F13 Valin34Valin, %13,6; Valin34Lösin ve %1,2; Lösin34Lösin olarak bulundu. Gruplar arası F13 genetik polimorfizm sıklığı incelendiğinde her 3 gruptaki hastaların ortalama %80'i Valin34Valin genetik yapısına sahipti. Faktör 13 Valin34Lösin genetik yapısı Mİ ve USAP grubunda daha yüksek oranda olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tüm hastalar arasında sadece SAP grubunda bir hasta homozigot genetik yapı vardı. (Tablo 2)

Tablo 1: Hastaların temel klinik özellikleri

	SAP (n:23)	USAP/Non Q MI (n:22)	Akut Mİ (n:23)	p
Yaş (yıl)	59±11	59±11	57±11	AD
Cins (erkek/kadın) n	11/12	12/10	13/10	AD
Diabetes Mellitus	%19,4	%25,6	% 22,2	AD
Hipertansiyon	%31,5	%23,1	%26,1	AD
Sigara	%29,7	%30,1	%35,9	AD
Aile öyküsü	%26,1	%31,6	%24,3	AD
Total Kolesterol (mg/dl)	187±46	174±31	173±47	AD
LDL Kolesterol (mg/dl)	111±38	113±25	110±37	AD
HDL Kolesterol (mg/dl)	48±17	47±13	46±11	AD

Sonuçlar ortalama ± Standart sapma ya da yüzde olarak ifade edildi, **SAP**; Stabil Angina Pektoris, **USAP**; Anstabil angina pektoris, **MI**; Miyokart enfarktüsü, **AD**; Anlamlı Değil

Tablo 2: F13 gen polimorfizm sıklığı

	SAP (n:23)	USAP (n:22)	Mİ (n:23)	p
Faktör 13				
Valin 34Valin n(%)	19(82,6)	16(84,2)	18(78,3)	AD
Valin 34 Lösin n(%)	3(13,0)	3(15,8)	5(21,7)	AD
Lösin 34 Lösin n(%)	1(4,3)	-	-	-

Sonuçlar yüzde olarak ifade edildi, **SAP**; Stabil Angina Pektoris, **USAP**; Anstabil angina pektoris, **Mİ**; Miyokart enfarktüsü, **AD**; Anlamlı Değil

Hastalar SAP ve AKS (Mİ+USAP) olmak üzere iki gruba ayrılarak genetik inceleme yapıldığında F13 için Valin34Lösin polimorfizme sahip hastalar AKS grubunda daha yüksek oranda bulundu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılık kazanmadı. (Tablo 3)

Faktör 13 gen polimorfizminin klinik ve anjiyografik bulgularla ilişkisi:

Hastaların genetik özellikleri F13 Valin34Valin ve

homozigot/heterozigot olarak sınıflandırıldığında klinik özelliklerin iki grup arasındaki karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmektedir. Faktör 13 genetik farklılığı ile tüm hasta grubunun anjiyografik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 5'te gösterilmektedir. Faktör 13 genotipi Valin34Valin olan hastalarda hastalıklı damar sayısı ve extent skoru anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Tip C lezyon oranı yine F13 Valin34Valin polimorfizmi olan hastalarda daha yüksek bulundu.

Tablo 3: SAP ve AKS gruplarında F13 gen polimorfizmi

	SAP(n:23)	AKS(n:55) p	
Faktör 13			
Valin 34Valin n (%)	19(82,6)	34(81,0)	AD
Valin 34 Lösin n (%)	3(13,0)	8(19,0)	AD
Lösin 34 Lösin n (%)	1(4,7)	-	-

Sonuçlar yüzde olarak ifade edildi, **SAP**; Stabil Angina Pektoris, **AKS**; Akut Koroner Sendrom **AD**; Anlamlı Değil

Tablo 4: Faktör 13 genetik tiplerinde hastaların klinik özellikleri

	F13 Valin34Valin (n:53)	F13 Homozigot +Heterozigot (n:12)	p
Yaş (yıl)	58,4±12,4	59,6±14,8	AD
Cinsiyet (erkek/kadın) n	52/48	58/42	AD
Diabetes Mellitus	% 23,2	% 21,6	AD
Sigara	% 31,2	% 34,3	AD
Hipertansiyon	% 24,1	% 31,7	AD
Aile hikâyesi	% 23,6	% 24,7	AD
SAP	% 35,8	% 33,3	AD
USAP	% 30,2	% 25,0	AD
Mİ	% 34,0	% 41,7	AD

Sonuçlar ortalama±SS ya da yüzde olarak ifade edildi, **SAP**;Stabil Angina Pektoris, **USAP**;Anstabil angina pektoris, **Mİ**;Miyokart enfarktüsü, **AD**;Anlamlı Değil

Tablo 5: F 13 genetik tiplerine göre anjiyografik bulgular

	F13 Valin34Valin (n:53)	F13 Homozigot + Heterozigot (n:12)	p
Hastalıklı damar sayısı (> % 0)	2,3±.7	1,7±1,0	0,03
Hastalıklı damar sayısı (> %50)	1,6±1,0	1,2±.9	AD
Extent Skoru	15,7±12,2	9,1±8,3	0,03
Gensini skoru	6,7±3,9	4,8±3,7	AD
Kritik lezyon sayısı	1,9±1,4	1,3±1,0	0,04
Tipe A lezyon oranı	%10,7	%7,2	AD
Tipe B lezyon oranı	%63,1	%76	AD
Tipe C lezyon oranı	%26,2	%16,8	0,05
LMCA	%1,9	-	-
Total oklüzyon	%26,4	%8,3	AD
Ektazi	%1,9	-	-
Trombüs	%9,4	%8,3	AD
Kalsifikasyon	%1,9	-	-

Sonuçlar ortalama±SS ya da yüzde olarak ifade edildi, **LMCA**; Sol ana koroner arter, **p<0,05**; İstatistiksel olarak anlamlı, **AD**; Anlamlı Değil

Sonuç

Genetik faktörler KAH gelişiminde önemli rol oynayabilmektedir.¹³ Faktör 13-A Valin34Lösin gen polimorfizmi sıklığı değişik toplumlarda araştırılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiş. Çalışmamızda bölgemizde yaşayan ve AKS tanısı konulan hastalardaki F13 gen polimorfizmi ve bu gen polimorfizminin KAH ile olan ilişkisini araştırdık. Çalışmamızın sonuçlarına göre hasta popülasyonumuzda F13 Valin34Lösin polimorfizmi akut koroner sendrom ve aterosklerotik süreçle ilgili ilişkili genetik bir faktör olarak görülmektedir.

Günümüzde genetik faktörlerin tespiti tanı ve tedavi stratejilerini açısından büyük önem kazanmıştır. Faktör 13-A Valin34Lösin gen polimorfizmi değişik toplumlarda araştırılmış ve bu genetik polimorfizmin toplumlar arasında büyük farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Lösin insidansı İngiltere’de %51, Amerika’da %45, Brezilya’da 28, Japon toplumunda ise %0-2 arasında bulunmuştur.¹⁴⁻¹⁶ Faktör 13 polimorfizmi ırksal ve bölgesel farklılık göstermesine rağmen bölgemizdeki sıklığı bilinmemektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre tüm hasta popülasyonumuzda Valin34Valin F13 genotipi %85,2, heterozigot genotip %13,6 ve homozigot genotip %1,2 hastada görüldü. Türk toplumunda Valin34Lösin polimorfizm sıklığı batı toplumlarına göre daha düşük olmasına rağmen Asya toplumlarına göre daha yüksek seviyededir. Bu sonuç bölgemizde yaşayan hastalardaki KAH için risk teşkil eden genetik faktörlerinin anlaşılması açısından ek bilgi sağlayabilir.

Daha önce yapılan genetik çalışmalarında F13 gen polimorfizminin kardiyovasküler risk üzerine etkisi bir çok çalışmada ve farklı popülasyonlarda araştırılmış. Yaklaşık 5000 hastanın dahil edildiği bir meta analizde Lösin/Valin ve Lösin/Lösin genetiklerinin Mİ gelişimi için koruyucu etkisi olduğu gösterilmiş.¹⁷ Yine geniş çaplı bir meta analizde F13 gen polimorfizminin venöz tromboemboli açısından koruyucu olabileceği ifade edilmektedir.¹⁸ Bu risk azalmasının muhtemel sebebi Lösin 34 enzim aktivitesinin trombin aktivitesini etkilemesi sonucu olabileceği açıklanmış.⁶ Bununla birlikte Balogh ve ark. yaptıkları çalışmada ise F13 Valin 34Lösin polimorfizminin venöz trombüs için koruyucu bir faktör olmadığı; üstelik bazı faktörlerin varlığında Valin34Lösin polimorfizminin akut Mİ için bir risk faktörü olabileceğini bitirtmiştir.¹⁹ Bu çalışmada F13 alleli protrombin 20210 alleli ile birlikte olduğunda si-

nerjik etki ile Mİ riskinin 12 kat artabileceği belirtilmiş. Ayrıca Akdeniz popülasyonunda yapılan bir çalışmada Lösin polimorfizminin kardiyoprotektif etkisinin olmadığı gibi Lösin/Lösin homozigot olanlarda 35 yaşından önce Mİ geçirme riskinin artabileceği gösterilmiş.²⁰ Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde sonuçlarda ciddi farklılıklar görülmektedir. Çevresel ve etnik farklılıklar bu sonuçların ortaya çıkmasında etkili olabilmektedir. Bizim çalışmamızda ise hastanemize başvuran SAP, USAP ve Mİ’li hastalar arasında F13 Valin 34Lösin polimorfizm sıklığı açısından fark yoktu. Kararlı anginalı hastaların %82’si, kararsız anginalı hastaların %84’ünde ve Mİ’li hastaların %78’i Valin 34Valin genetik yapısına sahipti. Plazma F13 düzeyinin en yüksek olduğunu polimorfizm olan F13 homozigot genotipi kararsız angina ve Mİ’li hastalarda bulunmazken kararlı anginalı sadece bir hastada tespit edildi. Kararlı angina ve AKS farklı patofizyolojik mekanizmalarla ortaya çıktığı göz önünde bulundurarak 2 grup arasındaki genetik farklılık araştırıldığında AKS tanısı olan hastaların %19’unda Valin34Lösin bulunurken, kararlı anginalı hastaların %13’ü bu genotipe sahipti. İstatistiksel olarak anlam kazanmamasına rağmen AKS kliniğine sahip hastalarda F13 Valin34Lösin polimorfizmi daha fazlaydı. Bu sonuçlar F13 Valin 34Lösin gen polimorfizminin AKS kliniği üzerinde sınırlı derecede etkili bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Fakat bu konuda daha çok hastanın incelendiği kesitsel çalışmalara ihtiyaç vardır

Hemostasla ilgili genetik faktörler KAH için risk faktörü olarak kabul edilmesine rağmen bu faktörlerin anjiyografik sonuçları nasıl etkilediği bilinmemektedir. Bu konuda sadece hastalıklı damar sayısı ile ateroskleroz şiddetinin değerlendirildiği ve farklı bir popülasyonda yapılan bir çalışmada F13 gen polimorfizmiyle ateroskleroz şiddeti arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.²⁰ Çalışmamızın sonuçlarına göre F13’ün wild tip polimorfizme sahip olan hastalarda hastalıklı damar sayısı, extent skoru ve morfolojik olarak tip C lezyon sayısı daha fazla bulundu. Extent skoru koroner arterlerdeki plak yoğunluğu hakkında yani dolayısı ile aterosklerozun erken aşamaları bilgi vermektedir. Aterosklerotik plak yırtılması ciddi koroner darlık oluşturan lezyonlarda daha fazla görülmektedir. Bu dönem aterosklerotik sürecin son safhası olarak kabul edilmektedir. Faktör 13’ün teorik olarak aterosklerotik plağın yırtılmasından sonra trombüsün sert hale gelme-

sinde yani aterosklerotik sürecin son safhası rol oynadığı düşünülmektedir. F13 gen polimorfizmiyle extent skoru ve hastalıklı damar sayısı arasında ilişki tespit etmemiz daha önceden bildirilmeyen ilginç bir sonuçtur. Bu sonuç F13 gen polimorfizminin plak yırtılması yanında aterosklerozun farklı aşamaları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki AKS' li hastalarda lösin polimorfizminin daha fazla olması ve Valin34Valin genotipine sahip hastalarda ise aterosklerozun şiddetinin daha fazla olması; lösin polimorfizmine sahip kişilerde aterosklerotik plakların daha hassas olduğunu ve plak yırtılmasının ve dolayısı ile AKS kliniğinin daha erken geliştiğini düşündürmektedir. Ayrıca F13 Valin34Valin polimorfizmine sahip hastalarda ise aterosklerotik plakların daha stabil olduğu ve, KAH kliniğinin aterosklerozun daha geç dönemlerinde ortaya çıktığını

sonucu çıkartılabilir. Bu bulgular plak büyüklüğünün ya da darlık şiddetinin plak hassasiyetini belirlemediğini bir göstergesi olarak da kabul edilebilir. Fakat bu hipotezin daha çok sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmamızdaki en önemli sınırlama yetersiz hasta sayısıdır. Fakat mevcut sonuçların ülkemizdeki koroner arter hastalığı olan hastalardaki genetik yapının ortaya çıkarmasında fikir sağlayacağı ve bu konuda yapılacak daha çok hastanın dahil edildiği genetik çalışmalar için zemin hazırlayacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; AKS gelişiminde genetik faktörler önemli rol oynamaktadır. Faktör 13 V34L polimorfizmi AKS gelişimi ve aterosklerotik süreçle ilgili genetik bir faktör olabilir. Daha geniş çaplı ve farklı popülasyonların incelendiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Hefler L, Jirecek S, Heim K, Grimm C, Antensteiner G, Zeilinger R ve ark. Genetic polymorphisms associated with thrombophilia and vascular disease in women with unexplained late intrauterine fetal death: a multicenter study. J Soc Gynecol Investig. 2004;11:42-4
2. Diz-Kucukkaya R, Hancer VS, Inanc M, Nalcaci M, Pekcelen Y. Factor XIII Val34Leu polymorphism does not contribute to the prevention of thrombotic complications in patients with antiphospholipid syndrome. Lupus. 2004;1:32-5.
3. Attié-Castro FA, Zago MA, Lavinha J, Elion J, Rodriguez-Delfin L, Guerreiro JF ve ark. Ethnic heterogeneity of the factor XIII Val34Leu polymorphism. Thromb Haemost. 2000;84:601-3.
4. Marín F, Corral J, Roldán V, González-Conejero R, del Rey ML, Sogorb F ve ark. Factor XIII Val34Leu polymorphism modulates the prothrombotic and inflammatory state associated with atrial fibrillation. J Mol Cell Cardiol. 2004; 37:699-704
5. Kakko S, Elo T, Tapanainen JM, Huikuri HV, Savolainen MJ. Polymorphisms of genes affecting thrombosis and risk of myocardial infarction. Eur J Clin Invest. 2002;32:643-8.
6. Franco RF, Pazin-Filho A, Tavella MH, Simões MV, Marin-Neto JA, Zago MA. Factor XIII val34leu and the risk of myocardial infarction. Haematologica. 2000;85:67-71.
7. Canavy I, Henry M, Morange PE (Genetic polymorphisms and coronary artery disease in the south of France. Thromb Haemost 2000;83:212-6
8. Gensini GG, Kelly AE. Incidence and progression of coronary artery disease. Arch Intern Med 1972;129:814-23
9. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. Am J Cardiol 1983;51:606-7.
10. Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. Am Heart J 1990;119:1262-7.
11. Zaacks SM, Allen JE, Calvin JE, Schaer GL, Palvas BW, Parrillo JE ve ark. Value of The American College of Cardiology/American Heart Association Stenosis Morphology Classification for Coronary Interventions in the Late 1990s Am J Cardiol 1998;82:43-9
12. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman MV, Gorlin R. Clinical significance of coronary arterial ectasia. Am J Cardiol. 1976;37:217-22.
13. Nordlie MA, Wold LE, Kloner RA. Genetic contributors toward increased risk for ischemic heart disease. J Mol Cell Cardiol. 2005;39:667-79.
14. Heng CK, Lal S, Saha N, Low PS, Kamboh MI. The impact of factor XIIIa V34L polymorphism on plasma factor XIII activity in the Chinese and Asian Indians from Singapore. Hum Genet. 2004;114:186-91.

15. Reiner AP, Frank MB, Schwartz SM, Linenberger ML, Longstreth WT, Teramura G ve ark. Coagulation factor XIII polymorphisms and the risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women. Br J Haematol 2002;116:376-82.
 16. Cho K, Kim B, Kim M, Shin B. No association of factor XIII Val34Leu polymorphism with primary intracerebral hemorrhage and healthy controls in Korean population. J Korean Med Sci 2002;17:249-53.
 17. Vokó Z, Bereczky Z, Katona E, Adány R, Muszbek L. Factor XIII Val34Leu variant protects against coronary artery disease. A meta-analysis. Thromb Haemost. 2007;97:458-63.
 18. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. Gohil R, Peck G, Sharma P. Thromb Haemost. 2009;102:360-70.
 19. Balogh I, Szöke G, Kárpáti L, Wartiovaara U, Katona E, Komáromi I ve ark. Val34Leu polymorphism of plasma factor XIII: biochemistry and epidemiology in familial thrombophilia. Blood. 2000;7:2479-86.
 20. Roldán V, Corral J, Marín F, Rivera J, Pineda J, González-Conejero R ve ark. Role of factor XIII Val34Leu polymorphism in patients <45 years of age with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2003;91:1242-5.
-
- Yazı Kayıt**
-
- Geliş Tarihi:** 12.05.2009

Kabul Tarihi: 10.02.2010
- Yazışma Adresi:** Nihat Kalay, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri
- e-posta:** nihatkalay@hotmail.com
-