

Davetli Editöryal Yorum / Invited Editorial

Koroner arter hastalıklarında yeni bir gösterge

A new indicator in coronary artery diseases

Dr. Nihan Erginel Ünaltuna

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

Kardiyovasküler hastalıklar ve komplikasyonlarında enflamasyonun ana faktör olarak rol oynadığı kesin olarak belirlenmiştir.^[1-3] C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA) gibi birçok enflamasyon biyobelirtecinin, çeşitli klinik hastalıkların yanısıra kardiyovasküler olayların da öngördürücüsü oldukları klinik çalışmalarda gösterilmiştir.^[4-6] Akut miyokart enfarktüsünden hemen sonraki dönemde, reaktif oksijen türleri (ROS), sitokinler, dolaşımdaki nötrofiller ve monositler dokuda birikerek akut miyokart hasarına yol açarlar. Aynı zamanda dalak ve kemik iliği gibi uzak noktalarda da sinyal yolları üzerinden immün sistem ve hasar tamir mekanizmaları aktive olur. Sürecin devamında monosit ve T lenfositleri üzerinden anjiyogenez oluşumu, ekstrasellüler matrisi yığılmasıyla doku tamiri ve iyileşme veya enfarkt bölgesindeki hücrelerin ölümü gerçekleşir.

Bu yollarda rol alan genler hastalık sürecinde gerek koruyucu, gerekse hasar onarıcı yönde aktive olurlar. Hücre hasarı sırasında periferik kanda hasarlı ve/veya çoğalan hücrelere ait “serbest dolaşan DNA/RNA parçacıkları” bulunmaktadır. Aktive olan genlerin parçacıklarının hasarlanan hücrelerin parçalanmaları esnasında hücre dışına sızmaları beklenir. “Hücre dışına sızan ve periferik kanda bulunan DNA parçacıkları, hücre içi genomik DNA’dan ayrıştırılarak izole edilir ve konsantrasyonları ölçülebilirse hastalık takibi gerçek zamanlı olarak yapılabilir” tezi yeni projelerin temelini oluşturmaktadır (Şekil 1). Örneğin, yakın zamanda kanser erken tanısı amacı ile

hızlıca yaygınlaşan “sıvı biyopsi” yöntemi, kanser hücrelerinin çoğalırken periferik kana sızan “dolaşımdaki DNA/RNA parçacıklarının” (cfDNA/RNA) analizine dayanmaktadır. Çığır açmış olan bu yeni yöntemde, ortalama 166 baz çiftlik DNA parçacıkları periferik kandan izole edilerek analiz edilmekte ve çeşitli kanser türlerine özgü mutasyon bulunması durumunda, tümör henüz hücre aşamasında iken, erken tanı konabilmektedir.^[7]

Kısaltma:

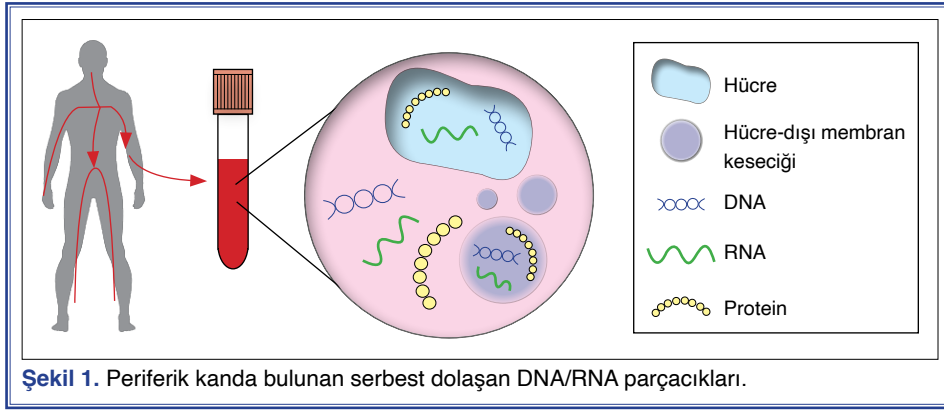
KYAF Koroner yavaş akım fenomeni

cfDNA’nın herhangi bir hastalıkla ilişkilendirilmesi ve analizlerin doğru sonuç vermesi çok kapsamlı ve nitelikli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Türk Kardiyoloji Derneği Arşivinin Eylül 2020 sayısında yer alan Yolcu ve ark.nın^[8] çalışmasında “Koroner yavaş akım fenomeninde hücresel iskemi için yeni gösterge: Serbest DNA” başlıklı makalede, 23 koroner yavaş akım fenomeni (KYAF) olan ve 23 anjiyografik olarak normal koroner arterlere (NKA) sahip toplam 46 hasta alınmış ve bu iki grubun cfDNA düzeyleri ile klinik, biyokimyasal ve anjiyografik özellikleri kıyaslanarak cfDNA düzeylerinin KYAF’li bireylerde artmış olduğu belirtilmiştir.

Çalışma iki yönüyle ele alınmalıdır: 1) Hasta ve kontrol grubunun özellikleri ve 2) Uygulanan cfDNA izolasyon metodunun doğruluğu ve ölçümlerin güvenilirliği. Çalışmaya alınan hasta ve olguların tümü göğüs ağrısı nedeni ile tetkik edilmiş ve fonksiyonel testlerle iskemisi kanıtlanmış hastalardır. KYAF grubuna sa-





dece her üç koroner arterde de yavaş akım fenomeni gözlenen hastaların alınması nedeni ile olgu sayısı nispeten düşüktür. İki grubun arasında risk faktörleri ve iskemi testleri açısından herhangi bir fark olmaması, cfDNA düzeyindeki farkın özellikle KYAF patofizyolojisi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Yine de, klinik olarak KYAF'li bireylerin seçimleri her ne kadar doğru yapılırsa yapılsın, çalışmanın ana sorusu olan “serbest DNA artışının KYAF için prediktif bir belirteç olup olamayacağı” çok daha kapsamlı bir çalışma gerektirecektir. Bireylerin yukarıda bahsedilen cfDNA artışına neden olan tüm hastalıklardan dışlanmış olması gerekmektedir ki, bazı durumlar için bu mümkün değildir. Örnek olarak herhangi bir solid tümör dokusu daha hücre seviyesinde oluşmakta iken, kandaki tümöre özgü cfDNA konsantrasyonu artmakta ve “sıvı biyopsi” adı altında “non-invazif erken tanı”nın temelini oluşturmaktadır. Dolayısı ile, çalışma bulgularının daha geniş bir olgu grubunda doğrulanması gereklidir.

İkinci konu ise, cfDNA çalışmalarında plazmadan elde edilen DNA'nın gerçekten araştırılan hastalığa özgü serbest DNA'ya mı, yoksa farklı şekilde dolaşıma sızan genomik DNA parçalarına mı ait olduğunun belirlenmesi gereğidir. Artış gösteren cfDNA'nın gerçekten hastalıkla ilişkili olup olmadığını farklı bir yöntemle teyit etmelidir. Örnek olarak, artmış olacağı öngörülen, bilinen genlere özgü primer-probe seti hazırlanarak real-time PCR tabanlı hassas bir çalışma ile bu artışın gerçekten ilgili hastalığa bağlı olup olmadığı belirlenebilir. Genel cfDNA artışı diğer bahsedilen tüm hastalık durumlarının yanı sıra, aktif spordan sonra ve stres ortamında bile görülmektedir.^[9]

Kritik noktalardan bir diğeri ise minimal düzeylerde (yaklaşık 2–5 ng/mL) bulunan cfDNA konsantrasyonunun ölçümünün tekrarlanabilir ve doğru olma-

sıdır. Çalışmada DNA ölçümü için kullanılan cihaz (Nanodrop, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) 1 mikrolitre örnek ile çalışmakta ve ölçüm kapasitesi cfDNA'nın güvenli olarak ölçülebilmesi için bazen güçlük yaratmaktadır (ölçüm kapasitesi 2–100 ng/ul: ± 2 ng/ul). Literatürde cfDNA konsantrasyon ölçümlerinin daha hassas metodlarla yapılması önerilmektedir.

Özetle, cfDNA artışının spesifik bir hastalık durumu ile ilişkilendirebilmek için yeterli sayıda hasta ve sağlıklı bireyin klinik olarak doğru seçiminin yanı sıra hastalık durumuna özgü aday belirteçler de belirlenmeli ve bunlara özgü primer-problar hazırlanarak kantitatif real-time PCR metodu ile miktarları kıyaslanmalıdır.

Çıkar çatışması: Bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–95. [CrossRef]
2. Frangiannis NG. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair. *Circ Res* 2012;110:159–73. [CrossRef]
3. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2006;83:456S–460S. [CrossRef]
4. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Ginnetti F, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999;99:2079–84. [CrossRef]
5. Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P, Merli E, Soukhomovskaia O, Francolini G, et al. Tumor necrosis factor-alpha receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the Cytokine-Activation and Long-Term Prognosis in Myocardial Infarction (C-ALPHA) study. *Circulation* 2005;111:863–70.
6. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for

- cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363–9. [\[CrossRef\]](#)
7. Pös O, Biró O, Szemes T, Nagy B. Circulating cell-free nucleic acids: characteristics and applications. *Eur J Hum Genet* 2018;26:937–45. [\[CrossRef\]](#)
 8. Yolcu M, Dogan A, Kurtoglu N, Hancer VS, Gürbüz M. New indicator of cellular ischemia in coronary slow-flow phenomenon: Cell-free DNA. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2020;48:558–65. [\[CrossRef\]](#)
 9. Hummel EM, Hesas E, Müller S, Beiter T, Fisch M, Eibl A, et al. Cell-free DNA release under psychosocial and physical stress conditions. *Transl Psychiatry* 2018;8:236. [\[CrossRef\]](#)