

Kardiyovasküler Hastalıklarda Genetiğin Rolü

Genetic Role in Cardiovascular Diseases

Meryem Yıldız Ayvaz, Nuray Enç

İstanbul Üniversitesi, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm dünyada en sık ölüm nedeni olmakla birlikte, özellikle risk faktörlerinin artmasıyla KVH görülme sıklığının daha da artacağı öngörülmektedir. Bu nedenle KVH'nin tanısında ve önlenmesinde detaylı genetik veri taramasının yapılması ve risk faktörlerinin belirlenmesi gittikçe önem kazanmaktadır. Genetik faktörler tüm kardiyovasküler olaylarda önemli bir rol oynamaktadır. Dolayısıyla hastalık tanısında kullanılacak genetik varyasyonların belirlenmesine yönelik araştırmalar hız kazanmıştır. Genetik keşiflerdeki ilerlemelere bakılırsa, genetik taramalar yakın gelecekte standart uygulama ile birleşik hale gelecektir. Bu bağlamda sağlık profesyonellerinin genetik bozuklukların temelini, medikal ve etik genetik uygulamalarını anlamaları zorunluluk arz etmektedir. Bu makalede kardiyovasküler hastalıklar ve genetik risk faktörleri arasındaki ilişki güncel literatür ışığında derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyovasküler Hastalık; Genetik; Hastalığa Genetik Yatkınlık.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) are predicted to be the most frequent cause of death worldwide, with an increasing frequency of CVD, especially with increased risk factors. For this reason, detailed genetic data screening and identification of risk factors are becoming more and more important in the diagnosis and prevention of CVD. Genetic factors play an important role in all cardiovascular events. Therefore, the research on the determination of the genetic variations that can be used in the diagnosis of the disease has gained speed. Considering the advances in genetic discovery, genetic screenings will become integrated with standard practice in the near future. In this context, it is imperative that health professionals understand the basis of genetic disorders, their medical and ethical genetic applications. In this article, the relationship between cardiovascular diseases and genetic risk factors is compiled in the light of current literature.

Keywords: Cardiovascular Disease; Genetics; Genetic Predisposition to Disease.

Geliş tarihi: 06.11.2017 Kabul tarihi: 11.12.2017

Sorumlu Yazar: Meryem Yıldız Ayvaz

Yazışma adresi: İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi Abide-i Hürriyet Caddesi Çağlayan 34381 İstanbul - Türkiye.

E-posta: meryem.yildiz7@gmail.com

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm dünyada en sık ölüm nedeni olmakla birlikte, özellikle risk faktörlerinin artmasıyla görülme sıklığının daha da artacağı öngörülmektedir.^[1] Bu nedenle KVH'nin tanısında ve önlenmesinde detaylı genetik veri taramasının yapılması ve risk faktörlerinin belirlenmesi gittikçe önem kazanmaktadır.^[2]

Genetik faktörler tüm kardiyovasküler olaylarda önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle hastalık tanısında kullanılacak genetik varyasyonların belirlenmesine yönelik araştırmalar hız kazanmıştır.^[2-4] Doğumsal anomalilerin büyük çoğunluğunu oluşturan kalp ve kan damarlarının malformasyonları için genetik defektler sorumlu tutulmaktadır. Kardiyomiopati, uzun QT (LQT) sendromu, ateroskleroz ve hipertansiyon gibi yaygın kompleks fenotipler için genetik yatkınlığı gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^[5-8] Genetik araştırmalar; koruyucu önlemler, uygun tedavi seçimi, ilaç tedavisinin etkinliği, ilaç etkileşimleri ve hastaların tedaviye uyumunu sağlamak açısından yol gösterici olacaktır.^[2,3]

Genetik keşiflerdeki ilerlemelere bakılırsa, genetik taramalar yakın gelecekte standart uygulama ile birleşik hale gelecektir. Bu bağlamda sağlık profesyonellerinin genetik bozuklukların temelini, medikal ve etik genetik uygulamalarını anlamaları zorunluluk arz etmektedir.^[4]

GENETİK BOZUKLUKLARIN SINIFLANDIRILMASI

Genetik bozukluklar kromozomal anomaliler, tek gen (monogenetik) bozuklukları, ve çoklu gen bozuklukları (poligenik) olarak üç ana başlıkta toplanabilir.

Kromozomal Anomaliler

Kromozomal anomaliler tipik olarak, mayoz bölünmede kromozomlar ayrılırken meydana gelen mutasyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Gen mutasyonlarının neden olduğu fenotipler, fizik muayenede kolay teşhis edilebildiğinden kromozomal anomalilerin çoğu yenidoğan veya infantlarda saptanabilmektedir. Yenidoğanlarda kromozomal anomalileri sıklıkla yapısal kalp defektlerine yol açmaktadır ve konjenital kalp defektli canlı doğan çocukların %5 ile %13'ünde bulunmaktadır.^[4,9,10]

Tek Gen Bozuklukları

Tek gen bozukluğu, tek gende mutasyon nedeniyle meydana gelen kalıtsal bir hastalıktır. Tek gen bozuklukları mendelyen kalıtım modeli göstermektedir; otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı (dominant veya resesif) kalıtım olarak sınıflandırılabilir.^[4] Mendel türü kalıtımda tek gende olan bozukluk hastalık nedenidir; diğer genler ve çevresel faktörler ancak hastalık başlangıç yaşına ve seyrine olumlu ya da olumsuz etki ederler.^[11]

Çoklu Gen (poligenik) Bozuklukları

Çoklu gen bozuklukları genetik mutasyonlar ve genetik olmayan faktörlerin (çevresel faktörler gibi) etkileşimi ile oluşmaktadır. Bu durumda mutasyona uğramış genin varlığı hastalığa yol açmak için yeterli değilken yokluğu da hastalığın gelişmesini önlememektedir. Ancak bu bozukluk hastalığın oluşma riskini arttırabilmektedir. Çoklu gen bozuklukları; ateroskleroz, hipertansiyon, obezite ve diyabetes mellitus gibi kardiyovasküler hastalıkların çoğunluğunda etken olarak karşımıza çıkmaktadır.^[4]

Günümüzde bunlara ek olarak Tek Nükleotid Polimorfizmleri (Single Nucleotide Polymorphisms: SNP) ve Kopya Sayısı Farklılıkları (Copy Number Variations: CNV) olarak adlandırılan ve genetik tanımlamada önemli ilerlemeler kaydetmemizi sağlayan bir takım genetik markerlardan bahsedilmektedir.^[11] SNP'ler genom dizisindeki tek nükleotid (A, T, C, G) değişimleridir. Örneğin, özgün bir pozisyonda bulunan adenin bazının timine dönüşmesi gibi. SNP'ler benzer koşullarda neden bazı bireylerin daha sağlıklı iken, diğerlerinin hastalığa yatkın olmasına, aynı hastalığın farklı bireyler arasında neden farklı şekilde seyrettiğine, ayrıca bazı bireylerin tedaviye olumlu yanıt verirken, diğerlerinin vermemesine büyük oranda açıklık getirir. Dış görünüşümüz birbirimizden nasıl farklıysa, yukarıdaki olaylara yanıtımız da o derece farklıdır. Bu fark da DNA'larımız arasındaki %0,1'lik yapısal değişiklikten kaynaklanır, bu %0,1'lik farkın büyük kısmını SNP'ler oluşturur.^[2,4,11,12]

Son yıllarda tanımlanan CNV'ler insan genetik çeşitliliğine yeni bir boyut getirmiştir. Bir hücrede, biri anneden biri babadan olmak üzere iki eş DNA kopyası olmasına rağmen, DNA'nın bazı bölgelerinin kopya sayısında farklılıklar olduğu anlaşılmıştır. Tek nükleotid değişiminden oluşan

SNP'lerden farklı olarak, CNV'ler, boyutları dolayısıyla, genom yapısında daha fazla nükleotidi kapsarlar, dolayısıyla hastalık oluşumunda en az SNP'ler kadar etkilidirler. CNV türü mutasyon günümüzde, hem Mendel tipi, hem kompleks hastalıklarda artarak görülmektedir. Tek başlarına ya da başka genetik ve çevresel faktörlerle birlikte hastalık nedeni olurlar.^[2,4,11]

GENETİK YATKINLIK VE İLİŞKİLİ OLDUĞU KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

Hipertrofik Kardiyomiyopati

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) tüm kalıtsal KVH'lar içinde genetik kökeni ilk bulunan olup en sık karşılaşılan genetik KVH'dır. Genel popülasyonda görülme oranı yaklaşık 1:500 olup her iki cinsten benzer oranda görülürler. 1990'dan beri HKM ile ilişkili rapor edilen 27 gende yüzlerce mutasyon bulunmaktadır.^[8,13]

Koroner Arter Hastalığı

İlk olarak 2007 yılında yayınlanan ve KAH hastalarında yürütülen genom çalışmalarından sonra, bu hastalarda genetik faktörlerin rolüne yönelik ilgi artmıştır. Bu çalışmalarda, 9. Kromozom üzerindeki tek nükleotid polimorfizimlerinin miyokart enfarktüsü ve KAH ile güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. 9. kromozom harici bazı tek nükleotid polimorfizimlerinin kan basıncı ve lipid profiliyle de ilgili olduğu bildirilmiştir. Son yapılan çalışmalar, 50 kadar kromozomal bölgenin KAH ile güçlü bir ilişkiye sahip olduklarını göstermişlerdir.^[3,5,6,7]

Ani Ölüm ve Aritmiler

Genetik testlerin ve genetik danışmanlığın en güçlü şekilde önerildiği hastalık gruplarından birisi ani kardiyak ölüme yol açabilen genetik geçişli aritmilerdir (kanalopatiler). Bu aritmiler; Brugada sendromu, uzun QT sendromu, kısa QT sendromu ve katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardilerdir. Tüm bu aritmik bozukluklar genetik problemler; sodyum, potasyum ve kalsiyum iyon kanal proteinlerini kodlayan genlerdeki bozukluklar nedeniyle oluşmaktadır. Kanalopati ismi de buradan kaynaklanmaktadır.^[3] 2015 ani kardiyak ölüm ve ventriküler aritmi kılavuzu özellikle aile öyküsünde bu sendromlardan birinin varlığından şüpheleniliyorsa yakın aile bireyleri için moleküler testlerin yapılmasını ve genetik danışmanlığı önermektedir.^[14]

Periferik Vasküler Hastalıklar

Günümüzde periferik vasküler hastalıklar ile genetik ilişkisini göstermek amacıyla yapılmış çok sayıda araştırma bulunmaktadır.^[15-17] Bu araştırmalar periferik arteriyel, büyük arterler ve venöz sistem hastalıkları ile genetik temel arasındaki ilişkiyi konu alanlar olarak sınıflandırılabilir.

Periferik arteriyel hastalıklarda ilişkilendirme çalışmaları ile çok sayıda şüpheli gen araştırılmıştır. Ancak tüm bu çalışmalarda, kromozoma bağlı bir gen dışında kuvvetli ilişki gösterilebilen bulguya rastlanmamıştır.^[15]

Abdominal aort anevrizması (AAA); genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimde olduğu kompleks bir hastalıktır. Birçok karışık patolojik mekanizma AAA oluşumunda rol oynar. Bu mekanizmalar üzerine yapılan genetik çalışmalarda AAA ile ilişki genlerin varlığı bildirilmektedir.^[16]

Venöz tromboembolik (VTE) olayların ise yaklaşık %50'sinde genetik risk faktörleri tanımlanabilir. Günümüzde VTE ile güçlü ya da zayıf ilişkili olduğu bilinen 20'den fazla genetik faktör bulunmaktadır.^[2,17]

KARDİOVASKÜLER HASTALIKLARDA FARMAKOGENOMİK ÇALIŞMALAR

Genomik çalışmaların tanı ve prognozu belirlemenin haricinde bir hedefi de farmakogenomik adı altında, toplumdaki bireyler arasında ilaca yanıtı belirleyen genetik değişkenlerin tanımlanması, böylelikle kişiye özgü ilaç seçiminin ve dozunun belirlenmesidir. 2010 yılında Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), klopidogrel kullanımı ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, bazı bireylerdeki bir takım genlerin enzim aktivitelelerini azalttığı ve klopidogrelle bağlı platelet inhibisyonunda azalmaya sebep olduğunu belirtmiştir. Bu bağlamda bu genotipi taşıyan bireylerde farklı tedavi veya yüksek doz klopidogrel kullanımını tavsiye etmiştir.^[12,18] Aynı şekilde kardiyolojide sık kullanılan warfarin farmakogenomik çalışmalardan etkilenmiş olup yakın zamanlı çalışmalarda warfarin kullanan kişilerde genotip bilgisinin hasta takibinde önemli rol oynayacağı belirtilmiştir.^[19,20] Kalp yetersizliği ve hipertansiyonda kullanılan b-blokerler ile ilgili de farmakogenomik çalışmalar yapılmış ve bu çalışmalar ile ileride kişiye özgü tedavinin sözü konusu olabileceği ortaya konmuştur.^[20,21] Bu tür çalışmalar yakın gelecekte kardiyolojide kullanılan

kılavuzların yeniden düzenlenmesine yardımcı olacaktır.^[12]

SONUÇ

Günümüzde genetik araştırmalar ile, daha önceden idiyopatik olarak sınıflandırılan birçok kardiyovasküler hastalığın anlaşılmasına olanak sağlanmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili mutasyonların ve bu mutasyonlar ile etkileşen çevresel faktörlerin tanımlanması, kardiyak genetik bozukluklara bağlı ciddi morbidite ve mortaliteyi azaltmak için spesifik yaşam tarzı faktörlerinin modifikasyonunu ve erken tedavileri mümkün kılacaktır.^[23] Sonuç olarak genetik araştırmalar; koruyucu önlemler, uygun tedavi seçimi, ilaç tedavisinin etkinliği, ilaç etkileşimleri ve hastaların tedaviye uyumunu sağlamak açısından yol gösterici olacaktır. Her ne kadar bu konuda ilerlemeler kaydedilmiş olsa da gelinen düzey halen istenilen seviyede değildir.

Klinik uygulamaya entegrasyonu hızla ilerlemekte olan genetiğin ender görülen bir olay olmaktan çıkıp, tanısal ve prognostik bir araca dönüşmeye başlaması ile, sağlık bakımı profesyonelleri arasında yer alan hemşirelerin hasta bakımı ve klinik uygulamadaki gelişmeler açısından kendilerini eğitmeleri hayati önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(10):146-603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
- Katrançioğlu N, Özerdem G, Arslan S, Akgül A, Berkan Ö. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Genetik. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg- Special Topics* 2012;4(3):138-142.
- Altıparmak İH, Özer A. Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunmada Genetik Danışmanlık. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg- Special Topics* 2017; 10(4):213-227.
- Kozan Ö, çeviri editörü. *Genetik Anormalliklerin Yol Açtığı Kardiyovasküler Hastalıklar. İçinde: Hurl's the Heart Cilt 2. 13. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2014.p. 1783-1826.*
- Wang L, Fan C, Topol SE, Topol EJ, Wang Q. Mutation of MEF2A in an inherited disorder with features of coronary artery disease. *Science* 2003;302(5650):1578-81. Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for <https://doi.org/10.1126/science.1088477>
- Bhagavatula MR, Fan C, Shen GQ, Cassano J, Plow EF, Topol EJ, et al. Transcription factor MEF2A mutations in patients with coronary artery disease. *Hum Mol Genet* 2004;13(24): 3181-8. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh329>
- Ozaki K, Inoue K, Sato H, Iida A, Ohnishi Y, Sekine A, et al. Functional variation in LGALS2 confers risk of myocardial infarction and regulate slymphotoxin-alpha secretion in vitro. *Nature* 2004;429(6987):72-5. <https://doi.org/10.1038/nature02502>
- Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003;107(17):2227-32. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54>
- Hoffman JL, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(12):1890-1900. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01886-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01886-7)
- Trevisan P, Zen TD, Rosa RFM, Silva JND, Koshiyama DB, Paskulin GA, et al. Chromosomal abnormalities in patients with congenital heart disease. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(6):495-501. <https://doi.org/10.5935/abc.20130204>
- Battaloğlu E, Başak AN. Kompleks Hastalık Genetiği: Güncel Kavramlar ve Nörolojik Hastalıkların Tanısında Kullanılan Genomik Yöntemler. *Klinik Gelişim Dergisi* 2010;23,128-133.
- Ağırbaşı D, Ülman YI. Genomik risk skorlaması perspektifinden koroner arter hastalığı, etik yaklaşım ve öneriler. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2012;12,171-7. <https://doi.org/10.5152/akd.2012.044>
- Bos JM, Towbin JA, Ackerman, MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(3), 201-211. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.075>
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36(41):2793-867.

- <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>
15. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, Rafnar T, Wiste A, Magnusson KP, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature* 2008;452(7187):638-42.
<https://doi.org/10.1038/nature06846>
 16. Ogata T, Shibamura H, Tromp G, Sinha M, Goddard KA, Sakalihan N. Genetic analysis of polymorphisms in biologically relevant candidate genes in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg Cases* 2005;41(6):1036-1042.
<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.02.020>
 17. Katrancioğlu N, Manduz S, Ozen F, Yılmaz MB, Atahan E, Özdemir O, et al. Association between Apo E4 allele and deep venous thrombosis: a pilot study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17(2):225-228.
<https://doi.org/10.1177/1076029609348646>
 18. Pare G, Mehta SR, Yusuf S, Anand SS, Connolly SJ, Hirsh J, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med* 2010;363(18):1704-14.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008410>
 19. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med* 2011;364(12):1144-53.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1010600>
 20. Manolopoulos VG, Ragia G, Tavridou A. Pharmacogenetics of coumarinic oral anticoagulants. *Pharmacogenomics* 2010;11(4):493-6.
<https://doi.org/10.2217/pgs.10.31>
 21. Shin J, Johnson JA. β -Blocker pharmacogenetics in heart failure. *Heart Fail Rev* 2010; 15(3):187-96.
<https://doi.org/10.1007/s10741-008-9094-x>
 22. Liggett SB, Mialet-Perez J, Thaneemit-Chen S, Weber SA, Greene SM, Hodne D, et al. A polymorphism within a conserved beta(1)-adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(30):11288-93.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0509937103>
 23. Schwartz DW, Aouizerat BE, Wung S. Genetic and Environmental Basis of Cardiac Disease. In: Moser DK, Riegel B, eds. *Cardiac Nursing*. Canada: Elsevier; 2008.p. 171-187.