



ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(4): 703-708

Yavaş Koroner Akımı Olan Hastalarda Endotelial Nitrik Oksit Sentaz (T-786c) Gen Polimorfizminin Araştırılması

Evaluation of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism (T-786 C) in Patients with Slow Coronary Flow

Habil Yücel^{1*}, Abdullah Doğan²

¹Manisa Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Manisa, Türkiye.

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Isparta, Türkiye.

e-mail: habilycl@hotmail.com, adogan35@hotmail.com.

ORCID: 0000-0002-7141-4775

ORCID: 0000-0001-8163-2365

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Habil Yücel

Gönderim Tarihi / Received: 03.11.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 26.11.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.1018785

Öz

Giriş ve Amaç: Yavaş koroner akım (YKA), koroner anjiyografide tıkaçıcı lezyon yokluğunda koroner arterlerde opak maddenin gecikmesiyle karakterizedir. Patofizyolojik mekanizmaları belirsizdir. YKA için çeşitli hipotezler sürülmüştür; aterosklerozun erken fazının bir formu, mikrovasküler disfonksiyon, inflamasyon, vazokonstriktör ve vazodilatör faktörler arasındaki dengesizlik ve trombotik fonksiyon bozukluğudur. Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) geni T-786C polimorfizminin birçok damarsal hastalıkla ilişkisi bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı YKA ile eNOS gen T-786C polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Koroner arterleri normal ancak YKA olan 40 hasta (ortalama yaş 52 ± 9 yıl), koroner arter hastalığı (KAH) olan 35 hasta (ortalama yaş 55 ± 9 yıl) ve koroner anjiyografisi normal olan 30 hasta (ortalama yaş 51 ± 8 yıl) çalışmaya alındı. Sol ön inen arterde, TIMI kare sayısı 40 ve üzeri olması YKA olarak kabul edildi. eNOS geni T-786C polimorfizimleri polimeraz zincir reaksiyonu ile analiz edildi. Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve ateroskleroz için major risk faktörleri değerlendirildi. YKA ve KAH ciddiyeti etkilenen damar sayısına göre değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Sigara içme yüzdesi, KAH grubunda diğer gruplardan daha yüksekti. Gruplar arasında genotip dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. YKA grubunda genotip dağılımı; TT genotip sıklığı 25 (%62,5), TC genotip sıklığı 12 (%30) ve CC genotip sıklığı 3'tü (%7,5). KAH grubunda genotip dağılımı; TT genotip sıklığı 16 (%45,7), TC genotip sıklığı 16 (%45,7) ve CC genotip sıklığı 3'tü (%8,5). Kontrol grubunda genotip dağılımı; TT genotip sıklığı 17 (%56,6), TC genotip sıklığı 10 (%33,3) ve CC genotip sıklığı 3'tü (%10). Dominant ve resesif modellerin istatistiksel analizinde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç: Bulgularımız eNOS gen T-786C polimorfizmi ile YKA arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Endotelial nitrik oksit sentaz, Polimorfizm, Yavaş koroner akım.

Abstract

Objective: Slow coronary flow (SCF) is characterized by delay of opacification of coronary arteries in coronary angiography in the absence of any evident obstructive lesion. Its pathophysiological mechanisms are uncertain. Several hypotheses have been suggested for SCF, including a form of early phase of atherosclerosis, microvascular dysfunction, inflammation, imbalance between vasoconstrictor and vasodilatory factors, and platelet function disorder. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene T-786 C polymorphism have been reported to be associated with many vascular disease. The aim of this study was to investigate the association between SCF and eNOS gene T-786 C polymorphism.

Materials and Methods: Forty patients with SCF and otherwise normal coronary arteries (mean age 52±9 years), 35 patients with coronary artery disease (CAD) (mean age 55±9 years) and 30 patients with normal coronary angiograms (mean age 51±8 years) were included in the study. TIMI frame count ≥ 40 frames for the left anterior descending artery was considered as SCF. T-786 C polymorphisms of the eNOS gene were analysed by polymerase chain reaction. Demographic characteristics and major risk factors for atherosclerosis were evaluated in the study groups. The severity of SCF and CAD was assessed based on the number of involved vessel.

Results: There was no significant difference with respect to age and gender between groups. The percentage of smoking was higher in the CAD group than in the SCF and control groups. There was no statistical difference in genotype distribution among the groups. The genotype distribution in SCF group was as follows: TT genotype frequency was 25 (62,5%), TC genotype frequency was 12 (30%) and CC genotype frequency was 3 (7,5%). The genotype distribution in CAD group was as follows: TT genotype frequency was 16 (45,7%), TC genotype frequency was 16 (45,7%) and CC genotype frequency was 3 (8,5%). The genotype distribution in control group was as follows: TT genotype frequency was 17 (56,6%), TC genotype frequency was 10 (33,3%) and CC genotype frequency was 3 (10%). In the dominant and recessive models of statistical analysis, there was no statistically significant difference among groups.

Conclusions: Our findings show that there is no significant association between T-786 C polymorphism of eNOS gene and SCF in the present study.

Keywords: Endothelial nitric oxide synthase, polymorphism, slow coronary flow

1. Giriş

Anjiyografik olarak normal görünümlü koroner anatomiye rağmen, opak maddenin koroner arterler içinde yavaş ilerlemesine yavaş koroner akım (YKA) denir [1]. YKA'nın patofizyolojik mekanizmaları hakkında öne sürülen çeşitli hipotezler mevcuttur [2]. YKA'ya yol açan faktörlerden birisi tıkalı koroner arter hastalığıdır (KAH). Bu hipoteze göre YKA, aterosklerozun erken evresinin bir formu olabilir [3,4].

YKA'nın etyopatogenezinde vazodilatör ve vazokonstriktör faktörler arasındaki dengesizliğin olabileceği düşünülmüştür. Bazı çalışmalarda plazma nitrik oksit (NO) seviyesi YKA'lı hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur [5,6]. YKA'lı hastalar KAH'ın tüm klinik formlarıyla başvurabilirler. Efor anginası, kararsız anjina pektoris (USAP), ST yükselmesi (Non-Q MI) veya ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI) şeklinde ortaya çıkabilir [7,8].

NO organizmanın hemen her yerinde bulunan, çok sayıda fizyolojik ve patofizyolojik süreçte rol oynayan biyolojik bir mediyatördür [9]. NO, nitrik oksit sentaz (NOS) ailesinden bir enziminin katalizlediği reaksiyon ile sentezlenir. NOS enzim ailesi üç izoenzimden oluşur. Bunlar endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) ve induklenebilir nitrik oksit sentazdır (iNOS). NOS izoenzimlerinin hepsinin ortak ürünü NO'dur fakat buldukları yerler ve üstlendikleri roller farklıdır [10]. eNOS geni 7.kromozomun uzun kolu üzerinde bulunmaktadır [11]. İnsan eNOS geninde, intron, ekson ve promotor bölgesinde olmak üzere 3 çeşit polimorfizm tanımlanmıştır [12]. Yapılan gen çalışmalarında eNOS geninin promotor bölgesindeki T-786C baz değişiminin eNOS transkripsiyonunda %50 azalmaya neden olduğu ve bunun serum NO seviyelerinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çeşitli toplumlarda eNOS gen polimorfizmi ile KAH arasındaki ilişki araştırılmış ve

eNOS gen polimorfizminin KAH için risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür [13].

Önceki çalışmalar sonucunda [2,5,6] YKA'nın ateroskleroz ve NO biyosentezini etkileyen faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. eNOS gen polimorfizminin ise NO biyosentezini etkilediği ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [14]. Bu veriler eNOS gen polimorfizmi ile YKA arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Literatürde YKA'lı hastalarda eNOS gen polimorfizmini araştıran üç çalışma vardır [15,16,17] ve bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Biz de bundan dolayı, YKA ve eNOS gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi YKA'lı hastalarda araştırmak istedik.

2. Materyal ve Metot

2.1. Hasta Seçimi

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı kardiyak kateterizasyon laboratuvarında, stabil angina pektoris ve atipik göğüs ağrısı ile müracaat eden ve efor testi pozitif çıkması üzerine koroner anjiyografi yapılan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya alınma özelliklerini taşıyan tıkalı koroner lezyonu olmayan ve YKA tespit edilen 40 hasta, aterosklerotik tıkalı KAH'ı olan 35 hasta ile koroner anjiyografisi tamamen normal ve koroner akımı normal olan 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların demografik özellikleri ayrıntılı olarak sorgulandı. Hastaların yaşı, kilosu ve kullandıkları ilaçları kaydedildi. Hiperlipidemi, HT, DM, ailesel kalp hastalığı öyküsü, tütün içiciliği gibi risk faktörleri ayrıntılı sorgulandı.

Çalışmaya alınan hastalar 3 gruba ayrıldılar:

Grup 1- Tıkalı koroner lezyonu (%30 ve üzerinde çap daralması) olmayan, LAD TIMI kare sayısı ≥ 40 olan ve YKA tespit edilen ardışık 40 hasta,

Grup 2- Anlamli koroner arter hastaligi (%50 ve uzerinde darlik) olan, herhangi bir koroner arterde YKA tespit edilmemis 35 hasta,
Grup 3- Normal koroner akim ve normal koronerlere sahip 30 hasta.

Calismadan dıslama kriterleri; hipertansiyonu olanlar, diyabetes mellitusu olanlar, kalp yetersizligi ve/veya EF <%50 olanlar, koroner ektazisi olanlar, atriyal fibrilasyonu olanlar, sistemik hastaligi olanlar, akut koroner sendrom tanisi ile takip edilen hastalar, herhangi bir kronik inflamatuvar-otoimmun hastaligi olanlar, asiri alkol (gunluk 70 gramdan az alkol alimini 'ilimli icici', 70 gram ve daha fazla alkol alanlari 'agir icici' olarak tanimlanmistir) alimi, tbbi tedavi gerektiren psikiyatrik hastaligi olanlar, kognitif fonksiyonlari bozuk olan hastalar, sol ventrikul hipertrofisi olan hastalar, orta-ciddi kapak hastaligi olan hastalar, hipertirodi veya hipotiroidisi olan hastalar, kronik bobrek ve karaciger hastaligi olan hastalar, YKA ile birlikte %30 ve uzerinde tikayici koroner lezyonu olan hastalardi.

2.2 Molekuler Analiz

Tum katilimcılardan eNOS gen T-786C mutasyon ve polimorfizmlerini saptamak icin alınan 3 ml kan, 1 ml EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid, Sigma E-5134, ABD) (%2) iceren 15 ml'lik santrifuj tüplerine konuldu. Daha sonra yalıtım aşamasına kadar -20°C'de saklandı. DNA yalıtımı, DNA izolasyon kiti Invisorb Spin Blood Mini (Invitex, Berlin) kiti kullanılarak yapıldı. DNA izole edilerek multipleks polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile bu

mutasyonların gen dizileri invitro olarak çoğaltıldı. Revers insitu hibridizasyon yöntemi ile "Cardiovascular Disease Strip Assay" (Vienna Lab, Austria) kiti kullanılarak mutasyonlar çalışıldı.

2.3 İstatistiksel Analiz

Calismanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler, aritmetik ortalama ± standart sapma kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin ikili karşılaştırılmasında "Student t-testi" kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Yavaş koroner akım grubuna alınan 40 hastanın 23 (%57,5)'ü erkek ve yaş ortalaması 52±9 yıl idi. KAH grubuna alınan hastaların 24 (%68,5)'ü erkek ve yaş ortalaması 55±9 yıl idi. Kontrol grubunda ise hastaların 15 (%50)'i erkek ve yaş ortalaması 51±8 yıl idi. Üç grup yaş ve cinsiyet yönünden benzerdi. Aterosklerotik risk faktörleri değerlendirildiğinde gruplar arasında heredite ve obezite yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. KAH grubunda YKA ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sigara içenlerin yüzdesi anlamlı olarak yüksekti. Benzer olarak KAH grubunda HL olan hasta yüzdesi değeri diğer iki gruba göre daha yüksek olma eğilimindeydi.

Tablo 1. Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri.

Değişkenler	YKA n= 40	KAH n=35	Kontrol n=30	P değeri		
				P1	P2	P3
Yaş, yıl	52±9	55±9	51±8	0.104	0,953	0,103
Erkek / Kadın	23/17	24/11	15/15	0.323	0,533	0,128
Sigara, n	8 (%20)	19(%54,2)	8 (%26,6)	0.002	0,511	0,024
Hiperlipidemi, n	11 (%27,5)	17(%48,5)	8 (%26,6)	0.060	0,938	0,070
Heredite, n	8(%20)	3(%8,5)	6 (%20)	0,163	0,99	0,184
Obezite, n	15 (%37,5)	12(%34,2)	10 (%33,3)	0,772	0,719	0,936
VKİ(kg/m ²)	28,6±3	27,2±4	27,4±5	0,120	0,271	0,846
SKB, mmHg	121±10	118±12	117±12	0,417	0,171	0,589
DKB, mmHg	74±9	73±3	73±8	0,787	0,822	0,998

YKA: Yavaş koroner akım, KAH: koroner arter hastalığı, VKİ: Vücut-kitle indeksi DKB: Diyastolik kan basıncı, SKB: sistolik kan basıncı. p1: YKA ile KAH arası, p2: YKA ile normal koronerler arası, p3: KAH ile normal koronerler arası anlamlılık değerlerini ifade etmektedir.

Tablo 2'de çalışma gruplarındaki hastaların laboratuvar değerleri yer almaktadır. Gruplar

arasında laboratuvar değerleri yönünden anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 2. Hastaların laboratuvar testleri.

Değişkenler	YKA, n=40	KAH, n=35	Kontrol, n=30	P		
				P1	P2	P3
Glukoz, mg/dL	98±11	99,1±13	93,9±11	0,682	0,157	0,124
Kreatinin, mg/dL	0,92±0,2	0,97±0,2	0,9±0,1	0,304	0,591	0,238
Sodyum, mmol/L	138±3	139±2	139±2	0,265	0,231	0,752
Potasyum, mmol/L	4,4±0,3	4,4±0,4	4,4±0,4	0,821	0,423	0,586
AST, mg/dL	20±12	22±4	20±7	0,473	0,947	0,258
ALT, mg/dL	21±9	22±6	20±9	0,493	0,698	0,291
Hemoglobin, gr/dL	14,4±1	14,9±1	14,3±1	0,139	0,905	0,193
Hemotokrit, %	42,1±3	44±4	41,4±5	0,282	0,492	0,167
Trombosit, x10 ³ /mm ³	258,5±6,8	239,3±6,4	256,8±7,1	0,229	0,923	0,357
Beyaz küre, /mm ³	7670±2157	8019±1909	7146±1850	0,480	0,321	0,103

ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, p1: YKA ile KAH arası, p2: YKA ile normal koronerler arası, p3: KAH ile normal koronerler arası anlamlılık değerlerini ifade etmektedir.

Tüm gruplar eNOS geni T-876C polimorfizminin genotipi açısından incelendi. YKA grubunda 3 (%7,5) hastada CC genotipi, 25 (%62,5) hastada TT genotipi, 12 (%30) hastada ise TC genotipi tespit edildi. KAH grubundaki 3 (%8,5) hastada CC genotipi, 16 (%45,7) hastada TT genotipi, 16(%45,7) hastada TC genotipinde tespit edildi. 30 hastadan oluşan kontrol grubunda ise 3 (%10) hastada CC

genotipi, 17 (%56,6) hastada TT genotipi, 10 (%33,3) hasta TC genotipinde bulundu. Gruplar genotip dağılımlarına göre karşılaştırıldığında TT, TC ve CC genotipleri yönünden aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Grupların eNOS geni T-876C polimorfizminin genotip frekansları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. eNOS geni T-876C polimorfizminin genotip frekansları

	YKA		KAH		Kontrol		P1	P2	P3
	n	%	n	%	n	%			
TT genotipi	25	62,5	16	45,7	17	56,6	0,145	0,622	0,379
CC genotipi	3	7,5	3	8,5	3	10	0,865	0,712	0,843
TC genotipi	12	30	16	45,7	10	33,3	0,160	0,766	0,310

YKA: Yavaş koroner akım, KAH: koroner arter hastalığı, p1: YKA ile KAH arası, p2: YKA ile normal koronerler arası, p3: KAH ile normal koronerler arası anlamlılık değerlerini ifade etmektedir.

Gruplar dominant modele göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında TC+CC genotipine sahip olanlar ile TT genotipine sahip olanlar arasında anlamlı fark bulunmadı. Resesif modele göre de, grupların ikili

olarak karşılaştırılmasında, anlamlı bir fark tespit edilmedi. Grupların dominant ve resesif modele göre genotip dağılımları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Grupların dominant ve resesif modele göre eNOS geni T-876C polimorfizminin genotip dağılımları

		YKA		KAH		Kontrol		P1	P2	P3
		n	%	n	%	n	%			
Dominant Model	CC+TC genotipi	15	37,5	19	54,3	13	43,3	0,145	0,622	0,379
	TT genotipi	25	62,5	16	45,7	17	56,7			
Resesif Model	TT+TC genotipi	37	92,5	32	91,4	27	90	0,865	0,712	0,843
	CC genotipi	3	7,5	3	8,6	3	10			

3.2 Tartışma

Çalışmamızda YKA ile eNOS gen T-786C polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. eNOS gen T-876C polimorfizminin allel frekansları açısından da YKA, KAH ve kontrol grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Yavaş koroner akım ilk kez 1972 yılında tanımlanmıştır [1]. Ondan günümüze kadar YKA'ya neden olabilecek etyolojik faktörlerle ilgili çok sayıda araştırma yapılmış ve birçok patofizyolojik mekanizma öne sürülmüştür [2]. YKA'nın etyopatogenizinde öne sürülen hipotezlerden iki tanesi öne çıkmaktadır. Bunlar koroner arterlerin tıkalı hastalığı ve vazodilatör-vazokonstriktör faktörler arasındaki dengesizliktir. YKA'nın aterosklerozun erken evresinin bir formu olduğu düşünülmüştür [3].

NO'nun vücutta pek çok farklı fizyolojik olayda yer aldığı ve serum seviyelerindeki hafif artışların doku perfüzyonu için önemli koruyucu role sahip olduğunun bilinmektedir. Güçlü bir vazodilatör olan NO sentezinin inhibisyonunun vazokonstriktörlere karşı duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir [9].

Nitrik oksit biyoaktivitesinin bozulmasının ateroskleroz gelişim sürecinde önemli rolü vardır ve kardiyovasküler olayları tetikleyebilir [18]. Bundan dolayı kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde NO metabolizmasını etkileyen tüm durumlar araştırılmıştır. NO sentezi eNOS'un katalizlediği bir reaksiyon ile gerçekleşir. eNOS genindeki potansiyel bir varyasyon eNOS enziminde yapısal ve fonksiyonel değişikliklerine yol açabildiği ve bu değişiklikler sonucunda çeşitli hastalıkların gelişebileceği bildirilmiştir [19]. eNOS gen T-786C polimorfizmi eNOS genin promotör bölgesinde tanımlanmıştır. Promotör bölgedeki 786 numaralı timin (T) bazı ile sitozin (C) bazının yer değiştirdiği nokta mutasyonu olarak ifade edilir. Promotör bölgedeki polimorfizmlerin, transkripsiyonu ve dolayısıyla enzim seviyelerini değiştirebildiği gösterilmiştir.

Daha önce yapılan çalışmalar ışığında YKA'nın etyopatogeneğinde ateroskleroz ve NO biyosentezini etkileyen faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. eNOS gen polimorfizminin ise NO biyosentezini

etkilediği ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bütün bu sonuçlar da eNOS gen

polimorfizmi ile YKA arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda eNOS gen T-786C polimorfizmi ile YKA arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Literatürde eNOS gen polimorfizmi ile YKA arasındaki ilişkiyi araştıran 3 çalışma vardır [15,16,17]. Bunlardan ilkinde eNOS gen T-786C polimorfizminin YKA için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur [16]. Bu çalışmanın bulguları; bizim çalışmamızdan farklıdır. Her iki çalışma da Türk toplumunda yapıldığından dolayı, bu farkın nedeni toplumlar arası genetik değişkenliğe bağlanamaz. Ancak önceki çalışmada hipertansif ve diyabetik hastalar çalışmaya alınmıştır. Oysa, biz bu hastaları dışladık. eNOS gen polimorfizmi ile HT [20] ve insülin direnci [21] arasında anlamlı ilişki gösterildiğinden dolayı bizim hasta grubumuz önceki çalışmaya göre daha homojendir ve bu da çalışma sonuçlarını etkileyebilir. İki çalışmadaki hasta popülasyonlarının yaş ortalaması ve hasta sayıları birbirine yakındır. Ülkemizde yapılan ikinci çalışmada, eNOS genin farklı bir polimorfizmi olan eNOS gen Glu298Asp polimorfizmi değerlendirilmiş ve YKA ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [15]. Bizimkine benzer olarak da hipertansif ve diyabetik hastalar çalışmaya alınmamıştır. Her iki çalışmada hipertansif ve diyabetik hastaların alınmamasının sonuçların benzer çıkmasında etkisi olabilir. Sonuç olarak hipertansif ve diyabetik hastaların alınmasının çalışmaların sonuçlarını etkilediğini düşünmekteyiz. Ancak bu hipotemizin karşıtı olarak hipertansif ve diyabetik hastalarının alınmadığı Kuzey Hindistan popülasyonunda yapılan bir çalışmada ise eNOS Glu298Asp ve 4b/4a polimorfizmleri ile yavaş koroner akım arasındaki anlamlı bir ilişki bulunmuştur [17].

4. Sonuç

Bulgularımız eNOS gen T-786 C polimorfizmi ile YKA arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir. Ancak bazı çalışmalar da eNOS gen T-786C polimorfizmi ile YKA arasında anlamlı ilişki

bildirilmiştir. Her populasyonun kendine özgü genetik yapısı olduğundan genetik polimorfizm bölgeler arasında farklılık gösterebilir. Bundan dolayı çalışmamızın sonuçları çalışmanın yapıldığı bölgedeki populasyonun genetik yapısını yansıttığını düşünmekteyiz. YKA'nın etyopatogenezinden sorumlu genlerin bulunması hastalığın erken tanısında ve tedavisinde yardımcı olacaktır.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı örneklem sayısının az olmasıdır. Hasta sayısı arttıkça çalışmanın istatistiksel sonuçları değişebilir.

5. Teşekkür ve Bilgilendirme

Moleküler analizlerin yapılmasında yardımcı olan Uzm.Dr. Betül Mermi Ceyhan'a teşekkür ederiz.

Referanslar

1. Tambe, A.A, Demany, M.A, Zimmerman, H.A, Mascarenhas, E, Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries--a new angiographic finding, *American heart journal*, 1972, 84(1), 66-71.
2. Li, J.J, Xu, B, Li, Z.C, Qian, J, Wei, B.Q. Is slow coronary flow associated with inflammation? *Medical hypotheses*, 2006, 66(3), 504-8.
3. Mangieri, E, Macchiarelli, G, Ciavolella, M, Barilla, F, Avella, A, Martinotti, A, et al., Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries, *Catheterization and cardiovascular diagnosis*, 1996, 37(4), 375-81.
4. Yücel, H, Şenarşlan, D.A, Koroner Arter Baypas Greft (KABG) Ameliyatı Olan Hastalarda Aterosklerozun İlerlemesi ile Hematolojik Parametreler Arasındaki İlişki, *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, Cilt 7, Sayı 1, 2020, 29 – 34.
5. Sezgin, N, Barutcu, I, Sezgin, A.T, Gullu, H, Turkmen, M, Esen, A.M, et al., Plasma nitric oxide level and its role in slow coronary flow phenomenon, *International heart journal*, 2005, 46(3), 373-82.
6. Camsarl, A, Pekdemir, H, Cicek, D, Polat, G, Akkus, M.N, Doven, O, et al., Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow, *Circulation journal*, 2003, 67(12), 1022-8.
7. Burckhardt, B.A, Mukerji, V, Alpert, M.A, Coronary artery slow flow associated with angina pectoris and hypotension--a case report, *Angiology*, 1998, 49(6), 483-7.
8. Sarak, T, Karadeniz, M, Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Kronik Total Oklüzyon Sıklığı ve Risk Faktörleriyle İlişkisi, *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, Cilt 6, Sayı 3, 2019, 194 – 198.
9. Liaudet, L, Soriano, F.G, Szabo, C, Biology of nitric oxide signaling, *Critical care medicine*, 2000, 28(4 Suppl), N37-52.
10. Mayer, B, Hemmens, B, Biosynthesis and action of nitric oxide in mammalian cells, *Trends in biochemical sciences*, 1997, 22(12), 477-81.
11. Marsden, P.A, Heng, H.H, Scherer, S.W, Stewart, R.J, Hall, A.V, Shi, X.M, et al., Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene, *The Journal of biological chemistry*, 1993, 268(23), 17478-88.
12. Wattanapitayakul, S.K, Mihm, M.J, Young, A.P, Bauer, J.A, Therapeutic implications of human endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism, *Trends in pharmacological sciences*, 2001, 22(7), 361-8.
13. Rossi, G.P, Cesari, M, Zanchetta, M, Colonna, S, Maiolino, G, Pedon, L, et al., The T-786C endothelial nitric oxide synthase genotype is a novel risk factor for coronary artery disease in Caucasian patients of the GENICA study, *Journal of the American College of Cardiology*, 2003, 41(6), 930-7.
14. Kuhlencordt, P.J, Gyurko, R, Han, F, Scherrer-Crosbie, M, Aretz, T.H, Hajjar, R, et al., Accelerated atherosclerosis, aortic aneurysm formation, and ischemic heart disease in apolipoprotein E/endothelial nitric oxide synthase double-knockout mice, *Circulation*, 2001, 104(4), 448-54.
15. Caglayan, A.O, Kalay, N, Saatci, C, Yalcyn, A, Akalyn, H, Dundar, M, Lack of association between the Glu298Asp polymorphism of endothelial nitric oxide synthase and slow coronary flow in the Turkish population, *The Canadian journal of cardiology*, 2009, 25(3), e69-72.
16. Nurkalem, Z, Tangurek, B, Zencirci, E, Alper, A.T, Aksu, H, Erer, B, et al., Endothelial nitric oxide synthase gene (T-786C) polymorphism in patients with slow coronary flow, *Coronary artery disease*, 2008, 19(2), 85-8.
17. Gupta, M.D, Akkarappatty, C, Girish, M.P, Kumar, R, Rain, M, Tyagi, S, Qadar Pasha, M.A, Association between the Glu298Asp and 4b/4a polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase and coronary slow flow in the North Indian population, *Coronary artery disease*, 2014, 25(3), 192-7.
18. Rossi, G.P, Maiolino, G, Zanchetta, M, Sticchi, D, Pedon, L, Cesari, M, et al., The T (-786)C endothelial nitric oxide synthase genotype predicts cardiovascular mortality in high-risk patients, *Journal of the American College of Cardiology*, 2006, 48(6), 1166-74.
19. Tajouri, L, Martin, V, Ovcarić, M, Curtain, R.P, Lea, R.A, Csurhes, P, et al., Investigation of an inducible nitric oxide synthase gene (NOS2A) polymorphism in a multiple sclerosis population, *Brain research bulletin*, 2004, 64(1), 9-13.
20. Hyndman, M.E, Parsons, H.G, Verma, S, Bridge, P.J, Edworthy, S, Jones, C, et al., The T-786-->C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension, *Hypertension*, 2002, 39(4), 919-22.
21. Monti, L.D, Barlassina, C, Citterio, L, Galluccio, E, Berzuini, C, Setola, E, et al., Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms are associated with type 2 diabetes and the insulin resistance syndrome, *Diabetes*, 2003, 52(5), 1270-5.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

