

Biküspit aort kapak ve asendan aort anevrizmalı olgularda matriks metalloproteinaz gen polimorfizminin literatür eşliğinde değerlendirilmesi

Literature-based evaluation of matrix metalloproteinase gene polymorphisms in patients with the bicuspid aortic valve and ascending aortic aneurysm patients

İhsan Alur¹, Aslı Tetik², Yavuz Dodurga³, Tevfik Güneş¹, İbrahim Gökşin¹

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi, Denizli, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji, İzmir, Türkiye

³Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji, Denizli, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

İhsan Alur

Pamukkale Üniversitesi, Kalp ve Damar Cerrahisi, Denizli/Türkiye

e-mail: alur_i@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 16.08.2014 - Kabul Tarihi/Accepted: 28.01.2015

Özet

Biküspit aort kapak (BAK) en sık konjenital kalp malformasyonudur ve popülasyonun %1-2'sinde görülür. Bu patolojinin aort kapak hastalığı, torasik aort dilatasyonu (TAD) veya anevrizması (TAA) gelişimini kolaylaştırdığı çalışmalarda gösterilmiştir. Matriks metalloproteinazlar (MMP), aort duvarından lökositler ve yumuşak kas hücreleri tarafından üretilen çinko bağımlı endopeptidaz ailesidir ve aortun bütününde yer alan elastin, kollajen ve diğer proteinlerin degradasyonundan sorumludur. TAA gelişiminde MMP'lerin rolüne ilişkin çalışmalar yayınlanmıştır. Biz bu yazıda biküspit aort kapakla birlikte asendan aort anevrizması olan hastalarda MMP2 ve MMP9 gen polimorfizmini sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Biküspit aort kapak, anevrizma, MMP₂, MMP₉, polimorfizm.

Abstract

Bicuspid aortic valve (BAV) is the most common congenital heart malformation and seen approximately 1-2% of population. It has been shown that this pathological condition has facilitated the development of aortic valve disease, thoracic aortic dilatation (TAD) or aneurysm (TAA) in the studies. Matrix metalloproteinases (MMP) are zinc-dependent endopeptidase family which produced by leukocytes and smooth muscle cells in the aortic wall and responsible for the degradation of elastin, collagen and other proteins located in the whole aorta. To date there are several studies have been published about investigating the role of MMPs in the development of TAA. We aim to provide the effects of the MMP2 and MMP9 gene polymorphisms on development of the disease in patients with ascending aorta aneurysm and bicuspid aortic valve in this paper.

Key Words: Bicuspid aortic valve, aneurysm, MMP₂, MMP₉, polymorphism.

Giriş

Biküspit aort kapak (BAK) en sık konjenital kalp malformasyonudur ve popülasyonun %1-2'sinde görülür. Bu patolojinin aort kapak hastalığı, torasik aort dilatasyonu (TAD) veya

anevrizması (TAA) gelişimini kolaylaştırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. TAA, tüm aortik anevrizmaların %20'sini oluşturur, genellikle genç yaşta görülür ve herediter geçişli olabilir (1). Aort'un patolojik dilatasyonu yaşlanma, hipertansiyon, ateroskleroz, enfeksiyon (sifiliz, tüberküloz,

mantar) enflamasyon (Behçet hastalığı), travma (ateşli silah yaralanması, künt travma), konjenital anomaliler (biküspit aort kapak) ve mediyal dejenerasyona (Marfan, Ehlers-Danlos Sendromu) bağlı gelişebilir (2).

Matriks metalloproteinaz'lar (MMP); fibronektin, kolojen ve bazal membran gibi tüm ekstraselüler matriks komponentlerinin degradasyonunda anahtar rol oynayan çinko bağımlı matrix metalloproteinaz protein ailesi olarak tanımlanmaktadır. MMP, organ rejenerasyonu, lezyon onarımı, üreme, artrit, karsinogenez ve ateroskleroz gibi fizyolojik ve patolojik olaylarda önemli rol oynamaktadır (3). Matrix metalloproteinazlar (MMP), aort duvarından lökositler ve yumuşak kas hücreleri tarafından üretilen çinko bağımlı endopeptidaz ailesidir ve aortun bütününde yer alan elastin, kollajen ve diğer proteinlerin degradasyonundan sorumludur (4). İnsanda 25 tane MMP aile üyesi bulunmaktadır. Diğer MMP ailesi üyeleri arasında MMP2 ve MMP9 sırasıyla yumuşak kas hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilmekte ve abdominal aortik anevrizma ve daha yaygın olarak torasik aortik anevrizma patogenezinde yer almaktadır (5). Biz bu olgu serisinde biküspit aort kapağı, asendan aort anevrizması olan hastalarda MMP2 ve MMP9 gen polimorfizmine dikkat çekmeyi amaçladık.

Olgu 1

24 yaşında erkek hasta göğüste batma yakınması ile başvurdu. Fizik muayenede kardiyak üfürüm duyulması nedeniyle yapılan transtorasik ekokardiyografide (TTE) üçüncü derece (3°) aort kapak yetersizliği, aort kapak biküspit yapıda, patolojik gradiyent saptanmadı. Bir-iki derece (1-2°) mitral, birinci derece (1°) triküspit yetersizliği, ejeksiyon fraksiyon (EF) %68 olarak rapor edildi. Aort kök genişliği 47 mm, çıkan aort en geniş yerinde 45 mm sol kalp boşluklarında dilatasyon izlendi. Kontrastlı toraks bilgisayarlı

tomografide (BT) aort kökü 45 mm, çıkan aort 45 mm, biküspit yapıda aort kapak, sol ventrikül hipertrofisi şeklinde raporlandı. Olgunun 24 yaşında olması ve iki amcasında tanı konmuş aort anevrizması olması nedeniyle konnektif doku bozukluğu olabileceği düşünülerek matriks metalloproteinaz 2 (MMP₂) ve 9 (MMP₉) genleri çalışıldı. Hastaya genel anestezi altında mediyan sternotomi, aorta-bikaval kanülasyon yapılarak kardiyopulmoner baypas yöntemi ile 25 no'lu St. Jude mekanik kapakla aort kapak replasmanı (AVR), 29 no'lu mekanik kapakla mitral kapak replasmanı (MVR), 26 mm Dacron greftle çıkan aort replasmanı uygulandı.

Olgu 2

33 yaşında erkek hasta çarpıntı ve nefes darlığı yakınması ile başvurdu. Fizik muayenede kardiyak üfürüm duyulması nedeniyle yapılan transtorasik ekokardiyografide (TTE) üçüncü derece (3°) aort kapak yetersizliği, aort kapak biküspit yapıda, patolojik gradiyent saptanmadı. Birinci derece (1°) mitral, birinci derece (1°) triküspit yetersizliği, ejeksiyon fraksiyon (EF) %67 olarak rapor edildi. Aort kök genişliği 54 mm, çıkan aort en geniş yerinde 54 mm izlendi. Kontrastlı toraks BT'de aort kökü 61 mm, çıkan aort 54-55 mm, biküspit yapıda aort kapak şeklinde raporlandı. Olgu 33 yaşında, Marfanoid görünümdeydi ve erkek kardeşinde de aort anevrizması mevcuttu. Bu nedenle konnektif doku bozukluğu olabileceği düşünülerek matriks metalloproteinaz 2 (MMP₂) ve 9 (MMP₉) genleri çalışıldı. Hastaya genel anestezi altında mediyan sternotomi, aorta-bikaval kanülasyon yapılarak kardiyopulmoner baypas yöntemi ile 25 no'lu St. Jude mekanik kapakla aort kapak replasmanı (AVR), 28 mm Dacron kompozit greftle çıkan aort replasmanı uygulandı. Sağ koroner arter orifisi direkt, sol koroner arter orifisi 8 mm'lik greftle interpoze edilerek

kompozit grefte anastomoz edildi (modifiye Swenson tekniği).

Olgu 3

49 yaşında erkek hasta nefes darlığı ve çabuk yorulma yakınması ile başvurdu. Fizik muayenede kardiyak üfürüm duyulması nedeniyle yapılan transtorasik ekokardiyografide (TTE) birinci derece (1°) aort kapak yetersizliği, aort kapak biküspit yapıda ve aşırı kalsifik, maksimum gradiyent 212 mmHg, ortalama gradiyent 148 mmHg, 1-2 derece (1-2°) mitral, birinci derece (1°) triküspit yetersizliği, ejeksiyon fraksiyon (EF) %60 olarak rapor edildi. Çıkan aort en geniş yerinde 45 mm izlendi. Kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografide (BT) çıkan aort 46 mm şeklinde raporlandı. Olgunun Marfanoid görünümü ve baba, amca ve iki erkek kardeşinde aort anevrizması bulunması nedeniyle konnektif doku bozukluğu olabileceği düşünülerek matriks metalloproteinaz 2 (MMP2) ve 9 (MMP9) genleri çalışıldı. Hastaya genel anestezi altında medyan sternotomi, aorta-bikaval kanülasyon yapılarak kardiyopulmoner baypas yöntemi ile 25 no'lu St. Jude mekanik kapakla aort kapak replasmanı (AVR), 28 mm Dacron kompozit greftle çıkan aort replasmanı uygulandı.

Yöntem

Olgularımızdan alınan kan örneklerinden QIAGEN DNA izolasyonu kiti kullanılarak DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. MMP2 C1306T ve MMP9 C1562T gen polimorfizm analizleri LightCycler™1.5 cihazında gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. MMP2 C1306T ve MMP9 C1562T gen polimorfizmlerinin saptanabilmesi için spesifik primer ve probler dizayn edilmiştir. MMP2 C1306T polimorfizm analizi sonucunda, homozigot yabanıl tip (CC) genotiplerde (64 °C) ve homozigotmutant (TT) genotiplerde (54°C) tek sıcaklık derecesinde erime eğrisi oluşurken, heterozigot (CT) genotiplerde (54 °C ve 64°C) ise iki farklı sıcaklık derecesinde erime eğrisi oluşmaktadır. MMP9 C1562T polimorfizm analizi sonucunda, homozigot yabanıl tip (CC) genotiplerde (64 °C) ve homozigotmutant (TT) genotiplerde (58,5°C) tek sıcaklık derecesinde erime eğrisi oluşurken, heterozigot (CT) genotiplerde (58,5 °C ve 64°C) ise iki farklı sıcaklık derecesinde erime eğrisi oluşmaktadır.

Tablo 1. Olguların demografik verileri

OLGU	Yaş	Cinsiyet	AY	AD	AKG	AAÇ	BAK
1	24	E	3°	YOK	47	45	VAR
2	33	E	3°	YOK	54	54	VAR
3	49	E	1°	VAR	44	45	VAR

Kısaltmalar: AY: Aort yetersizliği, AD: Aort darlığı,

AKG: Aort kök genişliği, AAÇ: Asendan aort çapı, BAK: Biküspit aort kapak

Tablo 2. Olguların MMP2 ve MMP9 gen analiz sonuçları

	MMP2 (C1562T)	MMP9 (C1306T)
OLGU 1	Wild type (CC)	Wild type (CC)
OLGU 2	Heterozigot (CT)	Wild type (CC)
OLGU 3	Heterozigot (CT)	Heterozigot (CT)

Sonuçlar ve Tartışma

Biküspit aort kapak (BAK) olgularında aort diseksiyonu veya torasik aort anevrizması, aort kapak yetersizliği, geniş aort kökü gelişme riski artmıştır. Kapak fonksiyonu normal olsa bile BAK hastalarında torasik aort dilatasyonunun (TAD) %50-70 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir (6). Bu birlikteliğin patofizyolojik temeli kesin bilinmemektedir. Bu bireyler genç yaşta aortik operasyon geçirmeye ve hatta aortik reoperasyonlara adaydırlar. Yılda 0.5 cm'den daha fazla büyüme hızına sahip anevrizması olan, semptomatik veya ailesinde 5 cm'den küçük anevrizması olup aort diseksiyon hikayesi olan, aortik regurjitasyonu olan BAK'lı bireylerde cerrahi girişim zamanlamasında Marfan sendromu kriterlerinin esas alınması önerilmektedir (7).

Dick Wagsater ve ark. BAK'lı hastaların aortlarında yaptıkları çalışmada, kollajen biyosentezinin ve posttranslasyonel modifikasyonunun bozulmuş olduğunu belirtmişlerdir. BAK hastalarında cerrahi girişimden sonra veya kapak fonksiyonu normal olsa bile yüksek oranlarda TAD görülmesinin sadece aort kapaktaki hemodinamik bozuklukla ilişkili olmadığı, asendan aorttaki yapısal eksiklikle bağlantılı olduğu öne sürülmüştür. BAK'lı hastalarda yapılmış biyomekanik çalışmalarda aort kök sertliğinin artmış olduğu, asendan aortun mekanik özelliklerindeki (elastisite) değişikliklerle aort dilatasyonunun ilişkili olduğu görülmüştür (8). Aortta biyomekanik ve elastik değişiklikler elastin ve fibriler

kollajen proteinlerinin yapısına bağlıdır. Bu proteinlerin sentezi ve metabolizmasındaki patofizyolojik etmenler TAD veya TAA ile sonuçlanabilir. Kollajen yapısındaki değişimler TAD veya TAA rüptürü ile doğrudan ilişkilidir. TAA'sının tipik bulguları elastik lif bozulması, proteoglikan birikimi ve düz kas hücre kaybı olan ilerleyici mediyal dejenerasyondur. Ayrıca subintima ve mediya tabakasında düz kas hücrelerinde nodüler çoğalmadan sorumlu gen mutasyonları bulunmuştur (1). BAK'lı hastalardan alınan asendan aort doku örnekleri üzerinde yapılan çalışmalarda triküspit yapıdaki aort kapak hastalarına oranla daha fazla Fibrillin-1 eksikliği (Marfan sendromuna özgüdür), proteolitik enzimler olarak bilinen MMP'larda anlamlı aktivite artışı ve ekspresyon saptanmıştır (9).

Olgularımızın ikisinde (Olgu 2 ve 3) Marfanoid görünüm (uzun ve ince boy, elonge kollar ve bacaklar, uzun parmaklar, girintili çıkıntılı sternum kemiği vb.) vardı. Üç olguda da aile hikâyesi pozitif. Birinci derece akrabalarında asendan aort anevrizması olduğu bilgisine ulaşıldı. Olgularımızla ilgili demografik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

MMP geni knockout farelerde yapılan çalışmalarda miyokardial enfarktüs sonrası gelişen kardiyak bozukluklarda MMP2 ve MMP9'un anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. MMP gen delesyonu saptanan farede yapılan çalışmada ise MMP2 ve MMP9'un abdominal aortik anevrizma gelişiminde kritik role sahip olduğu gösterilmiştir. Günümüzde MMP gen polimorfizmleri koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, koroner anevrizma gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol oynadığı gösterilmektedir (5). MMP2-1306 C/T ve MMP9-1562 C/T gen polimorfizminin anevrizma gelişimi üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır (10).

Olgularımız MMP-2-1306 C/T ve MMP-9-1562 C/T gen polimorfizm değişikliği açısından

değerlendirildiğinde; olgu 1 MMP2 ve 9 wild tip, olgu 2 MMP2 heterozigot ve MMP9 wild tipi, olgu 3 her iki polimorfizm açısından heterozigot olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Sonuç

Bu olgu sunumunda elde edilen ilk veriler değerlendirildiğinde, MMP polimorfizmleri açısından daha geniş olgu ve kontrol grupları ile planlanan çalışmalar yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Cao J, Geng L, Wu Q, Wang W, Chen Q, Lu L, Shen W, Chen Y. Spatiotemporal expression of matrix metalloproteinases (MMPs) is regulated by the Ca²⁺-signal transducer S100A4 in the pathogenesis of thoracic aortic aneurysm. PLoS One. 2013 Jul 29;8(7):e70057. doi: 10.1371/journal.pone.0070057.
2. Milewicz DM, Guo DC, Tran-Fadulu V, Lafont AL, Papke CL, et al. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections: focus on smooth muscle cell contractile dysfunction. Annu Rev Genomics Hum Genet 2008;9: 283– 302.
3. Yan Y, Liang H, Li T, Li M, Li R, Qin X, Li S. The MMP-1, MMP-2, and MMP-9 gene polymorphisms and susceptibility to bladder cancer: a meta-analysis. Tumour Biol 2014; 35(4):3047–52.
4. Scott A, LeMaire, Xinwen Wang, Jonathan A. WilksStacey A. Carter, Shixiang Wen, TaeheeWon, Dominic Leonardelli, Gobind Anand, Lori D. Conklin, Xing Li Wang, Robert W. Thompson, and Joseph S. Coselli. Matrix metalloproteinases in Ascending Aortic Aneurysms: Bicuspid versus Trileaflet Aortic Valves. Journal of Surgical Research 2005;123: 40–48.
5. Nagase H, Visse R, Murphy. Structure and function of matrix metalloproteinases and

TIMPs. Cardiovascular Research 2006; 69: 562 – 573.

6. Fedak PW, David TE, Borger M, Verma S, Butany J, Weisel RD. Bicuspid aortic valve disease: recent insights in pathophysiology and treatment. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2005;3: 295–308.
7. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2006;48:e1-148.
8. Wågsäter D, Paloschi V, Hanemaaijer R, Hultenby K, Bank RA, Franco-Cereceda A, Lindeman JH, Eriksson P. Impaired collagen biosynthesis and cross-linking in aorta of patients with bicuspid aortic valve. J Am Heart Assoc. 2013;2: e000034 doi: 10.1161/JAHA.112.000034
9. Ascending aorta replacement in bicuspid aortic valve: when? Turk Gogus Kalp Dama 2011;19 Suppl 2: 15-18 15
10. Shu Y. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. Cardiovascular Research 2006; 69: 636-645.