

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**TÜRK TOPLUMUNDA 5-40 YAŞ ARASI ANİ ÖLÜMLERİN
GENOM BOYU KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSK
FAKTÖRLERİ AÇISINDAN ARAŞTIRILMASI**

GÜLAY ÖZEL CAVLAK

**DANIŞMAN
PROF. DR. OĞUZ ÖZTÜRK**

**MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI
MOLEKÜLER TIP PROGRAMI**

İSTANBUL-2014

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı Doktora Programında Gülay Özel Cavlak tarafından hazırlanan "Türk Toplumunda 5-40 Yaş Arası Ani Ölümlerin Genom Boyu Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri Açısından Araştırılması" başlıklı Doktora tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

27 / 10 / 2014

Tez Sınav Jürisi

<u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>	<u>İmzası</u>
1.Prof. Dr İlhan YAYLIM (İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp AD)	
2. Prof. Dr. Oğuz ÖZTÜRK (İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp AD)	
3.Prof. Dr. Hülya YILMAZ AYDOĞAN (İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp A.D)	
4.Prof. Dr. Ahmet BELCE (Bezmialem Üniversitesi Sağ.Bil.Fakültesi.)	
5.Prof. Dr. Bülent BAYRAKTAR (İst. Tıp Fak. Spor Hek..Anabilim Dalı)	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.


Gülay ÖZEL CAVLAK

İTHAF

Beni bugünlere getiren sevgili anne ve babama itaf ediyorum....

TEŞEKKÜR

Doktora eğitim süresi boyunca bana her türlü desteği veren, hep yanımda ve yardımcı olan sevgili hocam Prof. Dr. Oğuz ÖZTÜRK'e, ayrıca eğitimim boyunca işlerimi kolaylaştıran sayın Prof. Dr. İlhan YAYLIM'a teşekkür ederim. Aynı Kurumda çalışırken tanıştığım, hayatta bana birçok katkı sağlamış olan Prof. Dr. Ahmet BELCE'ye çok teşekkür ederim.

Çalışmamın başlangıcında desteklerini esirgemeyen Adli Tıp Kurumu eski başkanı Sn. Doç. Dr. Cengiz Haluk İNCE'ye ve her yanına gittiğimde bana yardımcı olan ve yol gösteren Adli Tıp Kurumu Başkanı Sn. Doç. Dr. Yalçın BÜYÜK'e, Biyoloji İhtisas Dairesi Başkanı Uz. Dr. Ömer H.A. MÜSLÜMANOĞLU'na teşekkür ederim.

Morg İhtisas Dairesinde örneklerin toplanması sırasında bana her türlü yardımı yapan, hafta sonları yoğun nöbetleri esnasında beni düşünerek arayıp “bu vaka size uygun mu?” diye sorup hatırlayan çok değerli arkadaşlarımız Uz. Dr. D. Oğuzhan MELEZ'e, Uz. Dr. Murat Nihat ARSLAN'a, Uz. Dr. M. Feyzi ŞAHİN'e, Doç. Dr. Safa ÇELİK'e, Doç. Dr. Bülent ŞAM'a teşekkür ederim.

Kontrol örneklerinin toplanması sırasında bizlere çalışma ortamı sunan, işlerimizi kolaylaştıran Prof. Dr. Bülent BAYRAKTAR'a, yine bu aşamada EKG, EKO muayenelerine katılan ve kontrol örneklerinin toplanması esnasında ve sonuçlarının değerlendirilmesinde çalışmamıza katkı sağlayan Uz. Dr. Şefika KIZILTOPRAK'a teşekkür ederim.

Yine çalışmalarım sırasında her aradığımda telefonlarıma cevap veren ve her türlü yardımı sağlayan sevgili MSc. Mol. Bio. Neslihan SAYGILI'ya, MSc. Bio. Allison Pınar ERONAT'a ve ayrıca istatistik çalışmasında yardımcı olan sevgili Dr. Bahar TOPTAŞ ...'a, resim ve grafiklerin oluşturulmasında bana her türlü desteği sağlayan MSc. Bio. Mustaf GÜNDÜZ'e teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında her türlü sorularımı, sorunlarımı çözen sevgili dostlarım Dr. Sevil OSKAY HALAÇLI ve Arş. Gör. Dr. Selcen ÇELİK'e, her çağrışımda yanımda olan, günün en erken saatlerinde bile yatağından kalkıp benim isteklerimi yapan, iyi niyeti ve güler yüzü ile hep yanımda sevgili Bio. Ayşe ENGİN'e teşekkür ederim.

Çalışma hayatımda iyi niyetleri ve samimiyetleri ile en zor anlarımda bana destek olan ve yol gösteren sevgili arkadaşlarım Bio. Ümit ÇETİNKAYA'ya, Bio. Turgay KANDEMİR'e teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca her gün tüm kontrollerimi ve takiplerimi yapan, her anımda yanımda olan, iyi niyeti, sıcaklığı ile hayatıma renk katan insan sevgili eşim Uz. Dr. Mehmet CAVLAK'a, beni bugünlere getiren canım annem ve babama, hep yanımda olan sevgili kardeşlerime ve adını sayamadığım tüm dostlarıma, hayatımda hep var oldukları için,

Ayrıca çalışmamıza verdikleri tüm desteklerden dolayı İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 20852

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	Vİİ
TABLolar LİSTESİ.....	Xİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XV
ÖZET	XVİ
ABSTRACT.....	XVİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Kardiyak Kasların Özellikleri	5
2.2. Kardiyomiyopatiler.....	6
2.2.1. Hipertrofik Kardiyomiyopati (HKM)	7
2.2.1.1. Hipertrofik Kardiyomiyopatinin Epidemiyolojisi	7
2.2.1.2. Hipertrofik Kardiyopatinin Histopatolojisi.....	8
2.2.1.3. Hipertrofik Kardiyopatinin Patogenezi.....	9
2.2.1.4. Hipertrofik Kardiyomiyopatiye Genetik Bakış.....	10
2.2.1.4.1. Kalın Filamentleri Kodlayan Genler ve Mutasyonları	12
2.2.1.4.1.1. Beta Miyozin Ağır Zincir Geni(MYH7).....	12
2.2.1.4.1.2. Miyozin Bağlayan Protein -C 3 Geni.....	13
2.2.1.4.1.3. α -Miyozin Hafif Zincir Geni.....	13
2.2.1.4.1.4. Regülatör MLC Geni ve Temel MLC Geni.....	14
2.2.1.4.2. İnce Filamentleri Kodlayan Genler ve Mutasyonları.....	14
2.2.1.4.2.1. Kardiyak Troponin T Geni.....	14
2.2.1.4.2.2. Kardiyak Troponin I Geni.....	14
2.2.1.4.2.3. Kardiyak Troponin C Geni.....	15
2.2.1.4.2.4. α -Tropomiyozin Geni.....	15

2.2.1.4.2.5. Kardiyak Aktin Geni.....	15
2.2.1.4.3. Z Diskini Kodlayan Genler ve Mutasyonları.....	15
2.2.1.4.3.1. Ca Handling Proteinler.....	16
2.2.2. Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati/Displazi (ASVK/D).....	16
2.2.2.1. Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati'nin Epidemiyolojisi.....	17
2.2.2.2. Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati'nin Histopatolojisi.....	18
2.2.2.3. Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati'nin Geliş Evi Evi ve Patofizyolojisi.....	19
2.2.2.4. Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati'nin Moleküler Genetik Özellikleri.....	20
2.2.2.4.1. ASVK İle İlişkilendirilmiş Desmozomal Genler.....	23
2.2.2.4.1.1. Desmoplakin Geni.....	23
2.2.2.4.1.2. Plakophilin-2 Geni.....	24
2.2.2.4.1.3. Desmoglein-2 Geni.....	24
2.2.2.4.1.4. Desmocollin-2 Geni.....	24
2.2.2.4.1.5. Plakoglobin Geni.....	25
2.3. Kardiyak İyon Kanalları, Membran ve Aksiyon Potansiyeli.....	26
2.3.1. Kardiyak Potasyum Kanalları.....	26
2.3.2. Kardiyak Sodyum Kanalları.....	27
2.3.3. Kardiyak Kalsiyum Kanalları.....	27
2.3.4. Aksiyon Potansiyeli.....	28
2.4. Kanalopatiler.....	29
2.4.1. Uzun QT Sendromu (UQTS).....	29
2.4.1.1. Uzun QT Sendromu'nun Epidemiyolojisi.....	30
2.4.1.2. QTc Süresi (Düzeltilmiş QT Süresi):.....	31
2.4.1.3. Edinsel Uzun QT Sendromu.....	31
2.4.1.4. Uzun QT Sendromu'nun Patogenezi.....	33
2.4.1.5. Uzun QT Sendromu ile İlişkilendirilmiş Genler.....	34
2.2.1.5.1. Uzun QT Sendromu 1.....	34
2.2.1.5.2. Uzun QT Sendromu 2.....	34
2.2.1.5.3. Uzun QT Sendromu 3.....	35
2.2.1.5.4. Uzun QT Sendromu 4.....	36
2.2.1.5.5. Uzun QT Sendromu 5.....	36

2.2.1.5.6. Uzun QT Sendromu 6.....	36
2.2.1.5.7. Uzun QT Sendromu 7.....	36
2.2.1.5.8. Uzun QT Sendromu 8.....	37
2.2.1.5.9. Uzun QT Sendromu 9.....	37
2.2.1.5.10. Uzun QT Sendromu 10.....	37
2.2.1.5.11. Uzun QT Sendromu 11.....	38
2.2.1.5.12. Uzun QT Sendromu 12.....	38
2.4.2. Kısa QT Sendromu (KQTS)	38
2.4.2.1. Kısa QT Sendromu'nun Epidemiyolojisi	39
2.4.2.2. Kısa QT Sendromunun Genetik Özellikleri ve Kısa QT Sendromu İle İlişkilendirilmiş Gen Bölgeleri.....	40
2.4.2.2.1. Kısa QT Sendromu-1.....	41
2.4.2.2.2. Kısa QT Sendromu-2.....	41
2.4.2.2.3. Kısa QT Sendromu-3.....	41
2.4.2.2.4. Kısa QT Sendromu-4, Kısa QT Sendromu-5 ve Kısa QT Sendromu-6.....	42
2.4.3. Katekolaminerjik Polimorfik VentrikülerTaşikardi (KPVT)	42
2.4.3.1. Katekolaminerjik Polimorfik VentrikülerTaşikardi'nin Epidemiyolojisi.....	43
2.4.3.2. Ryanodin Reseptör 2 (RyR2) Geni.....	43
2.4.3.3. RyR2 Kanalı ile Kasılma ve Gevşemenin Moleküler Mekanizması.....	43
2.4.3.4. Egzersiz ile Tetiklenmiş Mutant RyR2 Kanalındaki Değişimleri Neticesinde Meydana Gelen Ani Kardiyak Ölümün Moleküler Mekanizması.....	44
2.4.3.5. Calsequestrin2 (CASQ2) Geni.....	45
2.4.4. Brugada Sendromu (BRS)	45
2.4.4.1. Brugada Sendromu'nun Epidemiyolojisi.....	46
2.4.4.2. Brugada Sendromu ve Patofizyolojisi	46
2.4.4.3. Brugada Sendromunun Moleküler Genetik Özellikleri	47
2.4.4.3.1. Na Kanalı İle İlişkilendirilmiş Genler.....	48
2.4.4.3.2. Ito Kanalı İle İlişkilendirilmiş Genler.....	49
2.4.4.3.3. ICa Kanalı İle İlişkilendirilmiş Genler.....	49
2.4.4.3.4. IK-ATP Kanalı İle İlişkilendirilmiş Genler.....	49
2.4.4.4. Brugada Sendromu ile İlişkilendirilmiş Gen Bölgeleri	50
2.4.4.4.1. Brugada Sendromu-1.....	50

2.4.4.4.2. Brugada Sendromu-2.....	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
3.1. GEREÇ:.....	52
3.1.1. Seçilen Vaka Grupları:.....	52
3.1.2. Kullanılan Aletler	53
3.1.3. Kullanılan Kimyasallar	53
3.1.4. Biyoinformatik Hizmet	53
3.2. YÖNTEM:	53
3.2.1. Kan ve Doku Örneklerinden Total DNA İzolasyonu:	53
3.2.2. Spektrofotometrik Ölçüm:	54
3.2.3. Kardiyovasküler SNP Dizin Metodu:.....	54
3.2.3.1. Hibridizasyon (1. Gün):.....	54
3.2.3.2. DNA Fragmantasyonu, Çöktürülmesi ve Boncukçiplere Bağlanması	55
3.2.3.3. Çip Üzerinde Tek Baz Uzaması, Yıkama, Mikrodizin Sistemi İle Okuma.....	58
3.2.4. Sonuçların Değerlendirilmesi.....	62
3.2.4.1. İstatistiksel Değerlendirme.....	62
3.2.4.2. Mikrodizin Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	62
3.2.4.3. Yakınlık İlişkilendirilmesi.....	62
3.2.4.4. Cinsiyet Tayini.....	63
3.2.4.5. SNP Filtreleme.....	63
4. BULGULAR.....	64
4.1. İstatistiksel Değerlendirme.....	64
4.2. Mikrodizin Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	71
4.2.1. Yakınlık İlişkilendirmesi.....	71
4.2.2. Cinsiyet Tayini.....	71
4.2.3. SNP Filtreleme.....	72
4.2.4. Bağlantı Dengesizliği.....	72
4.2.5. Tüm Geom İlişkilendirme Analizi.....	71
4.2.6. Hasta Kontrol İlişkisine Göre Sonuçların Değerlendirilmesi.....	72
5. TARTIŞMA.....	78
KAYNAKLAR.....	91
HAM VERİLER	107

FORMLAR	134
ETİK KURUL KARARI	139
ÖZGEÇMİŞ	140

TABLolar LİSTESİ

- Tablo 1-1. Çocuklarda ve ergenlik döneminde ani kardiyak ölümlere neden olan faktörler
- Tablo 2-1. HCM ile ilişkili Myoflamentlerdeki sarkomerik genler
- Tablo 2-2. HCM ile ilişkili diğer genler
- Tablo 2-3: ASVK ile ilişkilendirilmiş gen bölgeleri
- Tablo 2-4: Edinsel Uzun QT Sendromuna en sık neden olabilecek ilaçlar
- Tablo 2-5: Uzun QT Sendromuna neden olan genler ve görülme sıklıkları
- Tablo 2-6: Kısa QT Sendromu ile ilişkilendirilmiş gen bölgeleri
- Tablo 2-7: Brugada Sendromu ile ilişkilendirilmiş genler
- Tablo 4-1: Hasta gruplarının coğrafik bölgelere göre dağılımı
- Tablo 4-2: Hasta gruplarının yaş gruplarına göre dağılımı
- Tablo 4-3: Hasta gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı
- Tablo 4-4: Hasta gruplarının ölüm yerilerine göre dağılımı
- Tablo 4-5: Gruplara göre cinsiyet dağılımı
- Tablo 4-6: p değeri 1×10^{-4} 'ün altındaki SNP belirteçleri
- Tablo 4-7: Grup 1 (Aritmi)/Grup 4 (Kontrol) ilişkisine göre p değeri 1×10^{-4} 'ün altındaki SNP belirteçleri
- Tablo 4-8: Grup 2 (Hipertrofi)/Grup 4 (Kontrol) ilişkisine göre p değeri 1×10^{-4} 'ün altındaki SNP belirteçleri
- Tablo 4-9: Grup 3 (Hipertrofi-Koroner Arter Hastalığı)/Grup 4 (Kontrol) ilişkisine göre p değeri 1×10^{-4} 'ün altındaki SNP belirteçleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Sarkomer yapısının genel özellikleri

Şekil 2-2: Miyofibrillerin özellikleri

Şekil 2-3: Hipertrofik kardiyomiyopatinin makroskopik görüntüsü

Şekil 2-4: Normal kalbin mikroskopik görüntüsü ve hipertrofik kardiyomiyopatinin mikroskopik görüntüsü

Şekil 2-5: Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatinin makroskopik görüntüsü

Şekil 2-6: Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatinin mikroskopik görüntüsü

Şekil 2-7: Hücrelerarası bağlantılar

Şekil 2-8: Aksiyon potansiyelinin şematik görüntüsü

Şekil 2-9: Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardinin hücresel oluşumu

Şekil 2-10: Brugada Sendromunda EKG Görüntüsü ve Akisyon potansiyeli üzerine etkisi

Şekil 3-1-a: DNA'nın denatürasyonu

Şekil 3-1-b: DNA'nın amplifikasyonu

Şekil 3-2: DNA'nın parçalanması

Şekil 3-3: DNA'nın çöktürülmesi

Şekil 3-4: DNA'nın yeniden ayrılması

Şekil 3-5a: Hibridizasyon chamber ve kapağı

Şekil 3-5b: Hibridizasyon chamber içerisinde çiplerin kurumuması için PB2 solüsyonu ilave edilmesi

Şekil 3-6a ve 6b: Çiplerin yerlerine yerleştirilmesi

Şekil 3-7: Örneklerin çiplere yüklenmesi

Şekil 3-8: Çiplerin hibridizasyon haznesine yerleştirilmesi

Şekil 3-9: Hibridizasyon fırınına hibridizasyon haznesinin yerleştirilmesi

Şekil 3-10: PB1 solüsyonu ile çiplerin yıkanması işlemi sonrasındaki görüntü

Şekil 3-11a ve 11b: Çiplerin üzerindeki yüzey kaldırıldı

Şekil 3-12a ve 12b: Çipler içerisine PB1 solüsyonu konmuş olan hazneye alınmıştır

Şekil 3-13: Çiplerin üzerine çerçeveler kapatılır

Şekil 3-14a ve 14b: Çiplerin üzerine zarar görmemeleri için cam kapaklar kapatıldı

Şekil 3-15a ve 15b: Çiplerin üzerine kelepçeler kapatıldı

Şekil 3-16: Tek baz uzamasının şematik görüntüsü

Şekil 3-17: DNA parçalarının tek baz uzaması ve floresan boyama işlemi

Şekil 3-18: Örneklerin kurutulması

Şekil 3-19: Çiplerin Genom Stüdyo yazılım programı ile okunması

Şekil 4-1: Hasta gruplarının coğrafik bölgelere göre dağılımı

Şekil 4-2: Hasta gruplarının yaş gruplarına göre dağılımı

Şekil 4-3: Hasta gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı

Şekil 4-4: Hasta gruplarının ölüm yerlerine göre dağılımı

Şekil 4-5: Hasta/Kontrol grupları arasında beklenen ve gözlenen değerler için Q-Q grafiği

Şekil 4-6: Hasta/Kontrol grupları arasında Manathan Plot gösterimi

KISALTMALAR LİSTESİ

ASVK	Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati
BrS	Brugada Sendromu
DKM	Dilate Kardiyomiyopati
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
HKM	Hipertrofik Kardiyomiyopati
KPVT	Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi
KQTS	Kısa QT Sendromu
RKM	Restriktif Kardiyomiyopati
UQTS	Uzun QT Sendromu
WHO	World Health Organization
GWAS	Genom Wide Association

SEMBOLLER LİSTESİ

α	Alfa
β	Beta
$^{\circ}\text{C}$	Santrigrat
Ca	Kalsiyum
K	Potasyum
Na	Sodyum
μl	Mikrolitre
mv	Milivolt

ÖZET

Semptom gelişiminin ardından yaklaşık bir saat içinde meydana gelen ölümler “ani ölüm” olarak kabul edilmektedir. Ani ölüm nedeninin başında kardiyovasküler hastalıklar gelmektedir. Dünyada her yıl 4-5 milyon kişi ani kardiyak ölümden hayatını kaybetmektedir. Ülkemizde ise bu oranının 70000 kişinin üzerinde olduğu bildirilmiştir. 1-15 yaş arası gençlerde bu oranın %19 olduğu ileri sürülmektedir.

Ani kardiyak ölüme, genetik ve etiyolojik faktörler sebep olabilmektedir. Ani ölüme ilişkili genetik nedenler arasında en sık olarak Hipertrofik Kardiyomiyopati (HKM), Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati (ASVK) gibi yapısal bozukluklar ve Uzun QT Sendromu (UQTS), Kısa QT Sendromu (KQTS), Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi (KPVT), Brugada Sendromu (BrS) gibi primer nedenin aritmi olduğu ancak otopside herhangi bir bulgu tespit edilemeyen gruplar yer almaktadır.

Çalışmamızda 5-40 yaş arası ani kalp ölümü ile hayatını kaybetmiş olan kişilerden ve sağlıklı sporculardan biyolojik materyal alınmıştır. Alınan materyaller üzerinde kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili bilinen tüm gen ve varyasyonları ayrıca ani kalp ölümü ile ilişkilendirilmiş gen bölgelerini de içeren 196.725 SNP belirteciye sahip DNA mikroçipi olan kardiyovasküler hastalık paneli kullanılmıştır.

Türk populasyonuna ait hem genetik varyasyon bilgileri hem de ani kardiyak ölüme sebep olan genetik varyasyonlarının ortaya konmasını hedefleyen çalışmamızdan Türk populasyonuna özgü rs2971851 ve rs9609516 polimorfizmleri tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ani Kardiyak Ölüm, Mikrodizin Analizi, GWAS, Genetik, Adli Tıp

Özel Cavlak, G. (2014). Türk Toplumunda 5-40 Yaş Arası Ani Ölümlerin Genom Boyu Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri Açısından Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:20852

ABSTRACT

Sudden death is defined as a death that occurs within one hour of the onset of symptoms. Cardiovascular diseases are the major reason of sudden deaths. Every year 4-5 million people worldwide die from cardiac related causes. It's reported that the number is above 70000 in Turkey. It's claimed that the ratio is 19% among the young generation.

Genetic and aetiological factors may cause the sudden cardiac death. The most common genetic reasons of sudden cardiac death are structural defects such as hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, and the groups in which primary reason is arrhythmia, but no evidence in autopsy such as long QT syndrome, short QT syndrome, Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, Brugada Syndrome.

In our study, we gathered biological samples both from people between 5-40 years whose death reasons are sudden heart death and healthy athletes who are already medically inspected. In addition to all known genes and variations that are involved in cardiovascular diseases, we also used cardiovascular disease panel that has a DNA microchip with 196.725 SNP marker containing gene loci that are involved in sudden heart death.

In our study that is aimed to emerge both genetic variation information and genetic variations that cause sudden cardiac disease, we determined rs2971851 and rs9609516 polymorphisms that are unique for Turkish Population.

Keywords: Sudden cardiac death, microarray analysis, GWAS, genetic, forensic medicine

Özel Cavlak, G. (2014). Longitudinal Genome-Wide Association of Sudden Death and Cardiovascular Disease Risk Factors among 5-40 Age People in Turkish Population. İstanbul University, Institute of Health Science, Anabilim Dalının İngilizce Adı. Doktora Tezi. İstanbul.

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 20852

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Semptom gelişiminin ardından yaklaşık bir saat içinde meydana gelen ölümler “**ani ölüm**” olarak kabul edilmektedir (1). Ani ölüm nedenlerinin başında kardiyovasküler hastalıklar gelmekte ve dünyada her yıl yaklaşık 4-5 milyon kişi ani kardiyak ölümden hayatını kaybetmektedir (2,3). Bu oranlar Amerika da her yıl 300.000 (3), Almanya ise 100.000 kişi (4) olarak belirlenmiştir. Çocuklarda ve ergenlik dönemindekilerle ilişkili olarak çeşitli geriye dönük çalışmalar ile ani kardiyak ölüm frekansları ortaya konulmuş ve neticesinde farklı toplumlarda ani kardiyak ölüm frekanslarının değişiklik gösterdiği tespit edilmiştir (5). Bu frekanslar İngiltere 1/100.000 ve İsviçre'de yaklaşık olarak 0.93/100.000 (6), İspanya'da 40/100.000 (7), Batı İrlanda da 51/100.000 (3) olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak çeşitli toplumlarda ani kardiyak ölümlerin görülme sıklığı 36-128/100.000 olarak kabul edilmiştir (2,3).

Türkiye'de yeterli bir istatistiki araştırma olmamasına rağmen her yıl yaklaşık 70.000 kişinin ani kalp ölümünden hayatını kaybettiği belirtilmektedir. Bunun %19'nun 1-15 yaş arası gençlerde olduğu düşünülmektedir (8).

Bir yaşın altındaki bebeklerde görülen ve nedeni belirlenemeyen ölümler ani bebek ölümü sendromu olarak ifade edilmektedir. Ani bebek ölümlerine uyku pozisyonu, metabolizma hastalıkları, annenin sigara kullanımı gibi çeşitli çevresel risk faktörleri etki etmektedir. MCAD (medium chain acyl-coA dehidrogenase) yağ asit oksidasyon bozukluğu ani bebek ölümü sendromu tanısı konmuş otopsi serilerinin yaklaşık %1'inde görülen otozomal resesif geçişli metabolik bir hastalık olarak tespit edilmiştir (9). Bununla birlikte 5-HTT (Serotonin transporter geni) polimorfizmi, kardiyak iyon kanalopatileri, kompleman veya interlökin polimorfizmleri gibi bir takım genetik nedenlerin etki ettiği de bildirilmiştir (10,11,12-15,16)

Tablo 1-1: Çocuklarda ve ergenlik döneminde ani kardiyak ölümlere neden olan faktörler (5)

A) Yapısal veya fonksiyonel anomaliler
1- Hipertrofik Kardiyomiyopati (HKM)

2- Aritmojenik Sağ Ventriküler Displazi/Kardiyomiyopati (ASVK)
3- Koroner arter anomalileri
4- Primer pulmoner hipertansiyon
5- Miyokardit /Dilate kardiyomiyopati
6- Restriktif Kardiyomiyopati
B) Primer elektriksel anomaliler
1- Uzun QT Sendromu
a- Romano-Ward
b- Jervell ve Lange-Nielsen
c – Edinsel
2- Brugada Sendromu
3- Wolff-Parkinson-White Sendromu
4- Primer veya idiyopatik ventriküler taşikardi
C) Edinsel Durumlar
1- Sekonder pulmoner arter hipertansiyonu
2- Aterosklerotik koroner arter hastalıkları
D) Postoperatif konjenital kalp hastalıkları
1- Büyük arter transplantasyonu
2- Kardiyak transplantasyon

Ani kardiyak ölüme neden olan durumlar yukarıda bahsedilen etiyolojik nedenlere bağlı olarak ölümcül aritmilerin oluşması ve ardından ani kardiyak ölümlerin gerçekleşmesi şeklinde gelişmektedir. Bu etiyolojik nedenlerin altında ailesel etkiler ve

genetik etkiler yatmaktadır (5). Özellikle 40 yaş altındaki kişilerde ani kardiyak ölümlerin en sık genetik nedenlerden kaynaklandığı bildirilmektedir (4,7). Kardiyak gen defektlerinde; aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati (ASVK) ve hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) gibi yapısal kardiyovasküler anomaliler ile Uzun QT Sendromu (UQTS), Kısa QT Sendromu (KQTS), Brugada Sendromu (BrS) ve Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi (KPVT) gibi primer nedenin aritmi olduğu ancak otopside herhangi bir bulgu tespit edilemeyen gruplar yer almaktadır (4, 17-19).

Bu bilgiler ile çocuklar, gençler ve genç erişkinlerde en sık ani ölüme neden olan hastalıkların hipertrofik kardiyomiyopati, uzun QT sendromu, kısa QT sendromu, aritmojenik sağ ventriküler displazi, katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi, Brugada sendromu olduğu gösterilmiştir.

Özellikle 40 yaş altında görülen ani kardiyak ölüm nedenleri de toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Maron 1986'da, 35 yaşın altındaki genç profesyonel atletlerin yarısının hipertrofik kardiyomiyopatinin neden olduğu ani kardiyak ölüm olgusu olduğunu saptamıştır. Bununla birlikte İtalyanın kuzeyinde yapılan başka bir araştırmada ise ani kardiyak ölüm nedenlerinin başında aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatinin yer aldığı bildirilmiştir (6).

40 yaşın üzerine çıkıldıkça ani kardiyak ölümlerin başlıca nedenini koroner kalp hastalıkları oluşturmaktadır (4, 7).

Yapılan araştırmalarda ani kardiyak ölümlerin erkeklerde kadınlara oranla 3-4 kat daha fazla sıklıkla meydana gelmiş olduğu ve hatta bu oranın 45-60 yaş arasında 7 kat arttığı belirtilmektedir (20).

Çalışmamızda Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Morg İhtisas Dairesine gelen otopsiler arasından seçilen 5-40 yaş arası ani kalp ölümünden hayatını kaybeden kişilerden ve bu yaş aralığındaki EKG ve EKO taramaları yapılmış olan sağlıklı sporculardan materyal alınmıştır. Örnekler üzerinde yapılan çalışmalarla Türk toplumuna özgü polimorfik gen bölgelerinin belirlenmesi, genler ve hastalıklar arasındaki ilişkilerin ortaya konması amaçlanmaktadır. Bu amaçla çeşitli çalışmalarla bugüne kadar ani kalp ölümü ile ilişkilendirilmiş olan Hipertrofik Kardiyomiyopati (HKM), Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati (ASVK), Brugada Sendromu (BrS), Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi (KPVT), Uzun QT Sendromu (UQTS), Kısa QT Sendromu (KQTS) açısından riskli genleri de içeren

kardiyovasküler hastalık SNP çip olarak isimlendirilen 196.725 SNP belirteci içeren DNA çipi kullanılmıştır. Yapılan çalışmanın sonuçları 50K SNP çip biyoinformatik analiz ile değerlendirilmiştir. Genom boyu hastalıkların araştırıldığı bu tarz çalışmalara genom wide association (GWAS) çalışmaları denmektedir. GWAS çalışmaları 2007 yılından beri uygulanagelen ve gerek kompleks hastalıklar (kistik fibrozis, Huntington gibi), gerekse yaygın görülen hastalıklarda (kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi) ve popülasyon temelli araştırmalarda kullanılan bir teknik olmuştur. GWAS analizlerinin özelliği; içerisinde oldukça fazla sayıda SNP barındırabilmesi ve fazla sayıdaki örnek ile bunları kısa süre içerisinde, kontrollerinin yapılarak güvenilir şekilde analiz etmesi açısından oldukça avantajlı bir tekniktir (21,22). Çalışmamızda 196.725 SNP belirteci kullanılmıştır. Bu sayede Türk toplumuna özgü ani kardiyak ölüm ile ilişkili gen bölgeleri tespit edilmiştir.

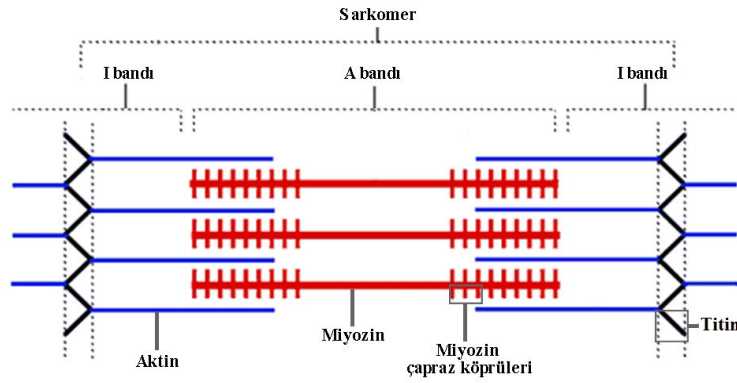
Tüm bu çalışmaların sonucunda ise Türk toplumuna özgü ani kalp ölümü ile ilgili genetik çalışmaların rutin olarak uygulanması amaçlanmaktadır. Çalışmanın Adli Tıp açısından önemi ise nedeni belirlenemeyen ölümlerin ani kardiyak ölümle ilişkili olup olmadığının tespit edilmesini sağlayabilecek olmasıdır.

Bu çalışma sayesinde her gün gazetelerde ölüm haberlerini okuduğumuz, 40 yaşın altında sağlıklı görünen ancak genetik olarak hastalığı taşıyan ilköğretim çağındaki çocukların, amatör ve profesyonel sporcuların ve ailesinde ani ölüm hikayesi olan kişilerin ani kalp ölümü sendromuna neden olacak genetik yatkınlıklarının gösterilmesi ile gerekli önlemlerin önceden alınması sağlanmış olup, bunun neticesinde birçok erken ölümün önüne geçilebilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyak Kasların Özellikleri

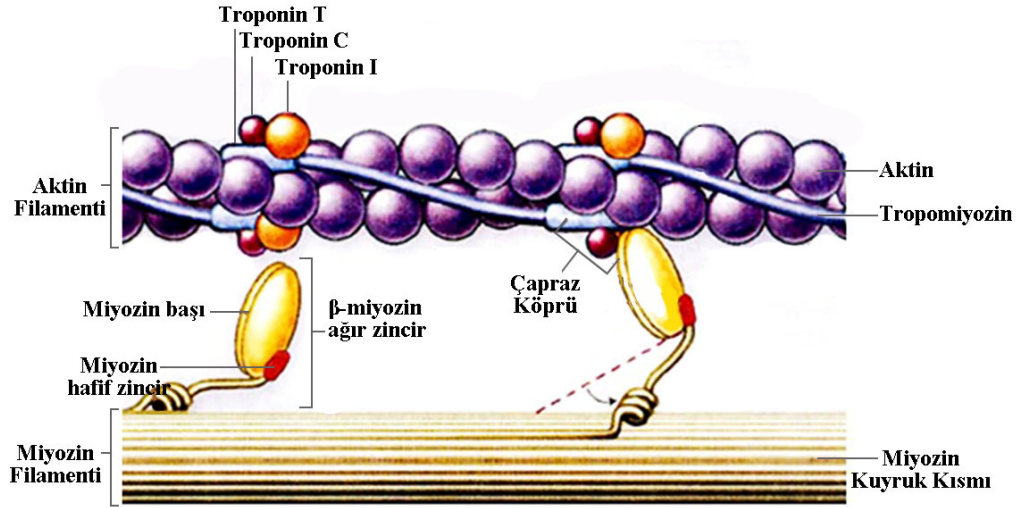
Kasılmanın yapısal ve fonksiyonel altbirimi olan sarkomerler çok sayıda miyofibrilden oluşmaktadır. Miyofibrillerin kalın filamentine miyozin, ince filamentine aktin adı verilmektedir. Aktin ve miyozin anatomik duruşlarından dolayı açık ve koyu bantlar şeklinde görülmektedir. Miyofibrilde bulunan açık bantlar I Bandı, koyu bantlar ise A Bandı olarak tanımlanmaktadır. Z çizgisi ise miyofibrillerin birbirlerine bağlanmasını sağlayan filamentöz yapıdadır (Şekil 2-1) (23; 24).



Şekil 2-1: Sarkomer yapısının genel özellikleri (25)

Miyozin; 2 ağır zincir olan kuyruk bölgesi ve kas kasılmasını kontrol eden 4 hafif zincirden oluşmaktadır. Miyozin filamentinin kuyruk bölgesi olarak adlandırılan kısım yaklaşık 200-300 miyozin molekülünün bir araya gelmesi ile gövde kısmını oluşturmaktadır. Gövde kısmından dışarı doğru sarkan kollar şeklindeki miyozinin baş kısımları ise çapraz köprüleri oluşturmaktadır. Miyozin filamentinden çıkan kol şeklindeki yapının buradan ayrıldığı yer ve miyozin başının kol ile birleştiği bölgenin bükülebilir bir nitelikte olduğu, bu menteşeli kol yapısının miyozin filamentinin hareket edebilmesini sağladığı ve kas kasılmasına katıldığı düşünülmektedir (23, 24). **Aktin** molekülü iki zincirli çift heliksli ince bir filamenttir. Aktine tropomiyozin sarılmış vaziyettedir (23, 24). **Tropomiyozin;** aktin miyofilamenti ile çift zincirli heliks oluşturacak şekilde sarılmış vaziyette bulunmaktadır. **Troponin;** Troponin C, I ve T olmak üzere birbirlerine zayıf bağlarla bağlanmış olan üç tip troponin bulunmaktadır. Troponinin her biri kas kasılmasında görev yapmaktadır (Şekil2-2) (23). **Titin;** Aktin

ile miyozin filamentinin iskeletinin oluşmasında görev yapmaktadır ve Z çizgisinden miyozine kadar uzanmaktadır. Titin esnekliği sayesinde de kalbin elastikiyetine katkıda bulunmaktadır (24).



Şekil 2-2: Miyofibrillerin özellikleri (26)

2.2. Kardiyomiyopatiler

Kardiyomiyopati; konjenital kalp kapağı hastalıkları, hipertansiyon, konjenital anomalilerin olmadığı durumlarda özellikle kalp kasının elektriksel ve mekanik fonksiyonlarını etkileyen bir hastalık grubudur. Kardiyomiyopatilerin ani kardiyak ölümlerle ilişkili olduğu da bilinmektedir (27-29).

Kardiyomiyopatiler; etiyolojik, anatomik, fizyolojik ve histopatolojik özelliklerine göre;

1. Hipertrofik Kardiyomiyopati (HKM)
2. Dilate Kardiyomiyopati (DKM)
3. Restriktif Kardiyomiyopati (RKM)
4. Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati-Displazi (ASVK-D)

olmak üzere dört ana gruba ayrılmaktadır (27-31).

Kardiyomiyopatilerden, hipertrofik kardiyomiyopati ve aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatinin özellikle ağır aktivite yapan gençlerde görülen ani kardiyak ölümlerle ilişkilendirilmiş olduğu araştırmalarda ortaya konmuştur (30).

2.2.1. Hipertrofik Kardiyomiyopati (HKM)

İlk olarak 1958 yılında İngiliz patolog Teare tarafından genç erişkinlerde meydana gelen asimetric hipertrofi olarak tanımlanmış olan hastalık, 1968 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından “kardiyomiyopati” olarak adlandırılmıştır (32). Hipertrofik kardiyomiyopati; interventriküler septumuda kapsayan asimetric, sağ ve/veya sol ventrikülü tutan hipertrofik değişim olarak tanımlanmaktadır (30). HKM aslında otozomal dominant geçiş özelliği gösteren genetik bir hastalıktır. Hipertrofik kardiyomiyopatili hastaların bir kısmında aile hikayesi görülmekte iken diğer kısmında hastalık kendiliğinden meydana gelmektedir (29, 33-35). Hipertrofi ile ilişkilendirilmiş ilk mutasyon 1990 yılında Fransız asıllı Kanadalı bir ailede beta miyozin ağır zincir geninde tanımlanmıştır (29).

Hipertrofik kardiyomiyopati, hastalarda atriyal fibrilasyona, kalp fonksiyon bozukluklarına ve ani ölüme neden olmaktadır (34). Kalp hastalıklarının veya sistemik hastalıkların bulunmadığı durumlarda, asimetric hipertrofi bulgusu, EKO’da sol ventrikül duvar kalınlığının >15 mm olarak tespit edilmesi ve ventrikülde dilatasyon tespit edilmemişse hipertrofik kardiyomiyopatinin klinik tanısı konmaktadır. Ancak hastalığın genetik özelliğinin bulunmasından dolayı aile hikayesi olan kişilerde, EKG’de anomalinin tespit edilmesi ve sol ventrikül duvar kalınlığı >13 mm olması halinde klinik tanı konulabilmektedir (36).

Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarından bazıları yaşam boyu asemptomatik olabilmektedirler. Hastalarda ilk semptomlar nefes darlığı (dipsine), baş dönmesi ve bayılma (senkop) şeklinde ortaya çıkabilmektedir (36).

2.2.1.1. Hipertrofik Kardiyomiyopatinin Epidemiyolojisi

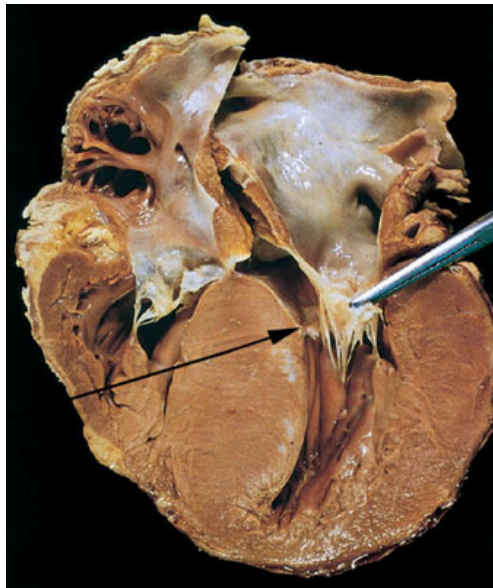
Hipertrofik kardiyomiyopatinin görülme sıklığı yapılan birçok araştırmada 1/500 olarak belirlenmiştir (28, 30, 32, 34, 37-47). Hastalığın popülasyondaki penetransı 10-29 yaş aralığında %55 olarak ve 50 yaş civarında ise %75 olarak bildirilmiştir (30). Ancak hipertrofik kardiyomiyopati herhangi bir yaş aralığında görülebilmektedir (36). Çin popülasyonunda hipertrofik kardiyomiyopati vakalarının 2.6 milyondan fazla olduğu tahmin edilmektedir. Hollanda da ise hipertrofik kadiyomiyopati mutasyon taşıyıcılarının oranının %10-20 arasında olduğu bildirilmektedir (36).

Hipertrofik karidyomiyopatinin erkekler ve kadınlar arasındaki dağılımı araştırıldığında her iki cinsiyette de görüldüğü tespit edilmiştir (34). Bunun yanında

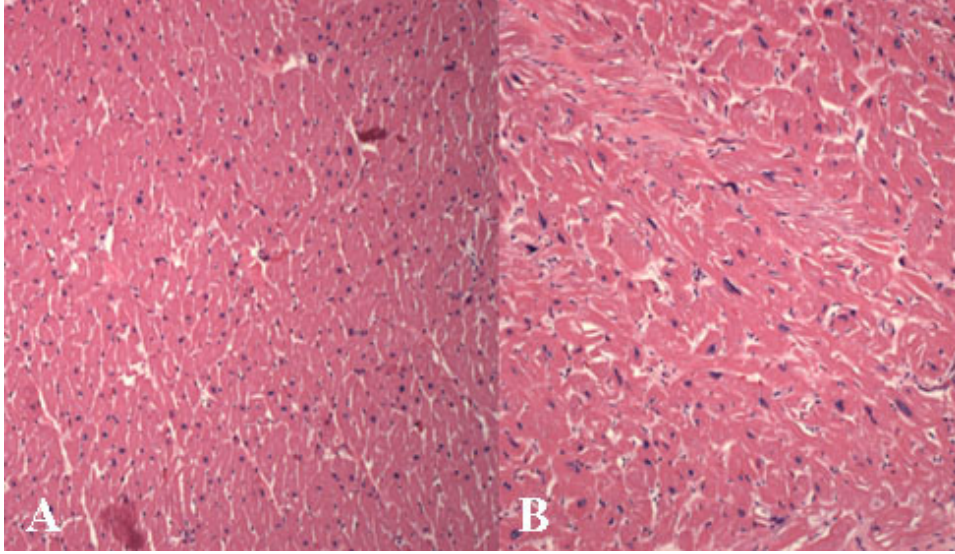
geniş populasyon çalışmalarında hipertrofik kardiyomyopatinin erkek hastalarda daha yüksek oranda bulunduğu bu güne kadar iki çalışmada rapor edilmiştir (48).

2.2.1.2. Hipertrofik Kardiyopatinin Histopatolojisi

Hipertrofik kardiyomyopati olgularında miyokardiyal dokuda hipertrofik gelişim, diyastol doluşunda bozulma ve vakaların üçte birinde intermitant ventriküler çıkış yolu obstrüksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Hipertrofik kardiyomyopatide karşımıza aşırı kontraksiyon yapan kalın duvarlı ağır bir kalp çıkmaktadır. Hipertrofik kardiyomyopatide diyastolik fonksiyon bozulma eğiliminde iken sistolik fonksiyon değişim göstermemektedir. Morfolojik olarak incelendiğinde hipertrofik kardiyomyopatinin en temel özelliği aşırı derecede miyokardiyal hipertrofinin görülmesidir. Hipertrofik kardiyomyopatinin beklenen görüntü, sol ventrikül serbest duvarına göre ventriküler septumunda orantısız kalınlaşmasıdır, bu durum ise asimetrik septal hipertrofi olarak adlandırılmaktadır. Ancak olguların %10'unda hipertrofi kalbin her yerinde simetrik şekilde görülmektedir (Şekil 2-3). Kesitteki görüntüsü ise, ventriküler boşluğun doğal görüntüsü olan yuvarlak-oval arası şeklini kaybettiği, ventriküler septum ise lümen içine doğru fıtıklaşarak “muz” şeklini almaktadır. Orantısız olan hipertrofi tüm septumu kapsayabilsede genellikle subaortik bölgede daha belirgin olarak görülmektedir. Hipertrofik kardiyomyopatinin en önemli histolojik bulguları ise; normal koşullarda görülmeyecek kadar yaygın miyosit hipertrofisidir. Miyofibril diziliminin bozulduğu görülmektedir ve interstisyel fibrozis görülmektedir (Şekil 2-4) (49).



Şekil 2-3: Hipertrofik kardiyomyopatinin makroskobik görüntüsü (50)



Şekil 2-4: Normal kalbin mikroskopik görüntüsü (A) ve hipertrofik kardiyomyopatinin mikroskopik görüntüsü (B) (50)

2.2.1.3. Hipertrofik Kardiyopatinin Patogenezi

Hipertrofi hipertansiyon, miyokard infarktüsü gibi sistemik bozuklukları olan kişilerde ortaya çıkabileceği gibi düzenli spor yapan kişilerde de görülebilen, miyokardiyal ağırlıkta artmaya neden olan adaptif bir cevaptır (51).

Hipertrofik kardiyomyopatinin patogenezi ile ilgili mutant protein miktarının fazla olduğu dominant negatif mekanizma, normal sarkomerik proteinlerin yetersiz olduğu haployetmezlik olarak iki tip mekanizma ortaya konmuştur (52).

Hipertrofik kardiyomyopatiye neden olan mutasyonların çoğu dominant negatif etki oluşturan yanlış anlamlı mutasyonlardır. Gende meydana gelen mutasyon neticesinde miyofilamentte hem mutant proteinler hem de normal proteinler bir arada bulunmaktadır ve bu durum kardiyomyositin düzenli bir şekilde çalışması üzerinde olumsuz bir etki oluşturarak kardiyomyositlerin kontraksiyonunu bozabilmektedir (52-54).

Haployetmezlik diploid bir organizmada genin tek kopya olarak kodlandığı durumlarda ortaya çıkmaktadır. Haployetmezlikte transkripsiyonun erken sonlanarak kesilmiş proteinler ortaya çıkmaktadır. Oluşan proteinler normaldir ancak miktarı azdır.

MYBPC3 genindeki mutasyonlarda haployetmezlik mekanizmasının etkili olduğu bildirilmektedir (36,55).

2.2.1.4. Hipertrofik Kardiyomyopatiye Genetik Bakış

Hipertrofik kardiyomyopati genetik olarak otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. Ancak hastalık aynı zamanda kendiliğinden de meydana gelmektedir. Bugüne kadar hipertrofik kardiyomyopati ile ilişkilendirilmiş 11'in üzerinde gen bölgesi ve bu genlerde 1400'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. HKM'ye neden olan mutasyonların %50-60'ı sarkomerik proteinleri kodlayan genlerde meydana gelmektedir (34, 35, 37, 48, 55). Bunun yanında miyofilament proteinlerini kodlayan genler ve Z disk proteinlerini kodlayan genlerde de mutasyonlar tespit edilmiştir (36, 47, 56).

Aile hikayesi olan hipertrofik kardiyomyopati erişkin ve pediatrik hastaların yaklaşık %60'ında sarkomer mutasyonları bulunmaktadır. Buna karşılık aile hikayesi bulunmayan hastaların %30'unda ise sarkomerik mutasyonlar tanımlanmıştır (33).

HKM ile ilişkili ilk mutasyon 1990 yılında beta miyozin ağır zincir geninde (MYH7) gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda hastaların büyük bir kısmında kardiyak miyozin bağlayan protein C (MYBPC3) ve β miyozin ağır zincir (MYH7) genlerindeki mutasyonlar tespit edilmiştir. Troponin T (TNNT2) ve diğer birkaç gendeki mutasyonlar vakaların %5'ini veya daha düşük oranını oluşturmaktadır. Patojeniteleri düşük olan ve hipertrofik kardiyomyopati ile ilişkilendirilmiş olan diğer genler ise α miyozin ağır zincir (MYH6), titin (TTN), kas LIM proteinleri (CSRP3), teletonin (TCAP), vinculin (VCL) ve junctophilin 2(JPH2) genleridir (28, 34, 41-43, 48, 57-59).

Yapılan araştırmalarda hipertrofik kardiyomyopati ile ilişkilendirilmiş mutasyonu taşıyan kişilerde, sol ventriküler hipertrofi: gelişmenin artması ile erken ergenlik döneminde ortaya çıktığı tespit edilmiştir. (34). HCM ile ilişkili miyoflamentlerdeki sarkomerik genlerin görülme sıklığı Tablo 2-1 ve 2-2'de gösterilmiştir.

Tablo 2-1: HCM ile İlişkili Miyoflamentlerdeki Sarkomerik Genler (52)

Gen	Protein	Lokus	Görülme Sıklığı
Kalın	Filamentleri	Kodlayan	Genler
MYH7	β myosin heavy chain	14q11.2	15-25

MYBPC3	Myosin binding protein C	11p11.2	15-25
MYL2	Regulatory myosin light chain	12q24.1	nadir
MYL3	Essential myosin light chain	3p21.3	nadir
MYH6	A myosin heavy chain	14q11.2	nadir
İnce	Filamentleri	Kodlayan	Genler
TNNT2	Troponin T	1q32.1	5
TNNI3	Troponin I	11p15.5	5
TNNC1	Troponin C	3p21.1	nadir
ACTC1	α - Cardiac Aktin 1	15q14	nadir
TPM1	α -Tropomyosin	15q22.2	nadir

Tablo 2-2: HCM ile ilişkili diğer genler (52).

Gen	Protein	Lokus	Görülme Sıklığı
Z Diskini Kodlayan Genler			
LDB3	LIM domain binding 3	10q23.2	nadir
CSRD3	Muscle LIM protein	11p15.1	nadir
TCAP	Telethonin	17q12	nadir
VCL	Vinculin	10q22.2	nadir
ACTN2	α -actinin-2	1q43	nadir
MYOZ2	Myozenin 2	4q26	nadir
ANKRD1	Cardiac ankyrin repeat protein	10q23.3	nadir
NEXN	Nexilin	1p31.1	nadir

Calcium Handling Proteinler			
CASQ2	Calsequestrin 2	1p13.1	nadir
JPH2	Junktophilin 2	20q13.12	nadir

PLN	Phospholamban	6q22.3	nadir
CALR3	Calreticulin 3	19p13.1	nadir

Diğer ilişkili genler			
TTN	Titin	2q31.2	nadir
CAV3	Caveolin	3p25.3	nadir

2.2.1.4.1. Kalın Filamentleri Kodlayan Genler ve Mutasyonları

2.2.1.4.1.1. Beta Miyozin Ağır Zincir Geni(MYH7):

Miyozinde, 2 ağır zincir ve 2 çift hafif zincir bulunmaktadır, kardiyak miyozin ağır zincir (MHC) ise α -miyozinağır zincir (MYH6) ve β -miyozin ağır zincirden (MYH7) oluşmaktadır. (52). β miyozin ağır zincir geni 14. kromozomda bulunmaktadır. MYH7 genomik DNA'daki 23 kb'lık bir yer kaplamakta olup, 41 ekzonu bulunmaktadır ve 1935 aminoasitli bir protein kodlamaktadır. Ayrıca mutasyonların çoğu 3. ve 23. ekzonda toplanmıştır. (51, 60). Hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkilendirilmiş olan mutasyonların çoğu β -MHC'nin globüler baş ve boyun kısmında bulunmaktadır. Bu bölgelerdeki mutasyonu taşıyan birçok kişide şiddetli hipertrofi geliştiği gösterilmiştir. MHC'nin çubuk kısmında ise az sayıda mutasyona rastlanmaktadır. Miyozin başının mutasyonlarının erken yaşta ortaya çıktığı ve şiddetli hipertrofiye neden olduğu tespit edilmiştir (51, 53).

MYH7 geninde 73'in üzerinde mutasyon tespit edilmiştir. Bu mutasyonların çoğu yanlış anlamlı mutasyonlardır, bununla birlikte delesyon ve erken sonlanan kodonlarda ortaya çıkmaktadır. Bugüne kadar tanımlanmış olan ve şiddetli hipertrofiye neden olan, ayrıca ani ölüm için yüksek risk oluşturan mutasyonların Arg403Gln ve Arg453Cys olduğu belirtilmektedir. Ayrıca Val606Met mutasyonlarının orta derece şiddetteki hipertrofiye neden olduğu ve iyi prognoz gösterdiği de belirtilmektedir(53).

2.2.1.4.1.2. Miyozin Bağlayan Protein-C 3 (cMyBPC3) Geni:

MyBPC3 geni sadece kardiyak kasda eksprese edilmektedir. MyBPC3 geni 24 kb büyüklüktedir, 37 ekzona sahiptir ve 1274 aminoasitli bir protein kodlamaktadır (51). Miyozin bağlayan protein C, A bandı üzerinde bulunmakta olup, miyozin başı,

miyozin boyun kısmı, aktin ve aynı zamanda titin ile temas halinde bulunmaktadır. MyBPC3 geninde meydana gelen mutasyonlar neticesinde normal MyBPC3 miktarında azalma ortaya çıkmaktadır, dolayısıyla da sarkomerik fonksiyon da değişmektedir (52). Mutasyonlu hastalarda prognozun seviyesi hem de hipertrofinin şiddeti orta seviyede seyretmektedir (51, 53). MyBPC3 mutasyonları hipertrofik kardiyomiyopati vakalarının %15-25'ini oluşturmaktadır olup bugüne kadar 30'un üzerinde mutasyon tespit edilmiştir (51).

2.2.1.4.1.3. α -Miyozin Hafif Zincir Geni (MYH6):

Hayvan modelleri üzerinde yapılan araştırmalarda, MYH6 geninde meydana gelen mutasyonların aktin ve miyozinin etkileşimi üzerinde değişimlere neden olduğu tespit edilmiştir. Bu değişimler neticesinde ise ventriküler performans etkilenmekte ve hipertrofi gelişimi ortaya çıkmaktadır. Bu gende meydana gelen mutasyonların patojenitesi düşük olup, mutasyonlar oldukça nadir olarak görülmektedir (52).

2.2.1.4.1.4. Regülatör MLC Geni (MYL2) ve Temel MLC Geni (MYL3):

Miyozin başında regülatör hafif zincir ve bir temel hafif zincir bulunmaktadır (MYL2 ve MYL3). MYL2 geni 12. kromozomda bulunmaktadır, 7 ekzona sahiptir ve 195 aminoasitli bir protein kodlamaktadır. Bugüne kadar 8 yanlış anlamlı mutasyon tespit edilmiştir. MYL2 geninde meydana gelen mutasyonların patojenitesi yüksektir ancak mutasyonlar nadir olarak görülmektedir. MYL3 geni ise 3. kromozomda bulunmaktadır, 7 ekzona sahiptir ve 195 aminoasitli bir protein kodlamaktadır. Bugüne kadar MYL3 geni ile ilişkilendirilmiş 3 yanlış anlamlı mutasyon tespit edilmiştir ve bu mutasyonlarında patojenitesi yüksek olduğu bildirilmiştir. MYL3 genindeki mutasyonlar nadir görülmektedir (51, 52).

2.2.1.4.2. İnce Filamentleri Kodlayan Genler ve Mutasyonları

İnce filamentler; aktin, tropomiyozin ve troponin T, I, C'den oluşan troponin kompleksinden meydana gelmektedir (52).

2.2.1.4.2.1. Kardiyak Troponin T Geni (TNNT2);

Kardiyak troponin T geninde meydana gelen mutasyonlar hipertrofik kardiyomiyopati hastalarının yaklaşık olarak %5'ini oluşturduğu ileri sürülmektedir.

Bugüne kadar TNNT2 geni ile ilişkilendirilmiş 14 mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlardan 12'si yanlış anlamlı mutasyonlardır. Bunun yanında RNA kırılma mutasyonları (spilce bölge mutasyonu) ve delesyon da tespit edilmiştir. TNNT2 genindeki mutasyonlar beta miyozin ağır zincir genindeki mutasyonlardan daha az şiddetli hipertrofiye ve fibrozise neden olmaktadır. TNNT2 mutasyonuna sahip olan hastaların birçoğunda kalbin sol ventrikülünde orta seviyede hipertrofi bulunduğu veya hipertrofi gelişmediği halde ani kardiyak ölüm tablosunun ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bu sebepten TNNT2 mutasyonu taşıyan aile bireylerinin taranması önem taşımaktadır (51,53).

2.2.1.4.2.2. Kardiyak Troponin I Geni (TNNI3);

Kardiyak troponin I geni, sadece kardiyak dokuda eksprese olmaktadır. Bu gen 11. kromozomda bulunmaktadır, 6.2 kb büyüklüğündedir, 8 ekzona sahiptir ve 210 aminoasitli bir protein kodlamaktadır. Bugüne kadar TNNI3 ile ilişkilendirilmiş 8 mutasyon rapor edilmiştir, bunlardan 7'si yanlış anlamlı mutasyon iken, 1 tanesi delesyon olarak tanımlanmıştır. TNNI3 geni mutasyonlarının hipertrofik kardiyomyopati vakalarının %5'inden sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (51).

2.2.1.4.2.3. Kardiyak Troponin C Geni (TNNC1);

Troponin C geni 3. kromozomda bulunmaktadır, büyüklüğü 3 kb olup, 6 ekzona sahiptir ve 161 aminoasitli bir protein kodlamaktadır. Son zamanlarda hipertrofik kardiyomyopati bir kişide TNNC1 geni ile ilişkilendirilmiş yanlış anlamlı mutasyon rapor edilmiştir (51).

2.2.1.4.2.4. α -Tropomiyozin Geni (TPM1);

Alfa tropomiyozin TPM1 geni 15. kromozomda bulunmaktadır, 10 ekzona sahiptir ve 284 aminoasitli bir protein kodlamaktadır. Bugüne kadar TPM1 geni ile ilişkilendirilmiş 6 yanlış anlamlı mutasyon rapor edilmiştir (51).

2.2.1.4.2.5. Kardiyak Aktin Geni (ACTC1);

ACTC1 geni 15. kromozomda bulunmakta olup, 6 ekzona sahiptir ve 375 aminoasitli bir protein kodlamaktadır. Bugüne kadar ACTC1 geninde 5 mutasyon

tanımlanmıştır. Bu mutasyonlardan 2 tanesi yanlış anlamlı mutasyonlardır ve bu mutasyonlar miyozin bağlanma bölgesine yakın bölgede tespit edilmiştir (51).

2.2.1.4.3. Z Diskini Kodlayan Genler ve Mutasyonları

Z diski, kalp kasında ve iskelet kasındaki hücrelerde bulunmaktadır, hücrenin mekanik sağlamlığından sorumludur. Hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkilendirilmiş genler; kas LIM proteinleri (CSR3), telethonin (TCAP), vinculin (VCL), LIM domain bağlayan 3 (LDB3), α -aktinin 2 (ACTN2), myozenin-2 (MYOZ2) ve kardiyak ankyrin tekrar protein (ANKRD1)'dir. Son zamanlarda ise Nexilin kodlayan NEXN tanımlanmıştır ve bu protein aşırı gerginliğin sebep olduğu zararlarından kardiyak Z diskini koruyan önemli bir proteindir. Yukarıda bahsedilen bu genlerin tamamı hipertrofik kardiyomiyopatilerin çok küçük bir kısmı ile ilişkilendirilmektedir (52).

2.2.1.4.3.1. Ca Handling Proteinler

Hücredeki Ca, kasların kasılması ve gevşemesini kontrol etmektedir. Miyosit içine giren az miktardaki Ca, sarkoplazmik retikulumun ryanodin reseptör bölgesinden Ca çıkışını uyararak kas kasılmasını gerçekleştirmektedir. Ryanodin reseptörünü ise RyR2 geni kodlamaktadır. Diastolde Ca'un hücre içine tekrar alınması Ca-ATPaz (SERCA) aracılığı ile gerçekleşmektedir. Sarkoplazmik retikulumdan Ca salınımının socrin (SRI), calstabin (FKBP1B) ve calsequestrin (CASQ2) gibi proteinler düzenlemektedir. Calreticulin (CALR3) ve calmodulin (CALM) hücre içi sinyal sürecinde görev yapmaktadır. PLN (phospholamban), CASQ2, CALR3 ve junctophilin-2 (JPH2) gibi Ca regülatör proteinlerini kodlayan genlerin hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olduğunda bazı raporlarda ortaya konmuştur. Ancak bu genlerin hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olma olasılığının oldukça düşük olduğu bildirilmektedir (52).

2.2.2. Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati/Displazi (ASVK/D)

Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati, kalpte morfolojik olarak aşırı yağ birikimi, interstisyel fibrozisin yanında miyosit kaybına bağlı sağ ventrikül duvarında ileri dercede incelme olarak tanımlanmaktadır (49). Marcus ve arkadaşları tarafından 1982 yılında 24 hasta üzerinde yapılan çalışmada hastalık "sağ ventriküler displazi"

olarak tanımlanmıştır. Başlangıçta defektlerin sadece sağ ventrikül miyokardında olduğu düşünüldüğü için “sağ ventriküler displazi” olarak tanımlanmıştır. 1995 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından “sağ ventriküler kardiyomiyopati” olarak isimlendirilerek kardiyomiyopati sınıfına eklenmiştir (61, 62).

ASVK klinik olarak; sağ ventrikülde meydana gelen fonksiyonel anomali sonucunda depolarizasyon ve repolarizasyon değişimleri ile senkop gelişimi sonucu ani ölüme yol açan bir tablo olarak tarif edilmiştir. Carrado ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya göre, ASVK hastalarının sadece sağ ventrikülleri etkilenmez, hastaların %76’sında özellikle tipik olarak sol ventriküler posterior lateral duvarda tutulum söz konusudur. Hastalardaki sol ventriküler tutulum yaşa bağlı olarak değişmektedir ve klinik olarak aritmik olaylar, şiddetli kardiyomegali hastalığa eşlik etmektedir (63). ASVK her yaşta görülebilmektedir. Semptomlar genellikle 30-50 yaş arasında ortaya çıkmaktadır ve semptomların başlangıç yaşı aralığı 10-80 yaş arasında değişerek oldukça geniş bir aralıkta seyretmektedir (64).

İlerleyen yıllarda moleküler genetikteki gelişmeler ile ASVK’nın otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtım gösteren defektif desmozomal hücre adezyon proteinlerinin hastalığı olduğu belirtilmiştir (30, 36). ASVK hastalarının %50-60’ında kardiyak desmozomlar ile ve diğer kadiyak yolaklarla ilişkilendirilmiş olan 7 gen bölgesinden birinde patolojik mutasyon bulunduğu tespit edilmiştir (61). McKey tarafından 2000 yılında ASVK ile ilişkilendirilmiş desmozomal protein olan plakoglobin mutasyonu tanımlanmıştır. 2002 yılında Rampazzo ve arkadaşları tarafından desmoplakin, 2004 yılında Gerull ve arkadaşları tarafından plakophilin 2, 2006 yılında Pilichou tarafından desmoglein 2 ve 2006 yılında Heuser tarafından desmocollin-2 genlerinde mutasyonlar tanımlanmıştır. Tüm bu proteinler miyofibrillerin hücre zarlarını birbirine bağlayan interkaler disklerdeki bağlantılardır. Hücreler arasındaki bu bağlantılarda ortaya çıkan bozukluk patofizyolojik olarak miyokard değişimlerine neden olarak, aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatiye yol açmaktadır (65). Bozulmuş bir desmozomal fonksiyon ile ölümcül aritmiler ortaya çıkabilecektir. Desmozomal genlerin yanı sıra, TGFβ3 geni, kardiyak ryanodin reseptör 2 geni ve transmembran protein 43 geni gibi desmozomal olmayan genlerde aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati ile ilişkilendirilmiştir (36).

2.2.2.1. Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati'nin Epidemiyolojisi

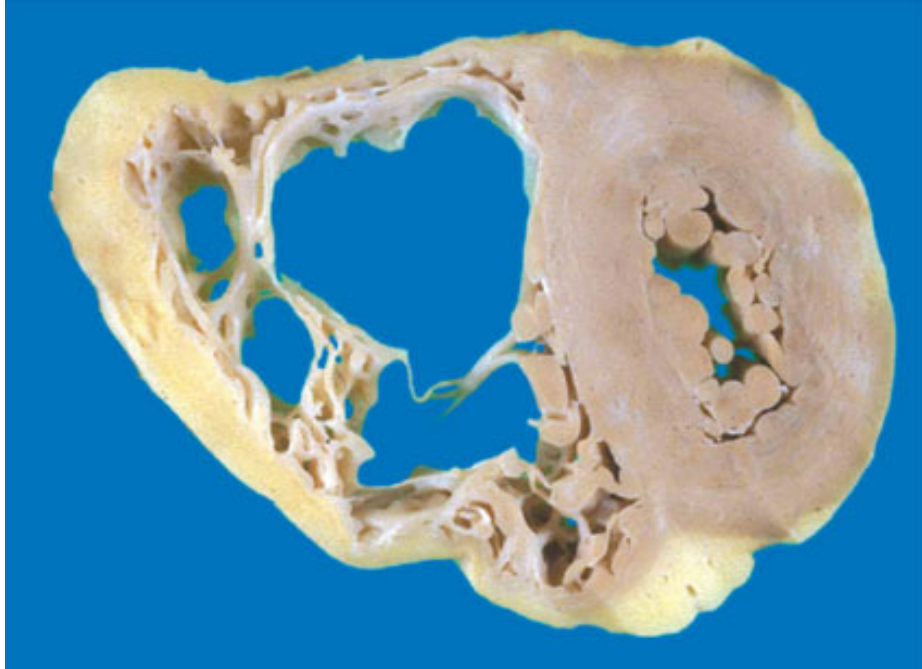
Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatinin toplumda görülme sıklığı 1/2000-5000 oranında değişmektedir (61-63, 66-70). Ayrıca hastalığın görülme sıklığı toplumlar arasında farklılık göstermekte olup, frekansın 1/1000'e kadar çıktığı tahmin edilmektedir (61). Bununla birlikte ASVK vakalarının bir kısmının tanı konmadan hayatlarını kaybetmesi, yanlış tanı konması, otopside tanının atlanması ve doğal ölüm kabul edilerek herhangi bir araştırma yapılmamasından dolayı bu oranların daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (36, 62).

Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati gençler, ergenler ve genç erişkinler arasındaki erkek popülasyonda daha sık olarak görülmektedir. Özellikle erken çocukluk döneminde veya 60 yaş civarında hastalığın semptomları nadiren görülmektedir. Hastalığın erkek ve kadın oranının 3:1 olduğu tahmin edilmektedir. Bugüne kadar yapılmış olan araştırmalarda hem İtalyan hem de Batı Avrupa popülasyonlarında ASVK görülme sıklığının erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğu bildirilmektedir (71, 72) ASVK 35 yaş altındaki ani kardiyak ölümlere neden olmaktadır (67). Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatinin görülme sıklığı coğrafik bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Hastalık Amerikada ve Hollanda da nadir olarak görülürken İtalya'nın Veneto bölgesindeki atletlerde ve gençlerdeki ani ölümlerin temel nedeni olarak kabul edilmektedir. Kuzey İtalya'da özellikle ergenlerde ve genç erişkinlerde yaygın olarak görülmektedir. Atletlerin %22'sinde ve daha yüksek oranda görülen ani kardiyak ölümlerin %11'ini aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati oluşturduğu ileri sürülmektedir. (36).

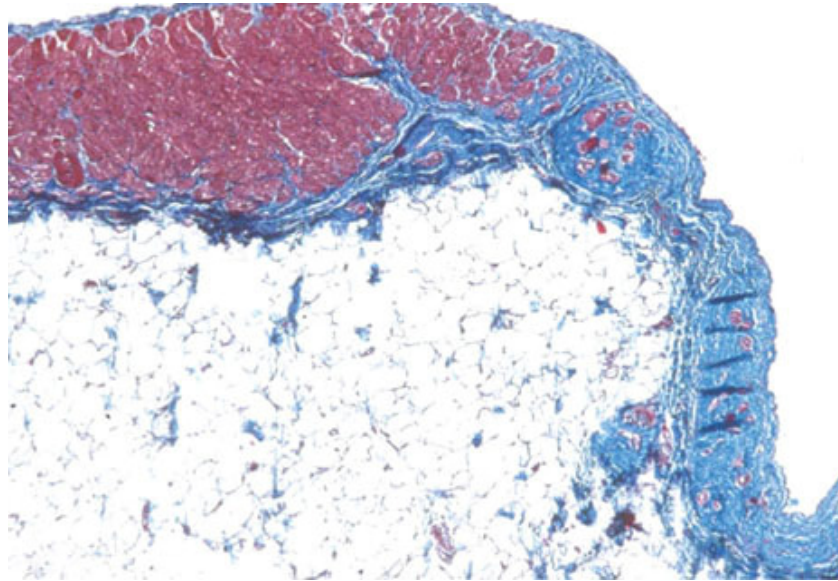
2.2.2.2. Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati'nin Histopatolojisi

Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati kliniği farklı olan ve nadir görülen bir hastalıktır. ASVK'da genellikle sık olarak sağ kalp yetmezliği, özellikle ventriküler taşikardilerin görüldüğü çeşitli aritmiler tespit edilmektedir. Bazı olgularda ise sol kalp yetmezliğine neden olan sol tarafın tutulumu da görülebilmektedir. Makroskobik incelemede sağ ventrikül dilatasyonu ve miyokardiyal sağ ventrikülün serbest duvarında tama yakın yağ ve fibröz doku tarafından kaplandığı görülmektedir (Şekil 2-5). Mikroskobik incelemede; sağ ventrikül serbest duvarının histolojik kesitinde kırmızı

renkte görülen miyokardın fibrozisi, mavi renkte görülen ise yağ ile kaplanan kısmı olarak belirtilmektedir (Şekil 2-6) (49).



Şekil 2-5: Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomyopatinin makroskobik görüntüsü (50)



Şekil 2-6: Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomyopatinin mikroskobik görüntüsü (50)

2.2.2.3. Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati'nin Gelişim Evreleri ve Patofizyolojisi

Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati günümüzde “hücrelerarası mekanik bozukluk” olarak tanımlanmaktadır. ASVK; hem otozomal dominant hem de otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır. Otozomal dominant etki genel olarak desmozomal genlerden kaynaklanmaktadır. (62). Otozomal resesif kalıtım Naxos hastalığı ve Carvajal Sendromu ile ilişkilendirilmiştir.

Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatinin gelişimi 4 aşamada gerçekleşmektedir. “Gizli Faz” yani ilk evrede; minor ventriküler aritmilerin ortaya çıktığı ancak hastaların asemptomatik olduğu özellikle aşırı egzersiz yapan kişilerin risk altında bulunduğu belirtilmektedir. İkinci evrede hastalık semptomatik hale gelmektedir. Ventriküler aritmiler ortaya çıkmaya başlamaktadır ve özellikle sağ ventrikülde morfolojik ve fonksiyonel değişimler görülmektedir. Üçüncü evrede ise hastalık ilerlemeye başlayıp, sağ ventrikülün fonksiyonu bozulurken sol ventrikülün fonksiyonu bu evrede nispeten korunmaktadır. Dördüncü evre olarak tanımlanan evrede ise sol ventrikül tutulumunun da gerçekleştiği ileri evre olarak tanımlanmaktadır. Bu evrede hastalık dilate kardiyomiyopatiye benzemektedir. ASVK hastalarında sol ventrikül miyokardındaki fibroadipöz oluşum vakaların %76'ında gösterilmektedir (30, 61).

Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatinin gelişimi ile ilgili desmozomal proteinleri kodlayan genlerde meydana gelebilecek bozuklukları kapsayan birkaç hipotez ileri sürülmüştür. Bu konudaki en yaygın görüş “defektif desmozom” hipotezidir. Bu hipoteze göre; özellikle mekanik stres altında ve sürekli spor aktivitesi yapanların desmozomlarında defektler meydana gelmektedir ve bu defektler sonucunda miyositler uyarılarak hücreleri birbirlerinden ayrılmaya teşvik etmektedir ve sonuç olarak bu durum hücrelerde mekanik fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Bunun neticesinde ise miyositlerde ölüm, fibroadipöz değişim, hücreler arası mekanik ve elektriksel bozukluklar ortaya çıkmaktadır. İlerleyen evrelerde ise ventriküler taşikardi gelişmektedir. Ayrıca egzersiz veya inflamasyon gibi çeşitli çevresel faktörlerin etkisi ile hücreler arasındaki adezyon bozulması daha da şiddetlenebilmekte ve bu durum hastalığın ilerlemesine de katkıda bulunabilmektedir.

İkinci hipotez, desmozomlardan plakoglobinde meydana gelen değişimler sonucunda aralıklı birleşme yerlerini (gap junction) şekillendiren connexin 43'ün ekspresyonunda azalma meydana gelmesi ile interkale disk proteinlerinin dağılımında ve miktarında değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Ayrıca sadece plakoglobin değil aynı zamanda plakophilin2, desmoglein2 ve desmocollin2 gibi diğer desmozomal komponentlerin de aynı etkiyi yaptığı da düşünülmektedir. Tüm bu durumun sonucu olarak sağ ventrikülde elektriksel bozukluklar ortaya çıkarabileceği gibi histolojik olarak miyokardın kas dokusunun yerini yağ dokusunun alması ve ölümcül aritmilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. (36, 61,66, 69, 73).

2.2.2.4. Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati'nin Moleküler Genetik Özellikleri

Kardiyomiyositler hücrelerarası etkileşimi miyofibrillerin hücre zarlarını birbirlerine bağlayan interkale disklerdeki bağlantılar ile gerçekleşmektedir. Bu bağlantılar hem hücreye mekanik destek vermekte hem de hücrelerarası madde geçişlerinde kolaylık sağlamaktadır. Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatinin moleküler özelliklerini anlamak için hücrelerarası bağlantıları ve bunları kodlayan genleri tanımak önemli olmaktadır. Bu bağlantılar desmozomlar, kapalı birleşme yerleri (adheran bağlantılar) ve aralıklı birleşme yerleridir (gap junction) (36, 69).

Desmozomlar; hücrelerarası haberleşmede ve mekanik destek sağlamakla görevlidirler. Özellikle mekanik strese maruz kalan dokulara ait hücrelerde örneğin, kalp ve dermis-epidermiste bulunmaktadır (36, 62).

Desmozomal proteinler 3 ana gruba ayrılmaktadırlar (Şekil 2-7);

1- Transmembran Katedrinler (Proteinler)

- Desmocolin (DSC)
- Desmoglein (DSG)

2- Plakinler

- Desmoplakin (DSP)
- Plektin

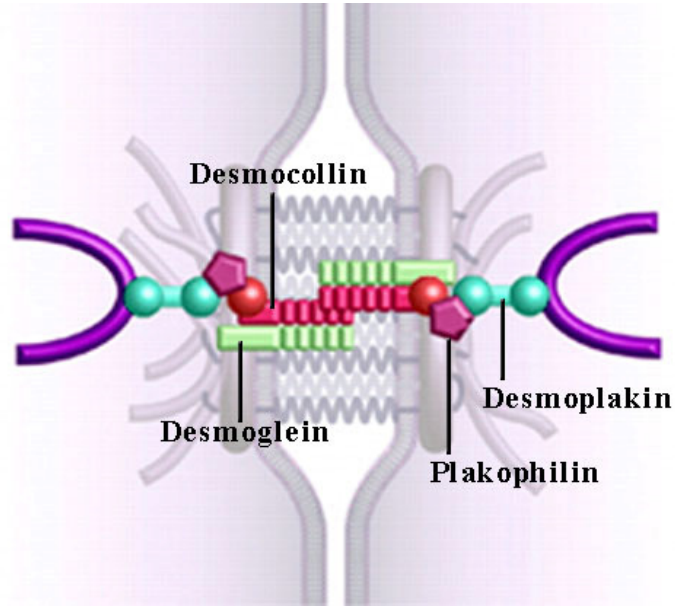
3- Bağlantı armodillo tekrar proteinleri

- Plakoglobin (JUP)
- Plakophilin (PKP)

Kapalı Birleşme Yerleri (Adherens Bağlantılar); komşu hücrelerin sarkomerlerindeki aktin filamentleri ile bağlantı kuran köprülerdir. Hücrelerarası

etkileşimi kolaylaştırır, aralıklı birleşme yerlerini devam ettirir ve hücrelerarası elektiriksel bağlantıyı korumaktadır (36).

Aralıklı Birleşme Yerleri (Gap Junctionlar); hücrelerarasındaki yan geçiş sisteminde görev yapmakta olup, elektriksel bağlantı oluşturmaktadırlar. Aralıklı birleşme yerlerinin sayısı ve yapısında meydana gelebilecek değişimler aritmojeniteye dolaylı olarak etki etmektedir (36).



Şekil 2-7: Hücrelerarası bağlantılar ⁽⁷²⁾

Bugüne kadar aritmojenik sağ ventriküler kardiyomyopati ile ilişkilendirilmiş 12 gen bölgesi ve bu genlerdeki çok sayıda mutasyon tespit edilmiştir (Tablo 2-3).

Tablo 2-3: ASVK ile ilişkilendirilmiş gen bölgeleri (62,74).

ASVK Tipi	Kalıtım	Kromozomal bölgeler	Genler
ASVK-1	Otozomal dominant	14q24	TGF- β -3
ASVK-2	Otozomal dominant	1q42-q43	RyR2
ASVK-3	Otozomal dominant	14q12-q22	?

ASVK-4	Otozomal dominant	2q32	?
ASVK-5	Otozomal dominant	3p23	TMEM43
ASVK-6	Otozomal dominant	10p14-p12	?
ASVK-7	Otozomal dominant	10q22.3	?
ASVK-8	Otozomal dominant	6p24	DSP
ASVK-9	Otozomal dominant	12p11	PKP-2
ASVK-10	Otozomal dominant	18q12.1-12.2	DSG-2
ASVK-11	Otozomal dominant	18q12.1	DSC-2
ASVK-12	Otozomal dominant	17q21	JUP
Naxos Hastalığı	Otozomal resesif	17q21	JUP
Karvajal Sendromu	Otozomal resesif	6p24	DSP

2.2.2.4.1. ASVK İle İlişkilendirilmiş Desmozomal Genler

2.2.2.4.1.1. Desmoplakin Geni (DSP):

Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati ile ilişkilendirilmiş ve otozomal resesif geçişli, yün gibi kıvrıkcık saç, palmoplantar keratoderma ve kardiyomiyopatinin eşlik ettiği Carvajal Sendromlu hastalarda DSP geninde mutasyon gösterilmiştir. Daha sonra aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatinin DSP genindeki mutasyonlar ile

ilişkilendirilmiş otozomal dominant formu Rampozzo ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomyopati hastalarda ventriküler taşikardi görülmekle birlikte hastalığın ilerleyen dönemlerinde ventriküler tutulum ve hatta ani ölüm tablosu ortaya çıkabilmektedir (36, 61, 66, 67, 69).

2.2.2.4.1.2. Plakophilin-2 Geni (PKP2)

Desmozomal armodillo ailesinden olan 4 farklı plakophilin bulunmaktadır. Plakophilin 2, kalpte eksprese olmaktadır. Desmoplakin ve plakoglobin birbirleri ile bağlantı halinde bulunmaktadır. Yapılan araştırmalarda ASVK'lı kişilerde en çok PKP2 gen mutasyonu tespit edilmiştir. Aile üyelerinde aritmojenik sağ ventriküler kardiyomyopati hikayesi bulunan kişilerde PKP2 mutasyonlarının görülme olasılığı yaklaşık %70 olarak belirtilmektedir. Bu gendeki mutasyonlar genellikle yanlış anlamlı mutasyonlar, anlamsız mutasyonlar, çerçeve kayması ve splice bölgesindeki mutasyonlar olduğu belirtilmektedir. Aynı mutasyonu taşıyan farklı ailelerde yapılan bazı bireyler yaşamları boyunca asemptomatik olabilirken bazı kişilerin ise hastalığın etkisini şiddetli şekilde yaşadığı gösterilmiştir (66, 71,72).

2.2.2.4.1.3.Desmoglein-2 Geni (DSG2):

Desmoglein ailesi 18. kromozomda bulunmaktadır. Desmoglein 2 kardiyak kasta yüksek oranda eksprese edilmektedir ve ASVK için aday gen pozisyonunda bulunmaktadır. DSG2 mutasyonları otozomal dominant kalıtım göstermektedir. Bugüne kadar DSG 2 ile ilişkilendirilmiş mutasyonlar, yanlış anlamlı mutasyonlar olup, anlamsız mutasyonlarda tespit edilmiştir. DSG2 mutasyon taşıyıcılarında saç ve deride anomali bulunmamaktadır. DSG2 gen mutasyonlarının toplumda görülme sıklığı tam olarak bilinmemektedir (36, 61, 66, 67, 69, 72).

2.2.2.4.1.4.Desmocollin-2 Geni (DSC2)

Desmozomal katedrin ailesindedir ve 3 izoformu bulunmaktadır, desmocollinler 18. kromozomda yer almaktadır. Bugüne kadar DSC2 mutasyonları sadece 5 kişide tanımlanmış olup, bunlar çerçeve kayması mutasyonları, splice bölgesindeki mutasyonlardır (36, 61, 66, 69, 72).

2.2.2.4.1.5. Plakoglobin Geni (JUP):

Plakoglobin geni 17. kromozomda bulunmaktadır. bu genle ilgili ilk olarak otozomal resesif geçişli Naxos Hastalığı tanımlanmıştır. Naxos hastalığında plakoglobin geninde homozigot iki baz çiftinde delesyon görülmekte olup hastalığa palmoplantar keratoderma ve tüy gibi kıvrıkcık saç eşlik etmektedir. Naxos hastalığı adını Yunan adasından almaktadır ve bu adada hastalığın görülme sıklığı 1/1000 olarak belirlenmiştir. Alman bir ailede JUP geni ile ilişkilendirilmiş başka bir mutasyonda hastada Naxos hastalığının bulunmadığı ancak ASVK'ya neden olan hastalığın kalıtsal otozomal dominant geçişli formu gösterilmiştir (36, 61, 66, 67, 69).

2.2.2.4.2. ASVK İle İlişkilendirilmiş Desmozomal Olmayan Genler

2.2.2.4.2.1. Riyanodin Reseptör 2 (RyR2) Geni:

Hem katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardiye neden olmakta hem de aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatiye neden olmaktadır. RyR2 geni kromozom 1q42-q43'te bulunmaktadır. Rampazzo'nun yapmış olduğu araştırma ile aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatiyi gizli olarak taşıyan hastaların incelemelerinde kalp ağırlığında herhangi bir değişim bulunmadığı ve standart EKG'lerinin normal olduğu, kalplerinin fonksiyon kapasitesinde herhangi bir anomali bulunmadığı tespit edilmiştir. Bu ailedeki bireylerde postmortem yapılan histopatolojik incelemede sağ ventrikül subepikardiyal tabakada fibroadipöz değişimi gösterilmiştir. RyR2 geni ile ilişkilendirilmiş hem katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi hem de aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati hastalarının karşılaştırılması ile ilgili yapılan bir çalışmada, aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati ile ilişkilendirilmiş RyR2 mutasyonlarını taşıyan kişilerde, kalsiyum salınımında artış tespit edilirken, katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi ile ilişkilendirilmiş RyR2 mutasyonlarını taşıyan kişilerde sitozolik kalsiyum seviyesinde önemli bir artış olmadığını tespit etmişlerdir (36, 61, 66, 67, 69).

2.2.2.4.2.2. Transforming Büyüme Faktörü-β3 Geni (TGF-β3):

İn vitro yapılan çalışmalarda TGFβ-3'ün desmozomal genlerin ekspresyonlarını uyardığı tespit edilmiştir. TGFβ-3 geni 14. kromozomda bulunmaktadır. TGFβ3'ün uyarılması ile miyokardiyal fibrozis gelişmeye başlamaktadır. Hastalıktan etkilenmiş

kişilerde TGF β -3'ün promoter bölgesi taranmış ve bu bölgelerde mutasyon tespit edilmiştir (36, 61, 66, 67, 71).

2.2.2.4.2.3. Transmembran Protein 43 Geni (TMEM43):

TMEM 43 geninin ürünü adipogenetik yolağı düzenlemektedir, yani bu gende meydana gelen mutasyon ile ASVK hastalarında miyokard dokuda fibroadipöz oluşumu meydana getirmektedir. TMEM 43'te görülen S358L mutasyonunun, ani kardiyak ölüm ile ilişkisi olduğu belirtilmektedir (36, 61, 66, 67, 71).

İlerleyen yıllarda demsin (DES), titin (TTN), laminin A/C (LMNA) ve Striatinin (STR) genlerinin de aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati ile ilişkilendirilecek aday genler olabileceği ileri sürülmektedir (62).

2.3. Kardiyak İyon Kanalları, Membran ve Aksiyon Potansiyeli

İyon kanallarından Na, K ve Ca kanallarının voltaj aktivite özelliği bulunmaktadır. İyon kanalları kardiyomiyositlerde bulunmakta ve His Purkinje sistemindeki bütün hücrelerde yer almaktadır. İyon kanalları kalbin kasılmasında ve gevşemesinde etkili olup, bu sürecin gerçekleşmesinde aksiyon potansiyelini oluşturmakla görevlidir (75).

2.3.1. Kardiyak Potasyum Kanalları

Aksiyon potansiyelinin evrelerinde görev yapan voltaj kapılı K kanalı Na ve Ca kanallarına benzemekte olup onlardan daha az kompleks bir yapıya sahiptir. Voltaj kapılı K kanallarını, içeri (inward) düzeltici akım (IK1), geçici dışarı (outward) akım (Ito) ve gecikmiş düzeltici akımlar oluşturmaktadır. Gecikmiş düzeltici K akımı, repolarizasyonda görev yapmakta olup; gecikmiş düzeltici hızlı akım (IKr) ve gecikmiş düzeltici yavaş akım (IKs) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. IK1, KCNJ geni tarafından kodlanmaktadır. IK1 istirahat membran potansiyeli ve repolarizasyonun başlamasında görev yapmaktadır Ito, K akımı hızlı şekilde aktive olurken yine inaktivasyonu da hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir. Ito kanalı ventriküler aksiyon potansiyelinin faz 1 evresinde kritik rol oynamaktadır. Gecikmiş düzeltici K akımlarından IKr'nin α altbirimini kodlayan gen KCNH2, β altbirimini kodlayan gen KCNE2'dir. IKs'nin α altbirimini KCNQ1 geni kodlarken, IKs'nin β altbirimini KCNE1 geni kodlamaktadır (76-80).

2.3.2. Kardiyak Sodyum Kanalları

Kardiyak sodyum kanalı, voltaj kapılı, transmembran proteinleri içeren bir kanaldır. Kardiyak sodyum kanalı iyon geçirgenliği olan por yapılı α altbirimi, β altbirimi ve birkaç regülatör proteinden oluşmaktadır. Na kanalının α altbirimi, SCN5A geni tarafından kodlanır ve Nav1,5 olarak da isimlendirilir. Bu gen 3. kromozomda yer almaktadır (3p21). Na kanalının β altbirimi de bulunmaktadır, bunlar β 1 (SCN1B), β -2 (SCN2B), β -3 (SCN3B) ve β -4 (SCN4B)'dür (81, 82).

2.3.3. Kardiyak Kalsiyum Kanalları

Kalsiyum kanallarının por yapısının altbirimi (α 1) Na kanalına benzemektedir. Kalpte sarkolemmal Ca kanalının L tipi ve T tipi olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Kardiyak L tipi Ca kanalı sinotariyal nodda, atriyoventriküler kavşakta ve purkinjede bulunmaktadır. T tipi Ca kanalı ise, kalpte sarkolemmada bulunan diğer major kanaldır. L tipi Ca kanalı ile T tipi Ca kanalı arasında biyofiziksel farklılıklar bulunmaktadır (76).

Kardiyak aksiyon potansiyeli plazma membranındaki iyonların denge potansiyelini oluşturmaktadır. Na yaklaşık +70 mv, Ca +150 mv, K -98 mv'tur. İyon kanalı açıldığı zaman iyon buradan pasif şekilde geçebilecektir ve bu geçişler sayesinde aksiyon potansiyeli aşamalı olarak gerçekleşmeye başlayacaktır (75).

Hücre membranının dış kısmında Na iyonları bulunmakta olup hücre zarının dış kısmı (+) yüzey, iç kısmında K iyonları bulunarak iç bölgeyi (-) yüklü bir alan haline getirmektedir. Bu şekilde hücre membranının dış yüzeyi elektropozitif, iç yüzeyi ise elektronegatif bir alan oluşturmaktadır (23).

Kardiyak aksiyon potansiyeli, hücre membranına yerleşmiş iyon kanallarından birçok iyonun geçmesi ile elektriksel bir aktivite meydana gelmesi olarak tanımlanmaktadır. Aksiyon potansiyeli 5 evrede gerçekleşmektedir. Bu evreler iki temel aşamayı kapsamaktadır. İlk olarak hücre membranının dış yüzeyinde bulunan Na iyonlarının membranın iç yüzeyine geçmesi olarak ifade edilen depolarizasyon, sonrasında ise membranın iç yüzeyinde elektronegatif bir alan oluşturan K iyonlarının hücre membranı dışına geçmesi olarak ifade edilen repolarizasyon olaylarıdır. (23).

2.3.4. Aksiyon Potansiyeli

Aksiyon potansiyeli 5 evrede gerçekleşir;

FAZ 4; Bu evre istirahat evresi olarak da tanımlanmaktadır. Bu evrede iyonlar kendi arasında uyumlu bir durumda bulunmaktadır. Membranın dış yüzeyinde Na iyonları, iç yüzeyinde ise K iyonları yer almaktadır.

FAZ 0; Hücre membranının dinlenme potansiyeli- 90 mV'tur ve bu dönemde membran "polarize" durumda bulunmaktadır. Uyarının gelmesiyle membran potansiyeli -70 mV'ta gelir ve ani bir şekilde Na kanallarının aktivasyonu gerçekleşmektedir, bu şekilde membranın Na geçirgenliği 500-5000 kat artmakta ve voltaj kapılı Na kanallarından hücre içine Na akışı başlamaktadır. Membran potansiyeli + 35 mV'a geldiğinde voltaj kapılı Na kanalları aktifliğini kaybederek hızlı Na kanalları kapanmaktadır.

FAZ 1; bu evrede Ito kanallarından hücre dışına K geçişi gerçekleşir ve böylece aksiyon potansiyelinin negativitesinde bir artış olmaktadır.

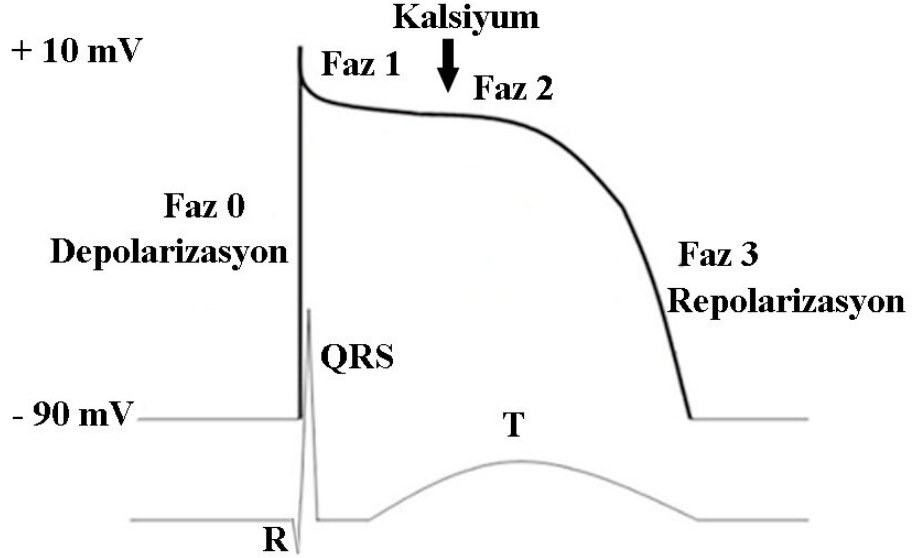
FAZ 2; Bu evrede L tipi Ca kanalları açılarak hücre içerisine Ca geçişini gerçekleştirmektedir. Bu kanallar yavaş Ca kanalları olarak tanımlanmaktadır. Hücre içine doğru yavaş bir şekilde Ca girişi aksiyon potansiyelinde plato şeklinin oluşmasına neden olmaktadır. Yine bu evrede hızlı K kanalları IKr ve yavaş K kanallarından IKs'den hücre dışına K geçişi devam etmektedir. Aksiyon potansiyeli 0 mV'a düştüğünde L tipi Ca kanalları kapanarak hücre içine Ca geçişini durdurmaktadır.

FAZ 3; Bu evrede Ca kanalları kapanmış, aksiyon potansiyeli istirahat evresindeki düzeye geçinceye kadar IKs kanallarından ve IK1'den hücre dışına K geçişi devam etmektedir. (23 ,75, 83-85).

Kalbin elektriksel aktivitesi kardiyomiyositlerin iyon kanallarında aksiyon potansiyelinin oluşması ile başlamaktadır ve böylece sinoatriyal nodda başlayan aksiyon potansiyeli elektriksel uyarının atriümlere yayılmasını sağlamaktadır. Buradan atrioventriküler kavşağa gelen ileti, his purkinje sistemi ile tüm ventriküllere yayılmaktadır. Bu şekilde kalbin kasılması ve gevşemesi kesintisiz şekilde devam etmektedir (75).

Aksiyon potansiyeli klinik olarak değerlendirildiğinde; EKG'de PQRST dalgaları şeklinde görünmektedir. P dalgası atriümlardaki depolarizasyonu, QRS dalgası ventriküllerdeki depolarizasyonu ve T dalgası ventriküllerdeki

repolarizasyonu bize göstermektedir. Atriyumların repolarizasyonu QRS dalgası arasında kaybolduğundan EKG’de görülememektedir (Şekil 2-8) (23).



Şekil 2-8: Aksiyon potansiyelinin şematik görüntüsü (86)

2.4. Kanalopatiler

2.4.1. Uzun QT Sendromu (UQTS)

Uzun QT Sendromu EKG’de QT süresinde uzama, torsades de pointes (TdP) tipi polimorfik ventriküler taşiaritmilerin ortaya çıkması ve klinik olarak tekrarlayan senkop, baş dönmesi ve ani ölüm tablosunun görülebileceği bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Uzun QT sendromu; hem genetik olarak hem de kendiliğinden ortaya çıkabilmektedir. Uzun QT sendromu ilk olarak 1957 yılında Jervel Lange-Nielsen tarafından tanımlanmış olup, 4 çocuklu bir ailenin EKG’sinde QT süresinde uzama, konjenital işitme kaybı, tekrarlayan senkop ve ani kardiyak ölüm tablosu ile tarif edilmiştir. Jervel Lange Nielsen Sendromu Uzun QT Sendromunun otozomal resesif formunu oluşturmaktadır. 1963-1964 yılları arasında uzun QT Sendromunun otozomal dominant formu olan ve daha yaygın görülen Romano Ward Sendromu tanımlanmıştır, ancak iki sendrom arasında fark olarak Romano Ward Sendromunda işitme kaybı görülmemektedir. Uzun QT Sendromu ile ilgili ilerleyen yıllarda 12 gen bölgesi ve bunlarla ilişkilendirilmiş mutasyonlar tanımlanmıştır. Uzun QT Sendromunun nedeni kalbin aksiyon potansiyelinin oluşumunda görev yapan Na, K, Ca gibi voltaj kapılı iyon

kanallarında meydana gelen değişimler neticesinde ortaya çıkan QT süresinin uzamasıdır, bundan dolayı aslında Uzun QT Sendromu “kanalopati” olarak adlandırılmaktadır (30, 75, 87-101).

Aksiyon potansiyelinde repolarizasyon süresinin uzaması veya depolarizasyon süresinin kısalması EKG’de QT süresinin uzaması şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bu durumun ortaya çıkması genellikle hastalığın genetik geçişinden kaynaklanmaktadır ancak bunun yanında kardiyak ilaçlar, nöroepileptik, antifungal, antihistaminik gibi kardiyak olmayan ilaçlar ile çeşitli çevresel faktörler hastalığın edinsel olarak ortaya çıkmasına neden olmaktadır (75).

Uzun QT Sendromunda senkopun gelişmesine neden olan torsades de pointes tipi polimorfik ventriküler taşikardilerdir. Bu terimi ilk olarak 1966 yılında Dessertenne kullanmıştır. Hastalarda meydana gelen Torsades de pointesin ventriküler fibrilasyonu nasıl tetiklediği konudaki mekanizma tam olarak bilinmemektedir (102). Hastalarda görülen kardiyak olayların (senkop, ani ölüm vb..) kimi zaman sinirlenme, üzülme gibi ani otonomik uyarı ile meydana gelmesi kimi zaman ise ani kardiyak ölümlerin uyku ve dinlenme durumunda gözlenmesi söz konusudur. Hastalarda meydana gelen torsades de pointes tipi taşiaritmilerin tekrarlayan senkoplar oluşturması ve ani kardiyak ölüm tablosunun görülmesinin nedeni ise farklı ailelerde ortaya çıkan farklı mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (102).

2.4.1.1. Uzun QT Sendromu’nun Epidemiyolojisi

Uzun QT Sendromunun toplumda görülme sıklığı popülasyonlar arasında farklılık göstermekte olup görülme sıklığının 1/5000-1/20.000 arasında değişmektedir. Birçok araştırmada ise uzun QT sendromunun görülme sıklığı 1/10.000 olarak belirlenmiştir (96). Ancak yapılan çalışmalarda uzun QT sendromunun otozomal dominant formu olan Romano Ward Sendromunun görülme sıklığı 1/2500 olarak tespit edilmiştir (100). Hastalığın otozomal resesif formu olan Jervel Lange-Nielsen Sendromunun oranı 4-15 yaş arası çocuklarda 1,6-6/100.000 olarak değişmekte olduğu tahmin edilmektedir (103).

Uzun QT Sendromunun ortaya çıkmasında cinsiyetin rolünün olduğu ileri sürülmektedir. Yapılan çeşitli araştırmalarda ilk kardiyak olayların meydana geldiği kişilerdeki yaş ilişkisinin kadın ve erkek arasında önemli farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Hem genetik olarak hem de kendiliğinden gelişen mutasyon taşıyıcılarında

15 yaşına kadar ilk kardiyak atağın kadınlarda meydana gelme oranı erkeklerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada Uzun QT Sendromlu aileler içinde senkop, nonfatal kardiyak arrest, beklenmedik ani kardiyak ölüm tablosu gibi kardiyak olayların görülmesinde cinsiyet ile yaş faktörünün etkili olduğu da bulgular arasındadır. Genel olarak erkeklerde ilk kardiyak ataklar çocukluk döneminde daha fazla görülebilirken, ergenlikten sonra düşme eğilimine girmektedir buna karşın kadınlarda erişkinlikte de kardiyak atakların görülme sıklığının düşmediği tespit edilmiştir (104). Uzun QT Sendromunun görülme sıklığının kadınlarda daha yüksek olduğu başka araştırmalarda da ortaya konmuştur (102).

Pediyatrik Elektrofizyoloji Topluluğunun çocuklardaki Uzun QT Sendromu ile ilgili yapmış oldukları araştırmada Uzun QT Sendromluların %60'ında aile hikayesi bulunduğunu, bunların %39'unda QT uzaması ve %31'inde ise ani ölüm görüldüğünü ileri sürmüştür. Vakaların %30'unda beklenmedik senkop, sıklıkla duygusal durumlar, egzersiz, yüzme gibi fiziksel aktiviteler ile saat alarmı ve telefon sesi gibi uyaranların semptomları tetiklediği belirlenmiştir. Vakaların %10'unda baş dönmesi görülürken. %9'unda ilk semptom kardiyak arrest şeklinde ortaya çıkar. Vakaların önemli bir kısmında yaklaşık %40'ında ise hastalar asemptomatiktir. Uzun QT Sendromlu hastaların 10 yıllık mortalitesi ise %50 olarak bildirilmiştir (75).

2.4.1.2. QTc Süresi (Düzeltilmiş QT Süresi):

QTc (corrected QT); düzeltilmiş QT aralığı olarak tanımlanır. Düzeltilmiş QT (QTc) Bazett formülüne göre hesaplanmaktadır ($QTc = QT \times RR^{1/2}$). Kalp atım hızı ile QT süresi ters orantılıdır yani kalp atışı arttıkça QT süresi kısalır, bradikardi ise QT süresinin uzamasına neden olur. Bundan dolayı QT süresinin beklenen değerlerde olup olmadığını söyleyebilmek için kalp hızının mutlaka hesaplanması gerekmektedir. Uzun QT sendromunun tanısında EKG'de QTc süresinin uzaması beklenmektedir. Normal QTc süresinin <420 ms olması gerekmektedir. Sınırdaki olan QTc değeri 420-440 ms'dir. Yüksek olan değer ise 440 ms'nin üzerinde olması beklenmektedir. Uzun QT Sendromlu hastalarda QTc değeri genel olarak QTc>440 ms'nin üzerinde olup, bu değer 440-460 ms arasında değişmektedir (103, 105).

2.4.1.3. Edinsel Uzun QT Sendromu

Bir önceki bölümde uzun QT sendromunun genetik ve edinsel formlarının olduğundan bahsedilmiştir. Bu bölümde edinsel uzun QT sendromuna neden olabilecek

çeşitli çevresel faktörlerden bahsedilecektir. Birçok çevresel faktör iyon kanallarının fonksiyonları üzerine etki ederek edinsel uzun QT sendromunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Çeşitli adrenerjik faktörler QT süresinin uzamasına ve torsade de pointes tipi polimorfik ventriküler taşikardilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Uzun QT Sendromuna kardiyak ve kardiyak olmayan ilaçlar da etki etmektedir. Kardiyak ilaçlar arasında en sık olarak QT uzamasına antiaritmik ilaçlar neden olmaktadır. Bunun yanında antifungal, antiepileptik, antihistaminik, nöroleptik ilaçlar gibi kardiyak olmayan ilaçlarda hastalık faktörleri arasında yer alabilmektedir. Ayrıca hipokalsemi, hipomagnezmi gibi düşük elektrolit seviyelerinin hem akut hem de kronik hallerinde uzun QT sendromuna sebep olabilmektedir. Miyokarditler ve kardiyak tümörler, endokrin anomalileri, kafa travması sonucu geçirilen subaraknoid hemorajiler gibi nörolojik olaylar ve ayrıca anoreksia nevroza, alkolizm gibi beslenme bozuklukları da uzun QT sendromuna neden olabilmektedirler (Tablo 2-4) (75).

Tablo 2-4: Edinsel Uzun QT Sendromuna en sık neden olabilecek ilaçlar (75).

EDİNSEL UZUN QT SENDROMU
- Antiaritmik ilaçlar
Klas IA- quinidin (%5), procainamid, disopiramid
Klas III- sotalol, dofetilid, bretilyum, TV-asetilprokainamid, amiodaron (nadiren)
- Antidepresanlar (amitriptilin ve desipramin benzeri triksiklikler, terasiklikler)
- Antifungaller (itrakonazol ve ketokanazol)
- Antihistaminikler (astemizol ve terfenadin)
- Antimikrobiyaller (eritromisin, trimetoprim-sulfametoksazol, kloroquin)
- Nöroleptikler (tioridazin benzeri fenotiazinler haloperidol)
- Oral hipoglisemikler (glibenclamide)
- Promotilite ajanları (cisapride)
- Elektrolit düzensizlikleri
Akut hipokalsemi (diüretiklerle eşlik eder, hiperventilasyon)
Kronik hipokalsemi

Kronik hipokalemi
Kronik hipomagnezmia
- Medikal Durumlar
- Aritmiler (şiddetli bradikardi, hasta sinus sendromu)
- Kardiyak (miyokarditler, tümörler)
- Endokrin (hiperparatiroidizm, hipotiroidizm, feokromsitom)
- Nörolojik (serebrovasküler olaylar, ensefalitler, kafa travmaları, subarakonid hemorajiler)
- Beslenme ile ilgili (alkolizm, anoreksia nevroza, likid protein diyeti, açlık)

2.4.1.4. Uzun QT Sendromu'nun Patogenezi

QT uzamasına neden olan genetik defektler, Na, IKs, IKr, Ito ve Ca kanallarını α ve β altbirimlerinde meydana gelmiş olan mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. İyon kanallarında oluşan disfonksiyonel defektler; haployetmezlik mekanizması ve dominant negatif mekanizmaları ile açıklanmaktadır (36). Bu güne kadar UQT Sendromu ile ilişkilendirilmiş 12 gen bölgesi ve çok sayıda mutasyon tanımlanmıştır (Tablo 2-5).

Tablo 2-5: Uzun QT Sendromuna neden olan genler ve görülme sıklıkları

Tip	Gen	Protein	Lokus
	Otozomal	Dominant	
UQT1	KCNQ1	IKs α -altbirim	11p15.5
UQT2	KCNH2-HERG	IKr α altbirim	7q35-36
UQT3	SCN5A	INa α -altbirim	3p21p24
UQT4	ANK2	Ankyrin β	4q25-q27
UQT5	KCNE1-MiNK	IKs β -altbirim	21q22.1
UQT6	KCNE2-MiRP1	IKr β -altbirim	21q22.1
UQT7 (Andersen S.)	KCNJ2	Kir 2.1 α -altbirim	17q23
UQT8 (Timothy S.)	CACNA1C	Ca av 1.2 α altbirim	12p13.3
UQT9	CAV3	Caveolin 3	3p25

UQT10	SCN4B	INa β -4 altbirimi	11q23
UQT11	AKAP9	Anchor Protein 9	7q21-22
UQT12	SNTA1	α 1 Syntrophin	20q11.2
	Otozomal	Resesif	
JLN Tip I	KCNQ1	IKs α -altbirimi	11p15.5
JLN Tip II	KCNE1	IKs β -altbirimi	21q11.1

2.4.1.5. Uzun QT Sendromu ile İlişkilendirilmiş Genler

2.4.1.5.1. Uzun QT Sendromu 1 (UQTS1) (KCNQ1 Geni)

Uzun QT Sendromu ile ilişkilendirilmiş ilk mutasyon voltaj kapılı potasyum kanallarından IKs'nin α altbirimini kodlayan KCNQ1 geninde tespit edilmiştir. KCNQ1 geni 11. kromozomda bulunmakta olup 16 ekzona sahiptir. KCNQ1 geninde meydana gelen patojenik mutasyonların IKs'nin fonksiyon kaybına yol açarak uzun QT sendromunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır (30; 100). KCNQ1 geninde meydana gelen mutasyonlar ile otozomal dominant olan ve %30-50 arasında görülen Romano Ward Sendromu ile hastalığın otozomal resesif formu olan ve sağlılığın eşlik ettiği Jervel Lange Nielsen Sendromu bulunmuştur (90, 102).

UQT1 hastalarında senkop ve ani kardiyak ölüm tablosu gibi kardiyak ataklar egzersiz ile ve özellikle yüzme esnasında oldukça fazla oranda görüldüğü bildirilmektedir. (88).

2.4.1.5.2. Uzun QT Sendromu 2 (UQTS2) (KCNH2 Geni)

Uzun QT Sendromu ile ilişkilendirilmiş ikinci gen KCNH2 genidir, bu gene HERG adı da verilmektedir. KCNH2 geni 7. kromozomda bulunmaktadır ve 15 ekzona sahiptir. KCNH2 geni IKr'nin α altbirimini kodlamaktadır (90, 100). Uzun QT 2 Sendromunun görülme sıklığı %25-30 arasında değişmektedir. (96). Bu gende meydana gelen mutasyonlar ile IKr fonksiyon kaybına uğramaktadır ve dolayısıyla EKG'de QT süresi uzamaktadır (75).

KCNH2 geninin por bölgesinde meydana gelen mutasyonlar veya por olmayan bölgesinde görülen mutasyonlar arasında hastalığın klinik şiddeti açısından farklılıklar bulunmaktadır. KCNH2 por mutasyonu taşıyan ve por bölgesi dışındaki mutasyonları taşıyan kişiler 40 yaşına kadar takip edildiğinde bu kişilerden por mutasyonu

taşıyanların daha şiddetli klinik tablo gösterdikleri belirlenmiş olup, bu kişilerde daha erken yaşta aritmilerin ve kardiyak atakların görülme ihtimalinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında KCNH2'nin por mutasyonlarının %94'ünde yanlış anlamlı mutasyon varlığı tespit edilmiştir. Bundan dolayı KCNH2 potasyum kanalının farklı bölgelerinde meydana gelen mutasyonların kardiyak aritmi riski açısından farklı olarak değerlendirilmesi beklenmektedir (98).

Uzun QT2'li hastalarda ani yüksek ses değişimleri gibi uyarıların kardiyak atakların ortaya çıkmasını tetiklemediği bildirilmektedir. Bu kişilerde ani kardiyak ölümlerin daha çok dinlenme anında veya uyku esnasında görüldüğü tespit edilmiştir. Uzun QT2'li erkek ve kadınların 13 yaşından sonra ani kardiyak ölüm oranlarının hemen hemen eşit olduğu da tespit edilmiştir. Ayrıca kadınlarda menapoz sonrası UQTS açısından riskin arttığı, hamilelikte ise riskin azaldığı bildirilmektedir (88).

2.4.1.5.3. Uzun QT Sendromu 3 (UQTS 3) (SCN5A Geni)

Uzun QT Sendromuna sebep olan diğer bir gen ise Na kanalının α altbirimini kodlayan SCN5A genidir. SCN5A geni 3. kromozom üzerine yerleşmiş olup, 28 ekzonu bulunmaktadır. INa kanalı, aksiyon potansiyelinin faz 0 evresinde hücre içine Na girişini sağlayarak kardiyomiyositlerde depolarizasyonu başlatmaktadır (¹⁰⁰). Uzun QT 3 Sendromu'nun görülme sıklığı %5-10 olduğu tespit edilmiştir (³⁰). SCN5A geninde meydana gelen mutasyonlar fonksiyon kazancına sebep olmaktadır. Uzun QT 3 Sendromu ile ilişkilendirilmiş fatal kardiyak atakların da genellikle dinlenme halinde veya uyku esnasında görüldüğü tespit edilmiştir (88). Ayrıca ani bebek ölüm sendromunun yaklaşık olarak %5'inin Uzun QT 3 Sendromu ile ilişkilendirilmiş kardiyak kanalopatilerden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (90).

2.4.1.5.4. Uzun QT Sendromu 4 (UQTS 4) (ANK2 Geni)

1995 yılında Schott ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada iyon kanalı olmayan Ankyrin B geninin de (ANK2) uzun QT sendromuna neden olduğu tespit edilmiştir. ANK2 geni 4. kromozomda bulunmakta olup, 46 ekzona sahiptir. Ankyrin B hücre içi Ca düzenlenmesinde görev yapmaktadır ve dolayısıyla kardiyak elektriksel aktiviteyi etkilemektedir. ANK2 geninde fonksiyon kaybettiren mutasyonlar Uzun QT 4

Sendromunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır ve otozomal dominant olarak kalıtım göstermektedir (92, 98, 100).

2.4.1.5.5. Uzun QT Sendromu 5 (UQTS5) (KCNE1 Geni)

Uzun QT 5 Sendromu ile ilişkilendirilmiş KCNE1 geni, voltaj kapılı potasyum kanallarından olan IKs'nin β altbirimini kodlayan gendir ve Uzun QT 5 Sendromu ile ilişkilendirilmiştir. KCNE1 geni, 21. kromozomun uzun kolunda yer almaktadır ve 3 ekzonu bulunmaktadır. KCNE1 mutasyonlarını taşıyan kişilerde uzun QT sendromunun yanında sağırılıkta görülmektedir. Uzun QT Sendromuna sağırılığın eşlik ettiği durumlarda ise prognozun kötü olduğu bildirilmektedir (100), bu sendroma aynı zamanda Jervell Nielsen Ward II Sendromu adı verilmektedir (75).

2.4.1.5.6. Uzun QT Sendromu 6 (UQTS6) (KCNE2 Geni)

Uzun QT 6 Sendromu ile ilişkilendirilmiş gen KCNE2 genidir. Bu gen 21. kromozomda bulunmaktadır ve 2 ekzonu vardır. KCNE2 geni, voltaj kapılı potasyum kanallarından olan IKr'nin β altbirimini kodlamaktadır. Bu gendeki mutasyonlar ile repolarizasyonun gecikmesi ortaya çıkmaktadır ve UQTS'ye neden olmaktadır (100).

2.4.1.5.7. Uzun QT Sendromu 7 (UQTS7) (KCNJ2 Geni)

IK1 kanalını kodlayan gen KCNJ2 genidir. Bu gen 17. kromozomda bulunmaktadır ve 2 ekzona sahiptir. IK1'in aksiyon potansiyelindeki görevi istirahat membran potansiyelinin korunmasını sağlamak ve repolarizasyonu ayarlamaktır. Geniş bir ailede yapılan araştırmada KCNJ2 genindeki mutasyonlar Andersen Tawil Sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Andersen Tawil Sendromu otozomal dominant kalıtım gösteren ve bunun yanında birtakım nörolojik malformasyonlarının eşlik ettiği bir hastalıktır. Andersen Tawil Sendromlu hastalar oldukça çeşitlilik göstermektedir, bu hastaların %71'inde uzun QT sendromu görülmektedir ve buradaki mutasyonlar dominant negatif etkilidir, fonksiyon kaybettiren mutasyonlardır. Bu hastalarda Uzun QT Sendromunun diğer tiplerine göre daha nadir olarak ani kardiyak ölüm tablosu görülmektedir (100).

2.4.1.5.8. Uzun QT Sendromu 8 (LQTS8) (CACNA1C Geni)

Uzun QT 8 Sendromu oldukça nadir görülen ancak son derece malign bir hastalıktır. Bu sendrom voltaj kapılı L tipi kalsiyum kanallarının 1C altbirimini kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. CACNA1C geni 12. kromozomda bulunmaktadır ve 50 ekzona sahiptir. Kalsiyum kanalları aksiyon potansiyelinin plato evresinin oluşmasına katkıda bulunmaktadır, dolayısıyla aksiyon potansiyeli için önemli bir aşamadır. CACNA1C mutasyonu aynı zamanda Timothy sendromlu hastalarda da tanımlanmıştır. Timothy Sendromlu hastalarda, QT uzamasının yanında, fiziksel malformasyonlar, otizm, immün yetmezlik, nörolojik ve gelişimsel defektler gibi bir takım hastalıklarında görüldüğü, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. CACNA1C geninde meydana gelen mutasyonlar ile voltaj bağımlı kanalların inaktivasyon kaybına neden olarak aksiyon potansiyelinin plato evresi esnasında Ca girişi gecikecektir ve dolayısıyla bu durumda repolarizasyonun gecikmesine sebep olmaktadır (96, 100).

2.4.1.5.9. Uzun QT Sendromu 9 (UQTS9) (CAV3 Geni)

CAV3 geni, uzun QT sendromu ile ilişkilendirilmiş ancak iyon kanalı olmayan ikinci gendir. CAV3 geni 3. kromozomda bulunmaktadır, 2 ekzona sahiptir. Caveolinler, hücreler arası etkileşimde ve endositozda görev yaparlar, kalpte ise caveolin 3 sodyum kanal proteinleri ile ilişki içersindedir. Ancak henüz mekanizma tam olarak açıklanamamakla birlikte INa akımını artırdığı ileri sürülmektedir. CAV3 geninde meydana gelen mutasyonlar fonksiyon kaybına neden olmaktadır (92, 96, 100).

2.4.1.5.10. Uzun QT Sendromu 10 (LQTS10) (SCN4B Geni)

Uzun QT 10 Sendromuna neden olan SCN4B geninde meydana gelen mutasyonlardır. SCN4B geni, voltaj kapılı sodyum kanalının tip IV β altbirimini kodlamaktadır. Bu gen 11. kromozomda bulunmaktadır ve 5 ekzona sahiptir. Yapılan çalışmalarda bu gende meydana gelen mutasyonlar sonucunda sodyum akımında 8 kat artışı olduğunu ortaya koymuştur (92, 100).

2.4.1.5.11.Uzun QT Sendromu 11 (UQTS11) (AKAP9 Geni)

AKAP9 geni, Yotiao proteini kodlamaktadır ve bu gende meydana gelen mutasyonlar Uzun QT 11 Sendromuna neden olmaktadır. AKAP'lar protein kinaz A yolağının kontrolünü sağlayan yapı proteinleridir. Kalpte Yotiao proteini IKs akımının β adrenerjik stimülasyona verdiği cevabı düzenlemektedir (92). AKAP9 geni 7. kromozomda bulunmaktadır ve 51 ekzona sahiptir. Aslında Yotiao proteini kalpte ryanodin reseptörlerin, L tipi Ca kanalından ve IKs'den sorumlu olan potasyum kanalı gibi birçok proteinin fosforilasyonundanda sorumludur. AKAP9 geninde meydana gelen mutasyonlar ile IKs kanalından değişimler ortaya çıkmaktadır ve bu durum ventriküler aksiyon potansiyelinin repolarizasyon evresinin gecikmesi ile sonuçlanmaktadır (92, 100).

2.4.1.5.12.Uzun QT Sendromu 12 (UQTS12) (SNTA1 Geni)

Sintrofinler, ekstrasellüler matriksten hücre içi iskelete kadar birçok yerde bulunan büyük bir protein ailesidir ve Uzun QT 12 Sendromuna, sintrofinlerden SNTA1 (alfa 1 sintrofin) geninde meydana gelen defektler neden olmaktadır. SNTA1 geni 20. kromozomda bulunmaktadır ve 8 ekzona sahiptir. Fonksiyonel çalışmalar, bu gende meydana gelen mutasyonlar neticesinde sodyum akımında artış olduğunu göstermektedir (92, 100).

2.4.2. Kısa QT Sendromu (KQTS)

Kısa QT Sendromu, ilk olarak 2000 yılında Gussak tarafından tanımlanan ve EKG'de kısa QT mesafesi, atriyal ve ventriküler fibrilasyon, ailede ani kardiyak ölüm öyküsü, beklenmedik senkopların eşlik ettiği sendrom olarak tanımlanmıştır (106,107). Bugüne kadar Kısa QT Sendromu ile ilişkilendirilmiş 50 vaka bulunmaktadır (36). Kısa QT Sendromu, otozomal dominant kalıtım gösteren genetik bir hastalıktır (107). Bunun yanında de novo mutasyonlar ile de ortaya çıkmaktadır. Ayrıca hormonal etkiler, otonomik etkiler, hem kardiyak repolarizasyon hem de sinüs nod aktivesi üzerinde etkili olarak kendiliğinden Kısa QT Sendromunu gelişmesine neden olmaktadır (108)

Bugüne kadar 6 çeşit Kısa QT Sendromu tanımlanmıştır. Kronolojik sırasına göre KQTS1'e neden olan, KCNH2 (HERG) genindeki mutasyonlardır. Bu gende meydana gelen mutasyonlar IKr'de fonksiyon kazancına neden olmaktadır. KQT 2 Sendromuna KCNQ1 geninde meydana gelen mutasyonlar neden olmakta olup, IKs'de

fonksiyon kazancı ortaya çıkmaktadır. KQT3 Sendromuna ise KCNJ2 genindeki mutasyonlar sebep olmaktadır, bu gendeki mutasyonlar IK1'de fonksiyon kazancına neden olmaktadır. KQT 4, 5 ve 6 Sendromlarındaki mutasyonlar ise L tipi Ca kanallarında fonksiyon kaybına sebep olmaktadır (109-114)

2.4.2.1. Kısa QT Sendromu'nun Epidemiyolojisi

Kısa QT Sendromunun tanısında, EKG'de QT süresinin kısalması beklenmektedir (109). Bugüne kadar QTc sınır değerinin belirlenmesine ilişkin olarak geniş katılımlı populasyon çalışmaları yapılarak, ikili standart derivasyon yöntemi ile kısa QT aralığı belirlenmeye çalışılmıştır. Japon populasyonunda Mariya tarafından yapılan çalışmada QTc<350 ms değeri populasyonun %0.01'lik kısmını oluşturmaktadır. Bu kişilerin takiplerinde ise ani kardiyak ölüm risk artışı tespit edilmemiştir (115, 116).

Anttonen tarafından Finlandiyalı erkek ve kadın 10.822 kişilik bir populasyon üzerinde yapılan çalışmada; erkeklerin %97.5'nin QTc değeri <348 ms, kadınlarda ise QTc< 364 ms olarak belirlenmiştir. Bunun yanında populasyonda kısa QTc<340 ms, çok kısa QTc<320 ms olarak tespit edilmiştir ve bu kişilerin 29 yıllık takiplerinde, aritmik risk artışı belirlenmemiştir (117, 116).

Gallagher'in İtalyan erkekler üzerinde yapmış olduğu çalışmada ise populasyonun %0.5'nin QTc aralığı <330 ms olduğu belirlenmiştir yine bu kişilerin 8 yıllık takiplerinde ani ölüm riski gözlenmemiştir (115).

Toplumda normal QTc aralığına sahip kişilerin oranı %95'tir. Geriye kalan %5 ise ya uzun yada kısa QT aralığında bulunmaktadır. Bu çalışmada erkeklerde QTc aralığı 350-450 ms, kadınlarda 360-460 ms arasında değişmekte olduğu belirlenmiştir. Kısa QTc değerleri erkekler için QTc<350 ms kadınlar için ise QTc<360 ms olarak kabul edilmektedir. Bazı erkeklerde QTc değeri >370 ms, kadınlarda ise >360 ms olarak bildirilmiştir (115).

Kangurular üzerinde yapılan çalışmalarda kısa QT aralığına sahip olanların ani ölüm insidasının yüksek olduğu gösterilmiştir (115).

Yapılan tüm populasyon çalışmaları değerlendirildiğinde, QTc aralığının populasyonlar arasında küçük farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir. Bunun yanında QTc değerinin toplumlar arasındaki farklılığı ile ilgili olarak herhangi bir açıklama yapılmamaktadır. Kısa QT sendromu için QTc'nin sınır değeri tam olarak

belirlenememiştir, ayrıca populasyon içerisinde sınır değerlerin altında olan kişilerin uzun yıllar takipleri neticesinde ani ölüm riskinin artmadığı da tespit edilmiştir. Tüm bu araştırmalardan ortaya çıkan sonuç ise Kısa QT Sendromu tanısı konurken sadece QTc değerinin kriter olarak alınmaması gerektiği bunun yanında atriyal veya ventriküler fibrilasyon, beklenmedik senkoplar, ailede ani kardiyak ölüm hikayesi gibi bulguların da değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (114-116, 118).

2.4.2.2. Kısa QT Sendromunun Genetik Özellikleri ve Kısa QT Sendromu ile İlişkilendirilmiş Gen Bölgeleri

Bu güne kadar kısa QT sendromu ile ilişkilendirilmiş 6 gen bölgesi tespit edilmiş (Tablo 2-6) ve bu gen bölgelerinde çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır.

Tablo 2-6: Kısa QT Sendromu ile ilişkilendirilmiş gen bölgeleri

Tip	Gen	Kromozom	Protein	Fonksiyon	Mekanizma
SQT1	KCNH2	7q35-q36	Kv11.1	IKr- α -altbirim	Fonksiyon kazancı
SQT2	KCNQ1	11p15.5	Kv7.1	IKs- α -altbirim	Fonksiyon kazancı
SQT3	KCNJ2	17q23.1-24.2	Kir2.1	IK1- α -altbirim	Fonksiyon kazancı
SQT4	CACNA1C	12p13.3	Cav1.2	ILCa- α -altbirim	Fonksiyon kaybı
SQT5	CACNB2	10p12	Cav β 2	ILCa β 2altbirim	Fonksiyon kaybı
SQT6	CACNA2D1	7q21-22	Cav α 2-1	ILCa- α 2-Delta altbirim	Fonksiyon kaybı

2.4.2.2.1. Kısa QT Sendromu 1 (KQTS1)(KCNH2 Geni)

Kısa QT Sendromunu ilk olarak Gussak 2000 yılında 17 yaşında QT aralığı 225 ms olan ve ailesel atriyal fibrilasyonu bulunan bir kız çocuğunda rapor etmiştir (106). Daha sonra Gaita ve arkadaşları iki ayrı Avrupalı ailede kısa QT aralığına sahip ve ailesinde ani kardiyak ölüm öyküsü bulunan hastalar rapor etmişlerdir. Brugada ve arkadaşları ise iki ailede IKr'nin fonksiyon kazancına neden olan KCNH2 genindeki yanlış anlamlı mutasyonları tanımlamışlardır (119).

KCNH2 geninde tespit edilen N588K mutasyonu aksiyon potansiyelinin 2 ve 3 fazında etkili olup fonksiyon kazancına sebep olmakta ve QT aralığı kısaltmaktadır, bu durum hem atriyal fibrilasyona hem de ventriküler fibrilasyona neden olmaktadır (36, 115). Itah'ın yapmış olduğu çalışmada, 34 yaşındaki Kısa QT Sendromlu hastanın KCNH2 geninde R1135H mutasyonunu rapor etmiştir (115). Klinik fenotipi Kısa QT Sendromu olan Çinli bir ailede KCNH2 geninde T618I mutasyonu tespit edildiği bildirilmiştir (120).

2.4.2.2.2. Kısa QT Sendromu 2 (KQTS2)(KCNQ1 Geni)

Bellocc tarafından 2004 yılında 70 yaşında ventriküler fibrilasyonu olan ve resüsitasyon sonrası QT aralığı 290 ms olan bir vaka tanımlanmıştır. IKs kanalının α -altbirimini kodlayan, KCNQ1 genindeki mutasyon IKs kanalının fonksiyon kazanmasına neden olmaktadır. Bellocc'un yapmış olduğu bu çalışmada KCNQ1 geninde V307L mutasyonları tespit edilmiştir (115).

İkinci mutasyon V141M, KCNQ1 geninin S1 segmentinde Hang ve arkadaşları tarafından 38 haftalık bir bebekte düzensiz ritm ve bradikardi tanısı ile ortaya konmuştur (121, 122).

2.4.2.2.3. Kısa QT Sendromu 3- (KQTS3)(KCNJ2 Geni)

2005 yılında Piori tarafından yayınlanmış olan 11. kromozomda bulunan KCNJ2 genindeki yanlış anlamlı mutasyonlar, 5 yaşında asemptomatik çocuk ile 35 yaşında QT aralığı 315-320 ms olan babasında tanımlanmıştır. KCNJ2 geninde meydana gelen mutasyon IK1 kanalının fonksiyon kazanmasına neden olmaktadır (115, 121).

2.4.2.2.4. Kısa QT Sendromu 4- (KQTS4)(CACNA1C L Geni) - Kısa QT Sendromu 5- (KQTS5) (CACNB2B- L Geni) ve Kısa QT Sendromu 6 (KQTS6) (CACNA2D1 Geni)

Antzelevitch tarafından yapılmış olan çalışmada tespit edilen mutasyon, L tipi Ca kanalının $\alpha 1$ altbirimini etkilemektedir. Cav 1.2'nin por bölgesinin kodlanmasını sağlayan kanallarda fonksiyon kaybettiren yanlış anlamlı mutasyonlar tespit edilmiştir. Kalsiyum kanalları aksiyon potansiyelinin erken repolarizasyon evresinin oluşmasını sağlamaktadır ve bu kanallarda meydana gelen mutasyonlar sonucunda QT süresi kısalmaktadır (36).

Kısa QT 4 ve 5'te Brugada Sendromuna benzer bir EKG görüntüsü oluşmaktadır, sağ prekordiyal V1 ve V2'de ST elevasyonu görülmektedir. Bugüne kadar CACNA1C'de A39V ve G409R mutasyonları ve CACNB2B'de ise S481L mutasyonları tespit edilmiştir (121). Kısa QT 6 Sendromu ile ilişkilendirilmiş CACNA2D1 genindeki ilk patojenik varyasyon Templin ve ark. tarafından Ser755Thr olarak ortaya konmuştur (113).

2.4.3. Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi (KPVT)

Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi (KPVT), kalpte patolojik olarak anomali bulunmamaktadır, istirahat halinde EKG görüntüsü normal özelliktedir ancak egzersiz veya duygusal stres ile uyarılma neticesinde EKG'de bidireksiyonel yada polimorfik ventriküler taşikardinin ortaya çıkması ile karakterize, aritmi sendromu olarak tanımlanmaktadır. Hastalık hem kendiliğinden ortaya çıkmakta hem de genetik olarak kalıtım göstermektedir (36, 123-126).

Hastalık ilk olarak 1960-1970'li yıllarda 6 yaşında bir kız çocuğunda egzersiz ile tetiklenmiş bidireksiyonel taşikardi ile tanımlanmıştır. 1995 yılında ise 21 çocuk üzerinde fenotipik olarak tanımlanmıştır ve 2001 yılında hastalığın moleküler genetik özelliği ortaya konmuştur (36, 127, 128).

Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi otozomal dominant ve otozomal resesif bir kalıtım göstermektedir. Otozomal dominant geçişte RyR2 genindeki defektler, otozomal resesif formda ise CASQ2 genindeki defektler hastalığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır (36, 129-134). Hastaların %50-60'ında RyR2 ve CASQ2 genleri tanımlanmıştır (36, 123-126). Son yıllarda otozomal resesif olduğu ve

7p14-p22'de olduğu düşünölen, üçüncü ve oldukça malign olduğu düşünölen ve henüz haritalanmamış KPVT geni araştırılmaktadır (36).

2.4.3.1. Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi'nin Epidemiyolojisi

KPVT'de çocuklarda ve genç erişkinlerde ilk kardiyak atakların senkop veya ani kardiyak ölüm tablosu şeklinde ortaya çıkan bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Tedavisi yapılmamış 30 yaş civarındaki semptomatik hastaların mortalite oranı %30 olarak rapor edilmiştir. Hastalığın görölme sıklığı 1/10.000 olarak ifade edilmektedir (36; 135). Aslında söz konusu oran vakaların otopsi yapılmayıp doğal ölüm olarak kabul edilmesi gibi sebeplerden dolayı gerçek görölme sıklığı da tam olarak bilinmemektedir (36).

KPVT ile ilişkilendirilmiş genlerle ilgili RyR2 genindeki mutasyonlar vakaların %50'sini ve CASQ2 genindeki mutasyonlar ise vakaların <%2'sini oluşturmaktadır. Priori ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KPVT'li hastaların %90'ının kadın olduğunu tespit etmiştir (136).

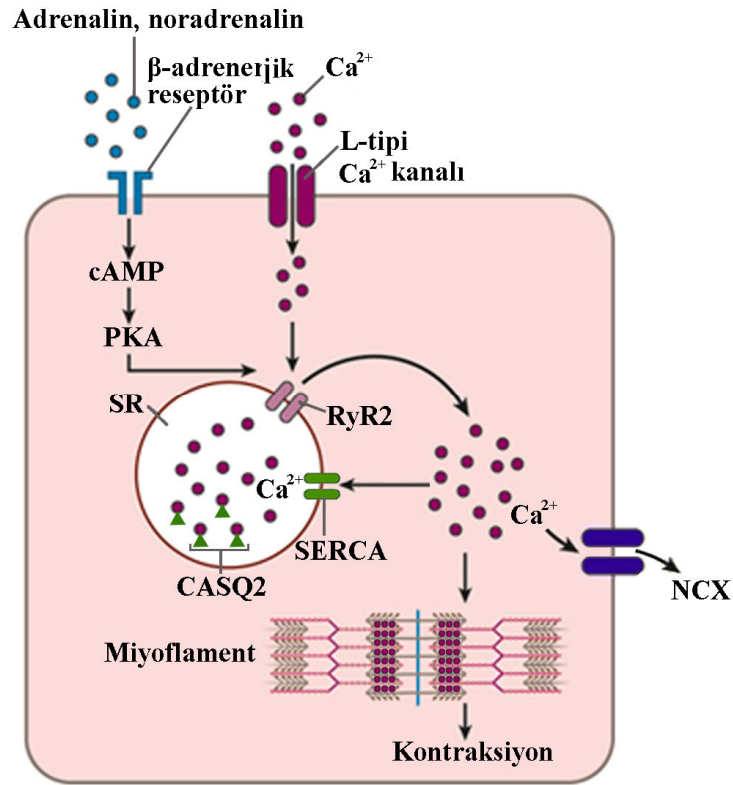
2.4.3.2. Ryanodin Reseptör 2 Geni (RyR2)

Ryanodin reseptör ailesi Otsu tarafından 1990 yılında bulunmuştur. RyR2 kodlayan gen 1q43 kromozomda bulunmaktadır ve 102 ekzona sahiptir. (137). Ryanodin reseptörün yapısında FK506 (FKBP12,6, calstabin 2), PKA (Protein Kinaz A), Fosfatazlar 1 ve 2A (PP1, PP2A), Socrin (Hem RyR'ye hem de dihidropirin reseptöre bağlanır), Calmodulin, Sitoplazmik yapı domain bulunmaktadır. FK506; kanalın açılıp kapanmasını sağlamaktadır, PKA, PP1, PP2A gibi kinazlar ve proteinlerin görevi ise ryanodin reseptörün fonksiyonunu düzenlemektir (124).

2.4.3.3. RyR2 Kanalı ile Kasılma ve Gevşemenin Moleküler Mekanizması

Aksiyon potansiyelinin depolarizasyon evresinde transvers tübüllerden L tipi Ca kanalının (DHPR) açılması sonucunda hücre içine giren Ca'un etkisi ile ve sempatik sinir sisteminin stimülasyonu (adrenalin ve noradrenalin) sonucunda hücre içi cAMP ve PKA uyarılmaktadır. Bu durumun etkisi ile sarkoplazmik retikulumdaki RyR2 kanalı uyarılarak sarkoplazmik retikulümdan sitoplazmaya Ca çıkışı gerçekleşmektedir. Bu olayda yani hücre içine giren Ca'un etkisi ile Ca salınımı gerçekleşmesine CICR (Ca induced Ca release) adı verilmektedir. Böylece artan hücre içi Ca miktarının etkisi ile kas kontraksiyonu gerçekleşmektedir (36). Kas kontraksiyonu için gereken hücre içi

artmış Ca miktarının düşürülmesi ise kas gevşemesi için gerekmektedir. Na/Ca değişim kanalı (NCX) ve Ca ATP az (SERCA) hücre içi Ca miktarının düşürülmesini sağlayan iki mekanizmayı oluşturmaktadır. NCX ile 3Na iyonu için 1 Ca iyonu değiştirilerek hücre içinden Ca uzaklaştırılmaktadır. Ca ATPaz ise sarkoplazmik retikuluma Ca'un tekrar girişini sağlamaktadır ve böylece hücre içi Ca miktarı düşürülerek uyarılmanın gerçekleşmesi sağlanmaktadır (Şekil 2-9) (36, 124).



Şekil 2-9: Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardinin hüresel oluşumu (138)

2.4.3.4. Egzersiz ile Tetiklenmiş Mutant RyR2 Kanalındaki Değişimler Neticesinde Meydana Gelen Ani Kardiyak Ölümün Moleküler Mekanizması

Yapılan araştırmalar sonucunda mutant RyR2 kanalları ile ani kardiyak ölüm arasındaki ilişkinin moleküler mekanizması daha iyi anlaşılmıştır. Mutant RyR2 kanalının egzersiz ile uyarılması neticesinde PKA (protein kinaz A) fosforillenerek kanal fonksiyonlarında değişimler meydana gelmekte ve ani kardiyak ölümün tablosu ortaya çıkmaktadır (124).

Normal şartlar altında mutant RyR2 kanalına sahip olan kişilerde intrasellüler Ca bağlamasında herhangi bir değişim söz konusu olmamaktadır. Ancak egzersiz ile uyarılma sonucunda mutant RyR2 kanalında intrasellüler Ca bağlama isteği artmaktadır ve böylece ventriküler taşikardiler sonrasında ani kardiyak ölüm tablosu ortaya çıkmaktadır. KPVT'li hastalarda tanı konması esnasında hem egzersiz ile uyarılarak hemde β adrenerjik stimulasyon ile uyarılarak araştırma yapılmaktadır. Mutant RyR2 kanalına sahip olan kişilerde hem egzersiz ile uyarılma hemde β adrenerjik stimulasyonun etkisi ile miyositlerin aktivitesi tetiklenerek ventriküler aritmilerin gelişmesi ortaya çıkmaktadır (124).

2.4.3.5. Calsequestrin2 Geni (CASQ2):

Calsequestrin (CASQ), sarkoplazmik retikulumda bulunan major Ca tamponudur. CASQ, 2 gen tarafından kodlanmaktadır. CASQ1, iskelet kasında eksprese olmaktadır. CASQ2 ise hem kalp kasında eksprese edilmektedir hem de yavaş iskelet kaslarında düşük oranda eksprese olmaktadır (137). Calsequestrin 2 geni, 1p13.3-p11'de bulunmaktadır. CASQ2'nin sarkoplazmik retikulumda Ca depo edilmesinden ve Ca salınımdan sorumlu olduğu aynı zamanda CICR (Calcium induced calcium release) uyarısının sonlanmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yani RyR2 kanalını da inhibe etmektedir. Dolayısıyla CASQ2'de meydana gelen mutasyonlar ile RyR2 kanalı sürekli aktif olacaktır. Bu durum ise ventriküler aritmiyi tetikleyecektir. Calsequestrin 2, genindeki mutasyonlar katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardinin otozomal resesif formunu oluşturmaktadır (127, 128, 137, 139). En sık görülen CASQ2 mutasyonu D307H'tır (128). Ayrıca katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi de Ca, Mg ve ATP RyRs'nin regülasyonu için önemli olan küçük moleküllerdir (137).

2.4.4. Brugada Sendromu (BrS)

Brugada Sendromu (BrS), EKG'de sağ inen prekordiyal dal bloğunun ST segment yükselmesi ve ani kardiyak ölüm tablosu ile ilişkilendirilmiş bir hastalık olarak ilk defa 1992 yılında tanımlanmıştır. Daha sonraki yıllarda EKG görüntüsünün tek tip olmadığı aslında Brugada Sendromunda 3 tip EKG görüntüsü bulunduğu belirlenmiştir.

Brugada Sendromu öncelikle 8 hasta üzerinde tanımlanmış olup daha sonraki yıllarda ise hastalığın klinik, hücresel ve moleküler özellikleri de tanımlanmıştır. Brugada Sendromu ile ilişkilendirilmiş ilk gen bölgesi 1998 yılında tespit edilen SCN5A genidir. Brugada Sendromu otozomal dominant kalıtım gösteren genetik bir

hastalıktır bunun yanında kendiliğinden ortaya çıkan vakalarda söz konusu olmaktadır (36, 81-83, 140-146).

2.4.4.1. Brugada Sendromu'nun Epidemiyolojisi

Brugada Sendromunun toplumda görülme sıklığı 5/10.000 olarak belirtilmektedir. Brugada Sendromu tüm ani kardiyak ölümlerinin yaklaşık %4-12'sini oluşturduğu düşünülmektedir (141). Bazı araştırmalarda hastalığın insidansı 1/5000 olarak bildirilmiştir (147).

Brugada Sendromunun bazı coğrafik bölgelerde endemik olduğu düşünülmektedir. Güneydoğu Asyalılarda Batı Avrupa veya Kuzey Amerikaya göre görülme sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Güneydoğu Asyanın çeşitli bölgelerinde hastalığa farklı isimler verilmektedir, hastalık Filipinlerde "bangungot", Japonyada "pokkuri" ve Taylandda "lari toi" olarak isimlendirilmiştir (36, 141).

2.4.4.2. Brugada Sendromu ve Patofizyolojisi

Brugada Sendromu hücrelerdeki iyon kanallarının etkilenerek aksiyon potansiyel değişimlerine neden olması ile kanolapatiler arasında yer almaktadır. Brugada Sendromunda 3 tip EKG görüntüsü ortaya çıkmaktadır (Şekil 2-10).

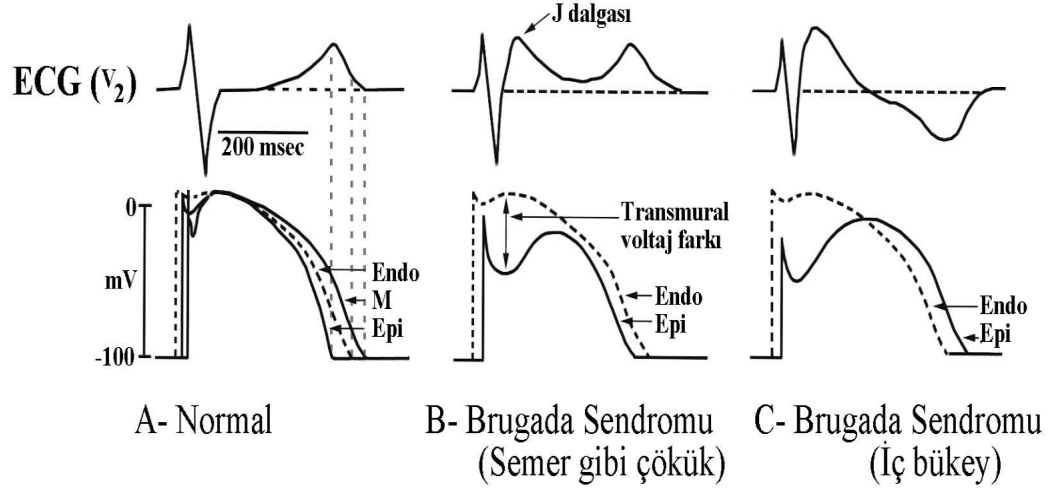
- 1- Tip 1; "içbükey (coved) tip EKG" bu tipte, J noktasında 2 mm'den fazla ST segment yüksekliği ve negatif T dalgası bulunmaktadır.
- 2- Tip 2; "Semer gibi çökük (Saddle Back) EKG" ST segment yüksekliği 1 mm'den fazla pozitif veya bifazik T dalgası bulunmaktadır (Konkav Tip)
- 3- Tip 3 "Hem içbükey (Coved) hem de semer gibi çökük (saddle back) EKG" ST segment yüksekliği 1 mm'den azdır, konkav şekilli olup pozitif T dalgası bulunmaktadır (82, 140, 146, 148)

Brugada Sendromu ile ilgili olarak 2002 ve 2005 yılları arasında EKG Kriterleri açısından iki konsensus yayınlanmıştır. Buna göre Tip 1 EKG paterni görülmesi halinde aşağıdaki klinik kriterlerden en az birinin bulunması gerekmektedir.

- a- Kaydedilmiş ventriküler fibrilasyon
- b- Kaydedilmiş polimorfik ventriküler taşikardi (VT)
- c- Elektrofizyolojik çalışma (EPS) esnasında uyarılabilir ventriküler aritmiler
- d- Senkop veya nokturnal agonal respirasyon
- e- 45 yaş altındaki aile üyelerinde ani kardiyak ölüm aile hikayesi veya diğer aile üyelerinde tip 1 EKG paterni

Ancak deneyimler, diğer klinik kriterler olmasa bile sadece tip 1 EKG görüntüsü ile kişilerin ani kardiyak ölüm riski açısından izlenmesi gerektiği yönündedir (141).

Yapılan birçok araştırma neticesinde Brugada Sendromunun tanısında iki ana karakteristik özellik olduğu belirlenmiştir. Bunlar; tipik EKG görüntüsü, VF ile ani kardiyak ölüm tablosu riskini oluşturmaktadır.



Şekil 2-10: Brugada Sendromunda EKG Görüntüsü ve Akisyon potansiyeli üzerine etkisi (149)

2.4.4.3. Brugada Sendromunun Moleküler Genetik Özellikleri

Bugüne kadar Brugada Sendromu ile ilişkilendirilmiş gen mutasyonları aşağıdaki Tablo 2-7’de gösterilmiştir.

Tablo 2-7: Brugada Sendromu ile ilişkilendirilmiş genler

Tip	Lokus	İyon Kanalı	Gen
BrS1	3p21	INa (azalma)	SCN5A (Nav1.5)
BrS2	3p24	INa (azalma)	GPD1L
BrS3	12p13.3	ICa (azalma)	CACNA1C,Cav1.2
BrS4	10p12.33	ICa (azalma)	CACNB2b,Cavb2b

BrS5	19q13.1	INa (azalma)	SCN1B, Navb1
BrS6	11q13-q14	Ito (artma)	KCNE3, MiRP2
BrS7	11q23.3	INa (azalma)	SCN3B,Navb3
BrS8	12p11.23	IK-ATP (artma)	KCNJ8 (BRS-45)
BrS9	7q21-q22	ICa (azalma)	CACNA2D1,Cavalfa2 gama
BrS10	1p13,3	Ito (artma)	KCND3
BrS11	17p13,1	INa (azalma)	MOG1
BrS12	12p12.1	IK-ATP	ABCC9, SUR2A

Brugada Sendromunun EKG tiplerinde farklılıklar oluşturma nedeni aksiyon potansiyelinin erken evresinde (faz 0-1 arasında) meydana gelen değişimlerdir. Bu evreye katılan iyon kanallarında meydana gelen mutasyonlar Brugada Sendromuna neden olmaktadır. Bu iyon kanalları INa, ICa, Ito ve IK-ATP'dir. Brugada Sendromunda iyon kanalında meydana gelen değişimler; INa iyon kanalının fonksiyonunda azalma, Ito iyon kanalının fonksiyonunda artma, ICa iyon kanalının fonksiyonunda azalma, IK-ATP iyon kanalının fonksiyonunda artma şeklinde ortaya çıkmaktadır (83, 140).

2.4.4.3.1.Na Kanalı ile İlişkilendirilmiş Genler

SCN5A, SCN1B, SCN3B, MOG1 ve GPD1L genlerindeki mutasyonlar ile Na akımında fonksiyon kaybı ile ortaya çıkmaktadır. Bu gen bölgelerinin ortak özellikleri Na kanalını kodlayan gen bölgeleri olmalarıdır. Na kanalının aksiyon potansiyelindeki görevi faz 1'de aksiyon potansiyelinin zirve noktasını oluşturmasıdır (erken repolarizasyon evresi ile). Brugada Sendromlu kişilerde Na kanalını kodlayan genlerde "fonksiyon kaybı" neticesinde hücre içi ve hücre dışı arasında akım farkı yani iyonik imbalans meydana gelecek ve dolayısıyla bu durum Ito akımında bir artışa neden olacaktır. Ito'un aksiyon potansiyelindeki görevi erken repolarizasyonda hücre dışına K çıkışını sağlamaktır. Ito'da meydana gelen fonksiyon kazancı ile Brugada Sendromu

ortaya çıkmaktadır. Bunun yanında GPD1L geni, gliserol 3 fosfat dehidrogenaz kodlayan gen, hücre yüzeyindeki kardiyak sodyum kanal trafiğine etki ederek Na kanalının “fonksiyon kaybı”na neden olmaktadır ve her iki durumda da aksiyon potansiyelinin faz 1’inde “ÇENTİK” görüntüsünü meydana getirmektedir (36, 81-83, 140-146).

2.4.4.3.2. Ito Kanalı ile İlişkilendirilmiş Genler

Ito kanalını kodlayan KCNE3, KCND3 genleridir. Bu genlerde meydana gelen mutasyonlar Ito kanalında “fonksiyon kazancı”na neden olmaktadır. Söz konusu mutasyonlar ile Ito kanalında bir artış ortaya çıkmakta olup bu durum aksiyon potansiyelinin faz 1’inde “ÇENTİK” görüntüsünü meydana getirmektedir (36, 81-83, 140-146).

2.4.4.3.3. ICa Kanalı ile İlişkilendirilmiş Genler

Ca kanalını kodlayan genler CACNA1C, CACNB2b, CACNA2D1 genleridir. Ca kanalının aksiyon potansiyelindeki görevi plato fazının oluşmasını sağlamaktır. Bu evrede normal şartlarda K geçirgenliği 5 kat azalmaktadır ancak Brugada Sendromlu hastalarda Ca kanalını kodlayan genlerde bulunan mutasyonlardan dolayı Ca kanalında “fonksiyon kaybı” ortaya çıkmaktadır. Bu şekilde kanaldan daha az Ca çıkışı gerçekleşecek Ito kanalında artış meydana gelecektir. Bu durum aksiyon potansiyelinin faz 1 evresinde “ÇENTİK” görüntüsü şeklinde ortaya çıkmaktadır (36, 81-83, 140-146).

2.4.4.3.4. IK-ATP Kanalı ile İlişkilendirilmiş Genler

KCNJ8, ABCC 9-SUR2A genleri K kanalının kodlayan genlerdir. Bu genlerde meydana gelebilecek “fonksiyon kaybı” ile K geçirgenliği artacaktır. Yukarıdaki mekanizmaların hangisi olursa olsun bunların tamamı iyonik imbalans oluşturarak aksiyon potansiyelinde “ÇENTİK” görünümüne neden olmaktadır. Ito akımının azalması neticesinde aksiyon potansiyelinin zirvesinde kayıplar ortaya çıkmaktadır. Ito densitesi özellikle sağ ventrikül epikardiyumunda, endokardiyumdan daha fazla olduğu bilinmektedir ve bu durum ventriküler duvarda heterojenite oluşturmaktadır. EKG’de sağ prekordiyalde ST segment yükselmesine neden olmaktadır (36, 81-83, 140-146).

2.4.4.4. Brugada Sendromu ile İlişkilendirilmiş Gen Bölgeleri

2.4.4.4.1.Brugada Sendromu1 (BrS1-SCN5A Na Kanalı Mutasyonları)

Brugada Sendromu ile ilişkilendirilmiş ilk mutasyon, 1998 yılında Chen ve arkadaşları tarafından SCN5A geninde tespit edilmiştir. SCN5A geni 80 kb büyüklükte, 28 ekzondan oluşan bir gen olup, 3. kromozomda bulunmaktadır (3p21) (144).

SCN5A mutasyonu BrS'li hastaların %11-30'sini etkilediği ileri sürülmektedir (140, 144).

Brugada Sendromu otozomal dominant kalıtım gösteren genetik bir hastalıktır ancak mutasyon taşıyıcılarının %60'ında mutasyonun kendiliğinden meydana geldiği düşünülmektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde Brugada Sendromu heterojenik bir hastalıktır (144). Bugüne kadar Brugada Sendromu ile ilişkilendirilmiş 12 farklı gen bölgesi tespit edilmiştir (140). Crotti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BrS'li hastalar taranmış ve hastaların %21'inde patojenik mutasyonlar bulunmuştur. Yapılan bir başka araştırmada ise mutasyon bulunan hastaların yaşları değerlendirilmiş ve Brugada Sendromlu 40 yaşının üstünde olan hastaların oranı %11, 20-40 yaş arasındaki hastaların oranı ise %21 olarak belirlenmiştir. Ayrıca mutasyon tanımlanmış kişilerde tipik olarak tip 1 BrS EKG görüntüsü tespit edilmiştir (140).

SCN5A geninde bugüne kadar birçok mutasyon ortaya konmuştur, bunlar G351V mutasyonu BrS1 hastalarında oldukça sık olarak rastlanmaktadır, diğer mutasyonlar ise INa'nın aşırı miktarda azalmasına neden olan R367H, G1406R ve R1432G mutasyonlarıdır (144).

2.4.4.4.2. Brugada Sendromu 2 (BrS2-GPD1L Genleri)

Brugada Sendromu ile ilişkilendirilmiş ve 2002 yılında bulunan gen GPD1L (gliserol 3 fosfat dehidrogenaz 1 benzeri protein) genidir. Bu gen London ve arkadaşları tarafından bulunmuş olup, kromozom 3p24-p22'de bulunur ve 62 kb büyüklükte olup 8 ekzona sahiptir. (143, 144, 150). Bu gendeki mutasyon kardiyak Na kanalının hücre yüzeyindeki trafiğini etkilemektedir (143).

2007 yılında Brugada Sendromlu geniş bir ailede A280V mutasyonu 46 kişide tespit edilmiştir. Özellikle daha sonraki araştırmalarda ani bebek ölümü sendromu ile

ilişkilendirilmiş vakalarda E831L, I24V ve R273C mutasyonları tanımlanmıştır (143, 144, 150).

Brugada Sendromu ile ilişkilendirilmiş diğer genler arasında CACNA1C (BrS3), CACNB2b (BrS4), CACNA2D1 (BrS9) genleri bulunmaktadır. Brugada Sendromlu hastalarda Ca kanalını kodlayan genlerde mutasyonların ortaya çıkması ile Ca kanalında “fonksiyon kaybı” görülecek ve bu durum Brugada Sendromuna yol açacaktır (36).

KCNE3 (BrS6), KCND3 (BrS10) genleri Brugada Sendromu ile ilişkilendirilmiş olup, Ito kanalını kodlayan genlerdir. Bu genlerde meydana gelen mutasyonlar Ito kanalında “fonksiyon kazancı”na neden olmaktadır (36).

SCN1B (BrS5), SCN3B (BrS7), MOG1 (BrS11) genlerindeki mutasyonlar neticesinde Na akımında “fonksiyon kaybı”na neden olmaktadır (36).

KCNJ8 (BrS8), ABCC 9-SUR2A (BrS12) genleri K kanalının kodlayan genlerdir. Bu genlerde meydana gelebilecek “fonksiyon kaybı” ile K geçirgenliği artarak Brugada Sendromuna neden olmaktadır (36).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ:

3.1.1. Seçilen Vaka Grupları:

Adli Tıp Kurumu Başkanlığı'na gelen 5-40 yaş arası ani kalp ölümü ile ilişkilendirilmiş 200 vaka seçilmiş, bu olgulardan doku ve/veya kan örneği alınarak -20 °C'de saklanmıştır. Seçilen vakalar belirli klinik, toksikolojik ve histopatolojik parametreler gözönünde bulundurularak gruplara ayrılmıştır. Bu gruplar dışında kalan örneğin toksikolojik olarak uçucu ve uyuşturucu madde, alkol tespit edilen veya kalplerinde yapısal anomali tespit edilen vakalara ait örnekler çalışma dışında tutulmuştur. Hasta grupları; 1. Grup (Aritmi), 2. Grup (Hipertrofi), 3. Grup (Hipertrofi-Koroner arter hastalıkları) ve 4. Grup (Hipertrofi-Koroner arter hastalığı-miyokard enfarktüsü) olarak ayrılarak toplam 153 adet materyal toplanmıştır. 1. Grup vakalardan toplam 53 (16 kadın ve 37 erkek) adet örnek, 2. Grup vakalardan toplam 52 (13 kadın ve 39 erkek) adet, 3. Grup vakalardan 35 (3 kadın ve 32 erkek), 4. Grup vakalardan 13 (2 kadın ve 11 erkek) adet örnek alınmıştır.

Vakaların seçiminde gözönünde bulundurulan klinik, toksikolojik ve histopatolojik kriterler;

Hasta Grubu:

1. Grup (Aritmi); bu grup vakalarının otopsisinde kalplerinde yapısal olarak ve histopatolojik olarak anomali bulunmayan ve toksikolojik olarak da herhangi bir bulgusu olmayan ve negatif otopsi olarak tanımlanan kişiler seçilmiştir.
2. Grup (Hipertrofi); bu grup vakaların otopsisinde kalplerinde hipertrofi tespit edilen ayrıca sol ventriküler duvar kalınlığı 1,2 cm'nin üzerinde olan ve histopatolojik olarak hipertrofi bulgusu kişiler seçilmiştir.
3. Grup (Hipertrofi-Koroner arter hastalığı); bu grup vakaların otopsisinde hipertrofi, sol ventriküler duvar kalınlığının 1,2 cm'nin üzerinde olan bunlara ilave olarak koroner arterlerde tıkanıklık bulunan kişiler seçilmiştir.
4. Grup (Hipertrofi-Koroner arter hastalığı-miyokard enfarktüsü); bu grup vakaların otopsisinde hipertrofi, sol ventriküler duvar kalınlığının 1,2 cm'nin üzerinde

olan bunlara ilave olarak koroner arterlerde tıkanıklık ve miyokard enfarktüsü bulunan kişiler seçilmiştir.

Kontrol Grubu:

Kontrol grubu olarak, 25-40 yaş arası EKO ve EKG taramaları yapılmış 136 kişi, 16-25 yaş arası EKO ve EKG taraması yapılmış 86 kişinin kan örnekleri alınmıştır. Bu kişilerden ailesinde ve kendisinde herhangi bir kalp hastalığı bulunmayan toplam 80 kişi seçilerek, kontrol grubu olarak 4. Grup oluşturulmuştur.

3.1.2. Kullanılan Aletler

Otomatik pipet (plastik gövdeli), buzdolabı, derin dondurucu, santrifüj (soğutmalı), analitik terazi, spektrofotometre, santrifüj (soğutmasız), UV steril kabin, blok ısıtıcı, Tecan te flow, pate çalkalayıcı, hibridizasyon fırını, Illumina Iscan Microarray, reader, Tecan freedom evo, vorteks, 96 well plate, filtreli otomatik pipet ucu

3.1.3. Kullanılan Kimyasallar

Genomik DNA izolasyon kiti, Human CVD SNP Beadchip Kit

3.1.4. Biyoinformatik Hizmet

50K SNP Çip Biyoinformatik Analiz Hizmeti

3.2. YÖNTEM:

3.2.1. Kan ve Doku Örneklerinden Total DNA İzolasyonu:

Otopsiden alınmış olan 153 adet kan ve doku örnekleri -20 C'den çıkarılmıştır, 80 adet kontrol grubu kan örneklerinden 200-2000 mikrolitre arasında değişen oranlarda, doku örneklerinden ise 2x2 cm boyutlarından olacak şekilde kesilerek 2 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine alınmıştır. Burada İnvitrogen mini kit kullanılarak spin kolon tekniği ve qiagen mini blood kit ile total DNA izolasyon işlemine geçilmiştir. Protokole uygun olarak lizis tamponu ve proteinaz K eklenerek DNA izolasyon işlemine başlanmıştır. Daha sonra spin kolona aktarma işlemi yapılmış ve DNA'nın spin kolona bağlanması sağlanmıştır. Yıkama solüsyonları ile yıkama işlemi yapılmış ve son olarak spin kolona bağlanmış olan total DNA elüsyon işlemi ile 70µl izolat oluşturacak şekilde ependorf tüplerine alınmıştır.

3.2.2. Spektrofotometrik Ölçüm:

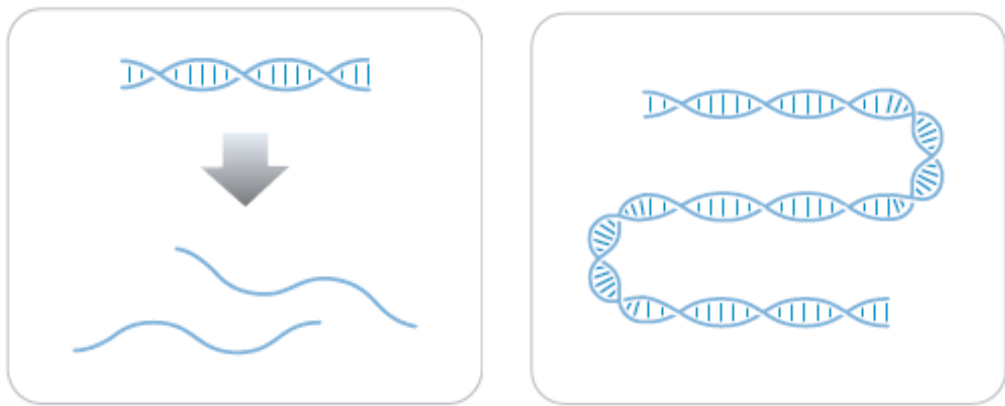
Total DNA bulunan DNA izolasyonu yapılmış olan örnekler spektrofotometrik yöntem ile 260/280 dalgaboyunda saflık ve konsantrasyonları Nanodrop Spektrofotometre aleti ile ölçümleri yapılmıştır. Çalışmamız için gerekli olan 1 µl >40 ng/µl total DNA'ya sahip olan izolatlar alınmış, bu miktara ulaşamayan 33 adet DNA izolatlarının tamamı ilerleyen çalışmalara alınmamıştır. Mikrodizin çalışmasına devam edecek örnekler -20 °C'de muhafaza edilmiştir.

3.2.3. Kardiyovasküler Hastalık SNP Dizin Metodu:

Çalışmamızda boncukçip (beadçip) ile çalışan Illumina iScan mikrodizin okuyucu kullanılmıştır. Bir çip üzerinde aynı anda 12 ayrı örnek çalışılabilen bölümler (spotlar) bulunmaktadır. Çalışmamızda genomboyu dizayn edilmiş olan 192.725 SNP belirteci kullanılmıştır. Infinium II assay ile 2 farklı renk çip üzerinde Tek Baz Uzamasını gerçekleştirecektir. Bu uygulamanın yapılabilmesi için örnekler üç gün boyunca çeşitli aşamalardan geçirilecektir.

3.2.3.1. Hibridizasyon (1. Gün):

Herbir kuyucuk içerisine 20 µl MA1 solüsyonu eklenerek üzerine total DNA içeren örnekten 4-5 µl ilave edilir daha sonra amplifikasyon maddeleri (NaOH, MA2, MSM) de eklenerek hibridizasyon fırınında 37 °C'de 20-24 saat aralığında örnekler amplifikasyona bırakılmıştır (Şekil 3-1a ve 3-1b).



Şekil 3-1a: DNA'nın denatürasyonu

Şekil 3-1b: DNA'nın amplifikasyonu (151)

3.2.3.2. DNA Fragmentasyonu, Çöktürülmesi ve Boncukçiplere Bağlanması (2. Gün)

DNA fragmentasyon kiti ile 1 gece 37 °C'de bekletilerek amplifiye edilmiş olan örnekler fragmente edilmiştir (Şekil 3-2).



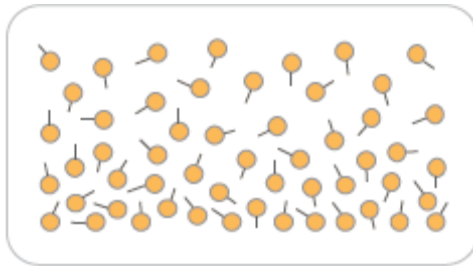
Şekil 3-2: DNA'nın parçalanması (151)

Fragmentasyon işleminin ardından çöktürme solüsyonu eklenerek fragmente örneklerin dibe çökmesi sağlanmıştır (Şekil 3-3).



Şekil 3-3: DNA'nın çöktürülmesi (151)

Plate içine çöktürülen fragmente haldeki DNA RA1 solüsyonu (Illumina) ile çözündürülür ve bu çözündürülen örnekler ve 95°C'de denatüre edilerek çiplere yüklenmektedir (Şekil 3-4).



Şekil 3-4: DNA'nın yeniden ayrılması (151)

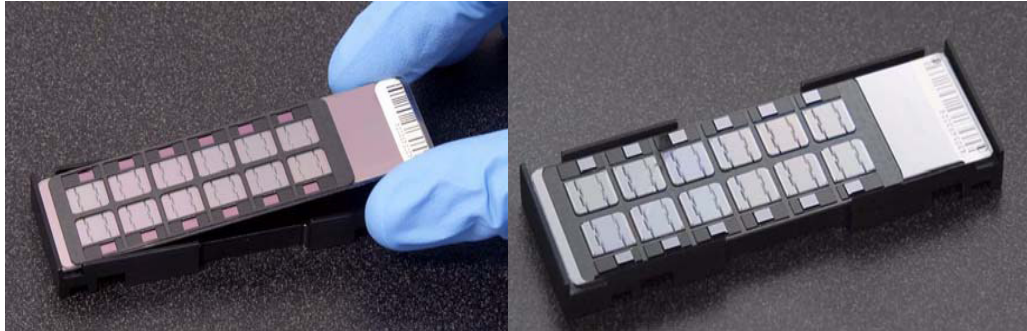
Örneklerin çip yüzeyine bağlanma işlemini gerçekleştirmesi için çiplerin bırakılacağı hibridizasyon haznesine (hibridizasyon chamber) çiplerin kurumasını engellemek için PB2 solüsyonu eklenir (Şekil 3-5a-5b).



Şekil 3-5a: Hibridizasyon chamber ve kapağı

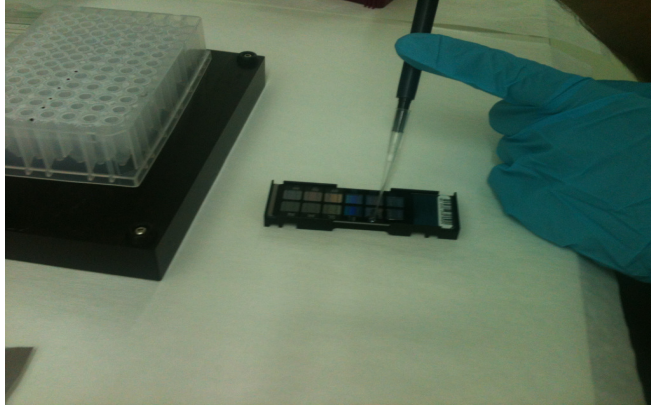
Şekil 3-5b: Hibridizasyon chamber içerisinde çiplerin kurumasını için PB2 solüsyonu ilave edilmesi (151)

Çipler kutularından çıkarılarak yerlerine yerleştirilir (Şekil 3-6a-b).



Şekil 3-6a ve 6b: Çiplerin yerlerine yerleştirilmesi (151)

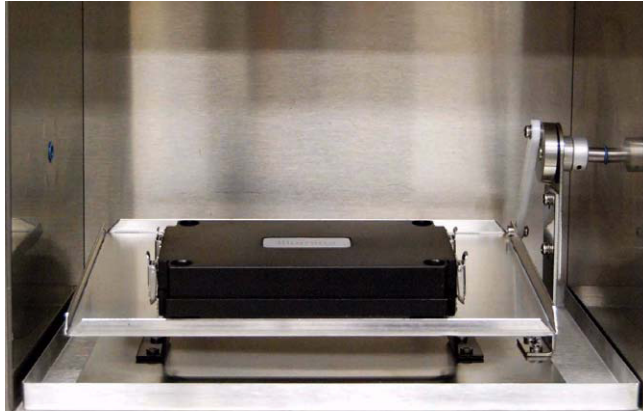
Çözünmüş ve denatüre edilmiş olan her bir örnekden 15 µl alınacak şekilde çip üzerindeki örnek yükleme yerlerine yüklenerek, örneklerin çip yüzeyine bağlanması için hibridizasyon fırınında 48 °C'de 16 saat kadar bekletilir (Şekil 3-7, 3-8, 3-9).



Şekil 3-7: Örneklerin çiplere yüklenmesi



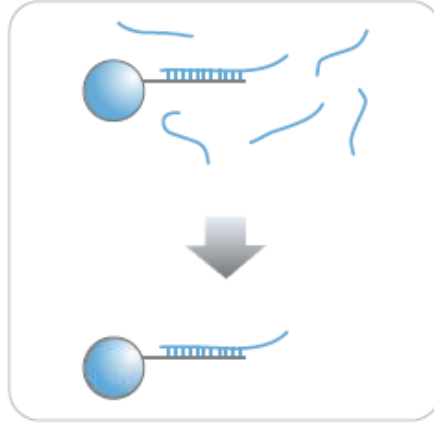
Şekil 3-8: Çiplerin hibridizasyon haznesine yerleştirilmesi (151)



Şekil 3-9: Hibridizasyon fırınına hibridizasyon haznesinin yerleştirilmesi (151)

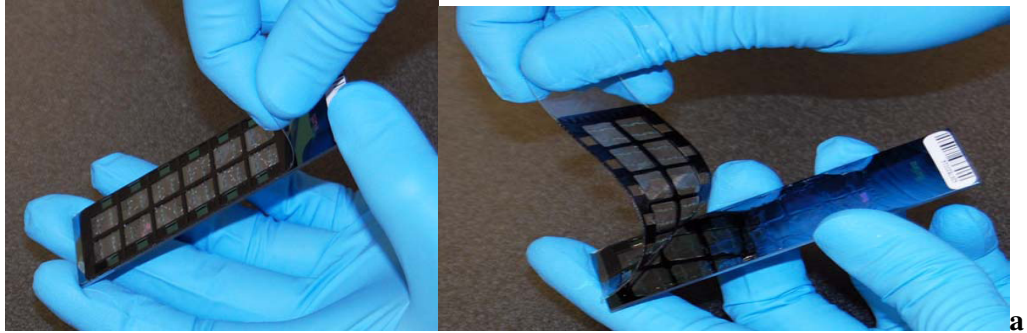
3.2.3.3. Çip üzerinde tek baz uzaması, Yıkama, Mikrodizin sistemi ile okuma (3. Gün):

Boncukçip hibridizasyon fırınından çıkarılır ve çip yüzeyine bağlanmayan DNA parçacıklarının uzaklaştırılması için fosfat solüsyonu kullanılarak yıkama işlemi yapılmıştır (Şekil 3-10).



Şekil 3-10: PB1 solüsyonu ile çiplerin yıkanması işlemi sonrasındaki görüntü (151)

Yıkama işleminin ardından tek baz uzaması ve boyama işlemi için hazırlıklar yapılmıştır (Şekil 3-11a-b, 3-12a-b, 3-13, 3-14a-b, 13-15a-b).



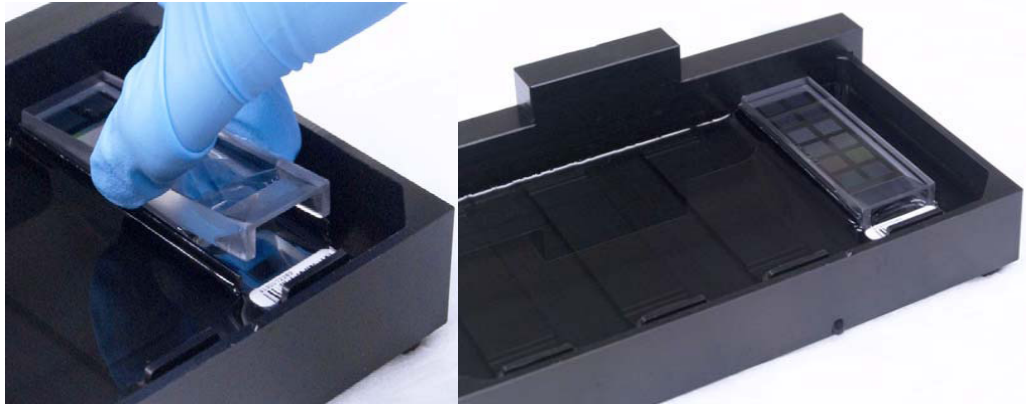
Şekil 3-11a ve 11b: Çiplerin üzerindeki yüzey kaldırıldı (151)



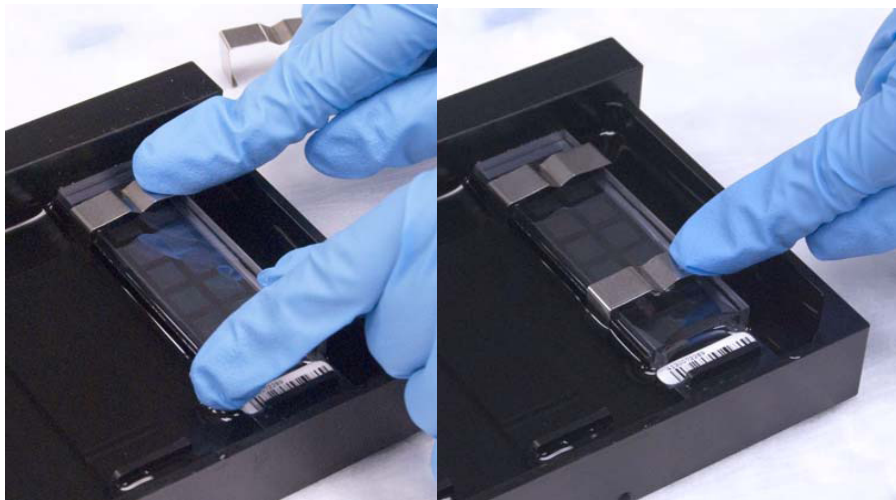
Şekil 3-12a ve 12b: Çipler içerisine PB1 solüsyonu konmuş olan hazneye alınmıştır (151)



Şekil 3-13: Çiplerin üzerine çerçeveler kapatılır (151)

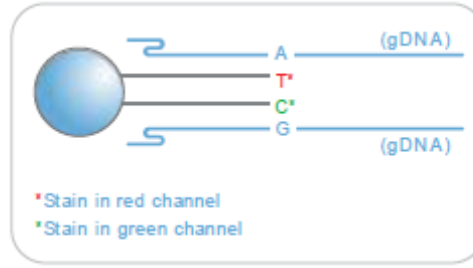


Şekil 3-14a ve 14b: Çiplerin üzerine zarar görmemeleri için cam kapaklar kapatıldı (151)



Şekil 3-15a ve 15b: Çiplerin üzerine kelepçeler kapatıldı (151)

Daha sonra çip Te-Flow chamber yani kuru su banyosu içine alınarak ortam sıcaklığı 44 °C'den 32 °C'ye düşürülerek çip yüzeyine bağlanan DNA parçalarının Tek Baz Uzması işlemi gerçekleştirilmesi sağlanmıştır. Bu işlem için SBRS Tamponu, PM Tamponu, RA1 Buffer ve Formamid kullanılmıştır. Burada floresan işaretleme için XC1 ve XC2 tamponları da kullanılmıştır. Bu sayede tek baz uzaması esnasında çip üzerindeki boncuklara bağlanan DNA parçaları floresan boya ile işaretlenmiştir. Fosfat tamponu ile tekrar yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Ardından ksilen kullanılarak çip yüzeyi fikse edilmiştir (Şekil 3-16 ve 3-17).



Şekil 3-16: Tek baz uzamasının şematik görüntüsü (151)



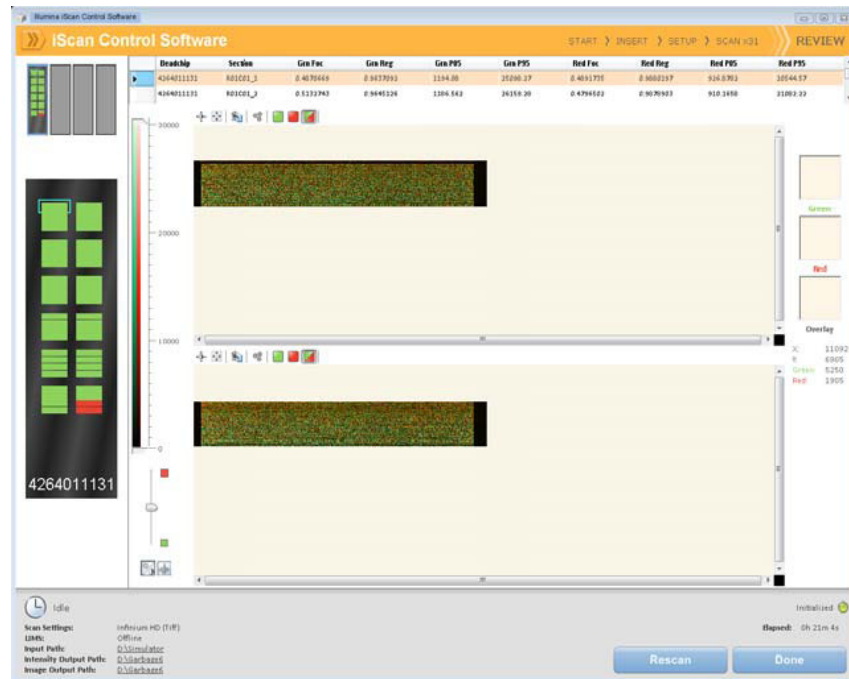
Şekil 3-17: DNA parçalarının tek baz uzaması ve floresan boyama işlemi

Çip vakumlu kurutucu ünitesine alınarak 1 saat kurutulmuştur (Şekil 3-18) ve sonrasında mikrodizin sistemi ile okuması yapılmıştır.



Şekil 3-18: Örneklerin kurutulması (151)

Sonuçların tüm ön analizleri ve işlemin kalite analizi ise “Genom Studio” yazılımı ile analiz edilmiştir (Şekil 3-19).



Şekil 3-19: Çiplerin Genom Stüdyo yazılım programı ile okunması (151)

3.2.4. Sonuçların Değerlendirilmesi

3.2.4.1. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızın istatistiksel analizleri SPSS 20.0 paket programı ile yapılmış olup anlamlılık sınırı ise $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

3.2.4.2. Mikrodizin Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda analiz işlemine alınan DNA örneklerinin mikroçip çalışmasından elde edilen görüntüler Iscan cihazında işlenerek genotip verileri oluşturulduktan sonra tespit edilen ham data IlluminaGenomeStudio®v2011.1 yazılımı ile işlenerek proje dosyası oluşturulmuştur.

3.2.4.3. Yakınlık İlişkilendirmesi

Analize devam eden örnekler paylaştıkları aleller göz önüne alınarak “Identify by Descent-IBD-Estimation” ile karşılaştırılmıştır. Estimated PI değerinin paylaşılan alellerin gösterdiği söylenebilmektedir. Bu değer monozigotik ikizlerde 1, kardeşler arasında 0.5 ve kuzenler arasında 0.25 olması beklenmektedir.

3.2.4.4. Cinsiyet Tayini

Genotiplendirme işleminden sonra tespit edilen X kromozomunun heterozigotluk verisi kullanılarak örneklerin cinsiyeti belirlenmiştir. İşlenen datalar GenomeStudio'dan alınıp Golden Helix®SNP& Variation Suite (SVS) yazılımına alınmıştır.

3.2.4.5. SNP Filtreleme

Çalışmamızdaki örnekler 196.725 SNP belirteci ile analize alınmıştır. Ancak Y kromozomu üzerinde bulunan belirteçler analizden çıkarılmış ve 185.802 belirteç ile analiz çalışmalarına devam edilmiştir. HWE (Hardy Equilibrium) için “Fisher’s exact test” uygulanmış olup, p değeri 1×10^{-5} ’ten düşük olan belirteçler filtrelenerek analizin dışında bırakılmıştır.

- Bağlantı Dengesizliği (Linkage Disequilibrium-LD); LD (>0.5) olarak bulunan SNP belirteçleri filtrelenerek analizin dışında bırakılmıştır.

- Tüm Genom İlişkilendirme Analizi; SNP filtreleme işleminin belirlenen SNP belirteçleri ile analize geğilmiştir. Analizlerde “Additive model, (dd) $>$ (Dd) $>$ (DD)” seğilmiş ve “Correlation/Trend” testi uygulanmıştır. Bonferroni Adjustment ve False Discovery Rate (FDR) testleri, Multiple Correction testi olarak uygulanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. İstatistiksel Değerlendirme

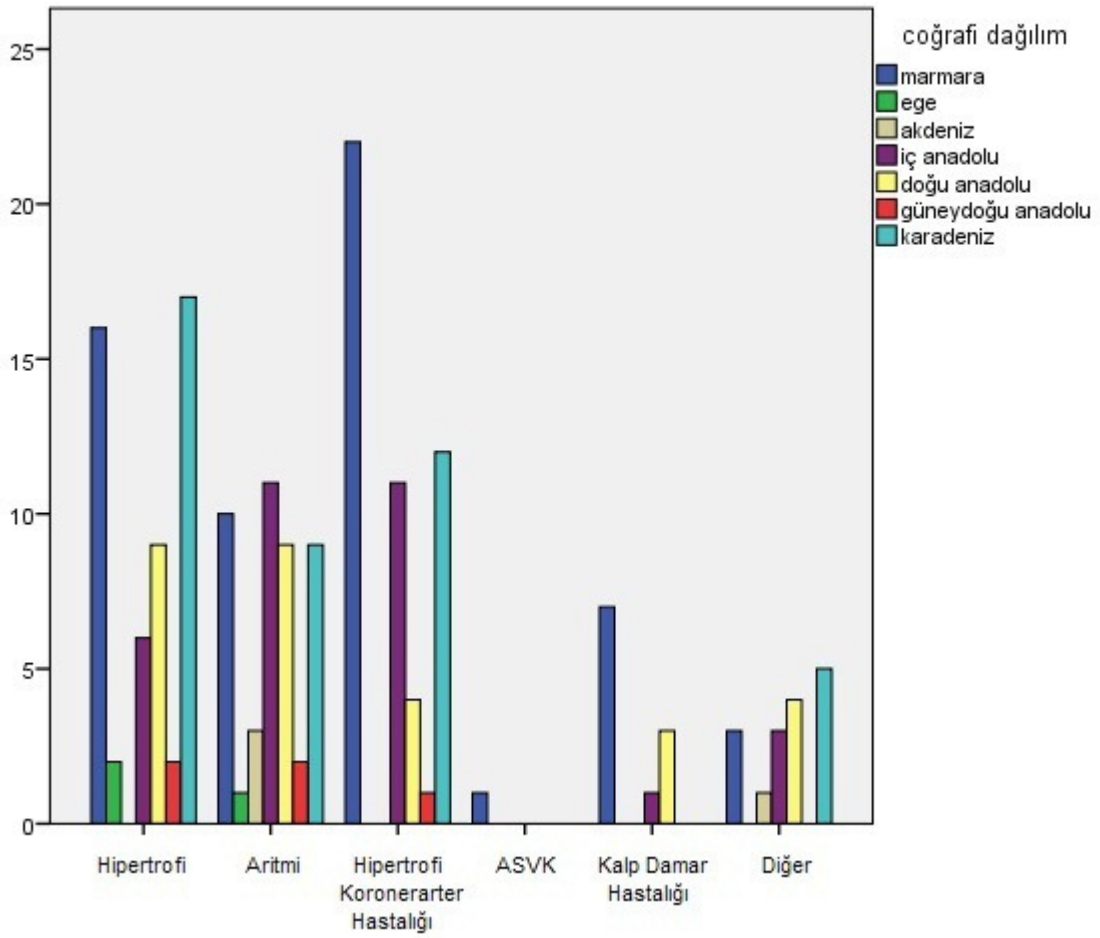
Çalışmamızın istatistiksel açıdan araştırıldığı bu bölümünde otopsi yapılan 174 kişiden alınmış materyaller otopsi raporlarına göre yeniden gruplandırılmıştır. Bundan dolayı örneklerin bir kısmı mikrodizin çalışmalarına alınmamıştır ancak istatistiksel değerlendirmede kullanılmıştır. Çalışmamızda hasta gruplarını istatistiksel açıdan değerlendirirken hipertrofi grubu, aritmi grubu ve hipertrofi-koroner arter hastalığı grubu (hipertrofi-koroner arter hastalığı ve hipertrofi-koroner arter hastalığı-miyokard enfarktüsü olarak birarada değerlendirilmiştir) yukarıda bahsedilen kriterlere göre seçmiştir, bunlara ilave olarak yapılmış olan tüm otopsilerden aritmojenik sağ ventriküler kardiyomyopati sadece 1 hasta tespit edilmiştir ve bu da ASVK grubu olarak tanımlanmıştır. Bunun yanında kalbinde sadece koroner arter hastalığı bulunanlar veya atriyal septal defektin tespit edilmiş olması, miyokard enfarktüsleri, miyokarditler, aort anevrizması, aort diseksiyonu gibi hastalıklar söz konusu ise bu grup kalp damar hastalığına bağlı ölüm grubu olarak tanımlanmıştır. Uyutucu, uyuşturucu gibi madde zehirlenmesi, beyin kanaması veya alkol zehirlenmesine bağlı ölümler ise diğer hasta grubu olarak tanımlanmıştır.

Çalışmamızda incelediğimiz hasta grupları bölgesel açıdan incelenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p>0.05$) olarak saptanmamıştır. Elde etmiş olduğumuz istatistiksel sonuçlar Tablo 4-1’de ve Şekil 4-1’de verilmiştir.

Tablo 4-1: Hasta Gruplarının coğrafik bölgelere göre dağılımı

	Marmara	Ege	Akdeniz	İç Anadolu	Doğu Anadolu	Güneydoğu Anadolu	Karadeniz
Hipertrofi	%30,8	%3,8	-	%11,5	%17,3	%3,8	%32,7
Aritmi	%22,2	%2,2	%6,7	%24,4	%20,0	%4,4	%20

Hipertrofi- Koroner arter hastalığı	%44	-	-	%22,0	%8,0	%2,0	%24
ASVK	%100	-	-	-	-	-	-
Kalpdamar hastalığı	%63,6	-	-	%9,1	%27,3	-	-
Diğer	%18,8	-	%6,3	%18,3	%16,6	-	%31,3

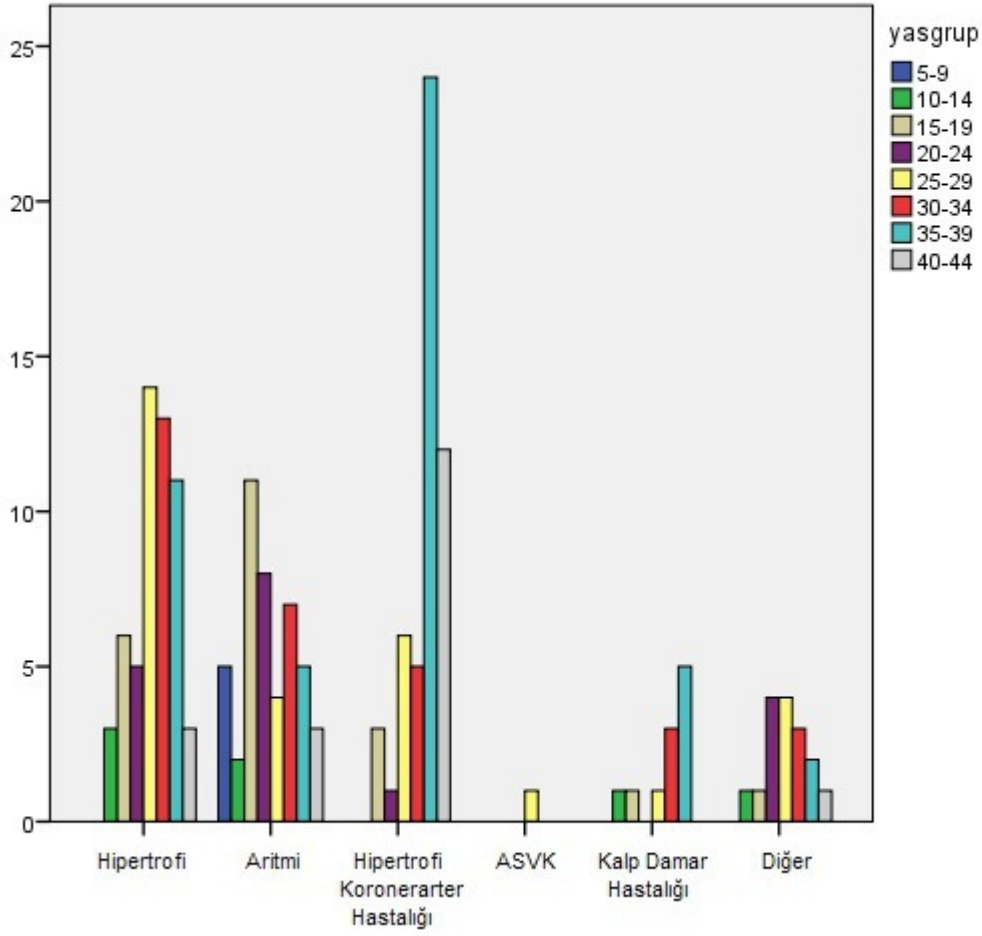


Şekil 4-1: Hasta gruplarının coğrafi bölgelere göre dağılımı

İstatistiksel olarak çalışmamız tasarlanırken yaş grupları kendi içerisinde 5'li gruplara ayrılmıştır. Yaş grupları ve hastalıklar arasındaki ilişki ise istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Elde etmiş olduğumuz istatistiksel sonuçlar Tablo 4-2'de ve Şekil 4-2'de verilmiştir.

Tablo 4-2: Hasta Gruplarının yaş gruplarına göre dağılımı

	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44
Hipertrofi	-	%5,5	%10,9	%9,1	%25,5	%23,6	%20,0	%5,5
Aritmi	%11,1	%4,4	%24,4	%17,8	%8,9	%15,6	%11,1	%6,7
Hipertrofi- Koroner arter hastalığı	-	-	%5,9	%2	%11,8	%9,8	%47,1	%23,5
ASVK	-	-	-	-	%100	-	-	-
Kalpdamar hastalığı	-	%9,1	%9,1	-	%9,1	%27,3	%45,5	-
Diğer	-	%6,3	%6,3	%25	%25	%18,8	%12,5	%6,3

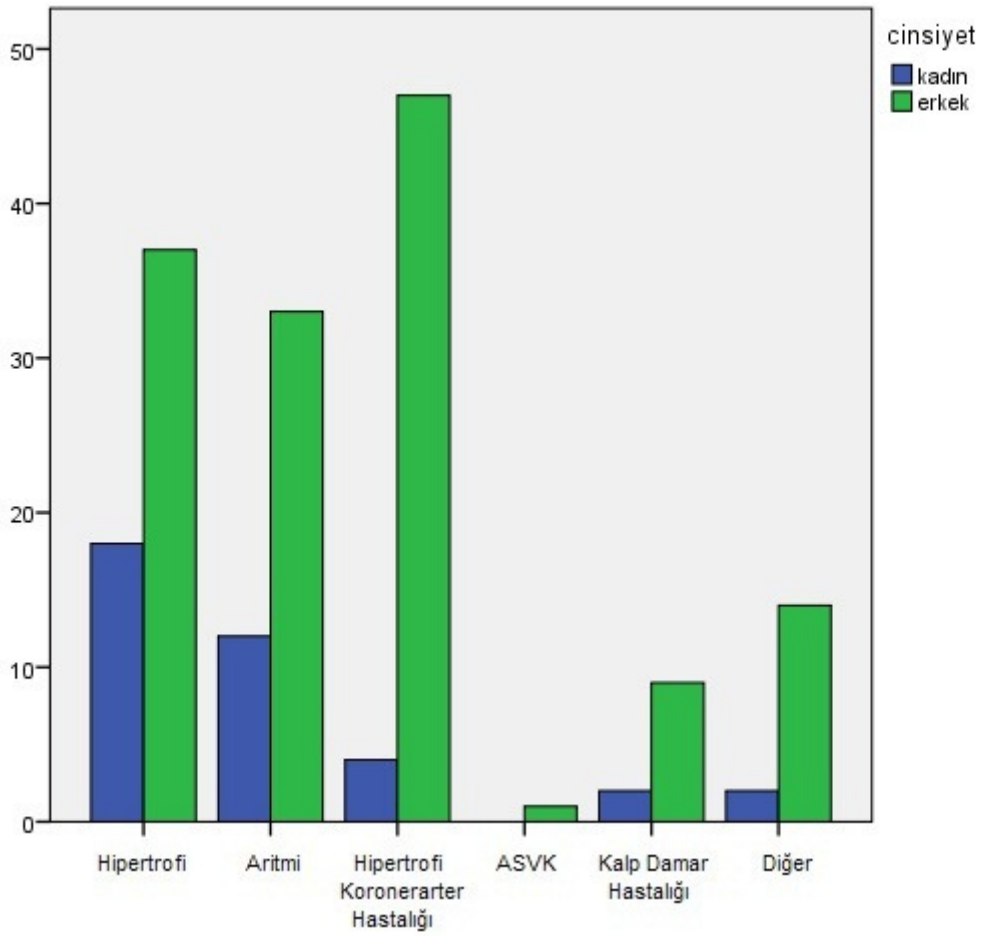


Şekil 4-2: Hasta gruplarının yaş gruplarına göre dağılımı

Çalışmamızda hastalık ve cinsiyet arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Tüm hastalık grubunda erkeklerin oranı kadınların oranından daha yüksek olduğu görülmüştür. Elde etmiş olduğumuz sonuçlar Tablo 4-3 ve Şekil 4-3'de gösterilmiştir.

Tablo 4-3: Hasta gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı

	Kadın	Erkek
Hipertrofi	%32,7	%67,3
Aritmi	%26,7	%73,3
Hipertrofi-Koroner arter hastalığı	%7,8	%92,2
ASVK	-	%100
Kalp damar hastalığı	%18,2	%81,8
Diğer	%12,5	%87,5

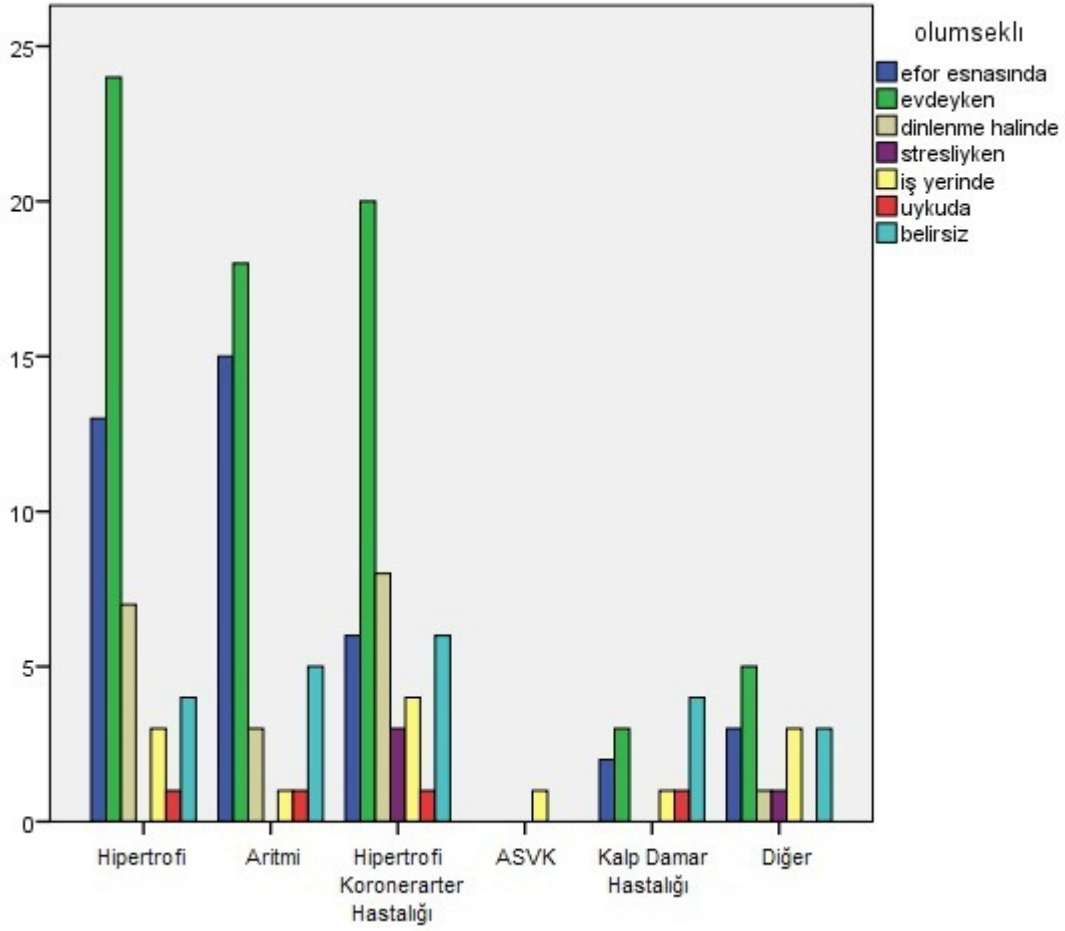


Şekil 4-3: Hasta Gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı

Hasta grupları ve vakaların ölüm yerleri de çalışmamızda incelenmiş olup, istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmıştır ($p < 0.05$). Elde etmiş olduğumuz istatistiksel sonuçlar Tablo 4-4'de ve Şekil 4-4'de verilmiştir.

Tablo 4-4: Hasta Gruplarının ölüm yerlerine göre dağılımı

	Efor	Evde	Stres	Uyku	İşyeri	Belirsiz
Hipertrofi	%25	%59,6	-	%1,9	%5,8	%7,7
Aritmi	%34,9	%48,8	-	%2,3	%2,3	%11,6
Hipertrofi- Koroner arter hastalığı	%12,5	%58,3	%6,3	%2,1	%8,3	%12,5
ASVK	-	-	-	-	%100	-
Kalp damar hastalığı	%18,2	%27,3	%6,3	-	%9,1	%36,4
Diğer	%18,8	%37,5	%6,3	-	%7,7	%18,8



Şekil 4-4: Hasta Gruplarının ölüm yerlerine göre dağılımı

4.2. Mikrodizin Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda analiz işlemine alınan Grup 1 (aritmisi), Grup 2 (hipertrofi) ve Grup 3 (hipertrofi-koroner kalp hastalığı) (Grup 3 içerisindeki örnekler hipertrofi-koroner kalp hastalığı ve hipertrofi-koroner kalp hastalığı-miyokard enfarktüsü olarak ayrı ayrı analiz edilmiş ancak tek bir grup olarak değerlendirilmiştir), Grup 4 (kontrol örnekleri) olarak sınıflandırılan toplam 180 DNA örneği mikroçip çalışması sonucunda elde edilen örneklerin kalite kontrolü, veri eldesi (call rate) sonucunda %95'in altında veri eldesi tespit edilen 40 örnek çalışmaya dahil edilerek çalışma dışı bırakılmıştır. 140 örneğin en yüksek veri eldesi 0.9969, en düşük veri eldesi ise 0.9557 olarak belirlenmiştir.

4.2.1. Yakınlık İlişkilendirmesi

Çalışmamızda analize devam eden 140 örneğin Estimated PI değeri en yüksek 0.097 olarak bulunmuş olup, örnekler arasında hiçbir akrabalık ilişkisi olmadığından dolayı analizden örnek dışlaması yapılmamıştır.

4.2.2. Cinsiyet Tayini

Örnekler üzerinde X kromozomunun heterozigotluk verisi kullanılarak örneklerin cinsiyeti belirlenmiştir. Genotiplendirilmesi yapılan örneklerin cinsiyet dağılımı hasta erkek 66 kişi, hasta kadın 16 kişidir. Kontrol erkek 44 kişi, kontrol kadın 14 kişidir (Tablo 4-5) .

Tablo 4-5: Gruplara göre cinsiyet dağılımı

	Hasta	Kontrol
Erkek	66	44
Kadın	16	14
Toplam	82	58

4.2.3. SNP Filtreleme

Analize alınan 140 örnek, 196.725 SNP belirteci ile analize başlanmıştır ancak Y kromozomu üzerinde bulunan belirteçler analizden çıkarılmış ve 185.802 belirteç ile analiz devam etmiştir. Genotiplendirme oranı %95'in altında kalan belirteç sayısı 10.596 olarak belirlenmiştir. MAF (Minör Allel Frekansı) 0.01'in altında kalan belirteç sayısı ise 60.232 olarak tespit edilmiştir. HWE'nin (Hardy Equilibrium) p değeri 1×10^{-5} 'ten düşük olan 507 belirteç belirlenmiş olup, bunlar sonucunda toplam olarak 68.688 SNP belirteci filtrelenerek analizin dışında bırakılmıştır.

4.2.4. Bağlantı Dengesizliği (Linkage Disequilibrium-LD)

LD (>0.5) olarak bulunan toplam 57.569 SNP belirteci filtrelenerek analizin dışında bırakılmıştır.

4.2.5. Tüm Genom İlişkilendirme Analizi

SNP filtreleme işleminin ardından 140 (82 hasta, 58 kontrol) örneğin 59.545

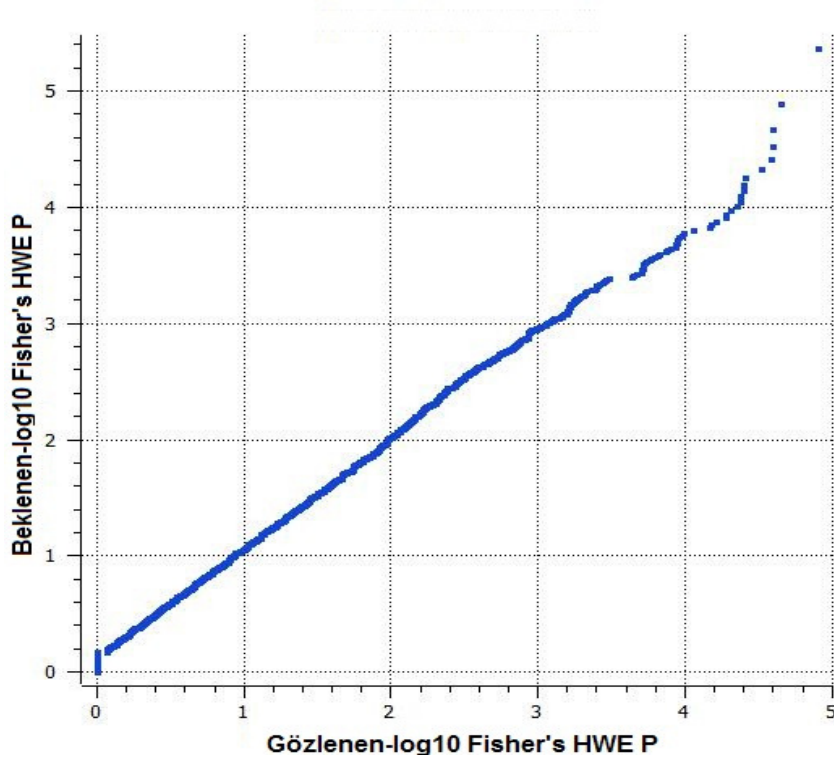
SNP belirteci ile analizlerine geçilmiştir. Analizler neticesinde; p değeri 1×10^{-4} 'ün altında olan SNP'ler anlamlılığı en yüksek SNP'ler 2. kromozomda yer alan rs2972851 ve 22. kromozomda yer alan rs9609516 olarak belirlenmiştir (Tablo 4-6).

Tablo 4-6: p değeri 1×10^{-4} 'ün altındaki SNP belirteçleri

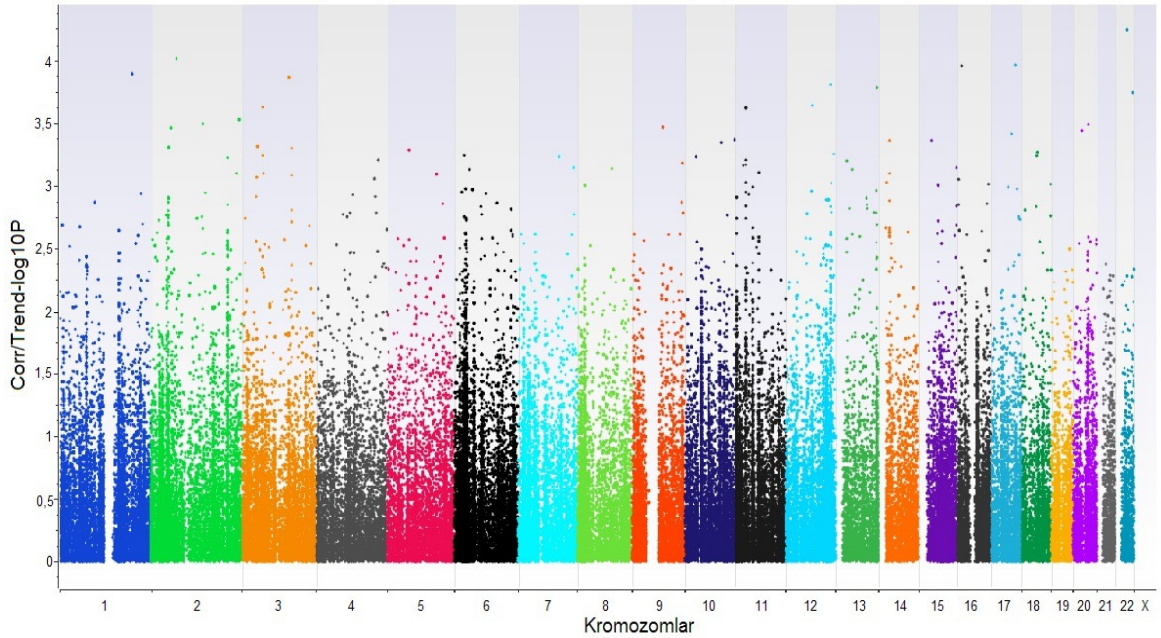
Marker	Kromozom	Gen	Pozisyon	Allel Değişimi	Minor Allel Frekansı
rs2972851	2p14	RPM-340F16.1 ile AC074391.2 arası	66402505	A/G	0.29
rs9609516	22p12,3	RFLP3	31085074	A/C	0.08

4.2.6. Hasta-Kontrol İlişisine Göre Sonuçların Değerlendirilmesi

Test sonrası Q-Q grafiği oluşturulmuş, beklenen ve gözlenen değerler karşılaştırılarak Şekil 4-5'de gösterilmiştir. Hasta grupları/Kontrol için Mannathan Plot ise Şekil 4-6'de gösterilmiştir. Hasta grupları-kontrol ilişkisine göre p değeri 1×10^{-4} 'ün altındaki SNP belirteçleri Tablo 4-7, 4-8 ve 4-9'de gösterilmiştir.



Şekil 4-5: Hasta/Kontrol grupları arasında beklenen ve gözlenen değerler için Q-Q grafiği



Şekil 4-6: Hasta/Kontrol grupları arasında Mannathan Plot gösterimi

Tablo 4-7: Grup 1 (Aritmi)/Grup 4 (Kontrol) ilişkisine göre p değeri **1×10^{-4} 'ün altındaki SNP belirteçleri**

Marker	Kromozom	Gen	Pozisyon	Allel Değişimi	Minor Allel Frekansı	Varyant
rs2369527	1q31,2	RP11-541F9,2	191872334	A/G	0.10	İntronik
rs2632594	3p22,1	ULK4	41455686	A/G	0,20	İntronik
rs10213562	4q25	CCDC109B	110494732	A/C	0,14	İntronik
rs37569	5q11,2	PDE4D	58839567	A/C	0,14	İntronik
rs12209155	6p12,3	PTCHD4	47891704	A/G	0,13	İntronik
rs10811461	9p21,3	IFNNP1	21063183	A/G	0,19	Upstream
rs3786189	18q23	NFATC1	77201837	A/G	0,16	İntronik

Tablo 4-8: Grup 2 (Hipertrofi)/Grup 4 (Kontrol) ilişkisine göre p değeri **1×10^{-4} 'ün altındaki SNP belirteçleri**

Marker	Kromozom	Gen	Pozisyon	Allel Değişimi	Minor Allel Frekansı	Varyant
rs792232	10q23,31	RNLS	90147344	A/G	0.17	İntronik
rs1172479	10q24,1	PIK3AP1	98481307	A/T	0.41	Upstream
rs9609516	22p12,3	RFPL3	31085074	A/C	0,08	İntronik

**Tablo 4-9: Grup 3 (Hipertrofi-Koroner Arter Hastalığı)/ Grup 4
(Kontrol ilişkisine göre p değeri 1×10^{-4} 'ün altındaki SNP belirteçleri**

Marker	Kromozom	Gen	Pozisyon	Allel Değişimi	Minor Allel Frekansı	
rs7593239	2q34	PTH2R	209605944	A/G	0.03	İntronik
rs3856953	4p16.2	EVC/CRMP1	5774747	A/C	0.03	İntronik
rs6822202	4q32,2	MARCH1	165132898	A/G	0.05	İntronik
rs17440042	4p14	N4BP2	40130593	A/G	0.03	İntronik
rs488174	5q13,2	TMEM171	72465102	A/G	0.06	İntronik
rs6864267	5q32	PDE6A	149247738	A/C	0.02	İntronik
rs1428507	5q34	CTC-535M15	164791450	A/G	0.15	İntronik
rs994690	6p22,1	VN1R11P	27047916	A/G	0.03	Upstream
rs6456769	6p22,1	HIST1H2BK/HIST1H4I/HIST1H2AG	27107865	A/G	0.03	3 UTR
rs10499295	6q25,3	NOX3/TRNA V3P	156223473	A/C	0.04	İntergenik
rs1107152	8q13,2	PREX2	68896865	A/G	0.35	İntronik
rs10088446	8q13,2	PREX2	69061153	A/G	0.35	İntronik
rs12115844	9q34,11	FNBP1	132720869	A/G	0.03	İntronik

rs9424135	10p15,1	ASB13	5700843	A/C	0.10	İntronik
rs2094248	13q13,3	DCLK1	36483466	A/G	0.08	İntronik
rs9919897	14q11,2	AE000661.37	22862876	A/G	0.15	İntronik
rs1034377	14q11,2	AE000661.37	22865841	A/C	0.16	İntronik
rs2014778	14q11,2	AE000661.37	22876816	A/C	0.16	İntronik
rs760017	14q11,2	AE00061.50	22882590	A/C	0.13	İntronik
rs226785	16q13,12	MKL2	14313728	A/G	0.09	İntronik
rs4782921	16q24,1	WFDC1	84360361	A/C	0.08	İntronik
rs1641788	16p13,13	NUBP1/TVP23A	10768611	A/G	0.26	3 UTR
rs1468753	17q22	AKAP1	55162325	A/C	0.03	Noncoding exon
rs8111989	19q13,32	CKM/MARK4	45809208	A/G	0.31	Downstream
rs9619601	22q12,3	MYH9	36700175	A/G	0.03	Sinonim

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ani kalp ölümlerinin toplumda en sık görülen ölüm nedenleri arasında bulunduğu populasyon temelli yapılmış olan birçok araştırmada ortaya konmuştur ve hala ortaya konmaya devam etmektedir. Ani kalp ölümlerinin frekansı toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Türkiyede yapılan araştırmalarda her yıl 70.000 kişinin ani kalp ölümünden hayatını kaybettiği bildirilmektedir ⁽²⁰⁾ Ani kalp ölümleri toplumlar arasında farklılık gösterebildiği gibi aynı populasyon içerisindeki coğrafi bölgeler arasında da farklılık gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalarda kırsal kesimdeki kadınlar ile şehirde yaşayan kadınlar arasında kardiyovasküler ölüm riski açısından herhangi bir fark olmadığı da tespit edilmiştir ⁽¹⁵²⁾. Tekharf 2011 Taraması: Ölümler ve uzun vadeli takipte performans çalışmasında koroner kalp hastalarının coğrafik bölgelere göre dağılımı araştırılmış ve Türkiye’de 21 yıllık süren ve 1000 kişi üzerinde yapılan takip araştırmasında; koroner kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin en sıklığı açısından Karadeniz ve Marmara Bölgesi yüksekken Güneydoğu Anadolu Bölgesinde bu oranlar nispeten düşük olarak belirlenmiştir (153). Ani kalp ölümü ile ilgili İstanbul Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Morg İhtisas Dairesine gelmiş olan 174 otopsi vakası üzerinde yapmış olduğumuz çalışmada; hastalık-coğrafik dağılım ilişkisi incelendiğinde; kalplerinde hipertrofik oluşum tespit edilmiş olan kalp ölümlerinin en çok Karadeniz Bölgesi (%32,7), ardından sırasıyla Marmara Bölgesi (%30,8), Doğu Anadolu Bölgesi (%17,3), İç Anadolu Bölgesi (%11,5), Güneydoğu Anadolu Bölgesi ve Ege Bölgesi (%3,8), Akdeniz Bölgesinde (%0) meydana gelmiş olduğu tespit edilmiştir. Aritmiye bağlı ölümlerin ise en çok İç Anadolu Bölgesinden (%24,4), sırasıyla Marmara Bölgesi (%22,2), Doğu Anadolu ve Karadeniz Bölgesi (%20), Akdeniz Bölgesi (%6,7), Güneydoğu Anadolu Bölgesi (%4,4) ve Ege Bölgesinde (%2,2) meydana gelmiş olduğu tespit edilmiştir. Hipertrofiye koroner arter hastalığının eşlik ettiği kalp ölümlerinin ise en çok Marmara Bölgesinde (%44) ardından Karadeniz Bölgesi (%24), İç Anadolu Bölgesi (%22), Doğu Anadolu Bölgesi (%8) ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde (%2) ortaya çıktığı görülmektedir. ASVK hastalığı tanısı konmuş vaka Marmara Bölgesinden gelmiştir, ancak bu grup sadece 1 kişiden oluşmaktadır bundan dolayı ASVK ile ilişkili yapılmış olan istatistiksel çalışma anlamlılık ifade etmemektedir. Kalp damar hastalığına sahip hastalar en çok Marmara Bölgesinden (%63,6), ardından Doğu

Anadolu Bölgesinden (%27,3) ve İç Anadolu Bölgesinden (%9,1) gelmiş oldukları tespit edilmiştir. Sonuçlarımızdan elde etmiş olduğumuz veriler neticesinde, vakaların en çok Marmara Bölgesi ile Karadeniz Bölgesinden çıkmıştır. Otopsilerin İstanbul'da yapılmış olması ani kalp ölümlerin bu bölgelerde frekanslarının yüksek olma nedenlerinin İstanbul'a yakın iki bölge olduğu fikrini aklımıza getirmektedir. Ancak bazı hastalıklardan İç Anadolu Bölgesi, Doğu Anadolu Bölgelerinin yüzdeler bakımından söz konusu bölgelere yakın sonuçlar vermesi ve İstanbul şehrinin kozmopolit bir şehir olması da göz önünde bulundurulduğunda elde etmiş olduğumuz sonuçların güvenilir olduğu kanaatine varılmıştır. Bununla birlikte Onat ve ark.larının 2011 yılında yapmış oldukları çalışmada da koroner kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin Karadeniz ve Marmara Bölgesinde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir, dolayısıyla sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

Çalışmamızın hastalık ve yaş ilişkisi değerlendirmesi sonucunda kalplerinde hipertrofik oluşum tespit edilmiş olan ölümlerin en çok 25-29 yaş arasında meydana geldiği (%25,5), ardından 30-34 yaş arası (%23,6) ve 35-39 yaş arasında (%20), en az ise 10-14 yaş ve 40-44 yaş arasında (%5,5) toplanmış olduğu ve 5-9 yaş arasında ise hiç görülmediği belirlenmiştir. Aritmi grubu vakaların ise en çok 15-19 yaş arası (%24,4), sonra 20-24 yaş arası (%17,8), 30-34 yaş arası (%15,6), 5-9 yaş arası ve 35-39 yaş arası (%11,1) en az ise 10-14 yaş arasında (%4,4) toplanmış olduğu tespit edilmiştir. Hipertrofiye koroner arter hastalığının eşlik ettiği grupta ise 35-39 yaş arası kişilerde (%47,1) ve 40-44 yaş arası kişilerde (%23,5) olarak tespit edilmiş olup, 5-9 yaş ile 10-14 yaş arası kişilerde %0 olarak tespit edilmiştir. Kalp damar hastalığına sahip hastalarında yine en çok 35-39 yaş (%45,5) arasında toplanmış olduğu görülmüştür. Buradan elde etmiş olduğumuz sonuçlar neticesinde kalpte hipertrofi sonucu ortaya çıkan ölümlerin en sık 25-29 yaş arasında ortaya çıktığı belirlenmiştir. Priori ve ark.larının yapmış oldukları araştırmada (30), hipertrofik kardiyomyopatinin 10-29 yaş arasında görülme olasılığının %55 olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda 10-29 yaş arası hipertrofi tespit oranının %30,5 olduğu söylenebilmektedir. Aritminin en çok 15-19 yaş arasındaki kişileri etkilemiş olduğu belirlenmiştir. Locati ve ark.larının (104) yapmış oldukları çalışmada, uzun QT sendromunda erkeklerde ilk kardiyak ataklarının çocukluk döneminde daha fazla görüldüğü, ergenlikte düşme eğiliminde olduğunu belirlemişlerdir. Kadınlarda ise ergenlik döneminden sonra herhangi bir değişim tespit edilmemiştir. Hipertrofiye-koroner arter hastalığı bulunan kişiler ile kalp

damar hastalığından meydana gelen ölümlerin ise en çok 35-39 yaş arası ortaya çıkmış olduğu tespit edilmiştir.

Hastalık ve cinsiyet ilişkisinden elde edilen verilere bakıldığında; kalplerinde hipertrofik oluşum tespit edilmiş olan hastalardan %67,3'ü erkek, %32,7'sinin kadın olduğu, aritmi grubu hastaların %73,3'ü erkek, %26,7'sininin kadın olduğu, hipertrofiye koroner arter hastalığının eşlik ettiği grupta ise erkeklerin oranı %92,2, kadınların oranı ise %7,8 olduğu, kalp damar hastalığına sahip hastalarda erkeklerin oranı %81,8, kadınların oranı ise %18,2 olarak tespit edilmiştir. Onat ve ark.larının yapmış oldukları çalışmada 45-75 yaş arası koroner kalp hastalığına bağlı ölümlerin oranı erkeklerde %7,5, kadınlarda ise %3,9 olarak belirlenmiştir (152). Bunun yanında Maron ve ark.larının yapmış oldukları çalışmada (34) hipertrofik kardiyomiyopatinin her iki cinsiyette de görüldüğünü tespit etmişlerdir. Perrin ve ark.larının yapmış oldukları çalışmada Uzun QT2'li erkek ve kadınların 13 yaşından sonra ani kardiyak ölüm oranlarının hemen hemen eşit olduğunu tespit etmişler ve hatta kadınlarda menapoz sonrasında bu riskin arttığını, hamilelikte ise riskin azaldığını ileri sürmüşlerdir (88).

Çalışmamızda otopsi vakalarının ölüm anlarının örneğin evde, efor halinde, stresliyken, uykudayken ve çalışırken meydana gelmiş olması literatür açısından önem göstermektedir. Perrin ve ark.larının yapmış olduğu çalışmada Uzun QT1 Sendromlu hastalarda kardiyak atakların egzersiz esnasında ve özellikle yüzme sırasında meydana geldiğini ve Uzun QT2 Sendromlu hastalarda ani kardiyak ölümlerin daha çok dinlenme anında veya uyku esnasında ortaya çıktığını tespit etmişlerdir (88). Yapmış olduğumuz çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlara göre ise; kalplerinde hipertrofik oluşum tespit edilmiş olan hastaların ölümlerinin en çok evde (%59,6) meydana gelmiş olduğu, ardından efor halinde (%25) meydana gelmiş olduğu, uyku esnasında (%1,9) ölümün gerçekleşmiş olduğu sonuçları tespit edilmiştir. Aritmi grubu hastaların da ölümlerinin en çok evde gerçekleşmiş olduğu (%48,8), ardından efor esnasındaki (%34,9) gerçekleşmiş olduğu ve uyku esnasında ölüm oranının ise (%2,3) olduğu tespit edilmiştir. Hipertrofiye koroner arter hastalığının eşlik ettiği grupta yine evde ölüm oranının en yüksek olduğu (%58,3), uykuda ise bu oranın (%2,1) olduğu ortaya çıkmıştır. Kalp damar hastalığına bağlı ölümlerde ölüm yerlerinin %36,4 oranında en çok belirsiz olduğu, uykuda ölüm tespit edilmemiş olduğu görülmektedir.

Ani kalp ölümleri kişilerde spontan olarak yani herhangi bir genetik altyapısı olmadan meydana gelebileceği gibi ailesel kalıtım yoluyla da ortaya çıkabilmektedir. Washington'ın Seattle bölgesinde ve King şehrinin diğer bölgelerinde yapılmış olan ve Paris Prospektif Çalışma Grubu tarafından yapılan çalışmalarda aile hikayesinin miyokard enfarktüsü dışında meydana gelen ani kalp ölümü riskini 2 kat artırdığı ve eğer iki ebevynde ani kalp ölüm hikayesi mevcut ise bu riskin 9 kat daha arttığına ilişkin sonuçları ortaya koymuştur (154).

Ani kalp ölüne neden olan hastalıklar toplumlar arasında da farklılık göstermektedir. Örneğin İtalyanın bir bölümünde ani kalp ölümüne en çok neden olan hastalık olarak aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati olarak gösterilirken, başka bir çalışmada gençler arasında ani kalp ölümünde hipertrofik kardiyomiyopatinin insidansının daha yüksek olduğu ifade edilmektedir (6, 55)

Ani kalp ölümünün genetik olarak ortaya konmasına ilişkin epidemiyolojik olarak yapılan çalışmalarda kalpte yapısal anomalinin bulunduğu Hipertrofik Kardiyomiyopati (HKM), Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati (ASVK) gibi hastalıkların ve ayrıca kalpte yapısal anomalinin bulunmadığı ancak ventriküler aritmilere neden olan Uzun QT Sendromu (UQTS), Kısa QT Sendromu(KQTS), Brugada Sendromu (BRS) ve Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi (KPVT) ile ilişkilendirilmiş birçok mutasyon tespit edilmiştir.

Toplumlar arasında yapılmış olan birçok çalışmada hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olan genler arasında görülen MYH7 geninde 70'in üzerinde mutasyon tespit edilmiştir (53). Yapılan araştırmalarda Arg403Gln ve Ar453Cys mutasyonlarının şiddetli hipertrofiye ve ani ölüme neden olduğu bildirilmiştir (45, 53, 54, 60). Bunun yanında Val606Met mutasyonlarının ise orta şiddette hipertrofiye neden olduğu tespit edilmiştir (53). Havyan modelleri üzerinde yapılan araştırmada beta miyozin ağır zincir geni Arg403Gln ve troponin I geni Gly203Ser mutasyonunu birlikte taşıyan farelerin 21 gün içerisinde hayatlarını kaybettikleri ve bu durumunun mortalite oranının %100 olduğu ileri sürülmektedir (155). Alman ve Danimarkalı bir popülasyon üzerinde, Avustralya ve İspanya popülasyonunda, Hindistan toplumunda, Amerika'da Mayo Klinikte, Çin popülasyonunda ve Avrupa orijinli Fransız popülasyonu üzerine yapılmış olan araştırmalarda bu mutasyonlara rastlandığı bildirilmektedir (41, 42, 156-159). 21 Türk ailesi üzerinde Arg403Gln mutasyon araştırmasında 3 ailede mutasyon

tespit edildiği bildirilmiştir (160). MYBPC3 geninde yapılmış olan çalışmalarda Amerikan toplumunda, İtalyan toplumunda, Alman ve İsveç toplumunda, Finlandiya toplumu ve Avrupa orijinli Fransız toplumunda yapılan polimorfizm araştırmalarında S236G(rs3729989), R326Q (rs34580776), V896M (rs35078470), V158M (rs3729986) aminoasit değişimleri tespit edildiği bildirilmiştir. Bu varyasyonların bir kısmı tek bir kişide görülürken, bir kısmı ise bir kişide birden fazla görülebilmektedir (28, 38, 39, 43, 159, 161, 162). MYH6 patojenitesi düşük olan bu gendeki bugüne kadar yapılmış olan çalışmalardan Amerikan toplumu üzerinde yapılan çalışmada G56R mutasyonu tespit edilmiştir (28). MYL2 ve MYL3 genleri üzerinde Fransız toplumunda yapılan araştırmalarda F18L (rs104894370) ve R58Q (rs104894369) mutasyonları tespit edilmiştir (163). Amerikan toplumunda yapılan araştırmada A13T (rs104894363), N47K ve E134A mutasyonları tespit edilmiştir (28). MYL3 geninde Arad ve arkadaşları tarafından Amerikada yapılan çalışmada M149V (rs104893748) mutasyonu tespit edilmiştir (164). Amerikan popülasyonu üzerinde yapılan çalışmada MYL3 geni ile ilişkilendirilmiş mutasyon tespit edilememiştir (28). İnfantlar üzerinde yapılan çalışmada MYL3 geni ile ilişkilendirilmiş mutasyona rastlanamamıştır (165). TNNT2 mutasyonlarının kalpte hipertrofi oluşturmadığı veya orta şiddette hipertrofinin gelişimine neden olduğu tespit edilmiştir (53). Amerikada, İtalyada, Japonyada, İspanyada, Yunanistanda yapılan araştırmalarda TNNT2 ile ilişkilendirilmiş Arg92Gln, Phe1102Ile ve Arg278Cys mutasyonlarına rastlanmıştır (166-174). TNNI3 geni üzerinde Amerikada, İngilterede yapılan çalışmalarda P82S (rs77615401) ve R145G (rs104894724) mutasyonlarına rastlanmıştır (28, 175). TTNNC1 oldukça nadir olarak hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olan bu gen üzerinde Amerikada beyaz ırka ait bireylerde yapılan çalışmada A8V, C84Y, E134D, D145E mutasyonları tespit edilmiştir (176). TPM1 geninin hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olma oranı oldukça düşük olan bu gen üzerinde Thierfelder ve arkadaşları tarafından Amerikada yapılan çalışmada, Garcia-Castro ve arkadaşlarının Avusturya-İspanyol hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada ve yapılan deneysel çalışmalarda; Asp175Asn (rs104894503) ve Glu180Glu (rs104894502) mutasyonlarına rastlanmıştır (158, 167, 177). ACTC1 genindeki mutasyonlar nadir olarak görülmektedir, Wong ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada P164A ve A331P mutasyonlarını tespit etmişlerdir (178). Z diskini kodlayan genlerin mutasyonları arasında bulunan kas LIM proteinlerinden CSR3D3 geninde Geier ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada

C58G (rs104894204) mutasyonunu tespit etmişlerdir (179). Andreasen ve arkadaşlarının Amerikada Telethonin (TCAP) geninde yaptıkları araştırmada R106C ve R153H mutasyonları tespit edilmiştir (28). Vinculin (VCL) geninde Vasile ve arkadaşları ile Andreasen ve arkadaşlarının Amerikada yapmış oldukları çalışmalarda L277M mutasyonuna rastlanmıştır (28, 180). Alfa aktinin 2 (ACTN2) gen mutasyonlarından Christine ve arkadaşlarının Avustralyada yapmış oldukları çalışmada ve Andreasen ve ark.larının yapmış oldukları çalışmada T495M mutasyonunu tespit etmişlerdir (28, 181). Myozenin-2 (MYOZ2) geni ile ilgili Posch ve arkadaşları tarafından Almanyada 438 Avrupalı hasta üzerinde yapılan çalışmada ekzon 2 (rs17851524) ve 5 (rs7687613)'de varyasyonlar tespit etmişlerdir (182). Ayrıca Osio ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada da S48P yanlış anlamlı mutasyonunu tespit etmişlerdir (183). Kardiyak ankyrin tekrar protein 1 (ANKRD1) geni üzerinde Arimura ve ark.larının Japonyada yapmış oldukları çalışmada ve Andreasen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada T123M mutasyonuna rastlanmıştır (28, 184). Nexilin son zamanlarda hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkilendirilmiştir. Wang ve ark.ları tarafından yapılan 121 hipertrofik kardiyomiyopati hastasında NEXN geninde iki adet missens mutasyon tanımlamıştır (185). Kalsiyum tutan proteinleri kodlayan genlerin mutasyonları ile ilişkili olarak yapılan çalışmalarda Chiu ve ark.larının 252 hipertrofik kardiyomiyopati hastası olan Avustralya popülasyonu üzerinde kalsiyum tutan proteinlerden olan SRI, FKBP1B, CASQ2, PLN, SLN, CALR3 ve CALM genlerindeki mutasyon araştırma çalışmasında CALR3 geninde Lys82Arg, Arg73Gln mutasyonları, PLN geninde ise Leu39Ter mutasyonlarını tespit etmiş olup, aynı zamanda CASQ2 geninde Asp63Glu varyasyonunu tespit etmiştir (186). Tüm yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular ile bizim yaptığımız çalışmada kalplerinde hipertrofi bulgusu taşıyan kişilerde tespit ettiğimiz gen bölgelerinin birbirlerinden farklı olduğu tespit edilmiştir.

Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati ile ilgili olarak yapılmış olan çalışmalarda DSP dezmozoplakin geni üzerinde Andreasen ve ark. ve Yang ve ark. tarafından yapılan çalışmada V30M mutasyonuna rastlamışlardır (28, 187). PKP2 geni üzerinde Gerull ve ark. tarafından Almanyada yapılan çalışmada hastalarda en sık R79X (rs121434420) mutasyonu tespit etmişlerdir, Andreasen ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise popülasyonda en çok D26N mutasyonuna rastlamışlardır (28). DSG2 geninde Syrris ve ark. tarafından beyaz ırk üzerinde, Posch ve ark. yaptığı

çalışmada ve Andreassen ve ark. tarafından yapılan çalışmada V56M mutasyonunun rastlanmıştır (28, 182, 188). DSC2 geni ile ilgili Andreassen ve ark. tarafından yapılan çalışmada DSC2 geni ile ilişkilendirilmiş 11 kişide L732V mutasyonu tespi edilmiştir (28). JUP geninde Andreassen ve ark. yapmış olduğu çalışmada V407I ve A143T mutasyonları tespit edilmiştir. RyR2 geni üzerinde Andreassen ve ark. yapmış oldukları çalışmada bu genle ilişkilendirilmiş mutasyona rastlamamışlardır (28) ancak Milting ve ark. Almanyada ASVK hastaları üzerinde yapmış oldukları araştırmada G1885E ve G1886S varyasyonlarına rastlamışlardır (189). TGF β -3 geninde Andreassen ve ark. yapmış oldukları çalışmada bu genle ilişkilendirilmiş mutasyona rastlamamışlardır (28) ancak Beffagna ve ark. tarafından İtalyada yapılan araştırmada TGF β -3'ün promoter bölgesinde mutasyon tespit etmişlerdir (190). TMEM43 geninde Haywood ve ark.ları tarafından yapılan çalışmada Kanada ve İngilterede R312W varyasyonunun bulunduğunu, Rajkumar ve ark. tarafından yapılan çalışmada S358L mutasyonu tespit etmişlerdir (191, 192). Andreassen ve ark. yaptıkları çalışmada ise R240C varyasyonu tespit edilmiştir (28). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati tanısı konmuş sadece 1 hasta tespit edilmiştir. Ancak bu kişi üzerinde yapılan DNA izolasyon çalışmaları sonucunda mikrodizin analizi için yeterli DNA miktarına ulaşamadığı için örnek çalışmanın ilerleyen kısımlarına dahil edilememiştir. Bunun yanında yapmış olduğumuz GWAS analizinin aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatiye neden olan tüm genleri içerdiğinden çalışmış olduğumuz tüm hasta gruplarında aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatiye neden olan genler ile ilişkilendirilmiş herhangi bir polimorfizme rastlanmamıştır.

Ventriküler aritmilerin olduğu kalpte anomali bulunmayan kişiler üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda tespit edilen uzun QT sendromu ile ilişkilendirilmiş genlerden KCNQ1 geni ile ilişkilendirilmiş birçok varyasyon bulunmaktadır. Çin ve Asyalılar üzerinde yapılan çalışmada ve yine Çin ve Malezya populasyonunun içeren başka bir çalışmada P448R mutasyonu tespit edilmiştir (99, 193, 194).Beyaz ırk üzerinde (Alman ve Belçika) Paulussen ve ark.ları tarafından, Japon populasyonu üzerinde yapılan araştırmalarda S546S (rs1057128) mutasyonunu tespit etmişlerdir, aynı mutasyon Çin, Malezya ve Hint populasyonlarında da tespit edilmiştir (99, 195-197), G643S varyasyonu ise Japon toplumunda, Çin ve Malezya toplumunda görülmektedir (99, 198). KCNH2 geni üzerinde yapılan çalışmalarda; Beyaz ırk, Alman ve Belçika populasyonu, Danimarka, Çin, Malezya ve Hint populasyonu üzerinde yapılış olan çalışmalarda I489I, F513F, L564L, Y652Y mutasyonu tespit edilmiştir (99, 195, 196, 199). K897T mutasyonu ise beyaz ırk, Alman-Belçika, Finlandiya ve Çin, Malezya ve Hint populasyonu üzerinde yapılış olan çalışmalarda tespit edilmiştir (195, 196, 200, 201). SCN5A geni hem Uzun QT 3 Sendromuna hem de Brugada Sendromuna yol açmaktadır. Bununla ilişkili olarak H558R gibi ortak varyasyonları da bulunmaktadır. Populasyonlar üzerinde yapılan birçok çalışmada Japon populasyonu, beyaz ırk populasyon ve Amerikada yapılan çeşitli çalışmalarda en sık olarak H558R (rs1805124) varyasyonuna rastlanmıştır (197; 201-203). Yine Çin, Amerika ve Japon populasyonunda yapılan çalışmalarda D1819D varyasyonuna rastlanmıştır (197; 204; 205). ANK2 geninde Mank-Seymour ve ark.ları tarafından yapılan çalışmada G475R (rs36210415), V708M (rs36210416) varyasyonları tespit edilirken, Raudenske ve ark.ları tarafından yapılan 25 UQTS hastasında herhangi bir mutasyona rastlanmamıştır (203, 206). KCNE1 geninin UQTS üzerindeki etkisinin araştırması konusunda varyasyon çalışmaları yapılış ve birden fazla varyasyon tespit edilmiştir bunlardan bazıları beyaz ırk, Çin populasyonu ve Alman-Belçika populasyonlarında D85N varyasyonuna, Çin, Malezya ve Hint populasyonu, beyaz ırk ve Alman-Belçika populasyonunda S38G varyasyonuna rastlanmıştır (99, 195, 196, 202). Uzun QT 6 Sendromu ile ilişkilendirilmiş olan KCNE2 geni ile ilgili genetik ve fizyolojik çalışmalar yapılıştır (207). Yapılan çalışmalarda beyaz ırk üzerinde T8A (rs2234916) varyasyonuna rastlanmıştır (196, 202, 203). Bu varyasyona Çin, Malezya ve Hint populasyonu gibi etnik populasyonlarda rastlanmamıştır (99).

KCNJ2 geni üzerinde yapılan çalışmalarda Anderan Tawil Sendromu ile ilişkilendirilmiş çok sayıda mutasyon bulunmaktadır. Ancak UQTS ile ilişkilendirilmiş bazı toplumsal çalışmalarda KCNJ2 geninde varyasyonlara rastlanmamıştır (100, 202). CACNA1C gen mutasyonları Timothy sendromlu hastalarda da tanımlanmıştır. Timothy Sendromlu hastalarda, QT uzamasının yanında, fiziksel malformasyonlar, otizm, immün yetmezlik, nörolojik ve gelişimsel defektler gibi etkileri olan bir hastalıktır (96, 100). Bugüne kadar CACNA1C geni ve UQTS, KQTS ve BrS ile ilişkilendirilmiş mutasyonlar bulunmaktadır (208, 209). CAV3 genindeki mutasyonlarda uzun QT Sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Vatta ve ark.larının geniş bir populasyon üzerinde yapmış oldukları çalışmada F97C, S141R varyasyonlarını tespit etmişlerdir (210). SCN4B geni ile ilişkili olarak Mederios Domingo tarafından Meksikalı hasta üzerinde yapılan çalışmada L179F varyasyonu tespit edilmiştir (211). Yotiao proteinlerini kodlayan AKAP9 geninde meydana gelen mutasyonlar uzun QT 11 Sendromuna neden olmaktadır. Yotiao proteini kalpte ryanodin reseptörlerin, L tipi Ca kanalının ve yavaş repolarizasyon akımı IKs'den sorumlu olan potasyum kanalı gibi birçok proteinin fosforilasyonundan sorumludur. Bu gendeki mutasyonlar ile IKs kanalından değişimler ortaya çıkarak ventriküler aksiyon potansiyelinin repolarizasyon gecikmesine neden olmaktadır (92, 100). Li ve ark.ları tarafından bu konuda bir çalışma yapılmıştır (212). SNTA1 geni ile ilgili yapılan fonksiyonel çalışmalar, bu gende meydana gelen mutasyonlar sonucunda sodyum akımında artış olduğunu ortaya koymaktadır (92). SNTA1 geni ile ilgili Wu ve ark.ları tarafından 39 UQTS hastasının üçünde A257G varyasyonunu tespit etmişlerdir (213). Hu ve ark.ları tarafından Çin populasyonunda yapılan çalışmada ise A261V varyasyonunu tespit etmişlerdir (214).

Kısa QT Sendromu ile ilişkilendirilmiş KCNH2 varyasyonlarından ilk tanımlananı N588K varyasyonudur (215). Daha sonra Sun ve ark.ları tarafından Çin toplumunda yapılan çalışmada T618I varyasyonu tespit edilmiştir (120). Kısa QT Sendromunun KCNQ1 geni ilişkilendirilmesi ilk olarak Bellocq ve ark.ları tarafından V307L varyasyonu ile yapılmıştır (216). Daha sonra Hang ve ark.ları tarafından V141M varyasyonu da tespit edilmiştir (217). KQTS ile ilişkilendirilmiş olan KCNJ2 geni ile ilgili çalışmalarda ilk olarak Priori ve ark.ları tarafından D172N varyasyonu tanımlanmıştır, daha sonra yapılan fizyolojik çalışmalarla bu varyasyonun aritmi riskini artırdığı ortaya konmuştur (218, 219). Hattori ve ark.ları tarafından 8 yaşındaki bir hasta üzerinde yapılan çalışmada fonksiyon kazandıran M301K varyasyonunu tespit etmişlerdir (220). Amerikada yapılan bir başka çalışmada 11 yaşındaki bir çocukta fonksiyon kazandıran E299V varyasyonuna rastlanmıştır (221). Kısa QT Sendromu ve Ca kanalını kodlayan genlerdeki fonksiyon kaybettiren varyasyonlar çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur. Antzelevitch ve ark.ları tarafından kısa QT aralığına sahip Brugada Sendromu fenotipine sahip bir kişide CACNA1C geninde A39V, G490R varyasyonlarını ortaya koymuşlardır (222). Aynı çalışmada CACNB2 geninde S481L varyasyonu tespit edilmiştir (222). CACNA2D1 genindeki ilk patojenik varyasyon Templin ve ark.ları tarafından Ser755Thr olarak ortaya konmuştur (113).

Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi ile ilişkilendirilmiş RyR2 geninde meydana gelen varyasyonlar çok büyük oranda etkili olmaktadır. Medeiros Domingo tarafından 155 KPVT tanısı konmuş hasta üzerinde yapılan çalışmada en yaygın olarak W2958R (rs34967813) polimorfizmi tespit edilmiştir. Bu varyasyonun beyaz ırktaki görülme sıklığı %34 iken siyah ırkta %10 olarak tespit edilmiştir. Bu varyasyonu izleyen ikinci polimorfizm ise G1886S (rs3766871)'dir, görülme sıklığı siyah ırkta %20, beyaz ırkta %9 olarak belirlenmiştir (223). Bunun yanında Jabbari ve ark.ları tarafından yapılan çalışmada da aynı varyasyonlara rastlanmıştır (224). CASQ2 geni üzerinde Jabbari ve ark.ları tarafından yapılan çalışmada F189L (rs146664754) varyasyonu tespit edilmiştir aynı varyasyon Çinli hastalarda da tespit edilmiştir (224, 225). Jabbari ve ark.larının yapmış oldukları çalışmada tespit etmiş oldukları diğer varyasyon ise P308L'dir (rs139228801) ve Hollanda da bir vakada da aynı varyant tespit edilmiştir (224, 226).

38 Brugada Sendromu tanısı konmuş kişi üzerinde Koopmann ve ark.ları tarafından GPD1L, Caveolin-3, Irx-3, Irx-4, Irx-5, Irx-6, Plakoglobin, Plakophilin-2, SCN1B, SCN2B, SCN3B, and SCN4B genlerinde varyasyon araştırması yapılmış ve mutasyona rastlanmamıştır (227). Makiyama ve ark.ları tarafından 80 Japon hastada yapılan çalışmada ise mutasyona rastlanmıştır (228). Amerikada 200 Brugada Sendrom tanısı konmuş hasta üzerinde yapılan çalışmada da GPD1L geninde herhangi bir mutasyona rastlanmamıştır (229).

Brugada Sendromu fenotipi olan ancak kısa QT aralığı olan hastalarda yapılan çalışmada CACNA1C geninde A39V ve G490R varyasyonları tespit edilmiştir. Ancak Amerikada yapılan Brugada Sendromu tanısı konmuş 200 kişi üzerinde yapılan çalışmada ise CACNA1C geninde mutasyon tespit edilememiştir (222, 229). CACNA2b geninde ise S481L varyasyonu tespit edilmiştir (222). CACNA2D1 geni ile ilişkilendirilmiş olan varyasyon ise Danimarka populasyonunda S709N varyantıdır.

Danimarka populasyonunda yapılan çalışmada SCN1B geninde fonksiyon kaybettiren R214Q varyantı, SCN3B geninde fonksiyon kaybettiren L10P varyantı, KCNJ8 geninde fonksiyon kazandıran G600R varyantı tespit edilmiştir ancak KCNE3 geninde herhangi bir varyasyona rastlanmamıştır (230). KCNE3 geni ile ilgili Japon populasyonunda yapılan çalışmada fonksiyon kazandıran T4A varyasyonu tespit edilmiştir (231). Morton ve ark.ları tarafından MOG1 geni üzerinde yapılan çalışmada E83D varyasyonuna rastlanmıştır (232). Kalpte elektrofizyolojik bozukluklar sonucu meydana gelen ve kalplerinde herhangi bir anomali bulunmayan UQTS, KQTS, KPVT, BrS hastalarından olabileceği düşünülen aritmi grubu vakalarından elde etmiş olduğumuz gen bölgelerinin, bugüne kadar yapılmış olan ve yukarıda belirtilen gen bölgelerinden farklı olduğu belirlenmiştir.

Ani kalp ölümleri ile ilişkili olarak günümüze kadarki süreçte birçok ailesel çalışma yapılmıştır. Bunun yanında populasyon temelli çalışmalarda yapılmıştır. 2007 yılından beri genome wide association (GWAS) çalışmaları ile kardiyovasküler, kanser gibi hastalıkların genetik alt yapısının araştırılması çalışmaları yapılmaktadır. GWAS çalışmalarının avantajı çok sayıda SNP'in bulunduğu mikroçiplerde çok sayıda örneğin hızlı bir şekilde çalışılmasına olanak sağlamasıdır. Bugüne kadar kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olarak yapılmış birkaç GWAS çalışması bulunmaktadır (22).

GWAS çalışmalarından ilki miyokard enfarktüsü üzerinde Hollanda Aritmi Genetiği (AGNES) biriminde yapılmıştır (233). Daha sonra Arking ve ark.larının ani kalp ölümü ile ilişkili olarak 2q24,2 lokusunda yapmış oldukları çalışmada BAZ2B geninde rs4665058 polimorfizmini tespit etmişlerdir (154, 234). Bunun yanında Nolte ve ark.ları tarafından kardiyak repolarizasyon ile ilişkilendirilmiş Phospholamban geninde (235), Arking ve ark. tarafından yapılan miyokardiyal repolarizasyon ile kalsiyum ilişkisinin araştırıldığı (236), Sinner ve ark. tarafından elektrokardiyografik erken repolarizasyon özelliğinin araştırıldığı (237) meta analiz çalışmaları yapılmıştır.

Türk toplumu üzerinde GWAS analizi ile yapmış olduğumuz çalışmada aritmi grubu (grup 1) olarak tanımlanan ve kalplerinde herhangi bir yapısal hastalık bulunmayan kişiler üzerinde yaptığımız analizler neticesinde 1q31,2 lokusunda rs2369527, 3p22,1 lokusu ve ULK4 geninde rs2632594, 4q25 lokusu ve CCDC109B geninde rs10213562, 5q11,2 lokusu ve PDE4D geninde rs37569, 6p12,3 lokusu ve PTCHD4 geninde rs12209155, 9p21,3 lokusu ve IFNNP1 geninde rs10811461, 18q23 lokusu ve NFATC1 geninde rs3786189 polimorfizmleri tespit edilmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmamızda hipertrofi (grup 2) olarak tanımlamış olduğumuz ve kalplerinde hipertrofi tespit edilen kişiler arasında 10q23,31 lokusu RNLS geninde rs792232, 10q24,1 lokusu ve PIK3AP1 geninde rs1172479, 22p12,3 lokusu RFPL3 geninde rs9609516 polimorfizmleri tespit edilmiştir.

Hipertrofi ve koroner arter hastalığı bulunan diğer bir hasta grubu olarak tanımlanan grup (grup 3) üzerinde yapılan çalışmada ise 2q34 lokusu ve PTH2R geninde rs7593239, 4p16.2 lokusu ve EVC/CRMP1 geninde rs3856953, 4q32,2 lokusu ve MARCH1 geninde rs6822202, 4p14 lokusu ve N4BP2 geninde rs17440042, 5q13,2 lokusu ve TMEM171 geninde rs488174, 5q32 lokusu ve PDE6A geninde rs6864267, 5q34 lokusu ve CTC-535M15 geninde rs1428507, 6p22,1 lokusu ve VN1R11P geninde rs994690, 6p22,1 lokusu ve HIST1H2BK/HIST1H4I/HIST1H2AG geninde rs6456769, 6q25,3 lokusu ve NOX3/TRNAV3P geninde rs10499295, 8q13,2 lokusu ve PREX2 geninde rs1107152 rs10088446, 9q34,11 lokusu ve FNBP1 geninde rs12115844, 10p15,1 lokusu ve ASB13 geninde rs9424135, 13q13,3 lokusu ve DCLK1 geninde rs2094248, 14q11,2 lokusu ve AE000661.37 geninde rs9919897 - rs1034377 - rs2014778, 14q11,2 lokusu ve AE00061.50 geninde rs760017 , 16q13,12 lokusu ve MKL2 geninde rs226785, 16q24,1 lokusu ve WFDC1 geninde rs4782921, 16p13,13

lokusu ve NUBP1/TVP23A geninde rs1641788, 17q22 lokusu ve AKAP1 geninde rs1468753, 19q13,32 lokusu ve CKM/MARK4 geninde rs8111989, 22q12,3 lokusu ve MYH9 geninde rs9619601 polimorfizmleri tespit edilmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışma neticesinde tüm hasta ve kontrol grubunun kıyaslanması sonrasında 2p14 lokusunda bulunan rs2972851 polimorfizmi ve 22p12,3 lokusunda bulunan rs9609516 polimorfizmi öne çıkan iki polimorfizm olmuştur.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bilgiler ani kalp ölümleri ile ilgili olarak bugüne kadar çeşitli populasyonlar üzerinde yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular ile Türk populasyonundaki kişilerden elde edilen sonuçlar birbirlerinden son derece farklı olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdan elde etmiş olduğumuz verilerde Türk toplumunda ani ölümle ilişkilendirilebilecek aday genlerin bugüne kadar yapılan çalışmalarda belirlenen genlerden daha farklı genler olabileceği bilgisini bize sunmaktadır.

Çalışmamızın sonucunda Türk toplumunda ani ölümle ilişkilendirilen bu aday genler üzerinde daha detaylı biyoinformatik çalışmaları da devam etmektedir. Bunun yanında bundan sonra yapılacak çalışmalarda bu aday genlerin sekans analizlerinin yapılarak genlerde meydana gelmiş olabilecek mutasyonların tespit edilmesi sağlanabilecektir. Böylece Türk toplumuna özgü ani kardiyak ölüm gen profilinin belirlenmesi ile ailesinde genetik olarak hastalığı taşıyan kişiler veya hastalığı spontan olarak taşıyan kişilerin tespit edilmesi ile bu şahıslar için ani kalp ölüm riski açısından gerekli tedbirlerin alınmasını sağlanabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Tester, D.J., and Ackerman, M.J. (2006). The role of molecular autopsy in unexplained sudden cardiac death. *Current opinion in cardiology* 21, 166-172.
2. Rao, B.H., Sastry, B.K., Chugh, S.S., Kalavakolanu, S., Christopher, J., Shangula, D., Korabathina, R., and Raju, P.K. (2012). Contribution of sudden cardiac death to total mortality in India - a population based study. *International journal of cardiology* 154, 163-167.
3. Chugh, S.S., Reinier, K., Teodorescu, C., Evanado, A., Kehr, E., Al Samara, M., Mariani, R., Gunson, K., and Jui, J. (2008). Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Progress in cardiovascular diseases* 51, 213-228.
4. Kaufenstein, S., Kiehne, N., Neumann, T., Pitschner, H.F., and Bratzke, H. (2009). Cardiac gene defects can cause sudden cardiac death in young people. *Deutsches Arzteblatt international* 106, 41-47.
5. Berger, S., Utech, L., and Fran Hazinski, M. (2004). Sudden death in children and adolescents. *Pediatric clinics of North America* 51, 1653-1677, ix-x.
6. Fishbein, M.C. (2010). Cardiac disease and risk of sudden death in the young: the burden of the phenomenon. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology* 19, 326-328.
7. Rodriguez-Calvo, M.S., Brion, M., Allegue, C., Concheiro, L., and Carracedo, A. (2008). Molecular genetics of sudden cardiac death. *Forensic science international* 182, 1-12.
8. (08.07.2014). <http://www.memorial.com.tr/rehber/saglik-rehberi/ani-kardiyak-olum-nedir/>.
9. McConkie-Rosell, A., and Iafolla, A.K. (1993). Medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency: Its relationship to SIDS and the impact on genetic counseling. *Journal of genetic counseling* 2, 17-27.
10. Opdal, S.H., and Rognum, T.O. (2004). The sudden infant death syndrome gene: does it exist? *Pediatrics* 114, e506-512.
11. Hunt, C.E., and Hauck, F.R. (2006). Sudden infant death syndrome. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 174, 1861-1869.
12. Byard, R.W., and Krous, H.F. (2003). Sudden infant death syndrome: overview and update. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society* 6, 112-127.
13. Machaalani, R., Say, M., and Waters, K.A. (2009). Serotonergic receptor 1A in the sudden infant death syndrome brainstem medulla and associations with clinical risk factors. *Acta neuropathologica* 117, 257-265.
14. Narita, N., Narita, M., Takashima, S., Nakayama, M., Nagai, T., and Okado, N. (2001). Serotonin transporter gene variation is a risk factor for sudden infant death syndrome in the Japanese population. *Pediatrics* 107, 690-692.
15. Rognum, I.J., Haynes, R.L., Vege, A., Yang, M., Rognum, T.O., and Kinney, H.C. (2009). Interleukin-6 and the serotonergic system of the medulla oblongata in the sudden infant death syndrome. *Acta neuropathologica* 118, 519-530.
16. Schwartz, P.J., Stramba-Badiale, M., Segantini, A., Austoni, P., Bosi, G., Giorgetti, R., Grancini, F., Marni, E.D., Perticone, F., Rosti, D., et al. (1998). Prolongation

- of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *The New England journal of medicine* 338, 1709-1714.
17. Towbin, J.A. (2001). Molecular genetic basis of sudden cardiac death. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology* 10, 283-295.
 18. Brion, M., Quintela, I., Sobrino, B., Torres, M., Allegue, C., and Carracedo, A. (2010). New technologies in the genetic approach to sudden cardiac death in the young. *Forensic science international* 203, 15-24.
 19. Basso, C., Calabrese, F., Corrado, D., and Thiene, G. (2001). Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovascular research* 50, 290-300.
 20. 08.07.2014, h.w.m.c.t.r.s.r.a.-k.-ö.-n.E.t.
 21. Bush, W.S., and Moore, J.H. (2012). Chapter 11: Genome-wide association studies. *PLoS computational biology* 8, e1002822.
 22. Ndiaye, N.C., Azimi Nehzad, M., El Shamieh, S., Stathopoulou, M.G., and Visvikis-Siest, S. (2011). Cardiovascular diseases and genome-wide association studies. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 412, 1697-1701.
 23. Hall J.E, G.A.C. (2011). *Tıbbi Fizyoloji* 10. Baskı.
 24. Longo D.L., K.D.L., Jamesan J.L., Fauci A.S., Hauser S.L., Loscalzo J. (2012). *Harrison's Principles of Internal Medicine* 18. Edition.
 25. (08.07.2014). <http://biophysicsandyourbody.wordpress.com/lesson-4>.
 26. (08.07.2014). <http://edoc.hu-berlin.de/dissertations/kabaeva-zhyldyz-2002-1>
 27. J., L. (2010). *Harrison's Cardiovascular Medicine*.
 28. Andreasen, C., Nielsen, J.B., Refsgaard, L., Holst, A.G., Christensen, A.H., Andreasen, L., Sajadieh, A., Haunso, S., Svendsen, J.H., and Olesen, M.S. (2013). New population-based exome data are questioning the pathogenicity of previously cardiomyopathy-associated genetic variants. *European journal of human genetics : EJHG* 21, 918-928.
 29. Richard, P., Villard E., Philippe C., Isnard R., (2006). The Genetic Bases of Cardiomyopathies. *Journal of the American College of Cardiology* 48.
 30. Priori, S.G., Zipes D.P. (2006). *Sudden cardiac death a handbook for clinical practice*
 31. Morimoto, S. (2008). Sarcomeric proteins and inherited cardiomyopathies. *Cardiovascular research* 77, 659-666.
 32. Martijn J. (2010). Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy. In. (
 33. Ho, C.Y. (2012). Genetic considerations in hypertrophic cardiomyopathy. *Progress in cardiovascular diseases* 54, 456-460.
 34. Maron, M.S., and Maron, B.J. (2013). Hypertrophic cardiomyopathy - Authors' reply. *Lancet* 381, 1457-1458.
 35. Sen-Chowdhry, S., Tome Esteban, M.T., and McKenna, W.J. (2012). Insights and challenges in hypertrophic cardiomyopathy, 2012. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 23, 174-185.
 36. Baars, H.F., and Somagt, J.J.v.d. (2011). Clinical Cardiogenetics. In. (
 37. Page, S.P., Kounas, S., Syrris, P., Christiansen, M., Frank-Hansen, R., Andersen, P.S., Elliott, P.M., and McKenna, W.J. (2012). Cardiac myosin binding protein-C mutations in families with hypertrophic cardiomyopathy: disease expression in relation to age, gender, and long term outcome. *Circulation Cardiovascular genetics* 5, 156-166.

38. Roncarati, R., Latronico, M.V., Musumeci, B., Aurino, S., Torella, A., Bang, M.L., Jotti, G.S., Puca, A.A., Volpe, M., Nigro, V., et al. (2011). Unexpectedly low mutation rates in beta-myosin heavy chain and cardiac myosin binding protein genes in Italian patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of cellular physiology* 226, 2894-2900.
39. Golbus, J.R., Puckelwartz, M.J., Fahrenbach, J.P., Dellefave-Castillo, L.M., Wolfgeher, D., and McNally, E.M. (2012). Population-based variation in cardiomyopathy genes. *Circulation Cardiovascular genetics* 5, 391-399.
40. Bos, J.M., Theis, J.L., Tajik, A.J., Gersh, B.J., Ommen, S.R., and Ackerman, M.J. (2008). Relationship between sex, shape, and substrate in hypertrophic cardiomyopathy. *American heart journal* 155, 1128-1134.
41. Van Driest, S.L., Ackerman, M.J., Ommen, S.R., Shakur, R., Will, M.L., Nishimura, R.A., Tajik, A.J., and Gersh, B.J. (2002). Prevalence and severity of "benign" mutations in the beta-myosin heavy chain, cardiac troponin T, and alpha-tropomyosin genes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 106, 3085-3090.
42. Zheng, D.D., Yang, J.H., Tao, Q., Geng, M., Lin, J., Yang, X.J., Song, J.P., Li, H.X., Han, L.H., and Jiang, W.P. (2010). Mutations in the beta-myosin heavy chain gene in southern Chinese families with hypertrophic cardiomyopathy. *The Journal of international medical research* 38, 810-820.
43. Fokstuen, S., Lyle, R., Munoz, A., Gehrig, C., Lerch, R., Perrot, A., Osterziel, K.J., Geier, C., Beghetti, M., Mach, F., et al. (2008). A DNA resequencing array for pathogenic mutation detection in hypertrophic cardiomyopathy. *Human mutation* 29, 879-885.
44. Niimura, H., Patton, K.K., McKenna, W.J., Soultis, J., Maron, B.J., Seidman, J.G., and Seidman, C.E. (2002). Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation* 105, 446-451.
45. Tirone, A.P., Arteaga, E., Pereira Ada, C., Krieger, J.E., Buck Pde, C., Ianni, B.M., and Mady, C. (2005). [Research of markers for the genes of the heavy chain of cardiac beta-myosin and myosin binding protein C in relatives of patients with hypertrophic cardiomyopathy]. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 84, 467-472.
46. Hamady, M., Buvoli, M., Leinwand, L.A., and Knight, R. (2010). Estimate of the abundance of cardiomyopathic mutations in the beta-myosin gene. *International journal of cardiology* 144, 124-126.
47. Meurs, K.M., Norgard, M.M., Ederer, M.M., Hendrix, K.P., and Kittleson, M.D. (2007). A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in ragdoll hypertrophic cardiomyopathy. *Genomics* 90, 261-264.
48. Lopes, L.R., Rahman, M.S., and Elliott, P.M. (2013). A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations. *Heart*.
49. Kumar V., A.A.K., Fausto N. (2009). *Hastalığın Patolojik Temeli* 7. Baskı.
50. (08.07.2014). www.studyblue.com/notes/n/cardiomyopatya-and-heart-failure/deck/6867643
51. Fatkin, D., and Graham, R.M. (2002). Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies. *Physiological reviews* 82, 945-980.
52. Tian, T., Liu, Y., Zhou, X., and Song, L. (2013). Progress in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy: a mini-review. *Gerontology* 59, 199-205.

53. Rodriguez, J.E., McCudden, C.R., and Willis, M.S. (2009). Familial hypertrophic cardiomyopathy: basic concepts and future molecular diagnostics. *Clinical biochemistry* 42, 755-765.
54. Sorajja, P., Elliott, P.M., and McKenna, W.J. (2000). The molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy: prognostic implications. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2, 4-14.
55. Maron, B.J., Maron, M.S., and Semsarian, C. (2012). Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *Journal of the American College of Cardiology* 60, 705-715.
56. Song, L., Zou, Y., Wang, J., Wang, Z., Zhen, Y., Lou, K., Zhang, Q., Wang, X., Wang, H., Li, J., et al. (2005). Mutations profile in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 351, 209-216.
57. Lind, J.M., Chiu, C., and Semsarian, C. (2006). Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy. *Expert review of cardiovascular therapy* 4, 927-934.
58. Marian, A.J. (2010). Hypertrophic cardiomyopathy: from genetics to treatment. *European journal of clinical investigation* 40, 360-369.
59. Jordan, D.M., Kiezun, A., Baxter, S.M., Agarwala, V., Green, R.C., Murray, M.F., Pugh, T., Lebo, M.S., Rehm, H.L., Funke, B.H., et al. (2011). Development and validation of a computational method for assessment of missense variants in hypertrophic cardiomyopathy. *American journal of human genetics* 88, 183-192.
60. Watkins, H., Rosenzweig, A., Hwang, D.S., Levi, T., McKenna, W., Seidman, C.E., and Seidman, J.G. (1992). Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *The New England journal of medicine* 326, 1108-1114.
61. Murray, B. (2012). Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): a review of molecular and clinical literature. *Journal of genetic counseling* 21, 494-504.
62. Paul, M., Wichter, T., Fabritz, L., Waltenberger, J., Schulze-Bahr, E., and Kirchhof, P. (2012). Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update on pathophysiology, genetics, diagnosis, and risk stratification. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 23, 186-195.
63. Azaouagh, A., Churzidse, S., Konorza, T., and Erbel, R. (2011). Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 100, 383-394.
64. Marcus, F.I., and Abidov, A. (2012). Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy 2012: diagnostic challenges and treatment. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 23, 1149-1153.
65. Hoogendijk, M.G. (2012). Diagnostic dilemmas: overlapping features of brugada syndrome and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Frontiers in physiology* 3, 144.
66. Awad, M.M., Calkins, H., and Judge, D.P. (2008). Mechanisms of disease: molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine* 5, 258-267.

67. Sen-Chowdhry, S., Morgan, R.D., Chambers, J.C., and McKenna, W.J. (2010). Arrhythmogenic cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and treatment. *Annual review of medicine* 61, 233-253.
68. Basso, C., Corrado, D., Marcus, F.I., Nava, A., and Thiene, G. (2009). Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet* 373, 1289-1300.
69. Corrado, D., Basso, C., Pilichou, K., and Thiene, G. (2011). Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart* 97, 530-539.
70. El Masry, H.Z., and Yadav, A.V. (2008). Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Expert review of cardiovascular therapy* 6, 249-260.
71. Moric-Janiszewska, E., and Markiewicz-Loskot, G. (2007). Review on the genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 9, 259-266.
72. Delmar, M., and McKenna, W.J. (2010). The cardiac desmosome and arrhythmogenic cardiomyopathies: from gene to disease. *Circulation research* 107, 700-714.
73. Thiene, G., Basso, C., Calabrese, F., Angelini, A., and Valente, M. (2000). Pathology and pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Herz* 25, 210-215.
74. Sen-Chowdhry, S., Syrris, P., and McKenna, W.J. (2007). Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 50, 1813-1821.
75. Ackerman, M.J. (1998). The long QT syndrome: ion channel diseases of the heart. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic* 73, 250-269.
76. Saksena, S., Camm A.J. (2012). *Electrophysiological Disorders of the Heart Second Edition*.
77. Sandhiya, S., and Dkhar, S.A. (2009). Potassium channels in health, disease & development of channel modulators. *The Indian journal of medical research* 129, 223-232.
78. Nerbonne, J.M. (1998). Regulation of voltage-gated K⁺ channel expression in the developing mammalian myocardium. *Journal of neurobiology* 37, 37-59.
79. Eldstrom, J., and Fedida, D. (2011). The voltage-gated channel accessory protein KCNE2: multiple ion channel partners, multiple ways to long QT syndrome. *Expert reviews in molecular medicine* 13, e38.
80. Zhou, P.Z., Babcock, J., Liu, L.Q., Li, M., and Gao, Z.B. (2011). Activation of human ether-a-go-go related gene (hERG) potassium channels by small molecules. *Acta pharmacologica Sinica* 32, 781-788.
81. Amin, A.S., Asghari-Roodsari, A., and Tan, H.L. (2010). Cardiac sodium channelopathies. *Pflugers Archiv : European journal of physiology* 460, 223-237.
82. Remme, C.A., Wilde, A.A., and Bezzina, C.R. (2008). Cardiac sodium channel overlap syndromes: different faces of SCN5A mutations. *Trends in cardiovascular medicine* 18, 78-87.
83. Abriel, H., and Zaklyazminskaya, E.V. (2013). Cardiac channelopathies: genetic and molecular mechanisms. *Gene* 517, 1-11.

84. Bastiaenen, R., and Behr, E.R. (2011). Sudden death and ion channel disease: pathophysiology and implications for management. *Heart* 97, 1365-1372.
85. Kramer, D.B., and Zimetbaum, P.J. (2011). Long-QT syndrome. *Cardiology in review* 19, 217-225.
86. (08.07.2014). <http://drsvenkatesan.wordpress.com>
87. Viswanathan, P.C., and Rudy, Y. (1999). Pause induced early afterdepolarizations in the long QT syndrome: a simulation study. *Cardiovascular research* 42, 530-542.
88. Perrin, M.J., and Gollob, M.H. (2013). Genetics of cardiac electrical disease. *The Canadian journal of cardiology* 29, 89-99.
89. Chiang, C.E., and Roden, D.M. (2000). The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology* 36, 1-12.
90. Ackerman, M.J. (2004). Cardiac channelopathies: it's in the genes. *Nature medicine* 10, 463-464.
91. Bokil, N.J., Baisden, J.M., Radford, D.J., and Summers, K.M. (2010). Molecular genetics of long QT syndrome. *Molecular genetics and metabolism* 101, 1-8.
92. Cerrone, M., and Priori, S.G. (2011). Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. *European heart journal* 32, 2109-2118.
93. Cerrone, M., Napolitano, C., and Priori, S.G. (2012). Genetics of ion-channel disorders. *Current opinion in cardiology* 27, 242-252.
94. Kallergis, E.M., Goudis, C.A., Simantirakis, E.N., Kochiadakis, G.E., and Vardas, P.E. (2012). Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review. *TheScientificWorldJournal* 2012, 212178.
95. Marban, E. (2002). Cardiac channelopathies. *Nature* 415, 213-218.
96. Crotti, L., Celano, G., Dagradi, F., and Schwartz, P.J. (2008). Congenital long QT syndrome. *Orphanet journal of rare diseases* 3, 18.
97. Schwartz, P.J., Stramba-Badiale, M., Crotti, L., Pedrazzini, M., Besana, A., Bosi, G., Gabbarini, F., Goulene, K., Insolia, R., Mannarino, S., et al. (2009). Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 120, 1761-1767.
98. Moss, A.J., and Kass, R.S. (2005). Long QT syndrome: from channels to cardiac arrhythmias. *The Journal of clinical investigation* 115, 2018-2024.
99. Koo, S.H., Ho, W.F., and Lee, E.J. (2006). Genetic polymorphisms in KCNQ1, HERG, KCNE1 and KCNE2 genes in the Chinese, Malay and Indian populations of Singapore. *British journal of clinical pharmacology* 61, 301-308.
100. Szeliga, M.A., Hedley, P.L., Green, C.P., Moller, D.V., and Christiansen, M. (2010). Long QT syndrome - a genetic cardiac channelopathy. *Kardiologia polska* 68, 575-583.
101. Viskin, S. (1999). Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 354, 1625-1633.
102. Roden, D.M., Lazzara, R., Rosen, M., Schwartz, P.J., Towbin, J., and Vincent, G.M. (1996). Multiple mechanisms in the long-QT syndrome. Current knowledge, gaps, and future directions. The SADS Foundation Task Force on LQTS. *Circulation* 94, 1996-2012.
103. Bektaşoğlu, G., Yılmaz, M.B., Turgut, O.O., and Tandoğan, İ. (2009). Uzun QT Sendromları. *Cumhuriyet Tıp Dergisi* 31, 487-501.
104. Locati, E.H., Zareba, W., Moss, A.J., Schwartz, P.J., Vincent, G.M., Lehmann, M.H., Towbin, J.A., Priori, S.G., Napolitano, C., Robinson, J.L., et al. (1998). Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation* 97, 2237-2244.

105. Beyazit, Y., Güven, G.S., and İskit, A.B. (2005). Uzun QT Sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi* 36, 43-48.
106. Gussak, I., Brugada, P., Brugada, J., Wright, R.S., Kopecky, S.L., Chaitman, B.R., and Bjerregaard, P. (2000). Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 94, 99-102.
107. Maluli, H.A., and Meshkov, A.B. (2013). A short story of the short QT syndrome. *Cleveland Clinic journal of medicine* 80, 41-47.
108. Anttonen, O., Junttila, M.J., Rissanen, H., Reunanen, A., Viitasalo, M., and Huikuri, H.V. (2007). Prevalence and prognostic significance of short QT interval in a middle-aged Finnish population. *Circulation* 116, 714-720.
109. Funada, A., Hayashi, K., Ino, H., Fujino, N., Uchiyama, K., Sakata, K., Masuta, E., Sakamoto, Y., Tsubokawa, T., and Yamagishi, M. (2008). Assessment of QT intervals and prevalence of short QT syndrome in Japan. *Clinical cardiology* 31, 270-274.
110. Hedley, P.L., Jorgensen, P., Schlamowitz, S., Wangari, R., Moolman-Smook, J., Brink, P.A., Kanters, J.K., Corfield, V.A., and Christiansen, M. (2009). The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update. *Human mutation* 30, 1486-1511.
111. Brenyo, A.J., Huang, D.T., and Aktas, M.K. (2012). Congenital long and short QT syndromes. *Cardiology* 122, 237-247.
112. Kobza, R. (2012). Identifying risk of cardiac events in short QT syndrome. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 9, 75-76.
113. Templin, C., Ghadri, J.R., Rougier, J.S., Baumer, A., Kaplan, V., Albesa, M., Sticht, H., Rauch, A., Puleo, C., Hu, D., et al. (2011). Identification of a novel loss-of-function calcium channel gene mutation in short QT syndrome (SQTS6). *European heart journal* 32, 1077-1088.
114. Viskin, S. (2009). The QT interval: too long, too short or just right. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 6, 711-715.
115. Patel, C., Yan, G.X., and Antzelevitch, C. (2010). Short QT syndrome: from bench to bedside. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 3, 401-408.
116. Couderc, J.P., and Lopes, C.M. (2010). Short and long QT syndromes: does QT length really matter? *Journal of electrocardiology* 43, 396-399.
117. Gollob, M.H., Redpath, C.J., and Roberts, J.D. (2011). The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *Journal of the American College of Cardiology* 57, 802-812.
118. Triedman, J.K. (2009). Brugada and short QT syndromes. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 32 Suppl 2, S58-62.
119. Borggreffe, M., Wolpert, C., Antzelevitch, C., Veltmann, C., Giustetto, C., Gaita, F., and Schimpf, R. (2005). Short QT syndrome. Genotype-phenotype correlations. *Journal of electrocardiology* 38, 75-80.
120. Sun, Y., Quan, X.Q., Fromme, S., Cox, R.H., Zhang, P., Zhang, L., Guo, D., Guo, J., Patel, C., Kowey, P.R., et al. (2011). A novel mutation in the KCNH2 gene associated with short QT syndrome. *Journal of molecular and cellular cardiology* 50, 433-441.
121. Crotti, L., Taravelli, E., Girardengo, G., and Schwartz, P.J. (2010). Congenital short QT syndrome. *Indian pacing and electrophysiology journal* 10, 86-95.
122. Brugada, R., Hong, K., Cordeiro, J.M., and Dumaine, R. (2005). Short QT syndrome. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 173, 1349-1354.

123. Pott, C., Dechering, D.G., Reinke, F., Muszynski, A., Zellerhoff, S., Bittner, A., Kobe, J., Wasmer, K., Schulze-Bahr, E., Monnig, G., et al. (2011). Successful treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with flecainide: a case report and review of the current literature. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 13, 897-901.
124. Wehrens, X.H., and Marks, A.R. (2003). Altered function and regulation of cardiac ryanodine receptors in cardiac disease. *Trends in biochemical sciences* 28, 671-678.
125. Hayashi, M., Denjoy, I., Hayashi, M., Extramiana, F., Maltret, A., Roux-Buisson, N., Lupoglazoff, J.M., Klug, D., Maury, P., Messali, A., et al. (2012). The role of stress test for predicting genetic mutations and future cardiac events in asymptomatic relatives of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia probands. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 14, 1344-1351.
126. Hayashi, M., Denjoy, I., Extramiana, F., Maltret, A., Buisson, N.R., Lupoglazoff, J.M., Klug, D., Hayashi, M., Takatsuki, S., Villain, E., et al. (2009). Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 119, 2426-2434.
127. Lahat, H., Pras, E., and Eldar, M. (2002). Autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia. *Experimental and clinical cardiology* 7, 128-130.
128. Kontula, K., Laitinen, P.J., Lehtonen, A., Toivonen, L., Viitasalo, M., and Swan, H. (2005). Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: recent mechanistic insights. *Cardiovascular research* 67, 379-387.
129. Liu, N., Colombi, B., Raytcheva-Buono, E.V., Bloise, R., and Priori, S.G. (2007). Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Herz* 32, 212-217.
130. Jiang, D., Jones, P.P., Davis, D.R., Gow, R., Green, M.S., Birnie, D.H., Chen, S.R., and Gollob, M.H. (2010). Characterization of a novel mutation in the cardiac ryanodine receptor that results in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Channels* 4, 302-310.
131. Andrsova, I., Valaskova, I., Kubus, P., Vit, P., Gaillyova, R., Kadlecova, J., Manouskova, L., and Novotny, T. (2012). Clinical characteristics and mutational analysis of the RyR2 gene in seven Czech families with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 35, 798-803.
132. Nof, E., Belhassen, B., Arad, M., Bhuiyan, Z.A., Antzelevitch, C., Rosso, R., Fogelman, R., Luria, D., El-Ani, D., Mannens, M.M., et al. (2011). Postpacing abnormal repolarization in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia associated with a mutation in the cardiac ryanodine receptor gene. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 8, 1546-1552.
133. Chen, S.Y., Cucchiaro, G., and Bushman, G. (2011). The role of thoracic epidural blockade in predicting responsiveness to left sympathetic denervation in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 25, 844-846.

134. Laitinen, P.J., Swan, H., and Kontula, K. (2003). Molecular genetics of exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: identification of three novel cardiac ryanodine receptor mutations and two common calsequestrin 2 amino-acid polymorphisms. *European journal of human genetics : EJHG* 11, 888-891.
135. Haugaa, K.H., Leren, I.S., Berge, K.E., Bathen, J., Loennechen, J.P., Anfinsen, O.G., Fruh, A., Edvardsen, T., Kongsgard, E., Leren, T.P., et al. (2010). High prevalence of exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia mutation-positive family members diagnosed by cascade genetic screening. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 12, 417-423.
136. Ylanen, K., Poutanen, T., Hiippala, A., Swan, H., and Korppi, M. (2010). Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *European journal of pediatrics* 169, 535-542.
137. Lanner, J.T., Georgiou, D.K., Joshi, A.D., and Hamilton, S.L. (2010). Ryanodine receptors: structure, expression, molecular details, and function in calcium release. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 2, a003996.
138. (08.07.2014). <http://tidsskriftet.no/article/1938645>
139. Novak, A., Barad, L., Zeevi-Levin, N., Shick, R., Shtrichman, R., Lorber, A., Itskovitz-Eldor, J., and Binah, O. (2012). Cardiomyocytes generated from CPVTD307H patients are arrhythmogenic in response to beta-adrenergic stimulation. *Journal of cellular and molecular medicine* 16, 468-482.
140. Veerakul, G., and Nademanee, K. (2012). Brugada syndrome: two decades of progress. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 76, 2713-2722.
141. Benito, B., Brugada, R., Brugada, J., and Brugada, P. (2011). Brugada syndrome. *Indian heart journal* 63, 320-332.
142. Remme, C.A., and Bezzina, C.R. (2010). Sodium channel (dys)function and cardiac arrhythmias. *Cardiovascular therapeutics* 28, 287-294.
143. Campuzano, O., Brugada, R., and Iglesias, A. (2010). Genetics of Brugada syndrome. *Current opinion in cardiology* 25, 210-215.
144. Hedley, P.L., Jorgensen, P., Schlamowitz, S., Moolman-Smook, J., Kanters, J.K., Corfield, V.A., and Christiansen, M. (2009). The genetic basis of Brugada syndrome: a mutation update. *Human mutation* 30, 1256-1266.
145. Zimmer, T., and Surber, R. (2008). SCN5A channelopathies--an update on mutations and mechanisms. *Progress in biophysics and molecular biology* 98, 120-136.
146. Grant, A.O. (2005). Electrophysiological basis and genetics of Brugada syndrome. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 16 Suppl 1, S3-7.
147. Clancy, C.E., and Wehrens, X.H. (2007). Mutation-specific effects of lidocaine in Brugada syndrome. *International journal of cardiology* 121, 249-252.
148. Shin, D.J., Jang, Y., Park, H.Y., Lee, J.E., Yang, K., Kim, E., Bae, Y., Kim, J., Kim, J., Kim, S.S., et al. (2004). Genetic analysis of the cardiac sodium channel gene SCN5A in Koreans with Brugada syndrome. *Journal of human genetics* 49, 573-578.
149. (08.07.2014). <http://emedicine.medscape.com/article/163751>.

150. Abriel, H. (2010). Cardiac sodium channel Na(v)1.5 and interacting proteins: Physiology and pathophysiology. *Journal of molecular and cellular cardiology* 48, 2-11.
151. (2009). Infinium HD Assay Ultra Protocol Guide
152. Onat, A., Uğur, M., Çiçek, G., Ayhan, E., Doğan, Y., Can, G. (2010). TEKHARF 2009 taraması: Kırsal kesim ve kentlerde benzer kardiyovasküler ölüm riski. *Arch Turk Soc Cardiol* 38(3), 159-163.
153. Onat, A., Aydın, M., Köroğlu, B., Örnek, E., Altay, S., Çelik, E., Karagöz, A. . (2012). TEKHARF 2011 taraması: Ölümler ve uzun vadeli takipte performans. *Arch Turk Soc Cardiol* 40(2), 117-121.
154. Arking, D.E., and Sotoodehnia, N. (2012). The genetics of sudden cardiac death. *Annual review of genomics and human genetics* 13, 223-239.
155. Tsoutsman, T., Kelly, M., Ng, D.C., Tan, J.E., Tu, E., Lam, L., Bogoyevitch, M.A., Seidman, C.E., Seidman, J.G., and Semsarian, C. (2008). Severe heart failure and early mortality in a double-mutation mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 117, 1820-1831.
156. Perrot, A., Schmidt-Traub, H., Hoffmann, B., Prager, M., Bit-Avragim, N., Rudenko, R.I., Usupbaeva, D.A., Kabaeva, Z., Imanov, B., Mirrakhimov, M.M., et al. (2005). Prevalence of cardiac beta-myosin heavy chain gene mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of molecular medicine* 83, 468-477.
157. Rai, T.S., Ahmad, S., Bahl, A., Ahuja, M., Ahluwalia, T.S., Singh, B., Talwar, K.K., and Khullar, M. (2009). Genotype phenotype correlations of cardiac beta-myosin heavy chain mutations in Indian patients with hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Molecular and cellular biochemistry* 321, 189-196.
158. Garcia-Castro, M., Coto, E., Reguero, J.R., Berrazueta, J.R., Alvarez, V., Alonso, B., Sainz, R., Martin, M., and Moris, C. (2009). [Mutations in sarcomeric genes MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, and TPM1 in patients with hypertrophic cardiomyopathy]. *Revista espanola de cardiologia* 62, 48-56.
159. Richard, P., Charron, P., Carrier, L., Ledeuil, C., Cheav, T., Pichereau, C., Benaiche, A., Isnard, R., Dubourg, O., Burbano, M., et al. (2003). Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 107, 2227-2232.
160. Küçükateş E., Ersanlı, M., Gültekin, N., Seyhan, N., Mutlu, H., Kalfaoğlu, E., Öztürk, R., Seven, M., and Öztunç, F. (1999). Hipertrofik Kardiyomiyopati Ailelerinde 403Arg-Gln Missens Nokta Mutasyonu ve Bunun Ani Kardiyak Ölümle İlişkisi. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arş* 27, 664-671.
161. Van Driest, S.L., Vasile, V.C., Ommen, S.R., Will, M.L., Tajik, A.J., Gersh, B.J., and Ackerman, M.J. (2004). Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 44, 1903-1910.
162. Jaaskelainen, P., Kuusisto, J., Miettinen, R., Karkkainen, P., Karkkainen, S., Heikkinen, S., Peltola, P., Pihlajamaki, J., Vauhkonen, I., and Laakso, M. (2002). Mutations in the cardiac myosin-binding protein C gene are the predominant cause of familial hypertrophic cardiomyopathy in eastern Finland. *Journal of molecular medicine* 80, 412-422.
163. Flavigny, J., Richard, P., Isnard, R., Carrier, L., Charron, P., Bonne, G., Forissier, J.F., Desnos, M., Dubourg, O., Komajda, M., et al. (1998). Identification of two novel mutations in the ventricular regulatory myosin light chain gene (MYL2)

- associated with familial and classical forms of hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of molecular medicine* 76, 208-214.
164. Arad, M., Penas-Lado, M., Monserrat, L., Maron, B.J., Sherrid, M., Ho, C.Y., Barr, S., Karim, A., Olson, T.M., Kamisago, M., et al. (2005). Gene mutations in apical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 112, 2805-2811.
 165. Jay, A., Chikarmane, R., Poulik, J., and Misra, V.K. (2013). Infantile hypertrophic cardiomyopathy associated with a novel MYL3 mutation. *Cardiology* 124, 248-251.
 166. Watkins, H., McKenna, W.J., Thierfelder, L., Suk, H.J., Anan, R., O'Donoghue, A., Spirito, P., Matsumori, A., Moravec, C.S., Seidman, J.G., et al. (1995). Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *The New England journal of medicine* 332, 1058-1064.
 167. Thierfelder, L., Watkins, H., MacRae, C., Lamas, R., McKenna, W., Vosberg, H.P., Seidman, J.G., and Seidman, C.E. (1994). Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 77, 701-712.
 168. Palm, T., Graboski, S., Hitchcock-DeGregori, S.E., and Greenfield, N.J. (2001). Disease-causing mutations in cardiac troponin T: identification of a critical tropomyosin-binding region. *Biophysical journal* 81, 2827-2837.
 169. Torricelli, F., Girolami, F., Olivotto, I., Passerini, I., Frusconi, S., Vargiu, D., Richard, P., and Cecchi, F. (2003). Prevalence and clinical profile of troponin T mutations among patients with hypertrophic cardiomyopathy in tuscany. *The American journal of cardiology* 92, 1358-1362.
 170. Anan, R., Shono, H., Kisanuki, A., Arima, S., Nakao, S., and Tanaka, H. (1998). Patients with familial hypertrophic cardiomyopathy caused by a Phe110Ile missense mutation in the cardiac troponin T gene have variable cardiac morphologies and a favorable prognosis. *Circulation* 98, 391-397.
 171. Lin, T., Ichihara, S., Yamada, Y., Nagasaka, T., Ishihara, H., Nakashima, N., and Yokota, M. (2000). Phenotypic variation of familial hypertrophic cardiomyopathy caused by the Phe(110)-->Ile mutation in cardiac troponin T. *Cardiology* 93, 155-162.
 172. Garcia-Castro, M., Reguero, J.R., Batalla, A., Diaz-Molina, B., Gonzalez, P., Alvarez, V., Cortina, A., Cubero, G.I., and Coto, E. (2003). Hypertrophic cardiomyopathy: low frequency of mutations in the beta-myosin heavy chain (MYH7) and cardiac troponin T (TNNT2) genes among Spanish patients. *Clinical chemistry* 49, 1279-1285.
 173. Garcia-Castro, M., Reguero, J.R., Batalla, A., Catalan, F., Mayordomo, J., and Coto, E. (2003). [Direct detection of malignant mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy]. *Revista espanola de cardiologia* 56, 1022-1025.
 174. Miliou, A., Anastasakis, A., D'Cruz, L.G., Theopistou, A., Rigopoulos, A., Rizos, I., Stamatelopoulos, S., Toutouzas, P., and Stefanadis, C. (2005). Low prevalence of cardiac troponin T mutations in a Greek hypertrophic cardiomyopathy cohort. *Heart* 91, 966-967.
 175. Mogensen, J., Murphy, R.T., Kubo, T., Bahl, A., Moon, J.C., Klausen, I.C., Elliott, P.M., and McKenna, W.J. (2004). Frequency and clinical expression of cardiac troponin I mutations in 748 consecutive families with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 44, 2315-2325.

176. Landstrom, A.P., Parvatiyar, M.S., Pinto, J.R., Marquardt, M.L., Bos, J.M., Tester, D.J., Ommen, S.R., Potter, J.D., and Ackerman, M.J. (2008). Molecular and functional characterization of novel hypertrophic cardiomyopathy susceptibility mutations in TNNC1-encoded troponin C. *Journal of molecular and cellular cardiology* 45, 281-288.
177. Rysev, N.A., Karpicheva, O.E., Redwood, C.S., and Borovikov, Y.S. (2012). The effect of the Asp175Asn and Glu180Gly TPM1 mutations on actin-myosin interaction during the ATPase cycle. *Biochimica et biophysica acta* 1824, 366-373.
178. Wong, W.W., Doyle, T.C., Cheung, P., Olson, T.M., and Reisler, E. (2001). Functional studies of yeast actin mutants corresponding to human cardiomyopathy mutations. *Journal of muscle research and cell motility* 22, 665-674.
179. Geier, C., Gehmlich, K., Ehler, E., Hassfeld, S., Perrot, A., Hayess, K., Cardim, N., Wenzel, K., Erdmann, B., Krackhardt, F., et al. (2008). Beyond the sarcomere: CSRP3 mutations cause hypertrophic cardiomyopathy. *Human molecular genetics* 17, 2753-2765.
180. Vasile, V.C., Ommen, S.R., Edwards, W.D., and Ackerman, M.J. (2006). A missense mutation in a ubiquitously expressed protein, vinculin, confers susceptibility to hypertrophic cardiomyopathy. *Biochemical and biophysical research communications* 345, 998-1003.
181. Chiu, C., Bagnall, R.D., Ingles, J., Yeates, L., Kennerson, M., Donald, J.A., Jormakka, M., Lind, J.M., and Semsarian, C. (2010). Mutations in alpha-actinin-2 cause hypertrophic cardiomyopathy: a genome-wide analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 55, 1127-1135.
182. Posch, M.G., Thiemann, L., Tomasov, P., Veselka, J., Cardim, N., Garcia-Castro, M., Coto, E., Perrot, A., Geier, C., Dietz, R., et al. (2008). Sequence analysis of myozenin 2 in 438 European patients with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 14, CR372-374.
183. Osio, A., Tan, L., Chen, S.N., Lombardi, R., Nagueh, S.F., Shete, S., Roberts, R., Willerson, J.T., and Marian, A.J. (2007). Myozenin 2 is a novel gene for human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation research* 100, 766-768.
184. Arimura, T., Bos, J.M., Sato, A., Kubo, T., Okamoto, H., Nishi, H., Harada, H., Koga, Y., Moulik, M., Doi, Y.L., et al. (2009). Cardiac ankyrin repeat protein gene (ANKRD1) mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 54, 334-342.
185. Wang, H., Li, Z., Wang, J., Sun, K., Cui, Q., Song, L., Zou, Y., Wang, X., Liu, X., Hui, R., et al. (2010). Mutations in NEXN, a Z-disc gene, are associated with hypertrophic cardiomyopathy. *American journal of human genetics* 87, 687-693.
186. Chiu, C., Tebo, M., Ingles, J., Yeates, L., Arthur, J.W., Lind, J.M., and Semsarian, C. (2007). Genetic screening of calcium regulation genes in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of molecular and cellular cardiology* 43, 337-343.
187. Yang, Z., Bowles, N.E., Scherer, S.E., Taylor, M.D., Kearney, D.L., Ge, S., Nadvoretzkiy, V.V., DeFreitas, G., Carabello, B., Brandon, L.I., et al. (2006). Desmosomal dysfunction due to mutations in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation research* 99, 646-655.

188. Syrris, P., Ward, D., Asimaki, A., Evans, A., Sen-Chowdhry, S., Hughes, S.E., and McKenna, W.J. (2007). Desmoglein-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a genotype-phenotype characterization of familial disease. *European heart journal* 28, 581-588.
189. Milting, H., Lukas, N., Klauke, B., Korfer, R., Perrot, A., Osterziel, K.J., Vogt, J., Peters, S., Thieleczek, R., and Varsanyi, M. (2006). Composite polymorphisms in the ryanodine receptor 2 gene associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovascular research* 71, 496-505.
190. Beffagna, G., Occhi, G., Nava, A., Vitiello, L., Ditadi, A., Basso, C., Bauce, B., Carraro, G., Thiene, G., Towbin, J.A., et al. (2005). Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovascular research* 65, 366-373.
191. Haywood, A.F., Merner, N.D., Hodgkinson, K.A., Houston, J., Syrris, P., Booth, V., Connors, S., Pantazis, A., Quarta, G., Elliott, P., et al. (2013). Recurrent missense mutations in TMEM43 (ARVD5) due to founder effects cause arrhythmogenic cardiomyopathies in the UK and Canada. *European heart journal* 34, 1002-1011.
192. Rajkumar, R., Sembrat, J.C., McDonough, B., Seidman, C.E., and Ahmad, F. (2012). Functional effects of the TMEM43 Ser358Leu mutation in the pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *BMC medical genetics* 13, 21.
193. Liang, L., Du, Z.D., Cai, L.L., Wu, J.X., Zheng, T., and Qi, T.X. (2003). [A novel KCNQ1 mutation in Chinese with congenital long QT syndrome]. *Zhonghua er ke za zhi Chinese journal of pediatrics* 41, 724-727.
194. Westenskow, P., Splawski, I., Timothy, K.W., Keating, M.T., and Sanguinetti, M.C. (2004). Compound mutations: a common cause of severe long-QT syndrome. *Circulation* 109, 1834-1841.
195. Paulussen, A.D., Gilissen, R.A., Armstrong, M., Doevendans, P.A., Verhasselt, P., Smeets, H.J., Schulze-Bahr, E., Haverkamp, W., Breithardt, G., Cohen, N., et al. (2004). Genetic variations of KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 in drug-induced long QT syndrome patients. *Journal of molecular medicine* 82, 182-188.
196. Jongbloed, R., Marcelis, C., Velter, C., Doevendans, P., Geraedts, J., and Smeets, H. (2002). DHPLC analysis of potassium ion channel genes in congenital long QT syndrome. *Human mutation* 20, 382-391.
197. Iwasa, H., Itoh, T., Nagai, R., Nakamura, Y., and Tanaka, T. (2000). Twenty single nucleotide polymorphisms (SNPs) and their allelic frequencies in four genes that are responsible for familial long QT syndrome in the Japanese population. *Journal of human genetics* 45, 182-183.
198. Kubota, T., Horie, M., Takano, M., Yoshida, H., Takenaka, K., Watanabe, E., Tsuchiya, T., Otani, H., and Sasayama, S. (2001). Evidence for a single nucleotide polymorphism in the KCNQ1 potassium channel that underlies susceptibility to life-threatening arrhythmias. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 12, 1223-1229.
199. Larsen, L.A., Andersen, P.S., Kanters, J., Svendsen, I.H., Jacobsen, J.R., Vuust, J., Wettrell, G., Tranebjaerg, L., Bathen, J., and Christiansen, M. (2001). Screening for mutations and polymorphisms in the genes KCNH2 and KCNE2 encoding the cardiac HERG/MiRP1 ion channel: implications for acquired and congenital long Q-T syndrome. *Clinical chemistry* 47, 1390-1395.

200. Laitinen, P., Fodstad, H., Piippo, K., Swan, H., Toivonen, L., Viitasalo, M., Kaprio, J., and Kontula, K. (2000). Survey of the coding region of the HERG gene in long QT syndrome reveals six novel mutations and an amino acid polymorphism with possible phenotypic effects. *Human mutation* 15, 580-581.
201. Yang, P., Kanki, H., Drolet, B., Yang, T., Wei, J., Viswanathan, P.C., Hohnloser, S.H., Shimizu, W., Schwartz, P.J., Stanton, M., et al. (2002). Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation* 105, 1943-1948.
202. Aydin, A., Bahring, S., Dahm, S., Guenther, U.P., Uhlmann, R., Busjahn, A., and Luft, F.C. (2005). Single nucleotide polymorphism map of five long-QT genes. *Journal of molecular medicine* 83, 159-165.
203. Mank-Seymour, A.R., Richmond, J.L., Wood, L.S., Reynolds, J.M., Fan, Y.T., Warnes, G.R., Milos, P.M., and Thompson, J.F. (2006). Association of torsades de pointes with novel and known single nucleotide polymorphisms in long QT syndrome genes. *American heart journal* 152, 1116-1122.
204. Wang, Q., Shen, J., Splawski, I., Atkinson, D., Li, Z., Robinson, J.L., Moss, A.J., Towbin, J.A., and Keating, M.T. (1995). SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 80, 805-811.
205. Wattanasirichaigoon, D., Vesely, M.R., Duggal, P., Levine, J.C., Blume, E.D., Wolff, G.S., Edwards, S.B., and Beggs, A.H. (1999). Sodium channel abnormalities are infrequent in patients with long QT syndrome: identification of two novel SCN5A mutations. *American journal of medical genetics* 86, 470-476.
206. Raudenska, M., Bittnerova, A., Novotny, T., Florianova, A., Chroust, K., Gaillyova, R., Semrad, B., Kadlecova, J., Sisakova, M., Toman, O., et al. (2008). Mutation analysis of candidate genes SCN1B, KCND3 and ANK2 in patients with clinical diagnosis of long QT syndrome. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 57, 857-862.
207. Sesti, F., Abbott, G.W., Wei, J., Murray, K.T., Saksena, S., Schwartz, P.J., Priori, S.G., Roden, D.M., George, A.L., Jr., and Goldstein, S.A. (2000). A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97, 10613-10618.
208. Burashnikov, E., Pfeiffer, R., Barajas-Martinez, H., Delpon, E., Hu, D., Desai, M., Borggrefe, M., Haissaguerre, M., Kanter, R., Pollevick, G.D., et al. (2010). Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 7, 1872-1882.
209. Splawski, I., Timothy, K.W., Sharpe, L.M., Decher, N., Kumar, P., Bloise, R., Napolitano, C., Schwartz, P.J., Joseph, R.M., Condouris, K., et al. (2004). Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 119, 19-31.
210. Vatta, M., Ackerman, M.J., Ye, B., Makielski, J.C., Ughanze, E.E., Taylor, E.W., Tester, D.J., Balijepalli, R.C., Foell, J.D., Li, Z., et al. (2006). Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation* 114, 2104-2112.
211. Medeiros-Domingo, A., Kaku, T., Tester, D.J., Iturralde-Torres, P., Itty, A., Ye, B., Valdivia, C., Ueda, K., Canizales-Quinteros, S., Tusie-Luna, M.T., et al. (2007).

- SCN4B-encoded sodium channel beta4 subunit in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 116, 134-142.
212. Li, Y., Chen, L., Kass, R.S., and Dessauer, C.W. (2012). The A-kinase anchoring protein Yotiao facilitates complex formation between adenylyl cyclase type 9 and the IKs potassium channel in heart. *The Journal of biological chemistry* 287, 29815-29824.
 213. Wu, G., Ai, T., Kim, J.J., Mohapatra, B., Xi, Y., Li, Z., Abbasi, S., Purevjav, E., Samani, K., Ackerman, M.J., et al. (2008). alpha-1-syntrophin mutation and the long-QT syndrome: a disease of sodium channel disruption. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 1, 193-201.
 214. Hu, R.M., Tan, B.H., Orland, K.M., Valdivia, C.R., Peterson, A., Pu, J., and Makielski, J.C. (2013). Digenic inheritance novel mutations in SCN5a and SNTA1 increase late I(Na) contributing to LQT syndrome. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 304, H994-H1001.
 215. Brugada, R., Hong, K., Dumaine, R., Cordeiro, J., Gaita, F., Borggrefe, M., Menendez, T.M., Brugada, J., Pollevick, G.D., Wolpert, C., et al. (2004). Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation* 109, 30-35.
 216. Bellocq, C., van Ginneken, A.C., Bezzina, C.R., Alders, M., Escande, D., Mannens, M.M., Baro, I., and Wilde, A.A. (2004). Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation* 109, 2394-2397.
 217. Hong, K., Piper, D.R., Diaz-Valdecantos, A., Brugada, J., Oliva, A., Burashnikov, E., Santos-de-Soto, J., Grueso-Montero, J., Diaz-Enfante, E., Brugada, P., et al. (2005). De novo KCNQ1 mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero. *Cardiovascular research* 68, 433-440.
 218. Priori, S.G., Pandit, S.V., Rivolta, I., Berenfeld, O., Ronchetti, E., Dharmoon, A., Napolitano, C., Anumonwo, J., di Barletta, M.R., Gudapakkam, S., et al. (2005). A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circulation research* 96, 800-807.
 219. Adeniran, I., El Harchi, A., Hancox, J.C., and Zhang, H. (2012). Proarrhythmia in KCNJ2-linked short QT syndrome: insights from modelling. *Cardiovascular research* 94, 66-76.
 220. Hattori, T., Makiyama, T., Akao, M., Ehara, E., Ohno, S., Iguchi, M., Nishio, Y., Sasaki, K., Itoh, H., Yokode, M., et al. (2012). A novel gain-of-function KCNJ2 mutation associated with short-QT syndrome impairs inward rectification of Kir2.1 currents. *Cardiovascular research* 93, 666-673.
 221. Deo, M., Ruan, Y., Pandit, S.V., Shah, K., Berenfeld, O., Blaufox, A., Cerrone, M., Noujaim, S.F., Denegri, M., Jalife, J., et al. (2013). KCNJ2 mutation in short QT syndrome 3 results in atrial fibrillation and ventricular proarrhythmia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110, 4291-4296.
 222. Antzelevitch, C., Pollevick, G.D., Cordeiro, J.M., Casis, O., Sanguinetti, M.C., Aizawa, Y., Guerchicoff, A., Pfeiffer, R., Oliva, A., Wollnik, B., et al. (2007). Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 115, 442-449.
 223. Medeiros-Domingo, A., Bhuiyan, Z.A., Tester, D.J., Hofman, N., Bikker, H., van Tintelen, J.P., Mannens, M.M., Wilde, A.A., and Ackerman, M.J. (2009). The RYR2-encoded ryanodine receptor/calcium release channel in patients

- diagnosed previously with either catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia or genotype negative, exercise-induced long QT syndrome: a comprehensive open reading frame mutational analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 54, 2065-2074.
224. Jabbari, J., Jabbari, R., Nielsen, M.W., Holst, A.G., Nielsen, J.B., Haunso, S., Tfelt-Hansen, J., Svendsen, J.H., and Olesen, M.S. (2013). New exome data question the pathogenicity of genetic variants previously associated with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation Cardiovascular genetics* 6, 481-489.
 225. Liu, Q.Q., Oberti, C., Zhang, X.Q., Ke, T., Zhang, T., Scheinman, M., Hu, D.Y., and Wang, Q.K. (2008). [A Novel mutation of F189L in CASQ2 in families with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia]. *Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi = Zhonghua yixue yichuanxue zazhi = Chinese journal of medical genetics* 25, 334-337.
 226. de la Fuente, S., Van Langen, I.M., Postma, A.V., Bikker, H., and Meijer, A. (2008). A case of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia caused by two caldesmon 2 mutations. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 31, 916-919.
 227. Koopmann, T.T., Beekman, L., Alders, M., Meregalli, P.G., Mannens, M.M., Moorman, A.F., Wilde, A.A., and Bezzina, C.R. (2007). Exclusion of multiple candidate genes and large genomic rearrangements in SCN5A in a Dutch Brugada syndrome cohort. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 4, 752-755.
 228. Makiyama, T., Akao, M., Haruna, Y., Tsuji, K., Doi, T., Ohno, S., Nishio, Y., Kita, T., and Horie, M. (2008). Mutation analysis of the glycerol-3 phosphate dehydrogenase-1 like (GPD1L) gene in Japanese patients with Brugada syndrome. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 72, 1705-1706.
 229. Cerrone, M., Lin, X., Zhang, M., Agullo-Pascual, E., Pfenniger, A., Chkourko Gusk, H., Novelli, V., Kim, C., Tirasawadischai, T., Judge, D.P., et al. (2013). Missense mutations in plakophilin-2 can cause brugada syndrome phenotype by decreasing sodium current and nav1.5 membrane localization. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 10, 1743.
 230. Risgaard, B., Jabbari, R., Refsgaard, L., Holst, A., Haunso, S., Sadjadieh, A., Winkel, B., Olesen, M., and Tfelt-Hansen, J. (2013). High prevalence of genetic variants previously associated with Brugada syndrome in new exome data. *Clinical genetics* 84, 489-495.
 231. Nakajima, T., Wu, J., Kaneko, Y., Ashihara, T., Ohno, S., Irie, T., Ding, W.G., Matsuura, H., Kurabayashi, M., and Horie, M. (2012). KCNE3 T4A as the genetic basis of Brugada-pattern electrocardiogram. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 76, 2763-2772.
 232. Kattygnarath, D., Maugenre, S., Neyroud, N., Balse, E., Ichai, C., Denjoy, I., Dilanian, G., Martins, R.P., Fressart, V., Berthet, M., et al. (2011). MOG1: a new susceptibility gene for Brugada syndrome. *Circulation Cardiovascular genetics* 4, 261-268.
 233. Bezzina, C.R., Pazoki, R., Bardai, A., Marsman, R.F., de Jong, J.S., Blom, M.T., Scicluna, B.P., Jukema, J.W., Bindraban, N.R., Lichtner, P., et al. (2010). Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for

- ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Nature genetics* 42, 688-691.
234. Arking, D.E., Juntila, M.J., Goyette, P., Huertas-Vazquez, A., Eijgelsheim, M., Blom, M.T., Newton-Cheh, C., Reinier, K., Teodorescu, C., Uy-Evanado, A., et al. (2011). Identification of a sudden cardiac death susceptibility locus at 2q24.2 through genome-wide association in European ancestry individuals. *PLoS genetics* 7, e1002158.
235. Nolte, I.M., Wallace, C., Newhouse, S.J., Waggott, D., Fu, J., Soranzo, N., Gwilliam, R., Deloukas, P., Savelieva, I., Zheng, D., et al. (2009). Common genetic variation near the phospholamban gene is associated with cardiac repolarisation: meta-analysis of three genome-wide association studies. *PloS one* 4, e6138.
236. Arking, D.E., Pulit, S.L., Crotti, L., van der Harst, P., Munroe, P.B., Koopmann, T.T., Sotoodehnia, N., Rossin, E.J., Morley, M., Wang, X., et al. (2014). Genetic association study of QT interval highlights role for calcium signaling pathways in myocardial repolarization. *Nature genetics*.
237. Sinner, M.F., Porthan, K., Noseworthy, P.A., Havulinna, A.S., Tikkanen, J.T., Muller-Nurasyid, M., Peloso, G., Ulivi, S., Beckmann, B.M., Brockhaus, A.C., et al. (2012). A meta-analysis of genome-wide association studies of the electrocardiographic early repolarization pattern. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 9, 1627-1634.

HAM VERİLER
SPSS Analiz Sonuçları

hastalıklarıgrup * coğrafi dağılım

		Crosstab			
		coğrafi dağılım			
		marmara	ege	akdeniz	
hastalıklarıgrup	HCM	Count	16	2	0
		Expected Count	17,5	,9	1,2
		% within hastalıklarıgrup	30,8%	3,8%	0,0%
		% within coğrafi dağılım	27,1%	66,7%	0,0%
	Aritmi	Count	10	1	3
		Expected Count	15,2	,8	1,0
		% within hastalıklarıgrup	22,2%	2,2%	6,7%
		% within coğrafi dağılım	16,9%	33,3%	75,0%
	KAH+ HCM	Count	22	0	0
		Expected Count	16,9	,9	1,1
		% within hastalıklarıgrup	44,0%	0,0%	0,0%
		% within coğrafi dağılım	37,3%	0,0%	0,0%
	ARVC	Count	1	0	0
		Expected Count	,3	,0	,0
		% within hastalıklarıgrup	100,0%	0,0%	0,0%
		% within coğrafi dağılım	1,7%	0,0%	0,0%
	KDHastalığı	Count	7	0	0
		Expected Count	3,7	,2	,3
		% within hastalıklarıgrup	63,6%	0,0%	0,0%
		% within coğrafi dağılım	11,9%	0,0%	0,0%
Diğer	Count	3	0	1	
	Expected Count	5,4	,3	,4	
	% within hastalıklarıgrup	18,8%	0,0%	6,3%	
	% within coğrafi dağılım	5,1%	0,0%	25,0%	
Total	Count	59	3	4	
	Expected Count	59,0	3,0	4,0	
	% within hastalıklarıgrup	33,7%	1,7%	2,3%	
	% within coğrafi dağılım	100,0%	100,0%	100,0%	

Crosstab

			coğrafi dağılım		
			iç anadolu	doğu anadolu	güneydoğu anadolu
hastalıkları grup	HCM	Count	6	9	2
		Expected Count	9,5	8,6	1,5
		% within hastalıkları grup	11,5%	17,3%	3,8%
		% within coğrafi dağılım	18,8%	31,0%	40,0%
	Aritmi	Count	11	9	2
		Expected Count	8,2	7,5	1,3
		% within hastalıkları grup	24,4%	20,0%	4,4%
		% within coğrafi dağılım	34,4%	31,0%	40,0%
	KAH+ HCM	Count	11	4	1
		Expected Count	9,1	8,3	1,4
		% within hastalıkları grup	22,0%	8,0%	2,0%
		% within coğrafi dağılım	34,4%	13,8%	20,0%
	ARVC	Count	0	0	0
		Expected Count	,2	,2	,0
		% within hastalıkları grup	0,0%	0,0%	0,0%
		% within coğrafi dağılım	0,0%	0,0%	0,0%
	KDHastalığı	Count	1	3	0
		Expected Count	2,0	1,8	,3
		% within hastalıkları grup	9,1%	27,3%	0,0%
		% within coğrafi dağılım	3,1%	10,3%	0,0%
Diğer	Count	3	4	0	
	Expected Count	2,9	2,7	,5	
	% within hastalıkları grup	18,8%	25,0%	0,0%	
	% within coğrafi dağılım	9,4%	13,8%	0,0%	
Total	Count	32	29	5	
	Expected Count	32,0	29,0	5,0	
	% within hastalıkları grup	18,3%	16,6%	2,9%	
	% within coğrafi dağılım	100,0%	100,0%	100,0%	

Crosstab

			coğrafi dağılım	Total	
			karadeniz		
hastalıkları grup	HCM	Count	17	52	
		Expected Count	12,8	52,0	
		% within hastalıkları grup	32,7%	100,0%	
			% within coğrafi dağılım	39,5%	29,7%
	Aritmi	Count	9	45	
		Expected Count	11,1	45,0	
		% within hastalıkları grup	20,0%	100,0%	
			% within coğrafi dağılım	20,9%	25,7%
	KAH+ HCM	Count	12	50	
		Expected Count	12,3	50,0	
		% within hastalıkları grup	24,0%	100,0%	
			% within coğrafi dağılım	27,9%	28,6%
	ARVC	Count	0	1	
		Expected Count	,2	1,0	
		% within hastalıkları grup	0,0%	100,0%	
			% within coğrafi dağılım	0,0%	0,6%
	KDHastalığı	Count	0	11	
		Expected Count	2,7	11,0	
		% within hastalıkları grup	0,0%	100,0%	
			% within coğrafi dağılım	0,0%	6,3%
	Diğer	Count	5	16	
Expected Count		3,9	16,0		
% within hastalıkları grup		31,3%	100,0%		
		% within coğrafi dağılım	11,6%	9,1%	
Total	Count	43	175		
	Expected Count	43,0	175,0		
	% within hastalıkları grup	24,6%	100,0%		
		% within coğrafi dağılım	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

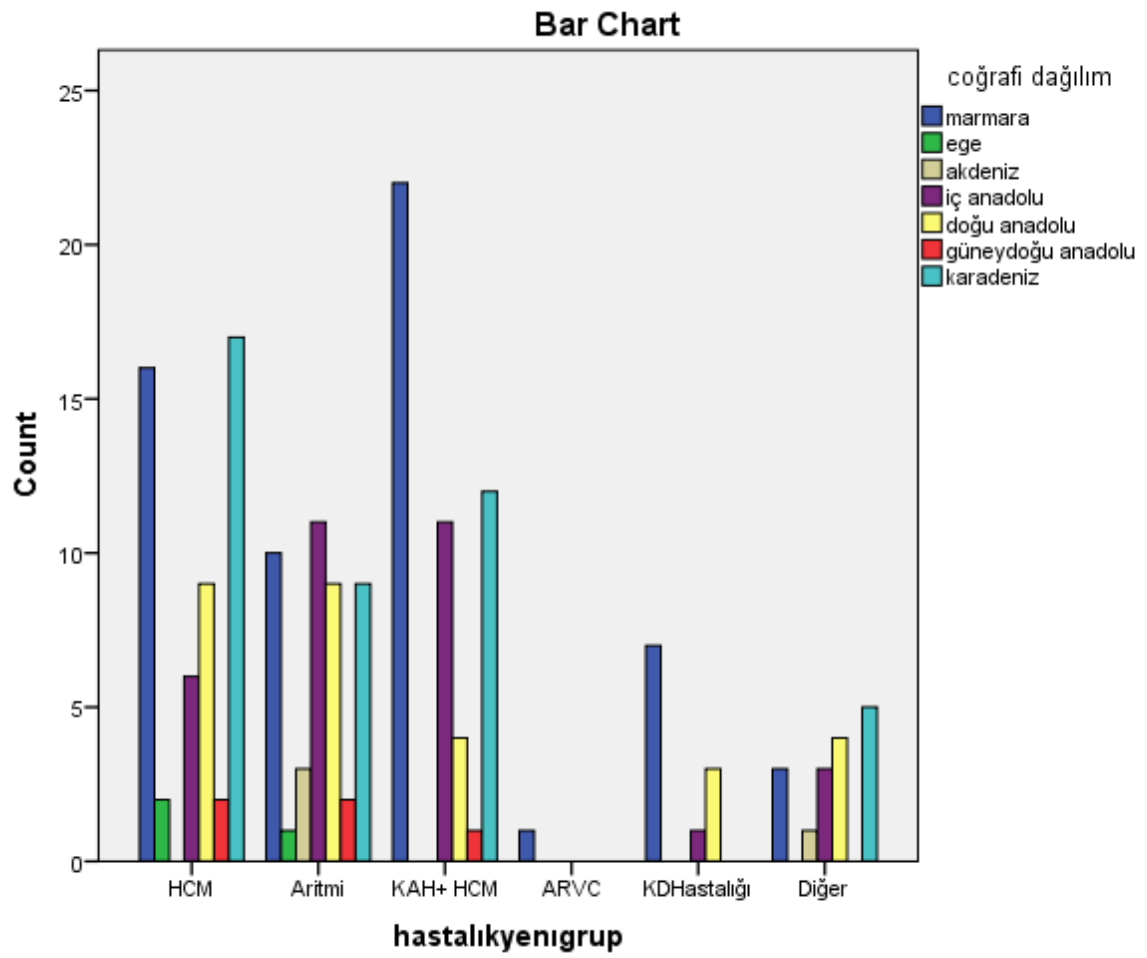
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	33,011 ^a	30	,322
Likelihood Ratio	38,576	30	,136
Linear-by-Linear Association	1,066	1	,302
N of Valid Cases	175		

a. 29 cells (69,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,02.

Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for ^a hastalıklarıgrup (HCM / Aritmi)	

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2*2 table without empty cells.



hastalıkları * yaşgrup

Crosstab

			yasgrup			
			5-9	10-14	15-19	20-24
hastalıkları	HCM	Count	0	3	6	5
		Expected Count	1,5	2,2	6,8	5,5
		% within hastalıkları	0,0%	5,5%	10,9%	9,1%
		% within yaşgrup	0,0%	42,9%	27,3%	27,8%
	Aritmi	Count	5	2	11	8
		Expected Count	1,3	1,8	5,5	4,5
		% within hastalıkları	11,1%	4,4%	24,4%	17,8%
		% within yaşgrup	100,0%	28,6%	50,0%	44,4%
	KAH+ HCM	Count	0	0	3	1
		Expected Count	1,4	2,0	6,3	5,1
		% within hastalıkları	0,0%	0,0%	5,9%	2,0%
		% within yaşgrup	0,0%	0,0%	13,6%	5,6%
	ARVC	Count	0	0	0	0
		Expected Count	,0	,0	,1	,1
		% within hastalıkları	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
		% within yaşgrup	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	KDHastalığı	Count	0	1	1	0
		Expected Count	,3	,4	1,4	1,1
		% within hastalıkları	0,0%	9,1%	9,1%	0,0%
		% within yaşgrup	0,0%	14,3%	4,5%	0,0%
	Diğer	Count	0	1	1	4
		Expected Count	,4	,6	2,0	1,6
		% within hastalıkları	0,0%	6,3%	6,3%	25,0%
		% within yaşgrup	0,0%	14,3%	4,5%	22,2%
	Total	Count	5	7	22	18
		Expected Count	5,0	7,0	22,0	18,0
		% within hastalıkları	2,8%	3,9%	12,3%	10,1%
		% within yaşgrup	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Crosstab

			yasgrup			
			25-29	30-34	35-39	40-44
hastalıkyenigrup	HCM	Count	14	13	11	3
		Expected Count	9,2	9,5	14,4	5,8
		% within hastalıkyenigrup	25,5%	23,6%	20,0%	5,5%
		% within yasgrup	46,7%	41,9%	23,4%	15,8%
	Aritmi	Count	4	7	5	3
		Expected Count	7,5	7,8	11,8	4,8
		% within hastalıkyenigrup	8,9%	15,6%	11,1%	6,7%
		% within yasgrup	13,3%	22,6%	10,6%	15,8%
	KAH+ HCM	Count	6	5	24	12
		Expected Count	8,5	8,8	13,4	5,4
		% within hastalıkyenigrup	11,8%	9,8%	47,1%	23,5%
		% within yasgrup	20,0%	16,1%	51,1%	63,2%
	ARVC	Count	1	0	0	0
		Expected Count	,2	,2	,3	,1
		% within hastalıkyenigrup	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
		% within yasgrup	3,3%	0,0%	0,0%	0,0%
	KDHastalığı	Count	1	3	5	0
		Expected Count	1,8	1,9	2,9	1,2
		% within hastalıkyenigrup	9,1%	27,3%	45,5%	0,0%
		% within yasgrup	3,3%	9,7%	10,6%	0,0%
Diğer	Count	4	3	2	1	
	Expected Count	2,7	2,8	4,2	1,7	
	% within hastalıkyenigrup	25,0%	18,8%	12,5%	6,3%	
	% within yasgrup	13,3%	9,7%	4,3%	5,3%	
Total	Count	30	31	47	19	
	Expected Count	30,0	31,0	47,0	19,0	
	% within hastalıkyenigrup	16,8%	17,3%	26,3%	10,6%	
	% within yasgrup	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Crosstab

			Total
hastalıkyenıgrup	HCM	Count	55
		Expected Count	55,0
		% within hastalıkyenıgrup	100,0%
		% within yasgrup	30,7%
	Aritmi	Count	45
		Expected Count	45,0
		% within hastalıkyenıgrup	100,0%
		% within yasgrup	25,1%
	KAH+ HCM	Count	51
		Expected Count	51,0
		% within hastalıkyenıgrup	100,0%
		% within yasgrup	28,5%
	ARVC	Count	1
		Expected Count	1,0
		% within hastalıkyenıgrup	100,0%
		% within yasgrup	0,6%
	KDHastalığı	Count	11
		Expected Count	11,0
		% within hastalıkyenıgrup	100,0%
		% within yasgrup	6,1%
Diğer	Count	16	
	Expected Count	16,0	
	% within hastalıkyenıgrup	100,0%	
	% within yasgrup	8,9%	
Total	Count	179	
	Expected Count	179,0	
	% within hastalıkyenıgrup	100,0%	
	% within yasgrup	100,0%	

Chi-Square Tests

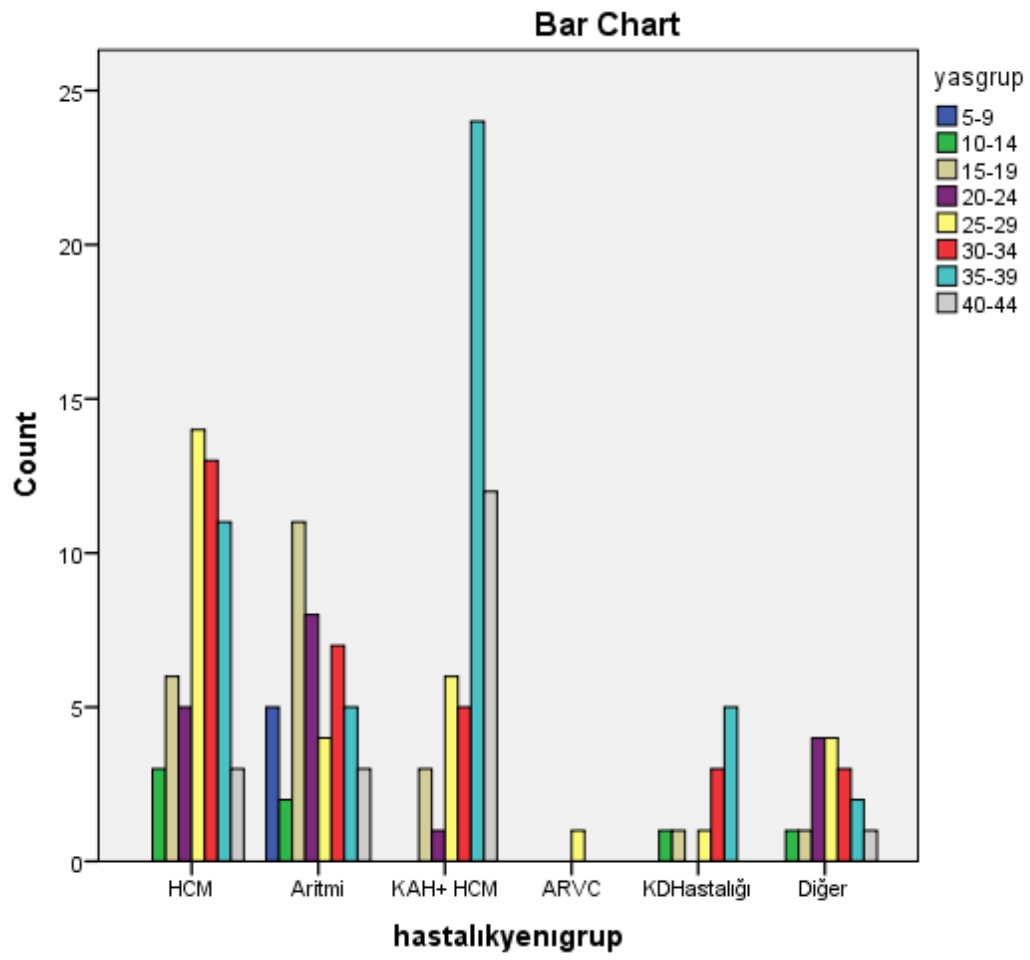
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	78,596 ^a	35	,000
Likelihood Ratio	77,605	35	,000
Linear-by-Linear Association	1,782	1	,182
N of Valid Cases	179		

a. 32 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,03.

Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for ^a hastalıkları grup (HCM / Aritmi)	

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2*2 table without empty cells.



hastalıkıyenıgrup * cinsiyet

		Crosstab		Total	
		cinsiyet			
		kadın	erkek		
hastalıkıyenıgrup	HCM	Count	18	37	55
		Expected Count	11,7	43,3	55,0
		% within hastalıkıyenıgrup	32,7%	67,3%	100,0%
		% within cinsiyet	47,4%	26,2%	30,7%
	Aritmi	Count	12	33	45
		Expected Count	9,6	35,4	45,0
		% within hastalıkıyenıgrup	26,7%	73,3%	100,0%
		% within cinsiyet	31,6%	23,4%	25,1%
	KAH+ HCM	Count	4	47	51
		Expected Count	10,8	40,2	51,0
		% within hastalıkıyenıgrup	7,8%	92,2%	100,0%
		% within cinsiyet	10,5%	33,3%	28,5%
	ARVC	Count	0	1	1
		Expected Count	,2	,8	1,0
		% within hastalıkıyenıgrup	0,0%	100,0%	100,0%
		% within cinsiyet	0,0%	0,7%	0,6%
	KDHastalığı	Count	2	9	11
		Expected Count	2,3	8,7	11,0
		% within hastalıkıyenıgrup	18,2%	81,8%	100,0%
		% within cinsiyet	5,3%	6,4%	6,1%
Diğer	Count	2	14	16	
	Expected Count	3,4	12,6	16,0	
	% within hastalıkıyenıgrup	12,5%	87,5%	100,0%	
	% within cinsiyet	5,3%	9,9%	8,9%	
Total	Count	38	141	179	
	Expected Count	38,0	141,0	179,0	
	% within hastalıkıyenıgrup	21,2%	78,8%	100,0%	
	% within cinsiyet	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

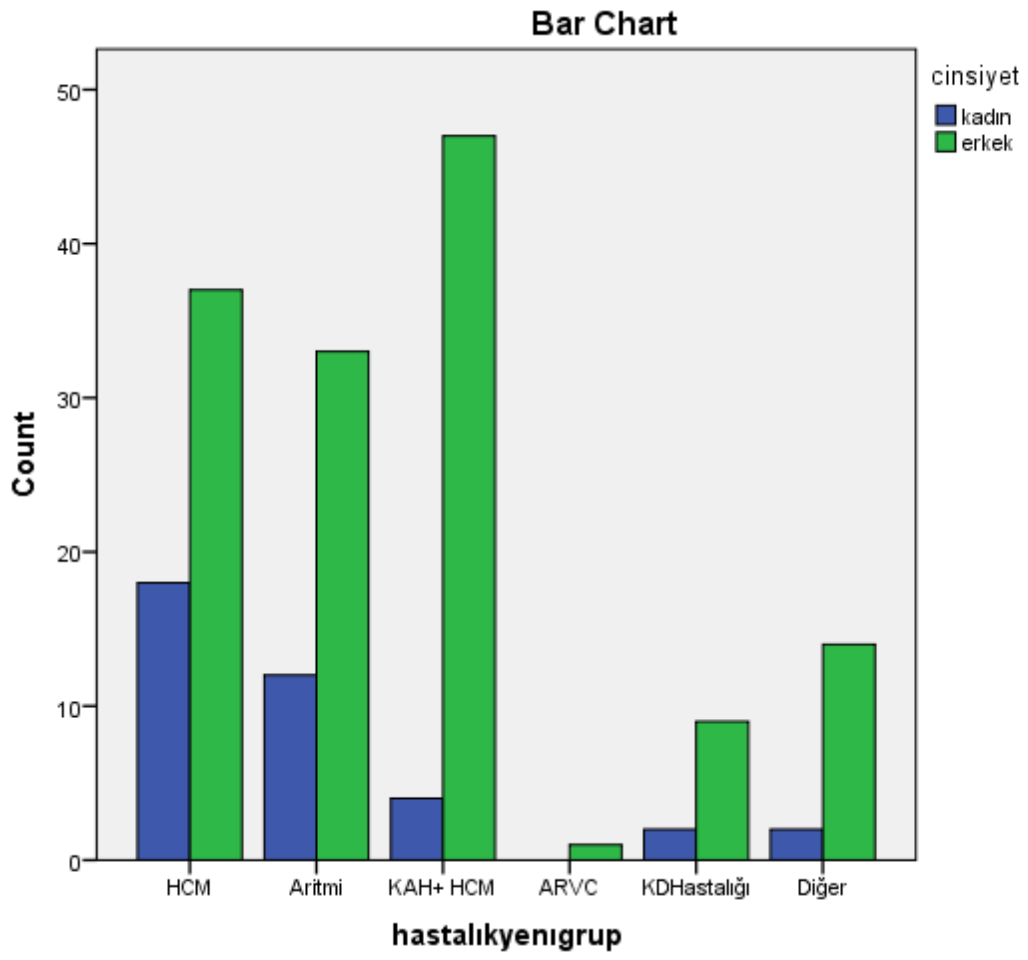
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	11,668 ^a	5	,040
Likelihood Ratio	12,810	5	,025
Linear-by-Linear Association	5,834	1	,016
N of Valid Cases	179		

a. 4 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,21.

Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for ^a hastalıklarıgrup (HCM / Aritmi)	

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2*2 table without empty cells.



hastalıkları * olumsuzluk

Crosstab

			olumsuzluk		
			efor esnasında	evdeyken	dinlenme halinde
hastalıkları	HCM	Count	13	24	7
		Expected Count	11,9	21,3	5,8
		% within hastalıkları	25,0%	46,2%	13,5%
		% within olumsuzluk	33,3%	34,3%	36,8%
	Aritmi	Count	15	18	3
		Expected Count	9,8	17,6	4,8
		% within hastalıkları	34,9%	41,9%	7,0%
		% within olumsuzluk	38,5%	25,7%	15,8%
	KAH+ HCM	Count	6	20	8
		Expected Count	10,9	19,6	5,3
		% within hastalıkları	12,5%	41,7%	16,7%
		% within olumsuzluk	15,4%	28,6%	42,1%
	ARVC	Count	0	0	0
		Expected Count	,2	,4	,1
		% within hastalıkları	0,0%	0,0%	0,0%
		% within olumsuzluk	0,0%	0,0%	0,0%
	KDHastalığı	Count	2	3	0
		Expected Count	2,5	4,5	1,2
		% within hastalıkları	18,2%	27,3%	0,0%
		% within olumsuzluk	5,1%	4,3%	0,0%
Diğer	Count	3	5	1	
	Expected Count	3,6	6,5	1,8	
	% within hastalıkları	18,8%	31,3%	6,3%	
	% within olumsuzluk	7,7%	7,1%	5,3%	
Total	Count	39	70	19	
	Expected Count	39,0	70,0	19,0	
	% within hastalıkları	22,8%	40,9%	11,1%	
	% within olumsuzluk	100,0%	100,0%	100,0%	

Crosstab

			olumseklı			
			stresliyken	iş yerinde	uykuda	
hastalıkyenıgrup	HCM	Count	0	3	1	
		Expected Count	1,2	4,0	1,2	
		% within hastalıkyenıgrup	0,0%	5,8%	1,9%	
			% within olumseklı	0,0%	23,1%	25,0%
	Aritmi	Count	0	1	1	
		Expected Count	1,0	3,3	1,0	
		% within hastalıkyenıgrup	0,0%	2,3%	2,3%	
			% within olumseklı	0,0%	7,7%	25,0%
	KAH+ HCM	Count	3	4	1	
		Expected Count	1,1	3,6	1,1	
		% within hastalıkyenıgrup	6,3%	8,3%	2,1%	
			% within olumseklı	75,0%	30,8%	25,0%
	ARVC	Count	0	1	0	
		Expected Count	,0	,1	,0	
		% within hastalıkyenıgrup	0,0%	100,0%	0,0%	
			% within olumseklı	0,0%	7,7%	0,0%
	KDHastalığı	Count	0	1	1	
		Expected Count	,3	,8	,3	
		% within hastalıkyenıgrup	0,0%	9,1%	9,1%	
			% within olumseklı	0,0%	7,7%	25,0%
Diğer	Count	1	3	0		
	Expected Count	,4	1,2	,4		
	% within hastalıkyenıgrup	6,3%	18,8%	0,0%		
		% within olumseklı	25,0%	23,1%	0,0%	
Total	Count	4	13	4		
	Expected Count	4,0	13,0	4,0		
	% within hastalıkyenıgrup	2,3%	7,6%	2,3%		
		% within olumseklı	100,0%	100,0%	100,0%	

Crosstab

			olumseklı	Total
			belirsiz	
hastalıkyenıgrup	HCM	Count	4	52
		Expected Count	6,7	52,0
		% within hastalıkyenıgrup	7,7%	100,0%
		% within olumseklı	18,2%	30,4%
	Aritmi	Count	5	43
		Expected Count	5,5	43,0
		% within hastalıkyenıgrup	11,6%	100,0%
		% within olumseklı	22,7%	25,1%
	KAH+ HCM	Count	6	48
		Expected Count	6,2	48,0
		% within hastalıkyenıgrup	12,5%	100,0%
		% within olumseklı	27,3%	28,1%
	ARVC	Count	0	1
		Expected Count	,1	1,0
		% within hastalıkyenıgrup	0,0%	100,0%
		% within olumseklı	0,0%	0,6%
	KDHastalığı	Count	4	11
		Expected Count	1,4	11,0
		% within hastalıkyenıgrup	36,4%	100,0%
		% within olumseklı	18,2%	6,4%
Diğer	Count	3	16	
	Expected Count	2,1	16,0	
	% within hastalıkyenıgrup	18,8%	100,0%	
	% within olumseklı	13,6%	9,4%	
Total	Count	22	171	
	Expected Count	22,0	171,0	
	% within hastalıkyenıgrup	12,9%	100,0%	
	% within olumseklı	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

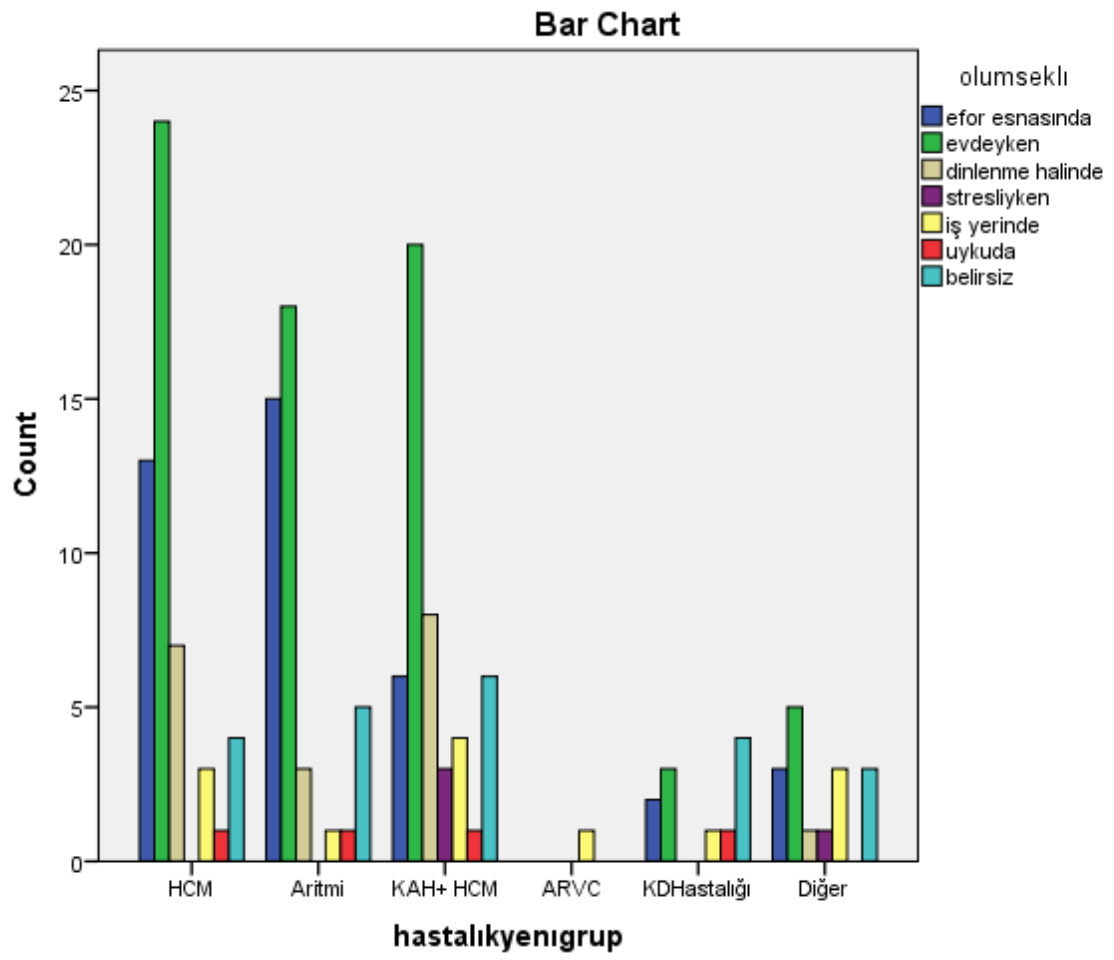
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	42,523 ^a	30	,065
Likelihood Ratio	35,883	30	,212
Linear-by-Linear Association	8,870	1	,003
N of Valid Cases	171		

a. 30 cells (71,4%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,02.

Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for ^a hastalıklarıgrup (HCM / Aritmi)	

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2*2 table without empty cells.



GWAS Analiz Sonuçları

Grup 1 ve Kontrol Örnekleri

Marker	Chromosome	Position	Top Strand	Forward Strand
rs2369527	1	191872334	[A/G]	[A/G]
rs2632594	3	41455686	[A/G]	[T/C]
rs10213562	4	110494732	[A/C]	[T/G]
rs37569	5	58839567	[A/C]	[T/G]
rs12209155	6	47891704	[A/G]	[T/C]
rs10247493	7	143237167	[A/C]	[A/C]
chr9:15306335	9	15306335	[A/G]	[A/G]
rs10811461	9	21063183	[A/G]	[A/G]
rs17451911	14	32455586	[A/G]	[A/G]
rs4780724	16	16910953	[A/G]	[T/C]
rs3786189	18	77201837	[A/G]	[T/C]

Design Strand	Corr/Trend P	Corr/Trend -log10 P	Corr/Trend R	Corr/Trend P	Bonf.
[T/C]	4,88125E-05	4,311469341	0,459845042	1	
[A/G]	9,46517E-05	4,023871794	0,436470217	1	
[T/G]	3,77975E-05	4,422537017	0,472659088	1	
[T/G]	3,18965E-05	4,496257506	0,474017419	1	
[T/C]	1,62446E-05	4,789291165	0,481995402	1	
[T/G]	2,21079E-05	4,65545248	0,474321894	1	
[A/G]	9,96541E-05	4,001504861	0,435075386	1	
[T/C]	5,27073E-05	4,27812958	0,45205312	1	
[T/C]	5,88554E-05	4,230213969	0,449153794	1	
[T/C]	9,82831E-05	4,007521297	0,435450973	1	
[T/C]	8,44858E-05	4,073216142	0,448013843	1	

Corr/Trend FDR	Minor Allele	Minor Frequency	Allele	Allele Freq. (Cases)	Allele (Controls)	Freq.
1	B	0,101265823		0,25	0,043859649	
1	A	0,203703704		0,413043478	0,120689655	
1	B	0,142857143		0,326086957	0,064814815	
1	A	0,141025641		0,340909091	0,0625	
1	A	0,135802469		0,326086957	0,060344828	
1	B	0,055555556		0,173913043	0,00862069	
1	A	0,191358025		0,391304348	0,112068966	
1	A	0,191358025		0,391304348	0,112068966	
0,981387929	A	0,037037037		0,130434783	0	
1	A	0,302469136		0,543478261	0,206896552	
1	B	0,166666667		0,347826087	0,090909091	

Major Allele	Major Frequency	Allele Allele Freq. (Cases)	Allele Freq. (Controls)
A	0,898734177	0,75	0,956140351
B	0,796296296	0,586956522	0,879310345
A	0,857142857	0,673913043	0,935185185
B	0,858974359	0,659090909	0,9375
B	0,864197531	0,673913043	0,939655172
A	0,944444444	0,826086957	0,99137931
B	0,808641975	0,608695652	0,887931034
B	0,808641975	0,608695652	0,887931034
B	0,962962963	0,869565217	1
B	0,697530864	0,456521739	0,793103448
A	0,833333333	0,652173913	0,909090909

Grup 2 ve Kontrol Örnekleri

Marker	Chromosome	Position	Top Strand	Forward Strand
chr3:124598904	3	124598904	[A/G]	[A/G]
chr5:74605188	5	74605188	[A/C]	[A/C]
rs7793374	7	7088289	[A/T]	[T/A]
rs792232	10	90147344	[A/G]	[A/G]
rs1172479	10	98481307	[A/T]	[T/A]
rs12869343	13	82081713	[A/C]	[T/G]
rs9601913	13	83091191	[A/G]	[T/C]
rs11843236	13	83174739	[C/G]	[G/C]
rs9609516	22	31085074	[A/C]	[T/G]

Design Strand	Corr/Trend P	Corr/Trend log10 P	- Corr/Trend R	Corr/Trend Bonf. P
[A/G]	5,5181E-05	4,258210769	0,429868512	1
[T/G]	9,43544E-05	4,025237745	0,411588256	1
[T/A]	1,84087E-05	4,734977932	0,451506475	1
[A/G]	8,64833E-05	4,063067791	0,413803527	1
[A/T]	3,38878E-05	4,469957206	0,436987993	1
[T/G]	2,12687E-05	4,672258671	0,448109277	1
[T/C]	5,88077E-05	4,230565724	0,423486383	1
[C/G]	1,59431E-05	4,797428271	0,454866086	1
[T/G]	4,28149E-06	5,368405104	0,495731847	0,500724493

Corr/Trend FDR	Minor Allele	Minor Frequency	Allele Allele Freq. (Cases)	Allele (Controls)	Freq.
1	A	0,04494382	0,129032258	0	
1	B	0,043956044	0,121212121	0	
0,717636885	A	0,285714286	0,484848485	0,172413793	
1	B	0,17032967	0,318181818	0,086206897	
0,792641359	A	0,417582418	0,606060606	0,310344828	
0,621849482	A	0,175824176	0,348484848	0,077586207	
0,982517231	B	0,197802198	0,363636364	0,103448276	
0,932278509	A	0,186813187	0,363636364	0,086206897	
0,500724493	A	0,08045977	0,196969697	0,009259259	

Major Allele	Major Frequency	Allele Allele Freq. (Cases)	Allele Freq. (Controls)
B	0,95505618	0,870967742	1
A	0,956043956	0,878787879	1
B	0,714285714	0,515151515	0,827586207
A	0,82967033	0,681818182	0,913793103
B	0,582417582	0,393939394	0,689655172
B	0,824175824	0,651515152	0,922413793
A	0,802197802	0,636363636	0,896551724
B	0,813186813	0,636363636	0,913793103
B	0,91954023	0,803030303	0,990740741

Grup 3 ve Kontrol Örnekleri

Marker	Chromosome	Position	Top Strand	Forward Strand
chr3:124598904	3	124598904	[A/G]	[A/G]
rs6822202	4	165132898	[A/G]	[A/G]
rs488174	5	72465102	[A/G]	[T/C]
rs1107152	8	68896865	[A/G]	[T/C]
rs10088446	8	69061153	[A/G]	[A/G]
rs2674348	10	126117214	[A/T]	[A/T]
rs2094248	13	36483466	[A/G]	[A/G]
rs1641788	16	10768611	[A/G]	[A/G]
rs4782921	16	84360361	[A/C]	[A/C]
rs1468753	17	55162325	[A/C]	[A/C]
rs236558	17	68250436	[A/G]	[T/C]
rs8111989	19	45809208	[A/G]	[T/C]

Design Strand	Corr/Trend P	Corr/Trend log10 P	- Corr/Trend R	Corr/Trend Bonf. P
[A/G]	5,33167E-06	5,273136388	0,525538273	0,621982462
[T/C]	8,08329E-05	4,092411774	0,455173381	1
[A/G]	7,99507E-06	5,09717765	0,515610261	0,932689046
[A/G]	4,97919E-05	4,302841421	-0,468416017	1
[A/G]	4,97919E-05	4,302841421	-0,468416017	1
[A/T]	2,16483E-05	4,664575306	0,490421456	1
[A/G]	2,5028E-05	4,601574628	0,486654018	1
[A/G]	8,65199E-05	4,06288424	-0,453287306	1
[T/G]	9,44928E-05	4,024601208	0,456965454	1
[T/G]	4,97575E-05	4,303141411	0,474808208	1
[A/G]	8,21985E-05	4,085136313	0,454709314	1
[T/C]	6,38292E-05	4,194980469	0,461670995	

Corr/Trend FDR	Minor Allele	Minor Frequency	Allele Allele Freq. (Cases)	Allele Freq. (Controls)
0,621982462	A	0,039473684	0,166666667	0
1	A	0,052631579	0,194444444	0,00862069
0,466344523	A	0,065789474	0,222222222	0,017241379
0,829803123	B	0,355263158	0,111111111	0,431034483
0,829803123	A	0,355263158	0,111111111	0,431034483
0,841817531	B	0,118421053	0,305555556	0,060344828
0,729927805	B	0,085526316	0,25	0,034482759
0,917566609	A	0,269736842	0,027777778	0,344827586
0,918611912	A	0,081081081	0,235294118	0,035087719
1	A	0,033783784	0,138888889	0
0,958910807	A	0,421052632	0,694444444	0,336206897
0,930773629	B	0,315789474	0,583333333	0,232758621

Major Allele	Major Frequency	Allele Allele Freq. (Cases)	Allele Freq. (Controls)
B	0,960526316	0,833333333	1
B	0,947368421	0,805555556	0,99137931
B	0,934210526	0,777777778	0,982758621
A	0,644736842	0,888888889	0,568965517
B	0,644736842	0,888888889	0,568965517
A	0,881578947	0,694444444	0,939655172
A	0,914473684	0,75	0,965517241
B	0,730263158	0,972222222	0,655172414
B	0,918918919	0,764705882	0,964912281
B	0,966216216	0,861111111	1
B	0,578947368	0,305555556	0,663793103
A	0,684210526	0,416666667	0,767241379

Marke	Chromosome	Position	Top Strand	Forward Strand
rs17366825	1	5246363	[A/C]	[A/C]
chr1:72361246	1	72361246	[A/G]	[T/C]
rs12995266	2	125935416	[A/G]	[A/G]
rs13433028	2	130083785	[A/G]	[A/G]
rs7593239	2	209605944	[A/G]	[A/G]
chr2:226724208	2	226724208	[A/C]	[T/G]
chr2:226726356	2	226726356	[A/G]	[A/G]
chr3:38679386	3	38679386	[A/G]	[T/C]
rs3856953	4	5774747	[A/C]	[T/G]
rs17440042	4	40130593	[A/G]	[A/G]
rs7698692	4	174604104	[A/G]	[A/G]
chr5:75011861	5	75011861	[A/G]	[A/G]
rs6864267	5	149247738	[A/C]	[A/C]
rs1428507	5	164791450	[A/G]	[T/C]
rs9378372	6	3577870	[C/G]	[G/C]
rs994690	6	27047916	[A/G]	[A/G]
rs6456769	6	27107865	[A/G]	[A/G]
rs12189678	6	51120911	[A/C]	[T/G]
rs10499295	6	156223473	[A/C]	[A/C]
rs9397862	6	156246610	[A/C]	[A/C]
rs13226512	7	3281677	[A/G]	[A/G]
rs10273474	7	36025359	[A/G]	[T/C]
chr7:115854985	7	115854985	[A/G]	[T/C]
chr7:115977067	7	115977067	[A/G]	[A/G]
chr8:19830832	8	19830832	[A/C]	[A/C]
chr8:19831896	8	19831896	[A/C]	[A/C]
rs6586953	8	20871759	[C/G]	[G/C]
rs12115844	9	132720869	[A/G]	[T/C]
rs9424135	10	5700843	[A/C]	[T/G]
chr10:43832721	10	43832721	[C/G]	[G/C]
chr12:69832351	12	69832351	[A/G]	[T/C]
chr12:69840417	12	69840417	[A/C]	[T/G]
chr12:69844239	12	69844239	[A/G]	[T/C]
chr12:108298461	12	108298461	[A/C]	[T/G]
rs9919897	14	22862876	[A/G]	[T/C]
rs1034377	14	22865841	[A/G]	[A/G]
rs2014778	14	22876816	[A/C]	[T/G]
rs760017	14	22882590	[A/C]	[A/C]
rs226785	16	14313728	[A/G]	[A/G]
rs1412979	20	56712900	[A/G]	[A/G]
rs9619601	22	36700175	[A/G]	[A/G]

Design Strand	Corr/Trend P	Corr/Trend -log10 P	Corr/Trend R	Corr/Trend P	Bonf.
[A/C]	7,97004E-05	4,098539371	0,489354129	1	
[T/C]	7,97004E-05	4,098539371	0,489354129	1	
[T/C]	1,02993E-05	4,987192239	0,555707612	1	
[T/C]	7,68349E-05	4,11444161	0,490441266	1	
[T/C]	7,97004E-05	4,098539371	0,489354129	1	
[A/C]	9,25596E-05	4,033578451	0,488663915	1	
[A/G]	2,42944E-05	4,614494295	0,527657127	1	
[A/G]	2,65439E-08	7,576035009	0,689983758	0,003086872	
[A/C]	7,97004E-05	4,098539371	0,489354129	1	
[T/C]	7,97004E-05	4,098539371	0,489354129	1	
[A/G]	5,8094E-05	4,235868865	0,498671976	1	
[T/C]	9,25596E-05	4,033578451	0,488663915	1	
[T/G]	2,16758E-06	5,664025673	0,587569651	0,252073912	
[T/C]	2,17074E-05	4,663391911	0,526721394	1	
[C/G]	2,63638E-06	5,578991373	0,587161021	0,306592976	
[A/G]	7,97004E-05	4,098539371	0,489354129	1	
[T/C]	7,97004E-05	4,098539371	0,489354129	1	
[T/G]	2,03616E-05	4,69118889	0,528498198	1	
[A/C]	2,03616E-05	4,69118889	0,528498198	1	
[T/G]	1,95042E-06	5,709872519	0,594811877	0,226819848	
[T/C]	7,97004E-05	4,098539371	0,489354129	1	
[T/C]	6,41442E-05	4,192842936	0,511766316	1	
[A/G]	7,97004E-05	4,098539371	0,489354129	1	
[A/G]	7,97004E-05	4,098539371	0,489354129	1	
[A/C]	4,54083E-05	4,342864652	0,505824099	1	
[A/C]	4,54083E-05	4,342864652	0,505824099	1	
[C/G]	7,97004E-05	4,098539371	0,489354129	1	
[A/G]	8,41094E-06	5,075155539	0,552506251	0,978133278	
[A/C]	8,16231E-05	4,088186908	0,488645226	1	
[G/C]	7,97004E-05	4,098539371	0,489354129	1	
[T/C]	7,97004E-05	4,098539371	0,489354129	1	
[A/C]	7,97004E-05	4,098539371	0,489354129	1	
[A/G]	7,97004E-05	4,098539371	0,489354129	1	
[T/G]	9,25596E-05	4,033578451	0,488663915	1	
[A/G]	4,03008E-05	4,394686486	0,509255419	1	
[T/C]	4,03008E-05	4,394686486	0,509255419	1	
[T/G]	7,11766E-05	4,14766269	0,49270541	1	
[T/G]	2,86892E-05	4,542281396	0,522953631	1	

[T/C]	6,59898E-05	4,180523175	0,519492798	1
[A/G]	7,97004E-05	4,098539371	0,489354129	1
[T/C]	7,97004E-05	4,098539371	0,489354129	1

Corr/Trend FDR	Minor Allele	Minor Allele Frequency	Allele Allele Freq. (Cases)	Allele Freq. (Controls)
0,250502739	A	0,03030303	0,1875	0,00862069
0,250502739	B	0,03030303	0,1875	0,00862069
0,199622773	A	0,078125	0,375	0,035714286
0,446767907	A	0,075757576	0,3125	0,043103448
0,250502739	A	0,03030303	0,1875	0,00862069
0,262537452	B	0,030769231	0,1875	0,00877193
0,282526558	A	0,046153846	0,25	0,01754386
0,003086872	A	0,045454545	0,3125	0,00862069
0,250502739	B	0,03030303	0,1875	0,00862069
0,250502739	B	0,03030303	0,1875	0,00862069
0,422245205	B	0,090909091	0,375	0,051724138
0,262537452	A	0,030769231	0,1875	0,00877193
0,084024637	A	0,022727273	0,1875	0
0,280491144	A	0,151515152	0,5	0,103448276
0,076648244	A	0,023076923	0,1875	0
0,250502739	B	0,03030303	0,1875	0,00862069
0,250502739	A	0,03030303	0,1875	0,00862069
0,295988404	A	0,045454545	0,25	0,017241379
0,295988404	A	0,045454545	0,25	0,017241379
0,113409924	A	0,038461538	0,25	0,00877193
0,250502739	A	0,03030303	0,1875	0,00862069
0,438795047	A	0,016129032	0,142857143	0
0,250502739	B	0,03030303	0,1875	0,00862069
0,250502739	B	0,03030303	0,1875	0,00862069
0,35204458	B	0,060606061	0,3125	0,025862069
0,35204458	A	0,060606061	0,3125	0,025862069
0,250502739	A	0,03030303	0,1875	0,00862069
0,195626656	A	0,03030303	0,25	0
0,249794614	A	0,106060606	0,375	0,068965517
0,250502739	A	0,03030303	0,1875	0,00862069
0,250502739	B	0,03030303	0,1875	0,00862069
0,250502739	B	0,03030303	0,1875	0,00862069
0,250502739	B	0,03030303	0,1875	0,00862069
0,262537452	B	0,030769231	0,1875	0,00877193
0,360515329	A	0,159090909	0,5	0,112068966
0,360515329	A	0,159090909	0,5	0,112068966
0,435649563	B	0,166666667	0,5	0,120689655
0,303304946	A	0,130769231	0,4375	0,087719298
0,42634178	A	0,091666667	0,375	0,048076923

0,250502739	A	0,03030303	0,1875	0,00862069
0,250502739	B	0,03030303	0,1875	0,00862069

Major Allele	Major Frequency	Allele	Allele Freq. (Cases)	Allele Freq. (Controls)
B	0,96969697		0,8125	0,99137931
A	0,96969697		0,8125	0,99137931
B	0,921875		0,625	0,964285714
B	0,924242424		0,6875	0,956896552
B	0,96969697		0,8125	0,99137931
A	0,969230769		0,8125	0,99122807
B	0,953846154		0,75	0,98245614
B	0,954545455		0,6875	0,99137931
A	0,96969697		0,8125	0,99137931
A	0,96969697		0,8125	0,99137931
A	0,909090909		0,625	0,948275862
B	0,969230769		0,8125	0,99122807
B	0,977272727		0,8125	1
B	0,848484848		0,5	0,896551724
B	0,976923077		0,8125	1
A	0,96969697		0,8125	0,99137931
B	0,96969697		0,8125	0,99137931
B	0,954545455		0,75	0,982758621
B	0,954545455		0,75	0,982758621
B	0,961538462		0,75	0,99122807
B	0,96969697		0,8125	0,99137931
B	0,983870968		0,857142857	1
A	0,96969697		0,8125	0,99137931
A	0,96969697		0,8125	0,99137931
A	0,939393939		0,6875	0,974137931
B	0,939393939		0,6875	0,974137931
B	0,96969697		0,8125	0,99137931
B	0,96969697		0,75	1
B	0,893939394		0,625	0,931034483
B	0,96969697		0,8125	0,99137931
A	0,96969697		0,8125	0,99137931
A	0,96969697		0,8125	0,99137931
A	0,96969697		0,8125	0,99137931
A	0,969230769		0,8125	0,99122807
B	0,840909091		0,5	0,887931034
B	0,840909091		0,5	0,887931034
A	0,833333333		0,5	0,879310345
B	0,869230769		0,5625	0,912280702
B	0,908333333		0,625	0,951923077
B	0,96969697		0,8125	0,99137931

A 0,96969697 0,8125 0,99137931

Tüm Örnek ve Kontrol Karşılaştırması

Marker	Chromosome	Position	Top Strand	Forward Strand
rs2971851	2	66402505	[A/G]	[T/C]
rs9609516	22	31085074	[A/C]	[T/G]

Design Strand	Corr/Trend P	Corr/Trend -log10 P	Corr/Trend R	Corr/Trend P	Bonf.
[A/G]	9,69991E-05	4,013232289	-0,330622205	1	
[T/G]	5,72353E-05	4,242336307	0,346324636	1	

Corr/Trend FDR	Call Rate	Call Rate (Cases)	Call Rate (Controls)	Fisher's HWE P
1	1	1	1	0,594355712
1	0,971428571	1	0,931034483	0,602263818

-log10 Fisher's HWE P	Expected Fisher's HWE P	Fisher's HWE P	Expected Fisher's HWE P	-log10 Fisher's HWE P (Cases)	Fisher's HWE P (Cases)
0,22595356	0,451103199	0,345724093	0,345724093	0,789767257	0,102500875
0,220213227	0,468001264	0,329752974	0,329752974	0,199798458	0,699407867

Expected Fisher's HWE P (Cases)	Fisher's HWE P (Cases)	Expected Fisher's HWE P (Controls)	Fisher's HWE P (Controls)	-log10 Fisher's HWE P (Controls)	Expected Fisher's HWE P (Controls)
0,548930956	0,260482277	0,29160634	0,29160634	0,535203038	0,196368496
0,150293731	0,823059134	1	1	0	0,998962549

FORMLAR

Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın Adı / Protokol Numarası: Türk Toplumunda 5-40 Yaş Arası Ani Ölümlerin Genom Boyu Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri Açısından Araştırılması

Araştırmanın Konusu: Türk toplumunda 5-40 yaş arası ani ölümlere neden olan kardiyovasküler hastalık risklerinin genom boyu analizlerinin araştırılması

Araştırmanın Amacı: Bu araştırmada Türk toplumundaki 5-40 yaş arasında gençlerde ani ölümlere neden olan ve olabilecek genom boyu kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Araştırmanın Süresi: 2 yıl

Araştırmaya Katılan Gönüllü Sayısı: İ.Ü. Tıp Fak. Spor Hekimliği AD'na başvuran kadın ve erkek en az 100 kişiden örnekler alınacaktır.

- Araştırmada İzlenecek Yöntem: Gönüllüden 10cc EDTA'lı kan örneği veya doku örneği alınacaktır.
- Alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılacaktır.
- Elde edilen DNA örneklerinde inceleme CVDSNP Beadchip yöntemi kullanılacaktır.
- CVDSNP çalışmaları direkt hastalık sonucunu belirtmemekte olup, kişiye söz konusu hastalığa yatkınlıkla ilişkili genetik yapıya sahip olup olmadığını göstermektedir.
- Çalışmada gönüllünün sadece kan ve doku örneği alınacaktır ve gönüllü üzerinde başka herhangi bir çalışma yapılmayacaktır.
- Alınan kan veya doku örneklerinden DNA elde edilecek ve bu DNA örnekleri bu çalışma dışında başka bir işlem için kullanılmayacaktır.
- Diğer bir çalışmada gönüllü DNA'sının kullanılması gerektiğinde kendisinden izin alınacak gönüllünün uygulama sırasında herhangi bir rahatsızlık ve riskle karşılaşması söz konusu değildir.
- Bu çalışmada gönüllünün hiçbir hukuki ve mali sorumluluğu bulunmayıp tüm sorumluluk araştırıcı ve destekleyiciye aittir.

- Gönüllü arzusu üzerine mali ve hukuki yükümlülük olmaksızın çalışmadan ayrılabilir.
- Bu işlemler için gönüllüden hiçbir ücret talep edilmeyecektir.
- Bu çalışma için gönüllüye herhangi bir ücret ödenmeyecektir.
- Çalışmaya katılmak zorunluluğunuz bulunmamaktadır, gönüllü istediği takdirde çalışmadan ayrılabilir.
- Gönüllünün çalışmaya katılmayı reddetmesi onun gelecekteki takip ve tedavisi üzerine olumsuz etkide bulunmayacaktır.
- Gönüllünün çalışmaya katılım süreci sadece gönüllüden kan ve doku örneğinin alınması ile sınırlıdır.

Alternatif Tedavi veya Girişimler: Yok

Araştırma Sırasında Karşılaşılabilecek Riskler: Uygulama sırasında herhangi bir rahatsızlık ve risk söz konusu değildir.

Araştırma İlacının Olası Yan Etkileri: Gönüllüye herhangi bir ilaç verilmeyecektir.

Araştırma Süresince 24 Saat Ulaşılabilecek Kişi Adı / Soyadı / Telefonu: Prof. Dr. Bülent BAYRAKTAR

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekirse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekirse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Sporcu Anket Formu

FUTBOL SEVİYESİ

FIFA FEDERASYON MİLLİ

SPORCU:

SOYADI:.....

ADI:

DOĞUM

TARİHİ:.....

(GÜN/AY/YIL)

MİLLİTAKIM:

.....

YERELKULÜP:.....

.....

ÜLKE(KULÜBÜNAİTOLDUĞU)

.....

1. TIBBİ GEÇMİŞİ

1.1 ŞU ANKI VE GEÇMİŞTEKİ ŞİKAYETLERİ:

GENEL	hayır	evet, son 4 hafta içinde	evet, son 4 haftadan daha önce
Grip benzeri durumlar			
İnfeksiyonlar (özellikle viral)			
Romatolojik ateş			
Sıcak çarpması			
Kafa travması			
Yiyecek, böcek			

allerjileri						
İlaç allerjileri						
KALP VE AKCİĞERLER	Hayır	Son 4 hafta içinde istirahatte	Son 4 hafta içinde egzersiz sırasında/onrasında	Son 4 haftadan önce istirahatte	Son 4 haftadan önce egzersiz sırasında/onrasında	
Göğüs ağrısı veya sıkışma hissi						
Yüzeyel solunum						
Astım						
Öksürük						
Bronşit						
Çarpıntı-ritm bozukluğu						
Diğer kalp problemleri						
Baş dönmesi						
Senkop						
	Hayır	Evet, son 4 hafta içinde		Evet, son 4 haftadan önce		
Hipertansiyon						
Kalpde üfürüm						
Anormal lipid profili						
Nöbet, epilepsi						
Sporu bırakma tavsiyesi						
Takım arkadaşlarından daha çabuk yorulma						
Kronik ishal						

2. AİLE HİKAYESİ (Erkek akrabalar < 55 yaş, kadın akrabalar <65 yaş var ise ölüm kaç yaşında gerçekleşmiş)

	Hayır	baba	anne	kardeş	diğer
Ani kardiyak ölüm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ani infant ölümü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Koroner kalp hastalığı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kardiyomiopati	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipertansiyon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tekrarlayan senkop	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aritmi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kalp transplantasyonu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kardiyak cerrahi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacemaker/Defibrilatör	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marphan sendromu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Açıklanamayan boğulma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Açıklanamayan araba kazası	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stroke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kanser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diğer (artrit vb.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. SON 1 YIL İÇİNDE DÜZENLİ KULLANILAN İLAÇLAR

	Hayır	Evet
Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Astma medikasyonu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antihipertansif ilaçlar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hiper lipidemi ilaçları	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antidiabetik ilaçlar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Psikotropik ilaçlar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diğer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1349

Tarih : 28.07.2011

Konu : Prof. Dr. Oğuz ÖZTÜRK hk,

Sayın Prof. Dr. Oğuz ÖZTÜRK
Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü
Moleküler Tıp Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi
İlgi :21.07.2011 tarihli 805 sayılı yazınız

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve doktora eğitimine devam eden Gülay ÖZEL CAVLAK'ın yürüteceği 2011/1253-656 dosya numaralı "Türk toplumunda 5-40 yaş arası Ani Ölümün Genom Boyu Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri Açısından Araştırılması" adlı tez çalışması Tübitak tarafından desteklenmesi şartı ile kurumumuzun 27.07.2011 tarihli 10 sayılı toplantısında etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Gülay	Soyadı	Özel Cavlak
Doğ.Yeri	Ankara	Doğ.Tar.	18.08.1980
Uyruğu	TC	TC Kim No	43519744928
Email	ozgulay2001@gmail.com	Tel	5056756947

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi DETAE Moleküler Tıp ABD	2014
Yük.Lis.	Gazi Üniversitesi Biyoloji ABD	2007
Lisans	Gazi Üniversitesi Biyoloji	2003
Lise	Yenimahalle Şentepe Lisesi	1997

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Biyolog	Adli Tıp Kurumu Biyoloji İhtisas Dairesi	2005-Halen
2.			
3.			

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	Orta	Orta	56	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Word	İyi
Microsoft Power Point	İyi
Microsoft Excel	İyi

Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

ULUSLARARASI TOPLANTILARDA SUNULAN POSTER BİLDİRİLER

1. Ümit Çetinkaya, Gülay Özel, Ömer H.A. Müslümanoğlu, Mehmet Ali Canlı; The Importance of Laser Microdissection in Forensic DNA Analysis; 1st International Eurasian Congress of Forensic Sciences, 2008
2. Gülay Özel Cavlak , Ömer H.A. Müslümanoğlu, Ümit Çetinkaya, Mehmet Ali Canlı, Fatih Akyüz, Güven Koyuncu, Kadir Demircan, Investigation of 17 Y-STR loci polymorphism in Turkish population, IALM 2012

ULUSLARARASI TOPLANTILARDA SUNULAN SÖZEL SUNUMLAR

İpek Esen Melez, Fatih Akyüz, Mustafa Özen, Cengiz Haluk İnce, Ömer Müslümanoğlu, Gülsüm Nurhan İnce, Deniz Oğuzhan Melez, Murat Cantürk, Gülay Özel Cavlak; Effects of Presumptive Blood Tests and Surface Types on DNA integrity, IALM 2012

ULUSAL TOPLANTILARDA SUNULAN POSTER BİLDİRİLER

1. Ümit Çetinkaya, Ömer H.A. Müslümanoğlu, Gülay Özel, Mehmet Ali Canlı; Cinsel Saldırı Vakalarında Penil Swab ve Vücuttan Alınan Biyolojik Numunelerin Önemi; Adli Tıp Günleri Antalya 2008
2. Ömer Müslümanoğlu, Ümit Çetinkaya, Gülay Özel, Mehmet Ali Canlı; Türk Populasyonundaki 17-YSTR Bölge Polimorfizmi, Adli Tıp Günleri Antalya 2007
3. Ümit Çetinkaya, Ömer Müslümanoğlu, Gülay Özel, Mehmet Ali Canlı; Kişisel Eşyaların Kimliklendirmedeki Rolü, Adli Tıp Günleri Antalya 2010
4. Sevim Başer, Gülay Özel, Ömer Müslümanoğlu, A. Sadi Çağdır; Kimliklendirmede Yeniden Yüzlendirme ve DNA Kombinasyonu, Adli Tıp Günleri Antalya 2010

VERDİĞİ EĞİTİMLER

1. Gülay Özel Cavlak, Deliller Üzerindeki Şüpheli Lekelerin Tespiti ve Ön İnceleme Testleri, IALM 2012- Workshop
2. Adli Genetikte Olay Yeri İncelemesinin Önemi, Adli Tıp Kurumu, İstanbul, 11-27.05.2012 (Teşekkür belgesi)
3. 1. BİNÖTEK Adli Bilimler Öğrenci Sempozyumu; Konuşmacı-Workshop Çalışması 2010 (Teşekkür Belgesi)
4. 2. BİNÖTEK Adli Bilimler Öğrenci Sempozyumu; Konuşmacı-Workshop Çalışması, 2011 (Teşekkür Belgesi)
5. Gülay Özel Cavlak, Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu (Pratik Çalışma-Delil İnceleme ve Lekelerin Ön İncelemesi), Adli Tıp Kurumu, İstanbul, 03-04.04.2008

ALDIĞI KURSLAR

1. Adli Biyolojik İncelemeler ve Moleküler Genetik Kursu (Teorik ve Pratik), Adli Tıp Kurumu, İstanbul, 03-04.04.2008
2. Statistics in Forensic Genetics (EU Twinning Project), Adli Tıp Kurumu, İstanbul 21-22.03.2013
3. BioRobot Universal System, İstanbul, 26.12.2008
4. Crimescope Çok Dalga Boylu Işık Kaynağı, 2010
5. BioRobot M48, BioRobot EZ1, İstanbul, 15.01.2008
6. Genel Metroloji, Teraziler, Ölçülü Hacim Kapları, Pistonlu Hacim Aletleri, Kalibrasyon Teknikleri ve Ölçme Belirsizlikleri, 15-16.01.2008
7. Applied Biosystems Real-Time PCR Systems, İstanbul, 2009
8. Applied Biosystems Genetic Analyzer Systems, İstanbul, 2009
9. Genel Kalibrasyon, İstanbul, 18.04.2006
10. ISO 9001-2000 Temel Eğitim, 25.11.2005
11. ISO 9001:2000 İç Tetkik Eğitimi, 15.01.2006
12. ISO 9001:2000 Temel Eğitim, 17.01.2006

KATILIM BELGELERİ

1. Eppendorf PCR Semineri; İstanbul, 15.10.2012
2. Quality Management and forensic technical examinations, İstanbul, 02.10.2007

3. DNA in Forensic, Ancona, İtalya, 2008

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Müzik dinlemek, keman çalmak, kitap okumak, resim ve heykel çalışmaları