T.C

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

KALITIMSAL PRİMER KARDİYAK ARİTMİLERDE GENOTİP FENOTİP ÖZELLİKLERİN İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. FEYZA ALTUNBAŞ YALABIK

İZMİR

EYLÜL 2024

T.C

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

KALITIMSAL PRİMER KARDİYAK ARİTMİLERDE GENOTİP FENOTİP ÖZELLİKLERİN İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. FEYZA ALTUNBAŞ YALABIK

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. AYFER ÜLGENALP

İZMİR

EYLÜL 2024

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması sürecinde rehberliğiyle beni yönlendiren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Ayfer Ülgenalp'e

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde büyük katkısı olan, desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Aslı Toylu'ya,

Yaşadığım bu zorlu süreçte bana kol kanat geren ve uzmanlık eğitimimde büyük katkısı olan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'ndaki tüm saygıdeğer hocalarıma

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimimde katkısı bulunan tüm değerli hocalarıma; özellikle her ihtiyacımda yanımda olan Prof. Dr. Özden Altıok Clark'a,

Eğitim hayatımız boyunca her zorluğa birlikte göğüs gerdiğimiz, canım arkadaşım Uzm. Dr. Duygu Gamze Aracı'ya,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm değerli araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma

Her zaman saygı ve sevgiyle anımsadığım, desteğini hiç esirgemeyen, her zaman yanımda olan bu hayattaki en büyük şanslarımdan biri olan canım aileme,

Aynı mesleği ve hayatı paylaşmaktan gurur duyduğum eşim Dr. Himmet Yalabık'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ vi

ŞEKİLLER DİZİNİ vii

KISALTMALAR DİZİNİ viii

ÖZET ix

SUMMARY x

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Kardiyak Elektriksel Aktivite ve Aksiyon Potansiyeli 3

2.2. Kalıtımsal Kardiyak Aritmilerin Patogenezi 4

2.3. Uzun QT Sendromu 6

2.4. Kısa QT Sendromu 10

2.5. Brugada Sendromu 13

3. GEREÇ YÖNTEM 15

3.1. Olgu Gruplarının Belirlenmesi 15

3.2. Verilerin Toplanması 15

3.3. Genotip Özelliklerin İncelenmesi 15

3.3.1 Genomik DNA Eldesi 15

3.3.2. DNA Konsantrasyon ve Saflık Ölçümü 15

3.3.3 Yeni Nesil Dizileme Paneli (YND) 16

3.3.4 Varyant Analizi 16

3.3.5 Genotip-Fenotip Karşılaştırma Analizi 17

4. BULGULAR 18

4.1. Uzun QT Sendromu Ön Tanılı Olgular 18

4.2. Kısa QT Ön Tanılı Olgular 27

4.3. Brugada Sendromu Ön Tanılı Olgular 31

5.TARTIŞMA 34

5.1 UQTS Olgularının Genotip ve Fenotip Özellikleri Değerlendirilmesi 35

5.3 BrS Olgularının Genotip ve Fenotip Özellikleri Değerlendirilmesi 43

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 47

7. KAYNAKLAR 48

8.EKLER..... 62

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kalıtsal aritmi sendromları ilişkili genlerin ClinGen sınıflaması **6**

Tablo 2. Uzun QT Sendromu Schwartz tanı skoru **8**

Tablo 3. Uzun QT Sendromu ilişkili genler **9**

Tablo 4. Kısa QT sendromu tanısı için önerilen kriterler **11**

Tablo 5. Kısa QT Sendromu ilişkili genler **12**

Tablo 6. Aritmi YND panelinde bulunan genler ve transkript numaraları. **16**

Tablo 7. UQTS ön tanısı ile yönlendirilen olgular **25**

Tablo 8. UQTS ön tanılı olgularda saptanan genetik değişimler **26**

Tablo 9. KQTS ön tanılı olgular **30**

Tablo 10. KQTS ön tanılı olgularda saptanan genetik değişimler **31**

Tablo 11. Brugada Sendromu ön tanısı ile yönlendirilen olgular **32**

Tablo 12. Sık görülen genlerde varyant taşıyan UQTS'li olgularımızın klinik özellikleri **37**

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Aksiyon potansiyeli şematik gösterimi **3**

Şekil 2. Kardiyak elektriksel aktivite **4**

Şekil 3. Kalıtsal kardiyak aritmilerin patogenezinde rol oynayan genler ve proteinler **5**

Şekil 4. QT aralığının şematik gösterimi **7**

Şekil 5 Uzun ve Kısa QT aralıklarının EKG'de temsili gösterimi **7**

Şekil 6. Brugada sendromunun elektrokardiyogram (EKG) desenleri. **13**

Şekil 7. UQTS olgularında QTd (ms) sürelerinin dağılım grafiği **19**

Şekil 8. UQTS vakalarında değişimlerin gen dağılım ve patojenisite grafiği **20**

Şekil 9. UQTS olgularında saptanan patojenik/ muhtemel patojenik değişimlerinin özellikleri **20**

Şekil 10. KQTS olgularında saptanan değişimlerin gen dağılım grafiği **28**

Şekil 11. Tip 1 Brugada paterni gözlenen olgumuzun EKG örneği **32**

KISALTMALAR DİZİNİ

ACMG: Amerikan Tıp Genetiği Koleji

AF: Atrial fibrilasyon

AKÖ: Ani kalp ölümü

AP: Aksiyon Potansiyeli

AV: Atriyoventriküler

BrS: Brugada Sendromu

EHRA: Avrupa Kalp Ritim Derneği

EKG: Elektrokardiyogram

EKO: Ekokardiyografi

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği

HRS: Kalp Ritim Cemiyeti

ICD: Implante edilebilir kardioverter defibrilator

JLNS: Jervell Lange-Nielsen sendromu

KQTS: Kısa QT sendromu

KPVT: Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardı

LP: Muhtemel patojenik varyant

P: Patojenik varyant

QTd: Düzeltilmiş QT aralığı

SVT: Supraventriküler taşiaritmi

TKOS: Triadin knockout sendromu

UQTS: Uzun QT sendromu

VF: Ventriküler fibrilasyon

VT: Ventriküler taşiaritmi

VUS: Klinik Önemi Belirsiz varyant

YND: Yeni nesil dizileme

ÖZET

Kalıtımsal Primer Kardiyak Aritmilerde Genotip Fenotip Özelliklerin İncelenmesi

Dr. Feyza ALTUNBAŞ YALABIK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İZMİR

Kalıtsal primer aritmi sendromları, klinik belirtileri semptomsuz olmaktan ani kardiyak ölüme kadar değişen geniş bir hastalık yelpazesini oluşturur. Kalıtsal primer aritmi sendromlarında, kardiyak hücre membranında yer alan sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarının fonksiyonları, bu proteinleri kodlayan genlerdeki varyantların etkisiyle değişmektedir. En yaygın kalıtsal primer aritmi sendromları arasında uzun QT sendromu (UQTS), kısa QT sendromu (KQTS), Brugada sendromu (BrS) ve katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi (KPVT) bulunur. Genel olarak bu hastalıklarda ilk belirtiler çocukluk veya gençlik döneminde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımları mortalite açısından büyük önem taşır. Aritmi sendromlarının tanısında klinik ve aile öyküsü, elektrokardiyografi (EKG) özellikleri ve genetik analizler kullanılmaktadır.

Bu tez çalışmasına kardiyak aritmi ön tanısıyla değerlendirilen ve rutin tanı amaçlı moleküler genetik testleri tamamlanmış 36 hasta dahil edilmiştir. Olguların 20'si UQTS (%56), 11'i KQTS (%31) ve beşi BrS (%14) ön tanısıyla yönlendirilmiştir. Olguların genetik tetkik sonuçları ile klinik özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir. Genetik varyantların Amerikan Tıp Genetiği Koleji (ACMG) 2015 kriterlerine göre değerlendirilmesi sonucunda, 13 olguda (%36) patojenik (P) veya muhtemel patojenik (LP) varyant; dört olguda (%11) ise klinik önemi belirsiz (VUS) varyant saptanmıştır. Saptanan değişimler olguların klinik özellikleriyle birlikte tartışılmıştır.

Genetik analizlerle çok sayıda aritmi ilişkili hedef genin DNA dizileri incelenmekte ve hastalığın kliniğini açıklayan varyantlar saptanabilmektedir. Böylece patojenik varyant taşıyan bireylerde, diğer aile üyelerinin taranması ve risk altındaki kişilerin tespiti mümkün hale gelmektedir. Çalışmamızın kardiyak aritmi olgularının gerek klinik gerekse genotipik özellikleri incelenerek elde edilen verilerin literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: aritmi, yeni nesil dizileme, genotip-fenotip ilişkisi

SUMMARY

Genotype-Phenotype Correlation in Inherited Primary Cardiac Arrhythmias

Dr. Feyza ALTUNBAŞ YALABIK

Department of Medical Genetics, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, İzmir

Inherited Primary Arrhythmia Syndromes encompass a broad spectrum of diseases with clinical manifestations ranging from asymptomatic conditions to sudden cardiac death. In these syndromes, the functions of sodium, potassium, and calcium channels in cardiac cell membranes are altered by variants in the genes encoding these proteins. Among the most common inherited primary arrhythmia syndromes are Long QT Syndrome (LQTS), Short QT Syndrome (SQTS), Brugada Syndrome (BrS), and Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT). Generally, the initial symptoms of these diseases appear in childhood or adolescence. Therefore, early diagnosis and appropriate treatment approaches are important for mortality. Diagnosis of arrhythmia syndromes involves clinical and family history, electrocardiographic (ECG) features, and genetic analyses.

In this thesis, 36 patients evaluated with a preliminary diagnosis of cardiac arrhythmia and who completed routine diagnostic molecular genetic tests were included. Twenty of these cases were referred with an initial diagnosis of LQTS (56%), 11 with SQTS (31%), and five with BrS (14%). Genetic testing results and clinical features of the cases were retrospectively examined. According to the evaluation of genetic variants based on the American College of Medical Genetics (ACMG) 2015 criteria, pathogenic (P) or likely pathogenic (LP) variants were identified in 13 cases (36%), and variants of uncertain significance (VUS) were found in four cases (11%). The identified changes were discussed in conjunction with the clinical features of the cases.

Genetic analyses enable us to examine DNA sequences from various arrhythmia-associated genes, helping to identify variants that explain the clinical manifestations of the disease. Furthermore, by screening family members for these genetic changes, we can identify others who might be at risk. Our study aims to contribute to the literature by exploring both the clinical and genetic characteristics of cardiac arrhythmia cases.

Keywords: arrhythmia, next-generation sequencing, genotype-phenotype relationship

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kalıtsal primer aritmi sendromları, klinik belirtileri semptomsuz olmaktan ani kardiyak ölüme kadar değişen geniş bir hastalık yelpazesini oluşturur(1). Kalıtsal primer aritmi sendromlarında, kardiyak hücre membranında yer alan sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarının fonksiyonları, bu proteinleri kodlayan genlerdeki varyantların etkisiyle değişmektedir(2). Kanal proteinlerinin fonksiyonlarındaki değişimler hücre membranı aksiyon potansiyelinde anormalliklere neden olabilmektedir(3). Bu genetik değişimler, ventriküler aritmi riskini artıran aritmojenik bir zemin oluşturarak ani kardiyak ölüm (AKÖ) riskini yükseltir(4). Kalıtsal primer aritmi sendromları başlıca uzun QT sendromu (UQTS), kısa QT sendromu (KQTS), Brugada sendromu (BrS) ve katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi sendromudur (KPVT)(5). Genel olarak bu hastalıklarda ilk belirtiler çocukluk veya gençlik döneminde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımları mortalite açısından büyük önem taşır(6). Aritmi sendromlarının tanısında klinik ve aile öyküsü, elektrokardiyografi (EKG) özellikleri ve genetik analizler kullanılmaktadır(7). Hasta yönetiminde ise farmakolojik tedavi yanında cerrahi müdahaleler de gerektirebilmektedir(3).

Kalıtsal primer aritmi sendromlarının gerçek sıklığı, yeterli sistematik toplum tabanlı çalışmaların olmaması nedeniyle tam olarak bilinmemektedir(3). Aritmi sendromları ile ilişkilendirilmiş çok sayıda gen bulunmaktadır. Son 30 yılda yapılan çalışmalar, konjenital aritmi sendromlarının temelinde bulunan ana genleri tanımlamıştır. Bu genler genel olarak kardiyak aksiyon potansiyeli oluşumda görevli iyon kanallarını kodlayan genler, hücre içi kalsiyum düzenlenmesinde rol alan genler ve bu süreçleri düzenleyen ek genler olarak sınıflandırılmaktadır(8)

Genetik analizlerle çok sayıda aritmi ilişkili hedef genin DNA dizileri incelenmekte ve hastalık kliniğini açıklayan varyantlar saptanabilmektedir(9). Genetik etiyolojinin aydınlatılması, aritmi patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlarken, bireylerin risk değerlendirmelerinin de daha doğru yapılmasına olanak tanımaktadır(10). Ek olarak belirlenen genetik değişimlerin, olgunun ailesindeki

dağılımının incelenmesiyle diğer risk altındaki bireylerin de değerlendirilmesi yapılabilmektedir.

Araştırmamızda, klinik bulgularıyla kardiyak aritmi ön tanılı olgularda, aritmi ile ilişkili gen bölgelerinde saptanmış değişikliklerin klinik özelliklerinin incelenmesi amaçlamaktadır. Bu çalışma kapsamında, mevcut varyantların aritmi kliniği ile ilişkisi araştırılacaktır.

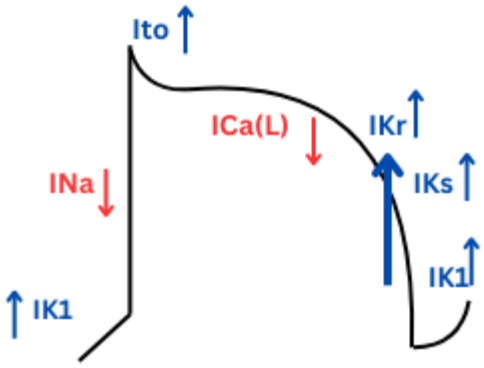
Ülkemizde kardiyak aritmi genetik özellikleri açısından yapılmış mevcut araştırma sayısı oldukça kısıtlıdır ve Türk toplumundaki kardiyak aritmi ilişkili varyant dağılımları tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamız kardiyak aritmi olgularının gerek klinik gerekse genotipik özelliklerini inceleyerek elde edilecek verilerle literatüre katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

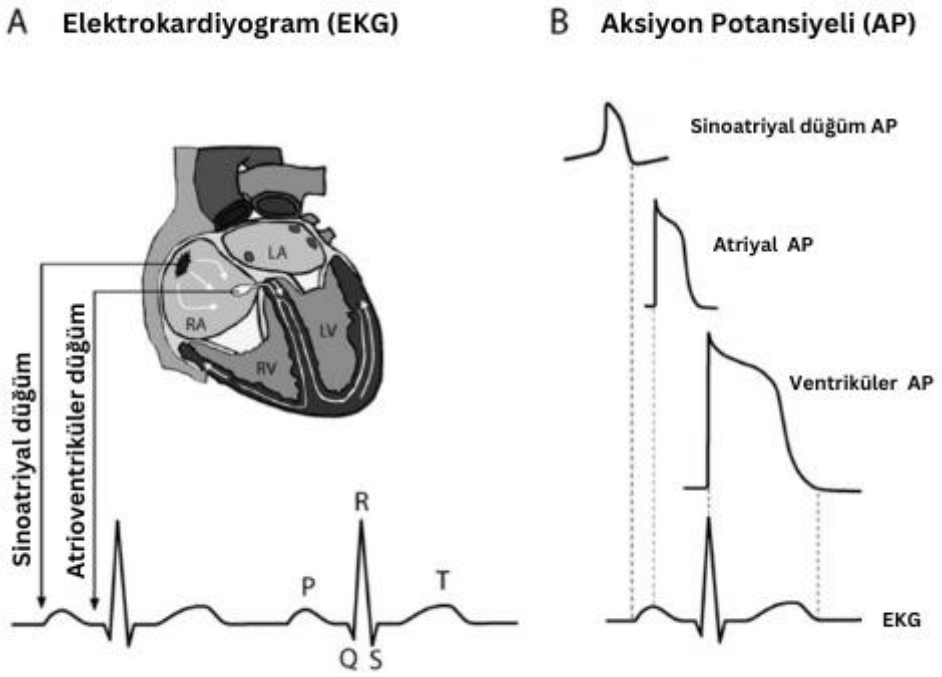
2.1. Kardiyak Elektriksel Aktivite ve Aksiyon Potansiyeli

Kardiyak elektriksel aktivite, kalp kasının pompa işlevini yerine getirebilmesi için gerekli olan aksiyon potansiyellerinin oluşumunu sağlayan elektriksel iletimlerin bütünüdür(11). Aksiyon potansiyeli oluşumu, kardiyomiyositlerin sarkolemmasında ifade edilen iyon kanallarının açılması ve kapanması (kapı mekanizması) ile gerçekleşir. İyon kanalları, kapı mekanizması yoluyla sarkolemma boyunca iyon akımlarına izin vererek, aksiyon potansiyelinin farklı fazlarını (dinlenme fazı, depolarizasyon, repolarizasyon) oluşturur.

Kardiyak aksiyon potansiyeli (AP), atriyal ve ventriküler miyositlerde, faz 4 (dinlenme fazı) sırasında stabil ve negatif bir dinlenme potansiyeline (yaklaşık -85 mV) sahiptir. Bu stabilite, I_{K1} kanallarının yüksek potasyum iletkenliği sayesinde sağlanır. Komşu hücrelerden gelen elektriksel sinyaller, Na^+ kanallarını aktive eder ve bu da faz 0'da hücreyi hızla depolarize eden içe doğru bir Na^+ akımı (I_{Na}) oluşturur. Faz 0'ı, geçici dışa doğru K^+ akımı (I_{to}) ile gerçekleştirilen faz 1 (erken repolarizasyon) takip eder. Faz 2 (plateau), içe doğru L tipi Ca^{2+} akımı ($I_{Ca,L}$) ve dışa doğru K akımları (I_{Kur}, I_{Kr}, I_{Ks}) arasındaki dengeyi yansıtır. Faz 3 (repolarizasyon), Ca^{2+} kanallarının inaktivasyonu ve K^+ dışa akışı ile tamamlanır(12).



Şekil 1. Aksiyon potansiyeli şematik gösterimi



Şekil 2. Kardiyak elektriksel aktivite

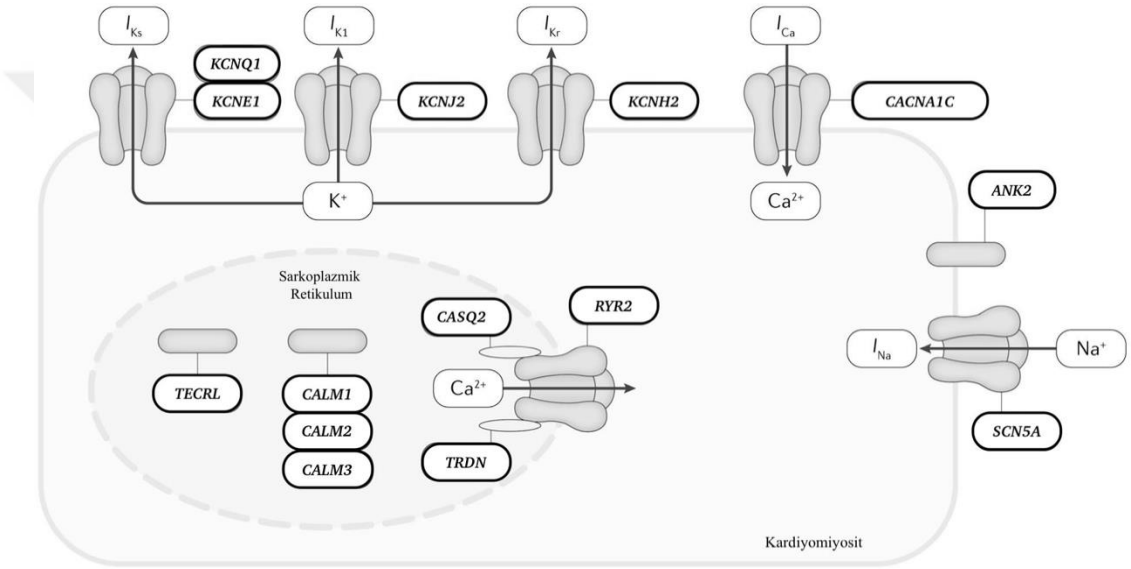
A: Elektriksel iletim sisteminin şematik temsili ve bu sistemin yüzey elektrokardiyogramındaki (EKG) karşılık gelen sinyali. B: EKG ile kalbin farklı bölgelerinden gelen miyosit aksiyon potansiyelleri (AP) arasındaki ilişki. Amin, Ahmad S ve ark.(12) makalesinden alıntıdır.

2.2. Kalıtımsal Kardiyak Aritmilerin Patogenezi

Kalıtımsal kardiyak aritmiler, yapısal bir anomali olmaksızın kalbin elektriksel ileti kusurlarından kaynaklanan hastalıklardır. Bu durumlar, genel olarak kanalopatiler olarak adlandırılır(13). Kardiyak elektriksel aktivitenin moleküler temelini iyon kanalları oluşturur(12). İyon kanallarının fonksiyonlarındaki değişimler hücre membranı aksiyon potansiyelinde anormalliklere neden olabilmektedir(3). Bu genetik değişimler, ventriküler aritmi riskini artıran aritmojenik bir zemin oluşturarak ani kardiyak ölüm (AKÖ) riskini yükseltir(4).

Kalıtsal primer aritmi sendromları başlıca uzun QT sendromu (UQTS), kısa QT sendromu (KQTS), Brugada sendromu (BrS) ve katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi sendromudur (KPVT)(14).

Aritmi sendromları ile ilişkilendirilmiş çok sayıda gen bulunmaktadır. Son 30 yılda yapılan çalışmalar, konjenital aritmi sendromlarının temelinde bulunan ana genleri tanımlamıştır. Bu genler kardiyak aksiyon potansiyeli oluşumda rol alan iyon kanallarını kodlayan genler, hücre içi kalsiyum düzenlenmesinde görevli proteinleri kodlayan genler ve bu süreçleri düzenleyen ek genler olarak sınıflandırılmaktadır(8).



Şekil 3. Kalıtsal kardiyak aritmilerin patogenezinde rol oynayan genler ve proteinler
Schwartz ve ark.(3) makalesinden alıntıdır.

ClinGen (Clinical Genome Resource) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, kalıtsal aritmi sendromları ile ilişkili genler yeniden incelenmiş ve bu genlerin hastalıkla olan ilişkisine dair çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. Bu sınıflamalar, uluslararası kanıtlara dayalı bir değerlendirme sonucunda; "definitive" (kesin), "moderate" (orta), "limited" (sınırlı) ve "disputed/no evidence" (tartışmalı/kanıt yok) şeklinde düzenlenmiştir(15–17). Kalıtsal aritmi sendromları ile ilişkilendirilen genlerin ClinGen tarafından yapılan yeniden değerlendirilme sonuçları, Tablo 1'de paylaşılmıştır. Bu tablo, genlerin hastalıklarla olan ilişkilerinin güncel durumunu detaylı bir şekilde sunmaktadır.

Tablo 1. Kalıtsal aritmi sendromları ilişkili genlerin ClinGen sınıflaması

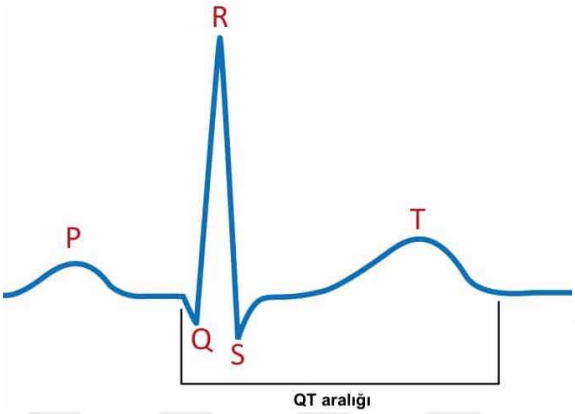
ClinGen Sınıflaması	Uzun QT Sendromu	Kısa QT Sendromu	Brugada Sendromu	KPVT	Diğerleri
Kesin	*KCNQ1 KCNH2 SCN5A CALM1 CALM2 CALM3*	*KCNH2*	*SCN5A*	*RYR2 CASQ2(OR) TRDN TECRL*	*CACNA1C (Timothy) KCNJ2 (Anderson-Tawil)*
Güçlü	*TRDN(OR)*	*KCNQ1 SLC4A3*	-	-	*KCNE1 (edinilmiş UQTS) KCNE2 (edinilmiş UQTS)*
Orta	*CACNA1C*	*SLC4A3 KCNJ2*	-	*CASQ2(OD), CALM1,2,3*	
Sınırlı	*CAV3 KCNE1 KCNJ2*	-	-	-	
Tartışmalı / Kanıt yok	*SNTA1 AKAP9 ANK2 KCNE2 KCNJ5 SCN4B*	*CACNA1C, CACNA2D1 CACNB2 SCN5A SLC22A5*	*20 Gen*	*ANK2 KCNJ2 PKP2 SCN5A*	

2.3. Uzun QT Sendromu

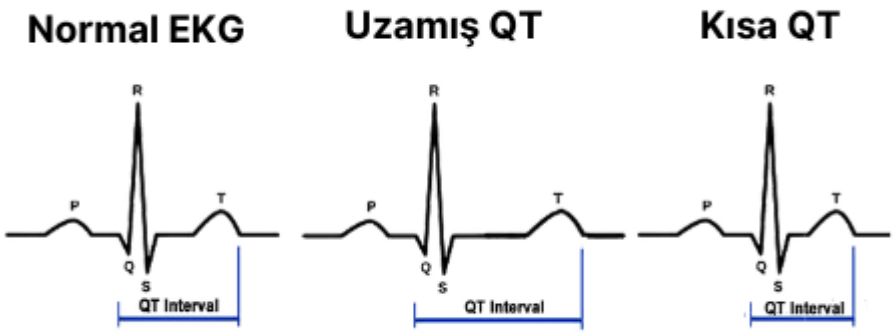
Konjenital UQTS elektrokardiyogramda (EKG) kalp hızına göre düzeltilmiş QT aralığının (QTd) değişen derecelerde uzaması ile karakterize bir iyon kanal hastalığıdır(18). UQTS en sık gözlenen kalıtımsal aritmi sendromudur ve yaklaşık olarak her 2000 kişiden birini etkilemektedir(14). Konjenital UQTS tanısı için, QT aralığını uzatan ilaçlar ve elektrolit dengesizlikleri gibi ikincil nedenlerin dışlanması gerekmektedir(19). Uzun QT sendromu tanısında 2011'de güncellenen Schwartz risk skorundan faydalanılır(20).

EKG, uzun QT sendromu tanısında kritik bir rol oynamaktadır. QT aralığı, 12 derivasyonlu EKG'nin özellikle II. derivasyonunda QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadarki sürenin hesaplanması ile bulunur(21). QTd ise kalp hızına göre düzeltilmiş QT aralığıdır. QTd aralığının hesaplanması için birçok yöntem olmakla birlikte en sık Bazzett formülü kullanılır (QTd = QT / √RR). QTd aralığı

kadınlarda 0.47 saniyeyi, erkeklerde 0.45 saniyeyi aşarsa, uzamış kabul edilir(20). Klinik tanı için düzeltilmiş QT aralığının ≥480 ms veya Schwartz risk skorunun >3 olması yeterlidir. Aritmik senkop veya kardiyak arrest varlığında, UQTS tanısı için QTd'nin ≥460 ms olması yeterlidir(22).



Şekil 4. QT aralığının şematik gösterimi



Şekil 5. Uzun ve Kısa QT aralıklarının EKG'de temsili gösterimi

Tablo 2. Uzun QT Sendromu Schwartz tanı skoru(20)

Bulgular			Puan
EKG	OTd	≥480 ms	3.5
		=460-479 ms	2
		=450-459 ms (erkeklerde)	1
		≥480 ms egzersiz stres testinde dinlenme fazı 4. Dakikası	1
	Torsades de pointes		2
	T dalga alteransı		1
	Çentikli T dalgası (3 derivasyonda)		1
	Yaşa göre düşük kalp hızı		0.5
Klinik Öykü	Senkop	Stres ilişkili	2
		Stres ilişkisiz	1
Aile Öyküsü	Ailede bilinen UQTS tanılı birey		1
	Birinci derece akrabalarda 30 yaşın altında açıklanamayan AKÖ		0.5
Genetik	Patojenik varyant		3.5

1957'de Jervell ve Lange-Nielsen, uzun QT saptanan olgularında ilk kalıtsal aritmi sendromunu tanımlamışlardır(23). UQTS kliniği ile ilişkilendirilmiş çok sayıda gen bulunmaktadır(15). UQTS genleri, patojenik varyantlarının i) potasyum çıkış akımlarını azalttığı, ii) sodyum içe akımını artırdığı ve iii) kalsiyum içe akımını artırdığı genler olmak üzere üç ana gruba ayrılabilir (18).

Potasyum kanallarını kodlayan genlerdeki patojenik varyantlar, UQTS vakalarının büyük çoğunluğundan sorumludur. Potasyum kanallarının alfa alt birimi proteinlerini kodlayan *KCNQ1* ve *KCNH2* genlerinde fonksiyon kaybı varyantları potasyum akımını azaltır ve kalp repolarizasyonunu geciktirir. Bu da EKG'de QT aralığının uzamasına yol açar(24). *KCNQ1* ve *KCNH2* gen varyantları genetik olarak açıklanan UQTS vakalarının %80'inden sorumludur(25).

Sodyum kanalı ile ilişkili UQTS, voltaj kapılı sodyum kanalının alfa alt birimini kodlayan *SCN5A* genindeki fonksiyon kazanımı varyantlarıyla ilişkilidir. Bu genetik değişiklikler, sodyum içe akımını artırarak UQTS'nin üçüncü en yaygın nedenini oluşturur(26).

Kalsiyum kanalı ile ilişkili UQTS, kalsiyum içe akımını artıran patojenik varyantlarla ilişkilidir(18,27). Kalsiyum kanalı ile ilişkilendirilen UQTS formlarının ortak özellikleri, erken yaşta başlamaları, agresif seyir göstermeleri ve tıbbi tedavilere zayıf yanıt verme eğiliminde olmalarıdır(18). Son yapılan çalışmalarda *CALM1*, *CALM2*, *CALM3*, *TRDN* ve *CACNA1C* genlerinin kalsiyum kanalı ile ilişkili UQTS'de güçlü ve yeterli kanıtlara sahip olduğu belirlenmiştir(15).

CALM genlerinden kaynaklanan UQTS, hastalığın diğer agresif bir formunu temsil eder ve Uluslararası Kalmodulinopati Konseyi'ne göre vakaların %58'inde perinatal dönemde ortaya çıkan yaşamı tehdit eden aritmiler ve ortalama 600 ms'lik QTd süresi ile karakterizedir(28).

CACNA1C genindeki patojenik G406R varyantının neden olduğu Timothy sendromu, yaşamı tehdit eden aritmilerle birlikte sindaktili, konjenital kalp hastalıkları, bilişsel anormallikler ve otizm gibi bulgularla karakterizedir(29).

Triadin knockout sendromu (TKOS), TRDN genindeki patojenik varyantlar tarafından oluşturulan otozomal resesif kalıtım gösteren bir sendrom olup, bu hastalarda kardiyak arrest riski yüksektir(30).

Tablo 3. Uzun QT Sendromu ilişkili genler(15)

Gen	Fenotip–Sendrom	Protein	Sıklık
KCNQ1	UQTS, JLNS	IKs kanal fonksiyon kaybı	40–55%
KCNH2	UQTS	IKr kanal fonksiyon kaybı	30–45%
SCN5A	UQTS	Na1.5 kanal fonksiyon artışı	5–10%
CALM1	UQTS	L-tipi kalsiyum kanalı	<1%
CALM2	UQTS	L-tipi kalsiyum kanalı	<1%
CALM3	UQTS	L-tipi kalsiyum kanalı	<1%
TRDN	Resesif UQTS	L-tipi kalsiyum kanalı	<1%
KCNE1	UQTS, JLNS, a-UQ	IK kanal fonksiyon kaybı	<1%
KCNE2	a-UQTS	IK kanal fonksiyon kaybı	<1%
KCNJ2	ATS	IK1 kanal fonksiyon kaybı	<1%
CACNA1C	TS, UQTS	L-tipi kalsiyum kanalı	<1%

Klinik, aile öyküsü ve EKG özelliklerinin değerlendirilmesi sonucunda yüksek olasılığa (Schwartz Skoru ≥ 3.5) sahip UQTS vakalarında, UQTS kliniği açısından kesin kanıta sahip olan genlerin incelenmesi önerilmektedir. Ancak klinik tanısı konmuş UQTS olgularında negatif genetik test sonucu hastalığı dışlamamaktadır(18). Genetik test ile, vakaların yaklaşık %60-70'inde hastalığa neden olan bir varyant tespit edilir(31). İndeks vakada hastalık nedeni olan bir varyant tanımlandığında aile taraması önerilir(32). Düşük penetrans ve değişken ekspresyon nedeniyle normal bir EKG'ye dayanarak tanı dışlanamaz(33). Etkilenen aile üyelerinin erken tanımlanması, yaşamı tehdit eden ritim bozuklukları riskinin yüksek olması nedeniyle önemlidir(32).

2.4. Kısa QT Sendromu

Kısa QT sendromu (KQTS), özellikle kardiyak potasyum ve kalsiyum iyon kanallarındaki işlev bozukluğundan kaynaklanan, QT aralığının anormal derecede kısalmasına yol açan kalıtsal aritmi sendromudur(34). Yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda, taşikardi veya bradikardinin eşlik etmediği sırada ölçülen QT aralığının <320 ms olması ile karakterizedir. QT aralığının ≤360 ms olduğu durumlarda ise eşlik eden aile öyküsü, patojenik varyant varlığı, ailede 40 yaş altında AKÖ hikayesi veya VT/VF epizodu varlığında KQTS tanısı konulabilir(22). Dünya genelindeki vaka sayısının sınırlı olması sebebiyle, KQTS'nin görülme sıklığını belirlemek zordur(35).

KQTS olgularında çarpıntı, senkop, atriyal fibrilasyon ve kardiyak arrest ilk klinik belirtiler olabilir(36). Tanı konulma yaşı ortalama 23 yaş olarak bildirilmiştir(37). Bu sendromun en ciddi semptomu, kardiyak arresttir; vakaların %34'ünde görülür ve ilk klinik belirti olarak %28 oranında rapor edilmiştir(38). Ayrıca, çarpıntı ve atriyal fibrilasyon (AF), hastaların %80'inden fazlasında görülür ve genç hastalarda dikkatli yönetilmesi gereken önemli bir belirtidir(34).

KQTS sendromunun tanısında klinisyenlere yardımcı olabilmek için, Gollob ve ark. tarafında UQTS tanısında kullanılan Schwartz skoruna benzer bir sistem geliştirilmiştir. Bu skorlama ile elektrokardiyografik bulgular, klinik özellikler ve genetik parametreler değerlendirilir. Skor ne kadar yüksekse KQTS tanısı o kadar

olasıdır. Puanlamada ≥4 yüksek olasılık, 3 orta olasılık, ≤2 ise düşük olasılık olarak değerlendirilir(39).

Tablo 4. Kısa QT sendromu tanısı için önerilen kriterler (40)

Parametre	Puan
Elektrokardiyogram	
QTd aralığı <370 ms	1
QTd aralığı <350 ms	2
QTd aralığı <330 ms	3
*J noktasından T zirvesine aralığı <120 ms**	1
Klinik geçmişi *	
Ani kalp ölümü (AKÖ) veya ani kalp durması	2
Belgelenmiş polimorfik ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon	2
Açıklanamayan senkop	1
Atriyal fibrilasyon	1
Aile geçmişi *	
Kısa QT sendromu olasılığı yüksek olan birinci derece veya ikinci derece akraba	2
Birinci derece veya ikinci derece akrabada otopsi sonrası nedeni belirlenemeyen ani kalp ölümü	1
Ani bebek ölümü sendromu	1
Genotip *	
Kısa QT sendromu için pozitif genotip	2
Bir duyarlılık geninde belirsiz öneme sahip mutasyon	1

**QTc aralığının <370 ms olması durumunda*

Kısa QT Sendromu (KQTS), kardiyak aksiyon potansiyellerinin oluşumu sırasında iyon kanallarının işlevinde değişikliği sebep olan genetik varyantlarla ilişkilidir(41). Bu varyantlar, potasyum akışında görevli kanallarda fonksiyon kazanımına neden olarak, repolarizasyon sürecini kısaltır ve böylece kısa QT aralıkları ile karakterize bu sendromun temel özelliklerini oluşturur(41).

Kısa QT sendromu ile ilişkilendirilen genler incelendiğinde *KCNQ1*, *KCNH2* ve *KCNJ2* genlerindeki fonksiyon artırıcı patojenik varyantlar sonucu meydana geldiği anlaşılmıştır(42). Yalnızca *KCNH2* ve *KCNQ1* genlerinin hastalıkla ilişkisi kesin veya güçlüdür(17). L tipi kalsiyum kanalı ile ilişkili genlerdeki fonksiyon kaybı tipi mutasyonlar, (*CACNA1C, CACNA2B* ve *CACNA2D1*), KQTS'ye bağlanmış olup genellikle örtüşen Brugada Sendromu özellikleri gösterir(43). Ancak, bu genlerle ilgili kanıtlar çoğunlukla sınırlıdır(17). KQTS'li hastalarda genetik tetkik çalışılması önerilmektedir. İndeks vakada hastalık nedeni olan bir varyant tanımlandığında aile taraması önerilir(18).

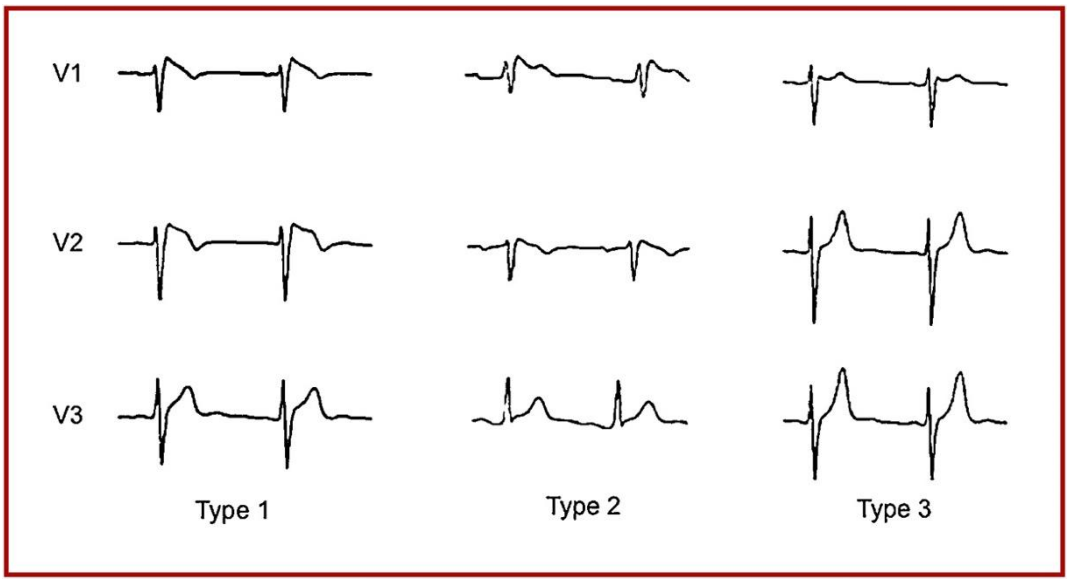
Tablo 5. Kısa QT Sendromu ilişkili genler (34)

Gen	Fenotip–Sendrom	Protein	Fonksiyon
KCNH2	KQTS-1	α-subunit IKr	Fonksiyon kazanımı
KCNQ1	KQTS-2	α-subunit IKs	Fonksiyon kazanımı
KCNJ2	KQTS-3	α-subunit IK1	Fonksiyon kazanımı
CACNA1C	KQTS-4	α-subunit IL,Ca	Fonksiyon kaybı
CACNB2	KQTS-5	B2-subunit IL,Ca	Fonksiyon kaybı

2.5. Brugada Sendromu

Brugada sendromu, özgün elektrokardiyografi bulgularıyla ve artmış ani kardiyak ölüm riski ile karakterize nadir bir kalıtsal aritmi sendromudur(44). İnsidans ve prevalansı dünyanın çeşitli bölgelerinde farklılık gösterir. Ancak en yüksek prevalans 5-20/10000 oranı ile Güneydoğu Asya'dadır(45). Erkeklerde kadınlara oranla daha sık gözlenmektedir(46).

Brugada sendromu tanısı için, Tip 1 Brugada EKG paterni olarak da bilinen, sağ prekordiyal derivasyonlardan en az birinde (V1 veya V2) 2 mm'den (0.2 mV) fazla J noktası yükselmesi, kubbeli ST segment elevasyonu ve T dalgası inversiyonu görülmesi gereklidir(22). Diğer EKG paternleri tek başlarına tanı için yeterli olmamakla birlikte, tip 1 deseninin ortaya çıkarılması için sodyum kanal blokaj testi yapılması gerekebilir(47). Ajmalin, flekainid ve prokainamid gibi ilaçlar bu testte kullanılır; ancak bu ilaçların duyarlılık ve özgüllükleri genetik heterojenlik nedeniyle hala tartışmalıdır(48). Akut miyokard enfarktüsü veya iskemisi, sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu ve elektrolit bozuklukları (hiper/hipokalemi, hiperkalsemi) gibi birçok durum, EKG'de Brugada deseni gösterebilir(49).



Şekil 6. Brugada sendromunun elektrokardiyogram (EKG) desenleri.

Brugada sendromu tanısı yalnızca tip 1 EKG ile konulabilir. Gourraud J ve ark. makalesinden alıntıdır.(48)

Brugada sendromu tanısı için spontan veya farmakolojik ajan (sodyum kanal blokaj testi) sonrası, tip 1 Brugada EKG paternine ek olarak, aritmik senkop ya da uykuda agonal solunum görülmesi, ailede BrS öyküsü veya ailede 45 yaş altında ani kardiyak ölüm öyküsü kriterlerinden en az birinin eşlik etmesi gerekmektedir(50).

BrS ile ilişkilendirilen genlerden en bilineni *SCN5A*'dır. *SCN5A* geni, Nav1.5 sodyum kanalını kodlamaktadır.(51) Bu genin fonksiyon kaybı varyantları BrS kliniğinden sorumlu tutulmaktadır. BrS ile ilişkilendirilen 20'den fazla gen bulunmaktadır ancak *SCN5A* dışındaki genlerin hastalıkla ilişkisine dair kanıtlar tartışmalıdır(16).

BrS olgularında öncelikle *SCN5A* geninin incelenmesi önerilmektedir. Klinik geçerliliği tartışmalı veya reddedilmiş genlerdeki nadir varyantlar, rutin olarak Brugada sendromu genetik tanısı olarak rapor edilmemelidir(18). *SCN5A* genindeki patojenik varyantlar, vakaların %20'sinde tespit edilmektedir(52).

Brugada sendromunda de novo (yeni) genetik değişimler nadirdir ve yaklaşık %1 oranında görülür. Bu nedenle, aile taraması, BrS tanısı konulan bireylerin yakın akrabalarında hastalığı tespit etmek için önemli bir araçtır(46). Eğer bir ailede BrS ile ilişkili bir patojenik varyant tespit edilirse, risk taşıyan bireyler için genetik tarama yapılmalıdır(46).

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1. Olgu Gruplarının Belirlenmesi

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve Çocuk Genetik Bilim Dalı polikliniklerine Ocak 2017- Eylül 2023 tarihleri arasında başvurmuş mevcut klinik bulgularıyla primer kalıtsal kardiyak aritmi ön tanısı ile takip edilen ve yeni nesil dizileme (YND) yöntemiyle aritmi ilişkili genlerin incelenmiş olduğu olgular dahil edilmiştir. Çalışmamız için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 27.09.2023 tarihli 747 numaralı kararı ile onay alınmıştır (Ek-1).

3.2. Verilerin Toplanması

Bu çalışma retrospektif olarak yapılmıştır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği'nden veri kullanım izni alınmıştır. Hastane kayıtları incelenerek hastaların sistemik muayene bulguları, başvuru yaşı, cinsiyeti, aritmi türü, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi kayıtları, eşlik eden anomalileri ve aile öyküsü bilgileri değerlendirilmiştir. Ayrıca, mevcut biyokimyasal, kardiyak ve genetik tetkik sonuçları incelenmiştir. Hastaların verileri bilgisayar ortamına aktarılmış ve değerlendirme bilgisayar yardımıyla yapılmıştır.

3.3. Genotip Özelliklerin İncelenmesi

3.3.1 Genomik DNA Eldesi

Klinik değerlendirmeler sonrasında moleküler genetik test için hastalardan gerekli onam belgeleri alındıktan sonra, EDTA'lı tüplere toplam 4 ml periferik kan örneği alınmıştır. Periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu, silika kolon yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiş ve DNA konsantrasyonu florometrik yöntemle belirlenmiştir.

3.3.2. DNA Konsantrasyon ve Saflık Ölçümü

Moleküler tetkiklerde kullanılacak DNA'nın saflık ve konsantrasyon ölçümleri NanoDrop Spektrofotometre cihazı (Thermo Fisher Scientific, ABD) ile yapılmaktadır. DNA materyali için A260/A280 oranı 1,8-2,0 aralığında ve konsantrasyonu en az 40 ng/µl olmalıdır. Saflık ve konsantrasyonları ideal aralıklarda

olmayan örneklerden DNA izolasyonları tekrarlanır. Uygun kriterlerdeki DNA örnekleri -20 °C derin dondurucuda saklanmaktadır.

3.3.3 Yeni Nesil Dizileme Paneli (YND)

Kalıtımsal kardiyak aritmi ön tanılı 24 olguda Tablo 6'da verilen 15 adet geni içeren Aritmi YND paneli çalışılmıştır. Ion S5 (ThermoFisher Scientific, ABD) cihazından ham veriler elde edilmiştir. Ham veriler SEQ analiz platformuna (Genomize, Türkiye) yüklenerek varyant isimlendirmesi yapılmıştır.

12 olguda ise SOPHiA DDM™ Clinical Exome Solution v3 (Sophia Genetics, İsviçre) kiti kullanılarak klinik ekzom dizileme tetkiki çalışılmıştır. Illumina NextSeq2000 (Illumina, ABD) cihazından ham veriler elde edilmiştir. SOPHiA DDM programı kullanılarak varyant isimlendirmesi yapılmıştır.

Tablo 6. *Aritmi YND panelinde bulunan genler ve transkript numaraları*.

KCNQ1 ENST00000155840	*KCNH2* ENST00000262186	*SCN4B* ENST00000324727
SNTA1 ENST00000217381	*CALM2* ENST00000272298	*KCNE1* ENST00000337385
KCNJ2 ENST00000243457	*KCNE2* ENST00000290310	*CAV3* ENST00000343849
CACNA1C ENST00000347598	*AKAP9* ENST00000356239	*CALM1* ENST00000356978
ANK2 ENST00000357077	*SCN5A* ENST00000413689	*KCNJ5* ENST00000529694

3.3.4 Varyant Analizi

Genlerin kodlayıcı bölgelerinin (intronik, 5' ve 3' UTR hariç) %98'inden fazlası, en az 20X okuma derinliği ile incelenmiştir. Uygun okuma derinliği sağlanan örnekler analiz edilmiştir. Ekzon-intron bağlantı noktaları (±15 bç) analize dâhil edilmiştir. Amino asit değişimine yol açmayan ve polimorfizm olarak belirtilen değişimler rapor edilmemiştir. Çalışılan tetkikler, primerler dışında kalan bölgelerdeki mutasyonları, geniş kopya sayısı değişiklikleri, epigenetik değişiklikleri ve mozaikliği göstermemektedir.

Tespit edilen varyantlar, allel dağılım özellikleri, ilişkili proteinin fonksiyonuna olası etkileri ve ilişkili oldukları fenotipler açısından varyant veri bankalarında (ClinVar, HGMD, Ensembl) incelenmiştir. Tespit edilen varyantlar, ACMG 2015 kriterlerine göre Patojenik (P), Muhtemel Patojenik (LP), Benign (B), Muhtemel Benign (LB), veya Klinik Önemi Belirsiz Varyant (VUS) olarak sınıflandırılmıştır.

3.3.5 Genotip-Fenotip Karşılaştırma Analizi

Olguların fenotipleri ve tespit edilen genotipler, varyant bilgi bankalarındaki bilgilerle karşılaştırılmıştır. Her bir olguda tespit edilen varyantların fenotipik bulgularla ilişkisi incelenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik ve Çocuk Genetik Polikliniği'nde Ocak 2017 ile Eylül 2023 tarihleri arasında kardiyak aritmi ön tanısıyla değerlendirilen ve rutin tanı amaçlı moleküler genetik testleri tamamlanmış 36 hasta dahil edilmiştir.

Genetik varyantların ACMG'ye göre sınıflandırılması sonucunda, 13 olguda (%36) patojenik (P) veya muhtemel patojenik (LP) varyant; dört olguda (%11) ise klinik önemi belirsiz (VUS) varyant saptanmıştır.

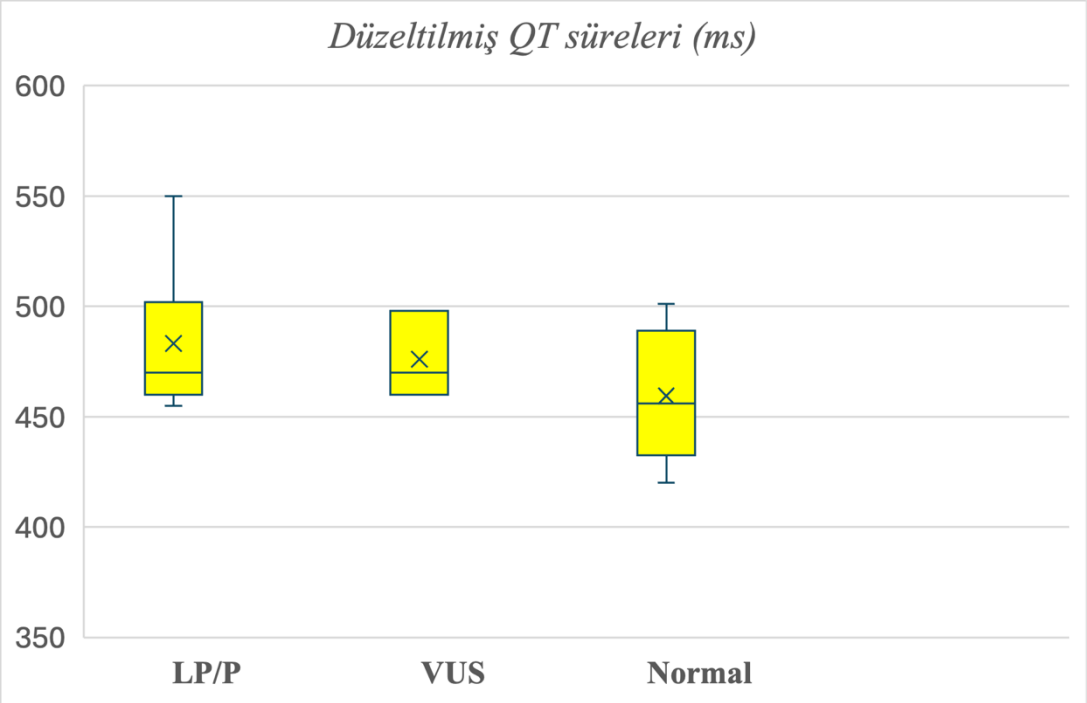
Olguların 24'ünden kardiyak aritmi genlerine yönelik 15 adet gen içeren hedefli yeni nesil dizileme paneli çalışılmıştır. Bu olguların %46'sında varyant saptanmıştır. Saptanan varyantların dokuzu P/LP varyant iken, ikisi VUS varyanttır.

Kalan 12 olgudan ise klinik ekzom dizileme tetkiki çalışılmıştır. Bu olguların ise %50'sinde varyant saptanmıştır. Saptanan varyantların dördü P/LP varyant iken, ikisi VUS varyanttır.

4.1. Uzun QT Sendromu Ön Tanılı Olgular

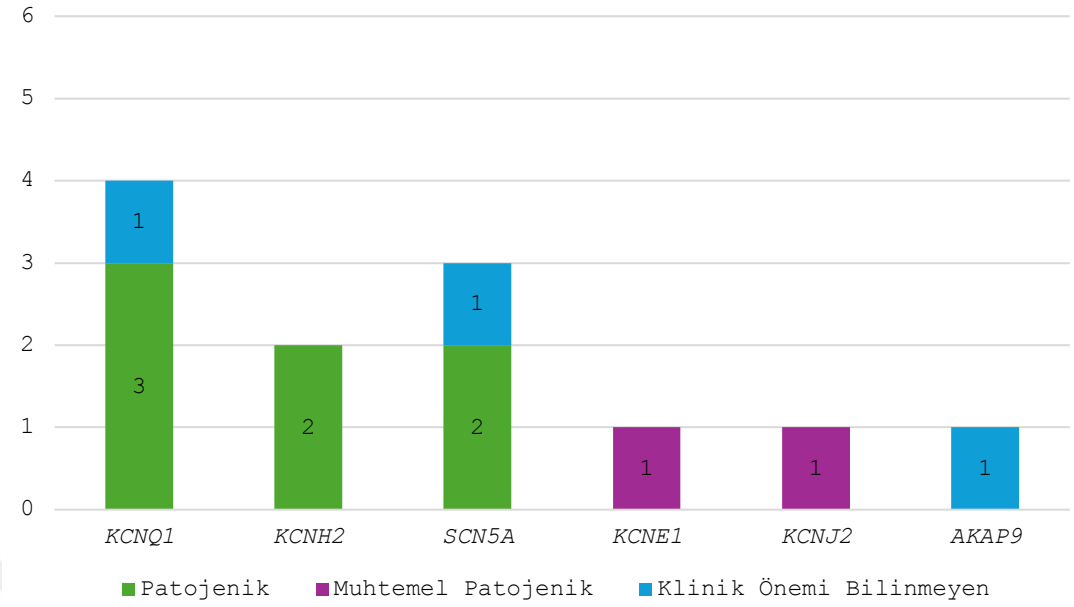
Uzun QT sendromu ön tanısıyla yönlendirilen 20 vaka değerlendirilmiştir. Vakaların yaş ortalaması 24 (3-64 aralığında) olup, bu hastaların %52'si kadın, %48'i erkektir. İlk semptom yaşı tüm vakalarda ortalama 17 (1-57 aralığında)'dir.

P ya da LP varyant saptanan vakalarda ilk semptom yaşı ortalama 8 (1-17 aralığında) iken, patojenik varyant saptanmayan vakalarda 24 (1-57 aralığında)'tür. İlk semptom olarak vakalarda en sık çarpıntı (%30) ve presenkop/senkop (%20) bildirilmiştir. Vakaların %10'u asemptomatik olup, rutin kontrolleri sırasında veya farklı bir nedenle yapılan tetkiklerinde rastlantısal olarak uzun QT sendromu bulguları tespit edilmiştir. Vakaların %45'inde en az bir kez presenkop/senkop şikayeti mevcutken, %10'unda ise kardiyak arrest öyküsü mevcuttur. Vakaların bazal EKG üzerinden hesaplanan düzeltilmiş QT aralığı ortalaması 472 ms'dir. P ya da LP varyant saptanan olgularda ortalama QTd aralığı 483 ms olarak ölçülmüştür. VUS varyant saptanan olgularda OTd ortalaması 476 ms ölçülmüştür. Varyant saptanmayan olgularda ortalama QTd değeri ise 459 ms'dir.



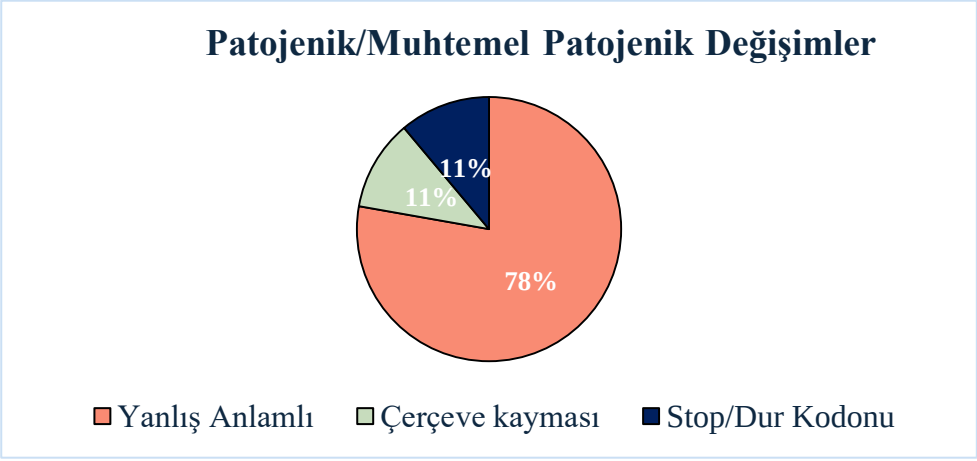
Şekil 7. UQTS olgularında QTd (ms) sürelerinin dağılım grafiği

YND yöntemiyle ile tespit edilen varyantların ACMG'ye göre sınıflandırılması sonucunda vakalarda yedi P, iki LP ve üç VUS değişiklik belirlenmiştir. Toplamda dokuz hastada nedensel varyant (P, LP) tespit edilmiştir. Üç hastada *KCNQ1*, iki hastada *KCNH2* ve iki hastada *SCN5A* geninde patojenik varyantlar saptanmıştır. Birer olguda ise *KCNJ2* ve *KCNE1* genlerinde muhtemel patojenik varyantlar tespit edilmiştir. Ayrıca, üç vakada *KCNQ1*, *SCN5A* ve *AKAP9* genlerinde klinik önemi belirsiz varyantlar bulunmuştur. UQTS olgularda saptanan P/LP varyant tipleri %78 yanlış anlamlı (missense), %11 çerçeve kayması, %11 stop/dur kodonu olarak belirlenmiştir.



Şekil 8. UQTS vakalarında değişimlerin gen dağılım ve patojenisite grafiği

Dokuz vakada tespit edilen patojenik ve muhtemel patojenik değişikliklerin tümü OMIM veri tabanında Uzun QT sendromu ile ilişkilendirilmiş genlerdedir. Vakaların demografik ve klinik bilgileri Tablo 7'de verilmiştir. Vakalarda saptanan patojenik, muhtemel patojenik ve klinik önemi belirsiz varyantlar Tablo 8'de paylaşılmıştır. Patojenik veya muhtemel patojenik değişiklik saptanan dokuz vakaya ait klinik öyküler aşağıda detaylandırılmıştır.



Şekil 9. UQTS olgularında saptanan patojenik/ muhtemel patojenik değişimlerinin özellikleri

Olgu 1: 18 yaşında erkek hasta, yenidoğan döneminde supraventriküler taşikardi sonrası kardiyak arrest geçirmiştir. Yapılan EKG ve Holter EKG incelemelerinde çeşitli derecelerde QT uzaması tespit edilmiştir. Aile öyküsünde herhangi bir özellik bulunmayan hasta, genetik nedenlerin araştırılması amacıyla tarafımıza yönlendirilmiştir. Olgudan kardiyak aritmi genlerine yönelik yapılan hedefli yeni nesil dizileme paneli sonucunda *SCN5A* geninde c.1231G>A (p.Val411Met) değişimi heterozigot olarak belirlenmiştir. Bu varyant, ACMG kriterlerine "Patojenik" varyant olarak sınıflandırılmaktadır.

Olgu 2: 22 yaş erkek hasta, 6 yaşında ateşli senkop sonrası yapılan tetkiklerinde EKG'de ikinci derece AV blok saptanmıştır. Holter EKG'sinde hasta sinüs sendromu ile uyumlu patern gözlenmiştir. Hastanın EKO'sunda herhangi bir anormallik saptanmamıştır. Özgeçmişinde başka hastalık öyküsü olmayan olgunun soy geçmişi irdelendiğinde abisinin de hasta sinüs sendromu tanısıyla takip edildiği öğrenilmiştir. Olgunun anne ve babası arasında akrabalık bulunmamaktadır. Ailede ani kardiyak ölüm öyküsü yoktur. Olguya hasta sinüs sendromu tanısıyla pacemaker takılmıştır. Daha sonraki kontrollerinde pacemaker ritminde izlenen QT intervali 550-600 msn arası değişmekte olup QT mesafesi uzundur. Olgudan kardiyak aritmi genlerine yönelik yapılan hedefli yeni nesil dizileme paneli sonucunda *SCN5A* geninde c.664C>T(p.Arg222*) varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. ACMG kriterlerine göre "Patojenik'' varyant olarak sınıflandırılmaktadır.

Olgu 3: 21 yaşında kadın hasta, ilki 17 yaşında olmak üzere geçirmiş olduğu üç presenkop atağı nedeniyle kardiyoloji polikliniğine başvurmuştur. Yapılan tetkikler sonucunda uzun QT sendromu ön tanısı ile tarafımıza yönlendirilmiştir. Aile öyküsü irdelendiğinde annesi, dayısı ve dayısının çocuklarının kardiyak ritim problemleri nedeniyle farklı merkezlerde takipte olduğu öğrenilmiştir. Olgudan kardiyak aritmi genlerine yönelik yapılan hedefli yeni nesil dizileme paneli sonucunda *KCNH2* geni c.3093_3106del (p.Pro1034fs) değişimi heterozigot olarak tespit edilmiştir. Bu değişim, 14 nükleotid delesyonu sonucu 1034 numaralı aminoasitte stop/dur kodonu oluşmasına ve normalden daha kısa bir protein üretilmesine yol açmaktadır. Bu nedenle üretilen proteinin fonksiyon göstermeyeceği öngörülmektedir. ACMG kriterlerine göre "Patojenik'' varyant olarak sınıflandırılmaktadır.

Olgu 4: 3 yaşında kız hasta, yenidoğan döneminde kardiyak üfürüm nedeniyle yapılan tetkiklerinde UQTS şüphesiyle genetik tetkik planlanmıştır. Aile öyküsünde anne ve baba arasında akrabalık bulunmamaktadır. Ailede halada 27 yaşında AKÖ öyküsü mevcuttur. Olgudan kardiyak aritmi genlerine yönelik yapılan hedefli yeni nesil dizileme paneli sonucunda *KCNQ1* geninin ekzon 8 bölgesinde c.1097G>A (p.Arg366Gln) yanlış anlamlı değişimi heterozigot olarak tespit edilmiştir. Bu değişim, ACMG kriterlerine göre "Patojenik'' varyant olarak sınıflandırılmaktadır. Hastaya ve ailesine genetik danışma sağlanmış ve kardiyoloji takipleri planlanmıştır.

Olgu 5: 13 yaş erkek hasta aktif şikayeti yoktur. Spor lisansı başvurusunda çekilen EKG'de QTd süresi 450 ms ölçülmüştür. Özgeçmiş ve soy geçmişinde özellik yoktur. Olgudan kardiyak aritmi genlerinin incelenmesine yönelik yapılan klinik ekzom dizileme sonucunda *KCNQ1* geni 8 ekzonunda, c.1097G>A (p.Arg366Gln) yanlış anlamlı varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. ACMG kriterlerine göre "Patojenik'' varyant olarak sınıflandırılmaktadır.

Olgu 6: Annesinde erken yaşta kardiyak arrest öyküsü bulunan 10 yaşındaki erkek hastanın, rutin kontroller sırasında yapılan EKG'sinde QT aralığında uzama tespit edilmiştir. Bilinen başka hastalığı olmayan olgu kalıtsal kardiyak aritmiler açısından değerlendirilmesi amacıyla tarafımıza yönlendirilmiştir. Olgudan kardiyak aritmi genlerinin incelenmesine yönelik yapılan klinik ekzom dizileme sonucunda *KCNH2* geni 2 ekzonunda, c.164C>T (p.Ser55Leu) yanlış anlamlı varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. Bu değişim toplum genetiği çalışmalarında nadir olarak bildirilmiştir. ACMG kriterlerine göre "Muhtemel Patojenik" varyant olarak sınıflandırılmaktadır.

Olgu 7: 18 yaşındaki kadın hasta, ilk kez 10 yaşında göğüs ağrısı şikayetiyle çocuk kardiyoloji polikliniğine başvurmuştur. Hastanın semptomları arasında çarpıntı, senkop gibi belirtiler bulunmamaktadır. Özgeçmişinde bir özellik yoktur. Hastanın anne ve babası arasında akrabalık olup, aile öyküsünde belirgin bir özellik bulunmamaktadır. Yapılan tetkiklerde EKG'de QT uzaması tespit edilmiştir. Hastanın EKO'sunda atriyal septal anevrizma saptanmıştır. Genetik etiyolojinin araştırılması amacıyla tarafımıza yönlendirilmiştir. Olgudan kardiyak aritmi genlerine yönelik yapılan hedefli yeni nesil dizileme paneli sonucunda *KCNQ1* geninin ekzon 8

bölgesinde c.1097G>A (p.Arg366Gln) yanlış anlamlı değişimi heterozigot olarak tespit edilmiştir. ACMG kriterlerine göre "Patojenik" varyant olarak sınıflandırılmaktadır. Hastaya ve ailesine genetik danışma sağlanmış ve kardiyoloji takipleri planlanmıştır.

Olgu 8: 15 yaşındaki erkek hasta, ilk kez 9 yaşındayken göğüste sıkışma yakınması ile çocuk kardiyoloji polikliniğe başvurmuştur. Hastanın semptomları arasında senkop, çarpıntı veya nöbet gibi belirtiler bulunmamaktadır. EKG'de QTd süresi 480 ms olarak ölçülmüştür. Aile öyküsünde benzer bir öykü bulunmamaktadır ve ebeveynler arasında akrabalık yoktur. Olgudan kardiyak aritmi genlerinin incelenmesine yönelik yapılan klinik ekzom dizileme sonucunda *KCNJ2* geninde c.476 T>C (p.Phe159Ser) yanlış anlamlı varyantı heterozigot olarak saptanmış ve bu varyant, ACMG kriterlerine göre " Muhtemel Patojenik" olarak sınıflandırılmıştır.

Olgu 9: 17 yaş kız hasta, 13 yaşında çarpıntı, göğüs ağrısı yakınması ile kardiyoloji polikliniğine başvurmuştur. Özgeçmiş ve soy geçmişinde özellik yoktur. Yapılan bazal EKG ve Holter EKG tetkiklerinde QT aralığında uzama tespit edilmiştir. Olgu UQTS ön tanısıyla tarafımıza yönlendirilmiştir. Olgudan kardiyak aritmi genlerine yönelik yapılan hedefli yeni nesil dizileme paneli sonucunda *KCNE1* geni ekzon 3 bölgesinde c.226G>A (p.Asp76Asn) yanlış anlamlı değişimi heterozigot olarak saptanmıştır. Bu değişimin protein fonksiyonuna etkisini öngören çeşitli analiz programları birbirine karşıt sonuçlar vermektedir. Toplum çalışmalarında c.226G>A varyantı az sayıda olguda bildirilmiştir. ACMG kriterlerine göre "Muhtemel Patojenik" olarak sınıflandırılmıştır.

Olgu 10: 4 yaşındaki erkek hasta, 6 aylıkken gözlerde kayma ve hareketlerde yavaşlama nedeniyle pediatrik nöroloji ve kardiyoloji bölümlerince değerlendirilmiştir. EKO, EEG ve beyin MR'ı normal bulunmuştur. Holter EKG'de QTd süresi 470-480 ms olarak ölçülmüştür. Uzun QT sendromu şüphesiyle çocuk genetik polikliniğine yönlendirilmiştir. Özgeçmiş ve soy geçmişinde belirgin bir özellik bulunmamakta olup anne ve babası arasında akrabalık yoktur. Olgudan kardiyak aritmi genlerine yönelik yapılan hedefli yeni nesil dizileme paneli sonucunda *AKAP9* geni ekzon 16 bölgesinde c.4328_4330del (p.Glu1443del) varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. Bu değişim nükleotid delesyonu ile protein yapısında

1443 no'lu amino asitin (glutamik asit) eksikliğine yol açacaktır. Bu değişimin protein fonksiyonuna etkisini öngören çeşitli analiz programları birbirine karşıt sonuçlar vermektedir. ACMG kriterlerine göre "Klinik Önemi Belirsiz" varyant olarak sınıflanmıştır.

Olgu 11: 25 yaş erkek hasta, 16 yaşında bir kez senkop geçirmiştir. Bazal EKG'de QTd 460 ms olarak ölçülmüştür. Özgeçmişinde özellik yoktur. Soy geçmişinde anne ve ablada kardiyak ritim bozukluğu olduğu fakat tanısının net konulmadığı öğrenilmiştir. Kalıtımsal kardiyak aritmiler açısından değerlendirilmesi amacıyla olgu tarafımıza yönlendirilmiştir. Olgudan kardiyak aritmi genlerinin incelenmesine yönelik yapılan klinik ekzom dizileme sonucunda *SCN5A* geni 27. ekzonunda, c.4565T>A (p.Phe1522Tyr) yanlış anlamlı varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. ACMG kriterlerine göre ''Klinik Önemi Belirsiz'' varyant olarak sınıflandırılmaktadır. Çok sayıda analiz programı tarafından bu varyantın protein fonksiyonunu etkileyeceği öngörülmektedir.

Olgu 12: 51 yaş kadın hasta çarpıntı şikayeti nedeniyle yapılan tetkiklerinde EKG'de QTd süresinde 498 ms'ye varan uzamalar saptanmıştır. Özgeçmişinde ve soy geçmişinde özellik yoktur. Kalıtımsal kardiyak aritmiler açısından değerlendirilmesi amacıyla olgu tarafımıza yönlendirilmiştir. Olgudan kardiyak aritmi genlerinin incelenmesine yönelik yapılan klinik ekzom dizileme sonucunda KCNQ1 geninde c.1732G>A(p.Glu587Lys) varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. ACMG kriterlerine göre "Klinik Önemi Belirsiz" varyant olarak sınıflandırılmaktadır.

Tablo 7. UQTS ön tanısı ile yönlendirilen olgular

Olgu No	Yaş/Cinsiyet	İlk Kardiyak Semptom	İlk Semptom Yaşı	Bazal EKG QTc süresi (ms)	Senkop	Kardiyak Arrest /VT atağı	Konjenital Sağırlık	Aile'de Uzun QT Sendromlu Birey	Ailede 3o yaşından önce ani kardiyak ölüm öyküsü	Schwartz Skoru	Akrabalık
1	18/E	Kardiyak arrest	1	500	+	+	-	-	-	>3	-
2	22/E	Senkop	6	550	+	-	-	+	-	>3	-
3	21/K	Presenkop	17	504	Presenkop	-	-	+	-	>3	+
4	3/K	Kardiyak Üfürüm	1	460	-	-	-	-	+	2,5	-
5	13/E	-	-	455	-	-	-	-	-	1	-
6	10/E	-	-	470	-	-	-	+	+	>3	-
7	18/K	Göğüs ağrısı	10	470	-	-	-	-	-	2	+
8	15/E	Göğüs ağrısı	9	480	-	-	-	-	-	>3	–
9	17/K	Çarpıntı	13	460	-	-	-	-	-	2	-
10	4/E	Presenkop	1	470	Presenkop	-	-	-	-	2	-
11	25/E	Senkop	16	460	+	-	-	+	-	3	-
12	51/K	Çarpıntı	50	498	-	-	-	-	-	>3	-
13	25/K	Senkop	9	462	+	+	-	-	-	>3	-
14	64/E	Efor Dispnesi	57	440	-	-	-	-	-	0	-
15	14/E	Çarpıntı	11	430	Presenkop	+	-	-	-	1	-
16	50/K	Efor dispnesi	49	480	+	-	-	-	-	>3	-
17	3/K	SVT	1	420	Presenkop	-	-	-	-	0	-
18	14/K	Çarpıntı	12	450	-	-	-	-	-	1	-
19	52/K	Çarpıntı	47	501	-	-	-	-	-	>3	+
20	33/K	Çarpıntı	28	492	-	-	-	-	+	>3	-

Tablo 8. UQTS ön tanılı olgularda saptanan genetik değişimler

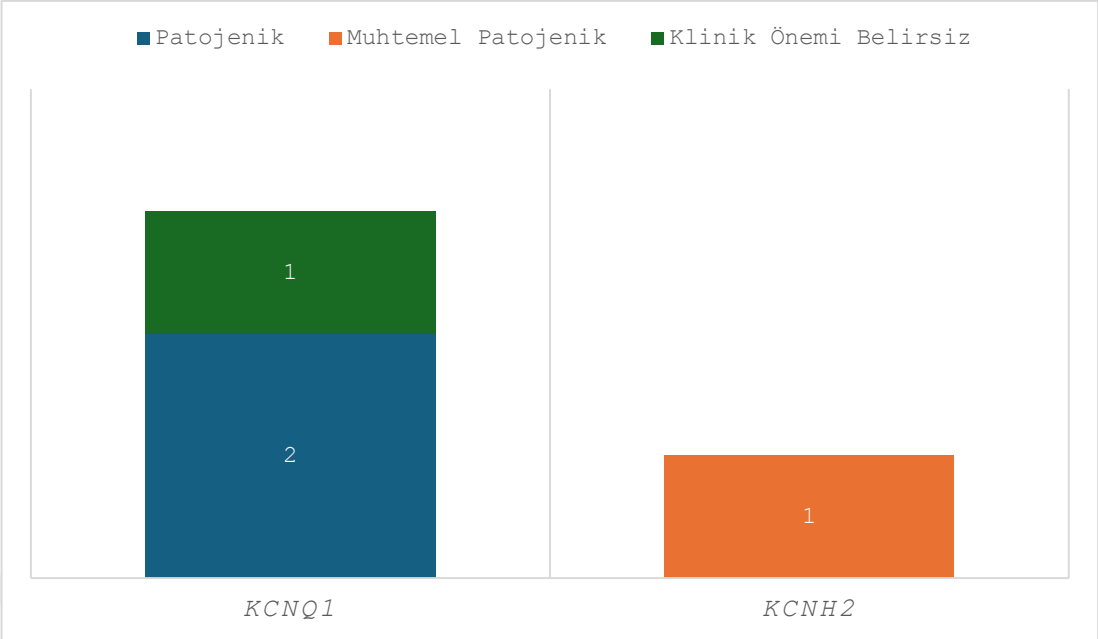
Gen	Pozisyon	Protein Değişimi	Zigosite	Değişim Tipi	dbSNP	ACMG varyant Sınıflama	Olgu No:
KCNQ1	c.1097G>A	p.Arg366Gln	Het	Yanlış Anlamlı Varyant	rs199473410	**Patojenik** (PS4, PM1, PM2, PM5, PP3, PS3	4,5, 7
KCNH2	c.3093_3106 del	p.Pro1034Glyf sTer80	Het	Çerçeve Kayması	rs1554424063	**Patojenik** (PVS1, PM2, PS4)	3
KCNH2	c.164C>T	p.Ser55Leu	Het	Yanlış Anlamlı Varyant	rs199472844	**Patojenik** (PS4, PM2, PP2, PM2, PP3, PP1, PS3)	6
SCN5A	c.1231G>A	p.Val411Met	Het	Yanlış Anlamlı Varyant	rs72549410	**Patojenik** (PP3, PS2, PM2, PS3)	1
SCN5A	c.664C>T	p.Arg222*	Het	Stop/Dur Kodonu	rs794728849	**Patojenik** (PVS1, PM2, PS4, PP1, PS3)	2
KCNJ2	c.476T>C	p.Phe159Ser	Het	Yanlış Anlamlı Varyant	rs1236228202	**Muhtemel Patojenik** (PM1, PP2, PM2, PP3)	8
KCNE1	c.226G>A	p.Asp76Asn	Het	Yanlış Anlamlı Varyant	rs74315445	**Muhtemel Patojenik** (PM3, PM2, PP1, PS3)	9
AKAP9	c.4328_4330 del	p.Glu1443del	Het	İnframe Delesyon	rs1416485911	**Klinik Önemi Belirsiz** (PM2, PM4)	10
SCN5A	c.4565T>A	p.Phe1521Tyr	Het	Yanlış Anlamlı Varyant	-	**Klinik Önemi Belirsiz** (PM2, PP3)	11
KCNQ1	c.1732G>A	p.Glu578Lys	Het	Yanlış Anlamlı Varyant	rs1057517750	**Klinik Önemi Belirsiz** (PM2, PM1, PP2, PP3)	12

4.2. Kısa QT Ön Tanılı Olgular

Kısa QT sendromu ön tanısıyla yönlendirilen 11 vaka değerlendirilmiştir. Vakaların yaş ortalaması 23 (3-38 aralığında) olup, bu hastaların %36'sı kadın, %64'ü erkektir. İlk semptom yaşı tüm vakalarda ortalama 17 (1-33 aralığında)'dir. Patojenik/ muhtemel patojenik mutasyon saptanan vakalarda ilk semptom yaşı 8 (1-17 aralığında) iken, patojenik mutasyon saptanmayan vakalarda 20 (13-33 aralığında)'dir. İlk semptom olarak vakalar en sık senkop (%36), ardından çarpıntı (%18) ve göğüs ağrısı (%18) bildirmiştir. Vakaların %9'u asemptomatik olup, rutin kontrolleri sırasında veya farklı bir nedenle yapılan tetkiklerinde rastlantısal olarak Kısa QT sendromu bulguları tespit edilmiştir. Vakaların %27'sinde EKG'de atriyal fibrilasyon gözlenmiştir. Vakaların %36'sında en az bir kez presenkop-senkop öyküsü mevcuttur. Olguların hiçbirinde kardiyak arrest öyküsü yoktur. Vakaların bazal EKG üzerinden hesaplanan düzeltilmiş QT aralığı ortalaması 332 ms'dir.

Yeni nesil dizileme yöntemiyle çalışılan hedefli gen paneli ile tespit edilen varyantların ACMG'ye göre sınıflandırılması sonucunda vakalarda üç patojenik/muhtemel patojenik ve bir klinik önemi belirsiz değişiklik belirlenmiştir. Toplamda üç hastada nedensel varyant tespit edilmiştir. İki hastada *KCNQ1 geninde patojenik varyant saptanmıştır.* Bir olguda ise *KCNH2* geninde muhtemel patojenik varyant tespit edilmiştir. Ayrıca, bir vakada *KCNQ1* geninde klinik önemi belirsiz varyant bulunmuştur. KQTS olgularda saptanan değişimlerin tamamı yanlış anlamlı varyant olarak belirlenmiştir.

Üç vakada tespit edilen patojenik ve muhtemel patojenik değişikliklerin tümü OMIM veri tabanında KQTS ile ilişkilendirilmiş genlerdedir. Vakaların demografik ve klinik bilgileri Tablo 9'da verilmiştir. Vakalarda saptanan patojenik ve klinik önemi belirsiz varyantlar Tablo 10'da paylaşılmıştır. Patojenik değişiklik saptanan üç vakaya ait klinik öyküler aşağıda detaylandırılmıştır.



Şekil 10. KQTS olgularında saptanan değişimlerin gen dağılım grafiği

Olgu 21: 32 yaş kadın hasta, 8 yaşındayken dış merkezde hasta sinüs sendromu düşünülerek pacemaker tedavisi uygulanmıştır. Daha sonra atriyal fibrilasyon atakları geçiren olguda çekilen EKG'lerde QT süresinin kısa olduğu belirlenmiş ve ICD takılmıştır. Özgeçmişinde başka hastalık öyküsü yoktur. Aile öyküsünde babada ani kardiyak ölüm öyküsü mevcuttur. Anne ve babası arasında akrabalık öyküsü olmayan olgu Kısa QT sendromu ön tanısıyla tarafımıza yönlendirilmiştir. Olgudan kardiyak aritmi genlerine yönelik yapılan hedefli yeni nesil dizileme paneli sonucunda *KCNQ1* geninde c.421G>A (p.Val141Met) varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. Bu varyant, ACMG kriterlerine göre "Patojenik" bir varyant olarak sınıflandırılmıştır. Bu varyant KCNQ1 proteininde fonksiyon kazanımına neden olmaktadır.

Olgu 22: 3 yaş kız hasta, yenidoğan döneminde çekilen EKG'lerinde AV blok saptanmış olup pacemaker tedavisi uygulanmıştır. Ebeveynleri arasında akrabalık bulunmayan olgunun aile öyküsünde özellik yoktur. Kalıtımsal kardiyak aritmiler açısından değerlendirilmesi amacıyla olgu tarafımıza yönlendirilmiştir. Olgudan kardiyak aritmi genlerinin incelenmesine yönelik yapılan klinik ekzom dizileme sonucunda *KCNQ1* geninde c.421G>A (p.Val141Met) varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. Bu varyant, ACMG kriterlerine göre "Patojenik" bir varyant olarak

tanımlanmaktadır. Bu varyant KCNQ1 proteininde fonksiyon kazanımına neden olmaktadır.

Olgu 23: 31 yaş erkek hasta, ilk kez 17 yaşındayken senkop geçirmiştir. Özgeçmiş ve soy geçmişinde belirgin özellik yoktur. Anne ve babası arasında 2. derece akrabalık mevcuttur. EKG'sinde OTd süresi 330 ms saptanan olgu KQTS ön tanısıyla tarafımıza yönlendirilmiştir. Olgudan kardiyak aritmi genlerine yönelik yapılan hedefli yeni nesil dizileme paneli sonucunda *KCNH2* geninde c.2541G>T (p.Glu847Asp) varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. Bu varyant, ACMG kriterlerine göre "Muhtemel Patojenik" varyant olarak sınıflandırılmaktadır.

Olgu 24: 19 yaşında kadın hasta dış merkezde yapılan tetkiklerinde Kısa QT sendromundan şüphelenilerek tarafımıza yönlendirilmiştir. İlk kez 13 yaşındayken senkop geçirmiştir. Aile öyküsü irdelendiğinde abisinde kardiyak ritim bozukluğu tanısı olduğu öğrenilmiştir. Ailede başka ani kardiyak ölüm veya aritmi öyküsü olmayan olgunun, anne ve babası arasında akrabalık mevcuttur. Olgudan kardiyak aritmi genlerine yönelik yapılan hedefli yeni nesil dizileme paneli sonucunda KCNQ1 geni ekzon 16 bölgesinde c.1903G>A (p.Gly635Arg) varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. Bu değişim ACMG kriterlerine göre "Klinik Önemi Belirsiz" varyant olarak yer almaktadır.

Tablo 9. KQTS ön tanılı olgular

Olgu No:	Yaş/Cinsiyet	İlk Kardiyak Semptom	İlk Semptom Yaşı	Bazal EKG QTc süresi (ms)	Senkop	Atriyal Fibrilasyon	Kardiyak Arrest /VT-VF atağı	Aile'de Kısa QT Sendromlu Birey	Ailede 40 yaşından önce ani kardiyak ölüm öyküsü	Akrabalık	KQTS için risk skoru
21	32/K	Çarpıntı	8	320	-	+	-	-	+	-	Yüksek Olasılık
22	3/K	AV Blok	1	370	-	-	-	-	-	-	Düşük olasılık
23	31/E	Senkop	17	330	+	+	-	-	-	+	Yüksek Olasılık
24	19/K	Senkop	13	320	+	-	-	-	-	+	Yüksek Olasılık
25	19/E	Çarpıntı	18	320	-	-	-	-	-	-	Orta Olasılık
26	22/E	Senkop	17	322	+	-	-	-	-	-	Yüksek Olasılık
27	38/E	Atriyal Fibrilasyon	32	368	-	+	-	-	-	-	Düşük Olasılık
28	19/E	Asemptomatik	-	360	-	-	-	-	-	-	Düşük olasılık
29	37/E	Göğüs ağrısı	33	320	-	-	-	-	-	-	Orta Olasılık
30	20/K	Senkop	16	320	+	-	-	-	-	-	Yüksek Olasılık
31	14/E	Göğüs ağrısı	13	310	-	-	-	-	-	-	Orta Olasılık

Tablo 10. KQTS ön tanılı olgularda saptanan genetik değişimler

Gen	Pozisyon	Protein Değişimi	Zigosite	Değişim Tipi	dbSNP	ACMG varyant Sınıflama	Olgu No:
KCNQ1	c.421G>A	p.Val141Met	Het	Yanlış Anlamlı Varyant	rs199472687	**Patojenik** (PS2, PM2, PM1, PP2, PP3, PS3)	21,22
KCNH2	c.2541G>T	p.Glu847Asp	Het	Yanlış Anlamlı Varyant	rs866263680	**Muhtemel Patojenik** (PM1, PP2, PM2, PP3)	23
KCNQ1	c.1903G>A	p.Gly635Arg	Het	Yanlış Anlamlı Varyant	rs199473484	**Klinik Önemi Belirsiz** (PM2, PP2)	24

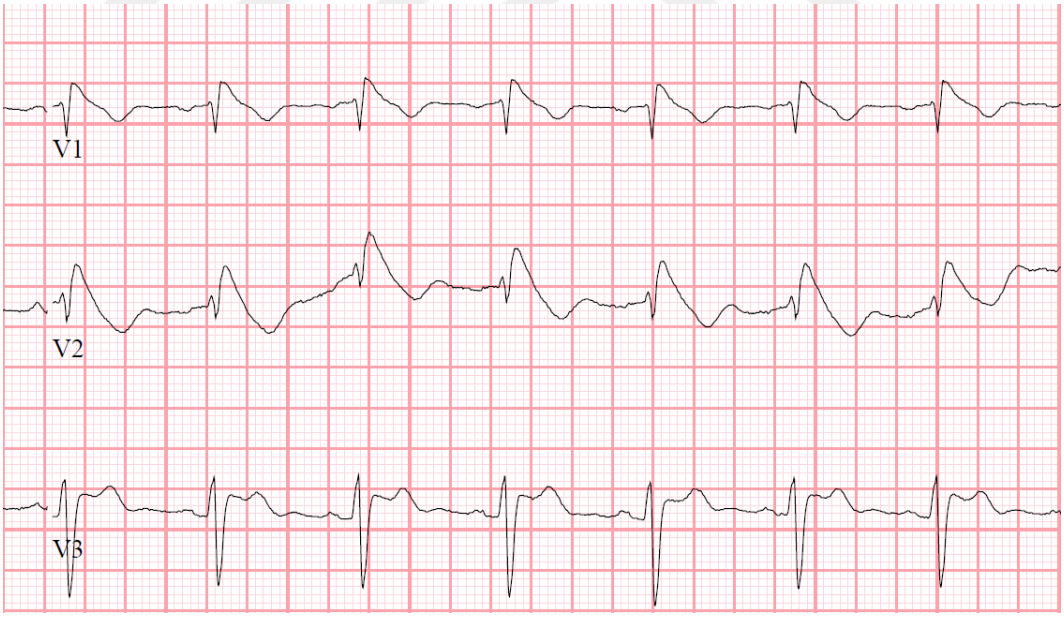
4.3. Brugada Sendromu Ön Tanılı Olgular

Brugada sendromu ön tanısıyla yönlendirilen 5 vaka değerlendirilmiştir. Vakaların yaş ortalaması 29 (11-42 aralığında) olup, bu hastaların %20'si kadın, %80'i erkektir. İlk semptom yaşı tüm vakalarda ortalama 26 (6-38 aralığında)'dır. İlk semptom olarak vakalarda en sık çarpıntı (%60) bildirilmiştir. Vakaların %20'sinde en az bir kez presenkop-senkop şikayeti mevcuttur. Olguların hiçbirinde kardiyak arrest öyküsü yoktur. Beş olgunun dördünde Tip 1 Brugada EKG paterni varken, bir olguda Tip 2 Brugada paterni gözlenmiştir. Ajmalin provakasyon testi yapılan üç olgunun tamamında pozitif sonuç elde edilmiştir. Diğer olgulara ajmalin testi yapılmamıştır.

Yeni nesil dizileme yöntemiyle çalışılan hedefli gen paneli ile tespit edilen varyantların ACMG'ye göre sınıflandırılması sonucunda bir vakada *SCN5A* geninde muhtemel patojenik değişiklik belirlenmiştir. Diğer dört olgu *SCN5A* geni dizi varyantları açısından normal genotipe sahiptir. Vakaların demografik ve klinik bilgileri Tablo 11'de verilmiştir. Muhtemel patojenik varyant saptanan olguya ait klinik öykü aşağıda detaylandırılmıştır.

Tablo 11. Brugada Sendromu ön tanısı ile yönlendirilen olgular

Olgu No	Yaş/Cinsiyet	İlk Kardiyak Semptom	İlk Semptom Yaşı	EKG	Ajmalin testi	Kardiyak Arrest /VT-VF atağı	Senkop	Ailede 45 yaş altında ani kardiyak ölüm öyküsü	Akrabalık
32	42/E	Çarpıntı	38	Tip 1 Brugada paterni	Pozitif	-	yok	+	-
33	11/E	Göğüs ağrısı	6	Tip 1 Brugada paterni	Pozitif	-	yok	-	+
34	36/K	Çarpıntı	33	Tip 1 Brugada paterni	Pozitif	-	yok	-	-
35	37/E	Çarpıntı	37	Tip 1 Brugada paterni	Yok	-	yok	-	-
36	20/E	Senkop	18	Tip 2 Brugada paterni	Yok	-	var	+	-



Şekil 11. Tip 1 Brugada paterni gözlenen olgumuzun EKG örneği

Sağ prekordiyal derivasyonlarda (V1 ve V2) 2 mm'den (0.2 mV) fazla J noktası yükselmesi, kubbeli ST segment elevasyonu ve T dalgası inversiyonu

Olgu 32: 42 yaş erkek hasta, 38 yaşındayken çarpıntı şikayeti üzerine kardiyoloji polikliniğine başvurmuştur. Özgeçmişinde bir özellik yoktur. Soy geçmişinde dayısında 41 yaşında ani kardiyak ölüm öyküsü mevcuttur. Yapılan tetkiklerinde EKG'de Tip 1 Brugada paterni saptanması üzerine tarafımıza Brugada sendromu ön tanısıyla yönlendirilmiştir. Olgudan kardiyak aritmi genlerine yönelik yapılan hedefli yeni nesil dizileme paneli sonucunda *SCN5A* geni ekzon 28 bölgesinde c.5140G>A (p.Asp1714Asn) değişimi heterozigot olarak saptanmıştır. Çok sayıda analiz programı tarafından c.5140G>A değişiminin SCN5A proteini fonksiyonunu etkileyeceği öngörülmektedir. ACMG kriterlerine göre "Muhtemel Patojenik" varyant olarak sınıflandırılmıştır. Toplum çalışmalarında c.5140G>A varyantı bildirilmemiştir (dbSNP: rs794728893).

5.TARTIŞMA

Kalıtsal aritmiler, klinik belirtileri semptomsuz olmaktan ani kardiyak ölüme kadar değişen geniş bir hastalık yelpazesini oluşturur(1). Bu bozukluklar, ventriküler aritmi riskini artırır ve sağlıklı genç bireylerde önemli bir ani kardiyak ölüm nedenidir(53). Klinik heterojenite, kalıtsal aritmi sendromları da dahil olmak üzere, birçok monogenik hastalığın ortak bir özelliğidir(3). Bu durum, çevresel faktörler, yaş, cinsiyet ve modifiye edici genler gibi çeşitli etmenlerin etkileşiminden kaynaklanır. Modifiye edici genler, bir organizmanın fenotipini etkileyen ancak tek başlarına belirgin bir hastalığa neden olmayan genlerdir. Bu genler, diğer genlerin etkilerini değiştirerek hastalığın şiddetini ve seyrini değiştirebilmektedir. Araştırmalar, bu genlerin özellikle primer elektriksel bozukluklarda fenotipik değişkenliğe katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır(54). Bu nedenle kardiyak aritmi olgularında tanı bazen zorlayıcı olabilmektedir.

Çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik ve Çocuk Genetik Polikliniği'nde Ocak 2017 ile Eylül 2023 tarihleri arasında kardiyak aritmi ön tanısıyla değerlendirilen ve rutin tanı amaçlı moleküler genetik testleri tamamlanmış 36 hasta dahil edilmiştir. Olguların genetik tetkik sonuçları ile klinik özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir. Olgularımızın 20'si UQTS (%56), 11'i KQTS (%31) ve beşi BrS (%14) ön tanısıyla yönlendirilmiştir. Genetik varyantların ACMG'ye göre sınıflandırılması sonucunda, 13 olguda (%36) patojenik (P) veya muhtemel patojenik (LP) varyant; dört olguda (%11) ise klinik önemi belirsiz (VUS) varyant saptanmıştır.

Olguların 24'ünden 15 adet geni içeren hedefli yeni nesil dizileme paneli çalışılmıştır. Bu olguların %46'sında varyant saptanmıştır. Saptanan varyantların dokuzu patojenik/muhtemel patojenik varyant iken, ikisi klinik önemi belirsiz varyanttır. Kalan 12 olgudan ise klinik ekzom dizileme tetkiki çalışılmıştır. Bu olguların %50'sinde varyant saptanmıştır. Saptanan varyantların dördü patojenik/muhtemel patojenik varyant iken, ikisi klinik önemi belirsiz varyanttır. Klinik ekzom dizileme tetkiki sonucunda varyant saptanan genlerin tamamı hedefli yeni nesil dizileme paneli içinde yer alan genlerdi. YND paneli ile klinik ekzom dizileme karşılaştırıldığında, her iki yöntemle de benzer tanı oranlarına ulaşıldı. Bu

bulgular doğrultusunda, hedefli gen panellerinin kardiyak aritmi vakalarında tanı koymada anlamlı bir eksiklik göstermediğini düşünmekteyiz.

Çalışma grubumuzun çoğunluğunu UQTS hastaları oluşturmaktadır. Literatürde de UQTS en sık gözlenen kalıtımsal aritmi sendromudur ve yaklaşık olarak her 2000 kişiden birini etkilemektedir(55).

5.1 UQTS Olgularının Genotip ve Fenotip Özellikleri Değerlendirilmesi

2022 yılında yayınlanan EHRA/HRS uzlaşı raporunda indeks vakaların genetik test ile değerlendirilmesinin hem tanısal hem prognostik hem de tedavi süreçlerinde etkin olduğu vurgulanmıştır(18). Klinik, aile öyküsü ve EKG özelliklerinin değerlendirilmesi sonucunda yüksek olasılığa (Schwartz Skoru ≥ 3.5) sahip UQTS vakalarında, UQTS kliniği açısından kesin kanıta sahip olan genlerin incelenmesi önerilmektedir(18). Saptanan genetik değişikliklerin aile bireylerinde taranması ile risk altındaki bireylerinin değerlendirilmesi yapılabilmektedir.

Çalışmaya alınan 36 olgunun 20'si (%56) UQTS ön tanısı ile yönlendirilmiştir. 20 UQTS olgusunun dokuzunda (%45) UQTS ilişkili genlerde patojenik veya muhtemel patojenik değişim saptanmıştır. Çalışmamızda UQTS olgularının %45'inde nedensel varyant tespit edilmiştir. UQTS olgularında kopya sayısı varyantları (CNV) analizi de dahil olmak üzere, vakaların yaklaşık %70-85'inde hastalık nedeni olan bir varyant tespit edilir(18). Ancak literatürde bizim çalışmamıza benzer şekilde varyant saptama oranı %30 ila %64 arasında olan yayınlar da mevcuttur.(31,56–58) Ayrıca çalışmamızda üç olguda VUS varyant tespit edilmiştir. Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında düşük hasta sayısı, aritmi ile ilişkili genlerin tam analiz edilmemesi (hedef genlerde delesyon/duplikasyonların taranmaması gibi) veya aritmi genlerinde saptanan klinik önemi belirsiz varyantlar yer alabilir.

UQTS olgularımızda ilk semptom yaşı tüm vakalarda ortalama 17 (1-57 aralığında)'dir. Patojenik ya da muhtemel patojenik varyant saptanan olgularımızda ilk semptom yaşı 8 (1-17 aralığında) iken, patojenik mutasyon saptanmayan olgularda 24 (1-57 aralığında)'tür. Daha önce yapılan bir çalışmada, özellikle *KCNQ1* geni varyantına sahip UQTS olgularının, erken yaşta belirti verdiği ve %54'ünün 10 yaşından önce semptomatik hale geldiği belirlenmiştir(59).

Çalışmamızda UQTS tanısı ile başvuran vakalarda en sık semptom olarak çarpıntı (%30) ve presenkop/senkop (%20) bildirilmiştir. Önceki çalışmalarda QTd aralığı uzamış olgularda senkop görülme sıklığının %40 olduğu bildirilmiştir(60). Çalışmamızda vakaların %50'sinde en az bir kez presenkop-senkop şikayeti mevcutken, %10'unda ise kardiyak arrest öyküsü mevcuttur. UQTS hastalarında ani kardiyak arrest veya AKÖ gibi ciddi olaylar için risk faktörleri araştırılmıştır. Araştırmalar, senkop geçmişinin bu hastalarda ileride yaşanabilecek ciddi kardiyak olayların en güçlü öngörücüsü olduğunu göstermiştir(61).

Çalışmamızda UQTS vakalarının %10'u asemptomatik olup, rutin kontrolleri sırasında veya farklı bir nedenle yapılan tetkiklerinde rastlantısal olarak Uzun QT sendromu bulguları tespit edilmiştir. Brink, Paul A ve ark. mutasyon taşıyan olguların %15'nin asemptomatik olduğunu bildirmişlerdir (62).

Olgularımızın bazal EKG üzerinden hesaplanan düzeltilmiş QT aralığı ortalaması 472 ms'dir. Patojenik ve muhtemel patojenik varyant saptanan vakalarda QTd ortalaması 483 ms iken yeni nesil dizileme sonucunda varyant saptanmayan vakalarda ise OTd ortalaması 459 ms olarak ölçülmüştür. Varyant saptanmayan olgularımızın bazıları Schwartz skoruna göre düşük olasılığa sahip UQTS olgularıdır. Bu olgularımız, varyant saptanmayan gruptaki QTd süresinin görece daha düşük hesaplanmasına yol açmış olabilir. Bu nedenle olguların Schwartz skoru hesaplanmalı ve uygun görülen vakalardan genetik inceleme yapılmalıdır.

Çalışmamızda, yedi hastada *KCNQ1* (UQTS1), *KCNH2* (UQTS2), *SCN5A* (UQTS3) genlerinde daha önce literatürde bildirilmiş patojenik varyantlar saptanmıştır. *KCNJ2* ve *KCNE1* genlerinde ise muhtemel patojenik varyantlar tespit edilmiştir. Ayrıca, üç vakada *KCNQ1*, *SCN5A* ve *AKAP9* genlerinde klinik önemi belirsiz varyantlar bulunmuştur.

Çalışmamızda UQTS olgularda saptanan P/LP değişimlerin %78'i yanlış anlamlı, %11'i çerçeve kayması ve %11'i stop/dur kodonu varyant olarak belirlendi. Daha önceki çalışmalarda da olgularda en sık yanlış anlamlı değişim tipi saptanmıştır(63,64).

Olgularımızın klinik ve genotip özellikleri karşılaştırıldığında, özellikle *SCN5A* gen varyantı taşıyan UQTS olgularının tamamında senkop öyküsü olduğu ve QTd sürelerinin diğer gen varyantı taşıyanlara göre daha uzun olduğu tespit edilmiştir. (Tablo 12). Kardiyak olayların (senkop, geçirilmiş kardiyak arrest, ani kardiyak ölüm) kümülatif olasılığı, potasyum kanal genleriyle ilişkili UQTS genotipine sahip hastalarda (UQT1 ve UQT2), sodyum kanal geniyle ilişkili UQTS genotipine sahip hastalardan (UQT3) daha yüksektir(65). Öte yandan Priori ve ark.'nın yaptığı araştırmada UQTS2 ve UQTS3 alt tiplerinde kardiyak olay oranları sırasıyla %46 ve %42 iken, UQTS1 alt tipinde bu oran %30'dur(66). Bu farklılıklar, hastalığın yönetiminde ve risk değerlendirmelerinde dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir. Çalışmamızda ayrıca, Türk popülasyonunda yaygın olan *KCNQ1* c.1097G>A gen varyantı üç ayrı olguda tespit edilmiş ve asemptomatik taşıyıcılar da gözlemlenmiştir (67–70). Bu nedenle potasyum kanalı ilişkili UQTS olgularımızın klinik bulguları diğer gruplara göre daha ılımlı seyretmiş olabilir. Genotip bazında kardiyak semptom gösterme oranını daha doğru değerlendirebilmek için olgu sayısının arttırılmasına ihtiyaç vardır.

Tablo 12. Sık görülen genlerde varyant taşıyan UQTS'li olgularımızın klinik özellikleri

Gen	Aile Öyküsü	Kardiyak Arrest	Senkop	OTc ortalaması
KCNQ1	%50	-	-	470 ms
KCNH2	%100	-	%50	487 ms
SCN5A	%66	%33	%100	503 ms

UQTS olgularında KCNQ1 geninde saptanan değişimler

Çalışmamızdaki patojenik varyantların çoğunluğunun *KCNQ1* (%33) geninde yer aldığı gözlenmiştir. Bu bulgu diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir(71). *KCNQ1* geninden saptadığımız tüm değişimler yanlış anlamlı varyantlardır. Morgat C. ve ark. yaptığı çalışmada *KCNQ1* geninde tespit edilen 120 P/LP varyantın çoğu (%63) yanlış anlamlı tiptedir(72).

KCNQ1 c.1097G>A varyantı aralarında akrabalık bağı bulunmayan 3 farklı hastada saptanmıştır. Bu varyant proteinin C terminal bölgesinde bulunmaktadır. Bu varyant daha önce Akgün Doğan Ö. ve ark.(68) Türk hasta grubunda yaptığı çalışmada UQTS olgularının %42'sinde saptanmıştır. Bu varyantın uzun QT sendromu, işitme kaybı ve uzamış QTd olan bireylerde gözlemlendiğine dair birçok yayın mevcuttur(73,74). Deneysel çalışmalar bu varyantın iyon kanalının fonksiyonunu etkilediğini göstermiştir(75,76).

Bir başka *KCNQ1* varyantı olan c.1732G>A, klinik anlamı belirsiz bir varyant (VUS) olarak sınıflandırılmaktadır. Varyantın protein fonksiyonu üzerine etkilerini değerlendiren çeşitli tahmin algoritmalarına göre bu değişimin protein fonksiyonunu etkileyeceği öngörülmektedir. Ancak, mRNA stabilitesi ve protein ekspresyonu üzerindeki etkisini belirlemek için fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır.

UQTS olgularında KCNH2 geninde saptanan değişimler

KCNH2 geni c.3093_3106del (p.Pro1034fs) değişimi 14 nükleotid delesyonu sonucu 1034 numaralı aminoasitte stop/dur kodonu oluşmasına ve normalden daha kısa bir protein üretilmesine yol açmaktadır. Bu nedenle üretilen proteinin fonksiyon göstermeyeceği öngörülmektedir. ACMG kriterlerine göre bu değişim "Patojenik" olarak sınıflandırılmıştır. Bu değişim literatürde de UQTS olgularında gözlenmiştir(77,78).

KCNH2 geni 2 ekzonunda, c.164C>T (p.Ser55Leu) yanlış anlamlı varyantı toplum genetiği çalışmalarında nadir olarak bildirilmiştir. ACMG kriterlerine göre "Muhtemel Patojenik" varyant olarak sınıflandırılmaktadır. In silico analizler, bu yanlış anlamlı varyantın protein yapısı ve fonksiyonu üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğunu öngörmektedir. Yayımlanmış fonksiyonel çalışmalar da bu varyantın neredeyse tam bir fonksiyon kaybına yol açarak zararlı bir etki gösterdiğini desteklemektedir(79,80).Bu varyant daha önce literatürde UQTS olgularında bildirilmiştir(81–83).

UQTS olgularında SCN5A geninde saptanan değişimler

SCN5A geninde c.1231G>A (p.Val411Met) değişimi ACMG kriterlerine göre patojenik bir varyant olarak tanımlanmaktadır. Bu değişiklik SCN5A proteinindeki 411. kodonda nötr ve apolar olan valinin, yine nötr ve apolar olan metiyonin ile yer değiştirmesine neden olur. Bu varyant, popülasyon veri tabanlarında bulunmamaktadır. Ayrıca bu değişim daha önce de UQTS'li bireylerde gözlemlenmiştir(84–86). Kültür hücrelerinde yapılan yayımlanmış fonksiyonel çalışmalar, varyantın sodyum kanalında bir fonksiyon kazanımı etkisine yol açtığını ortaya koymaktadır(87).

SCN5A geninde c.664C>T (p.Arg222*) varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. ACMG kriterlerine göre patojenik varyant olarak sınıflandırılmaktadır. Bu değişiklik, kodlayıcı arginin amino asidini bir stop/dur kodonuna dönüştürür. Bu durum normalden daha kısa bir protein üretilmesine yol açar. Toplum çalışmalarında çok nadir olarak bildirilen bir varyanttır. Bu değişiklik daha önce Brugada sendromu olan bireylerde tespit edilmiştir(88–90). Bir in vitro fonksiyonel çalışma, bu varyantın tespit edilebilir bir sodyum akımı üretmediğini ortaya koymuştur(91). Bizim olgumuz ise önce hasta sinüs sendromu tanısı ile takip edilirken kontrol EKG örneklerinde QT süresinde uzama olup, Brugada paternine rastlanmamıştır.

SCN5A geni 27. ekzonunda, c.4565T>A (p.Phe1522Tyr) yanlış anlamlı varyantı, 1522. aminoasitteki fenilalanin amino asidini, tirozin ile değiştirir. ACMG kriterlerine göre ''Klinik Önemi Belirsiz'' varyant olarak sınıflandırılmaktadır. Çok sayıda analiz programı tarafından bu varyantın protein fonksiyonunu etkileyeceği öngörülmektedir. Bu varyant, popülasyon veritabanlarında bulunmamaktadır. Bu değişim daha önce UQTS ile ilişkili klinik özellikler gösteren bireylerde gözlemlenmiştir(92).

KCNJ2 geni c.476T>C değişimi:

KCNJ2 geninde c.476 T>C (p.Phe159Ser) yanlış anlamlı varyantı heterozigot olarak saptanmış ve bu varyant, ACMG kriterlerine göre " Muhtemel Patojenik" olarak sınıflandırılmıştır. Varyant pozisyonu mutasyonel bir sıcak noktada yer almaktadır. In

silico analizler, bu yanlış anlamlı varyantın protein yapısı ve fonksiyonu üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğunu öngörmektedir. Varyantın patojenitesi hakkında daha doğru karar verebilmek için fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca varyantın olgunun aile bireylerinde dağılımının incelenmesi gerekmektedir.

KCNE1 geni c.226G>A değişimi

KCNE1 geni ekzon 3 bölgesinde c.226G>A (p.Asp76Asn) yanlış anlamlı değişimi ACMG kriterlerine göre "Muhtemel Patojenik" varyant olarak tanımlanmıştır. Bu değişimin protein fonksiyonuna etkisini öngören çeşitli analiz programları birbirine karşıt sonuçlar vermektedir. Toplum çalışmalarında c.226G>A varyantı az sayıda olguda bildirilmiştir. Bu varyant daha önce UQTS'li bireylerde çok kez bildirilmiştir(77,83).

AKAP9 geni c.4328_4330del değişimi

AKAP9 geninin ekzon 16 bölgesindeki c.4328_4330del (p.Glu1443del) varyantı, nükleotid dizisindeki bir delesyon sonucunda protein yapısında 1443 numaralı glutamik asitin eksikliğine yol açacaktır. Bu değişiklik, protein fonksiyonu üzerindeki etkisini öngören çeşitli analiz programları birbirine karşıt sonuçlar vermektedir. Söz konusu varyant, ACMG kriterlerine göre "Klinik Önemi Belirsiz" olarak sınıflandırılmıştır. Gen kürasyon çalışmaları sonucunda *AKAP9* geninin, UQTS ile olan gen-hastalık ilişkisi tartışmalı olarak kabul edilmiştir(15). Literatürde, *AKAP9* geninde yanlış anlamlı varyant taşıyan bir Uzun QT Sendromu olgusu bildirilmiştir(93). Bununla birlikte, bu genin hastalıkla olan ilişkisinin net olmadığı sonucuna varılmıştır.

5.2 KQTS Olgularının Genotip ve Fenotip Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Kısa QT sendromu (KQTS), ani kardiyak ölüm (AKÖ) ile ilişkili kalıtsal aritmiler arasında yer alan birincil kardiyak elektriksel hastalıklardan biridir. Kısa QT sendromu, klinik bir tanıdır. Fakat hastalığa neden olan bir varyantın varlığı, özellikle QTd'nin kısa olduğu ancak 330-340 ms'nin altında olmadığı durumlarda tanıyı destekleyen önemli bir bulgudur(22).

Çalışmamıza alınan 36 olgunun 11'i (%31) KQTS ön tanısı ile yönlendirilmiştir. Olgularımızın yaş ortalaması 23 (3-38 aralığında) olup, bu hastaların %36'sı kadın, %64'ü erkektir. Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak, kısa QT aralığına sahip vaka grubunun çoğunluğunu erkek olguların oluşturduğunu gözlemledik(94–96). Pediatrik hasta grubu üzerinde yapılan bir çalışmada, bizim çalışmamızdaki gibi, erkek hasta oranı (%84) oldukça yüksekti(97). Önceki çalışmalar, erkek cinsiyetinin KQTS'de daha yüksek bir penetrasyonla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (98). Bu cinsiyet farklılığının, erkeklerin daha semptomatik olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

İlk semptom yaşı tüm olgularımızda ortalama 17 (1-33 aralığında)'dir. Patojenik mutasyon saptanan olgularda ilk semptom yaşı 8 (1-17 aralığında) iken, patojenik mutasyon saptanmayan olgularda 20 (13-33 aralığında)'dir. Literatürde ise genotip pozitif ve negatif olguların tanı yaşları arasında belirgin bir fark saptanmamıştır(98).

İlk semptom olarak olgularımızda en sık senkop (%36), ardından çarpıntı (%18) ve göğüs ağrısı (%18) bildirmiştir. Olgularımızın %9'u asemptomatik olup, rutin kontrolleri sırasında veya farklı bir nedenle yapılan tetkiklerinde rastlantısal olarak Kısa QT sendromu bulguları tespit edilmiştir. 145 KQTS hastası üzerinde yakın zamanda yayınlanan bir analizde hastaların %21'inde senkop, %15'inde çarpıntı, %14 atriyal fibrilasyon ve %33'ünde ani kardiyak ölüm öyküsü saptanmıştır ve vakaların %57'si ise asemptomatiktir(99). Semptomu olmayan hastalarımızın oranının diğer çalışmalara oranla düşük saptanmasının nedeni göğüs ağrısı semptomunun diğer çalışmalarda değerlendirmeye alınmaması olabilir.

Çalışmamızda vakaların %27'inde EKG'de atriyal fibrilasyon gözlenmiştir. Atriyal fibrilasyon gözlenen üç olgumuzun ikisi patojenik/muhtemel patojenik varyant taşımaktadır. Önceki çalışmalarda da genotip pozitif KQTS olgularda AF'nin daha sık gözlendiği bildirilmiştir(98). Çalışmamız bu açıdan literatürle uyumludur.

KQTS olgularımızın hiçbirinde kardiyak arrest öyküsü yoktur. Literatürde olguların %33'ünde ani kardiyak ölüm bildirilmiştir(99).

YND yöntemiyle tespit edilen varyantların ACMG'ye göre sınıflandırılması sonucunda KQTS olgularımızda üç patojenik/muhtemel patojenik değişim ve bir klinik önemi belirsiz değişim belirlenmiştir. Toplamda üç hastada nedensel varyant tespit edilmiştir.

Çalışmamızda KQTS olgularının %27'sinde *KCNQ1* geninde, %9'unda ise *KCNH2* geninde varyant saptanmıştır. Literatürde ise genetik olarak açıklanabilen KQTS olgularında en sık *KCNH2* geninde varyant saptanmıştır(98). Çalışmamızda, iki hastada *KCNQ1*, bir hastada *KCNH2* genlerinde daha önce literatürde bildirilmiş patojenik/muhtemel patojenik (%27) varyantlar saptanmıştır. Ayrıca bir olguda *KCNQ1* geninde klinik önemi belirsiz varyant (%9) bulunmuştur.

KQTS olgularında saptanan KCNQ1 geni varyantları

İki olguda *KCNQ1* geninde c.421G>A (p.Val141Met) değişimini heterozigot olarak saptadık. Bu varyant, transmembran alanı S1 içindeki 141 pozisyonunda bir valinin metionine değişimi ile sonuçlanır(100). Fonksiyonel çalışmalar bu değişimin potasyum kanalında bir fonksiyon kazanımına neden olduğunu göstermiştir(101). Bu varyant, ACMG kriterlerine göre "Patojenik" bir varyant olarak tanımlanmaktadır. Olgularımızın QTd ortalaması 345 ms olarak ölçülmüştür. Olguların birisinde AF gözlenirken diğer olgunun EKG'lerinde AF dökümante edilmemiştir. Sonuç olarak iki olgunun KQTS tanısı genetik olarak da doğrulanmıştır.

Bir olguda ise *KCNQ1 geninde* c.1903G>A (p.Gly635Arg) değişimini heterozigot olarak saptandık. Bu değişiklik, 635. amino asit pozisyonundaki glisinin, arjinine değişimi ile sonuçlanır. Bu varyant toplum çalışmalarında çok nadir olarak gözlenmiştir. ACMG kriterlerine göre "Klinik Önemi Belirsiz" varyant olarak yer almaktadır. Daha önce UQTS sendromu olgusunda bu varyant bildirilmiştir(77). Bizim olgumuz ise KQTS sendromu ön tanısı ile tarafımıza yönlendirilmiştir. *KCNQ1* geninin fonksiyon kaybı varyantları UQTS kliniği ile ilişkiliyken, fonksiyon kazanımı varyantları KQTS ile ilişkilendirilmektedir(24). Literatürde bu varyantın kanal fonksiyonu üzerine etkisine dair çalışma bulunmamaktadır. Aritmi kliniği ile ilişkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır.

KCNH2 c.2541G>T (p.Glu847Asp) değişimi

KCNH2 genindeki c.2541G>T (p.Glu847Asp) varyantı, ACMG kriterlerine göre "Muhtemel Patojenik" olarak sınıflandırılmaktadır. Çok sayıda analiz programı tarafından c.2541G>T değişiminin protein fonksiyonunu etkileyeceği öngörülmektedir. Mevcut verilere göre, bu varyant ile ilgili herhangi bir fonksiyonel çalışma yayımlanmamıştır ve literatürde kardiyak aritmili bireylerde bu varyanta rastlanmamıştır. Ayrıca, bu varyant toplumsal çalışmalarda da gözlenmemiştir. Dolayısıyla, mevcut veriler bu varyantın hastalık üzerindeki rolünü kesin olarak belirlemek için yetersizdir.

5.3 BrS Olgularının Genotip ve Fenotip Özellikleri Değerlendirilmesi

Brugada sendromu ön tanısıyla yönlendirilen 5 olgu değerlendirilmiştir. Olgularımızın yaş ortalaması 29 (11-42 aralığında) olup, bu hastaların %20'si kadın, %80'i erkektir. BrS erkeklerde önemli ölçüde daha yaygındır ve kadınlara kıyasla 8 ila 10 kat daha yüksek bir prevalansa sahiptir(44). Önceki çalışmalar BrS olan erkeklerin, tanı sırasında daha sık semptom gösterdiklerini ve kadınlara kıyasla daha yüksek bir risk profili sergilediklerini ortaya koymuştur(102).

İlk semptom yaşı tüm olgularımızda ortalama 26 (6-38 aralığında)'dır. Olgularımızda ilk semptom olarak en sık çarpıntı (%60) bildirmiştir.

Olgularımızın %20'inde en az bir kez presenkop-senkop şikayeti mevcuttur. Aritmik senkop, Brugada Sendromu'nda AKÖ için bir prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir(103). Senkop, BrS'li hastaların %30'una kadar görülebilen yaygın bir bulgudur(104).

Brs olgularımızın hiçbirinde kardiyak arrest öyküsü yoktu. BrS olgularında ani kardiyak ölüm riskini artıran durumların belirlenmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Olgularda geçirilmiş kardiyak arrest öyküsünün varlığı, aritmik senkop varlığı, Tip 1 EKG paterninin BrS'de ani kardiyak ölüm için risk faktörü olduğu belirtilmiştir(105).

YND yöntemiyle çalışılan hedefli gen paneli ile tespit edilen varyantların ACMG'ye göre sınıflandırılması sonucunda bir olguda *SCN5A* geninde muhtemel patojenik değişiklik belirlenmiştir. Diğer dört olgu *SCN5A* geni dizi varyantları açısından normal genotipe sahiptir. EHRA/HRS uzlaşı raporunda BrS rutin tanısında *SCN5A* geni dışındaki gen varyantlarının raporlanması önerilmemektedir(18). BrS olgularının ise yaklaşık %20'sinde *SCN5A* geni varyantı saptandığı bilinmektedir. Olgu grubumuz bu açıdan literatürle uyumludur.

SCN5A c.5140G>A (p.Asp1714Asn)

SCN5A geni ekzon 28 bölgesinde c.5140G>A (p.Asp1714Asn) değişimi heterozigot olarak saptanmıştır. Çok sayıda analiz programı tarafından c.5140G>A değişiminin SCN5A proteini fonksiyonunu etkileyeceği öngörülmektedir. Aynı protein değişimine sebep olan farklı bir nükleotid değişimi patojenik olarak bilinmektedir. Bu değişim mutasyonel bir sıcak noktada yer almaktadır. ACMG kriterlerine göre "Muhtemel Patojenik" varyant olarak sınıflandırılmıştır. Toplum çalışmalarında c.5140G>A varyantı bildirilmemiştir. Mevcut verilere göre, bu varyant ile ilgili herhangi bir fonksiyonel çalışma yayımlanmamıştır ve literatürde BrS bireylerde bu varyant bildirilmemiştir.

5.4 Varyant Saptanmayan Olgularımız

UQTS grubunda varyant saptanmayan olgular

UQTS ön tanısı ile yönlendirilen sekiz olguda (%40) varyant saptanmamıştır. Olguların Schwartz risk skoru değerlendirildiğinde dört olgunun (%50) yüksek risk skoruna (>3) sahip olduğu belirlenmiştir. Negatif test sonucunun hastalığı dışlamadığı bilinmektedir. Tahminlere göre UQTS vakalarının yaklaşık %20'si genetik olarak açıklanamamaktadır(77).

Diğer dört olgumuz (%50) ise düşük olasılığa sahip (≤1) UQTS olgularıydı. Düşük olasılığa sahip vakalarda kimlere genetik test yapılması gerektiği sorusuna, 2022 yılında yayınlanan EHRA/HRS uzlaşı raporu ışık tutmaktadır. Rapora göre, UQTS olasılığı orta düzeyde olan hastalarda (örneğin, uzamış QTc ile birlikte Schwartz skoru 1.5–3.0) kanıtları sınırlı, tartışmalı veya çürütülmüş genlerin test

edilmemesi önerilmektedir. Ancak, kapsamlı bir fenotipik incelemenin ardından, tanıyı dışlamak amacıyla belirli genlerin testi düşünülebilir(18). Düşük olasılığa sahip olgularda genetik test uygulanabilirliği açısından bir yorum bulunmamaktadır. Bu olgulardan kapsamlı fenotipik değerlendirilme sonrasında genetik tetkik çalışılması daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Genetik olarak açıklanabilen UQTS vakalarının %90'ında *KCNQ1*, *KCNH2* ve *SCN5A* genlerinde bulunan dizi varyantları sorumlu tutulmaktadır. Bazı çalışmalarda, UQTS genlerinde delesyon ya da duplikasyonlarının UQTS olgularında kliniği açıkladığı gösterilmiştir(106,107). Ancak, UQTS'li hastalarda ana UQTS genlerini içeren kopya sayısı varyantlarının (CNV'ler) kesin sıklığı hâlâ bilinmemektedir. Barc, Julien ve ark. yaptığı çalışmada 93 mutasyon-negatif UQTS olgusunda, ana UQTS genlerindeki kopya sayısı varyantlarının (CNV'ler) sıklığı %3 olarak tespit edilmiştir(108). Çalışmamızda kullanılan yöntem ile sadece dizi varyantları incelenebilmektedir. Dizi varyantı saptanmayan özellikle yüksek risk skoruna sahip olgulardan kopya sayısı analizi çalışılması klinik pratiğe katkı sağlayabilir.

KQTS grubunda varyant saptanmayan olgular

KQTS ön tanısı ile yönlendirilen yedi olguda (%64) varyant saptanmamıştır. Olguların risk skorları değerlendirildiğinde iki olgunun (%29) yüksek risk skoruna (≥4) sahip olduğu belirlenmiştir. Üç olgu orta olasılık, iki olgu da düşük olasılık KQTS risk skoruna sahiptir. 2022 ESC kılavuzunda tanı sınıflaması Klas 1 ve risk skoru ≥4 olan olgularda KQTS olgularında *KCNH2* ve *KCNQ1* genleri için genetik tetkik önerilmektedir(18,22). Olgularımız bu genler için normal genotipe sahiptir. KQTS olgularında genetik olarak açıklanan ve doğrulanan olguların az sayıda olması nedeniyle genetik testlerin katkısı da net bir şekilde tanımlanmamıştır. Negatif test sonuçları, henüz tanımlanmamış varyantların var olma olasılığı nedeniyle KQTS'yi dışlamaz.

BrS grubunda varyant saptanmayan olgular

Brugada sendromu (BrS) olgularımız %20'sinde *SCN5A* geninde varyant tespit edilmiştir. Bu bulgu, literatürle uyumlu olup çalışmamızda sadece *SCN5A* geni dizi

varyantları taranmıştır. Literatüre göre, *SCN5A* genindeki varyantların %99'u dizi varyantı olup, yalnızca %1'inde genin delesyon ve duplikasyon varyantları bildirilmiştir(109).

Sonuç olarak, çalışmamızda Uzun QT Sendromu (UQTS) vakalarının %60'ında, Kısa QT Sendromu (KQTS) vakalarının %36'sında ve Brugada Sendromu (BrS) vakalarının %20'sinde genetik varyant saptanmıştır. Ancak, çalışmamızın belirli sınırlılıkları bulunmaktadır. En önemli sınırlılık, hasta sayısının az olmasıdır. Hastalıkların nadir görülmesi ve çalışmanın tek merkezli olarak yürütülmesi, hasta sayısının sınırlı kalmasına yol açmıştır. Ayrıca, çalışmanın retrospektif ve gözlemsel nitelikte olması da sınırlamalar arasında yer almaktadır. Ek olarak, ailede ani ölüm veya benzer hastalık öyküsü gibi bilgiler, tamamen hasta beyanına dayanmakta olup, bu aile üyelerine ait tıbbi kayıtlara ulaşılamamıştır. Bu sınırlamalar göz önünde bulundurulduğunda, elde edilen bulguların genellenmesi dikkatle yapılmalı ve daha geniş örneklem gruplarıyla, çok merkezli ve prospektif çalışmaların yapılması gerekliliği vurgulanmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Uzun QT Sendromu, Kısa QT Sendromu, Brugada Sendromu en sık gözlenen kalıtsal aritmi sendromlarıdır. Bu hastalıkların ortak noktaları, çok nadir görülmeleri, hayatı tehdit eden aritmilere yol açmaları ve klinik tanılarının her zaman kolay konulamamasıdır. Aritmi sendromlarında genetik testlerin önemi her geçen gün artmaktadır. Genetik testlerin özellikle UQTS, KQTS, Brs ve KPVT açısından hem tanısal hem prognostik hem de terapötik etkinliği olduğu bilinmektedir. Bu olgularda genetik testler ile saptanan patojenik varyantlar, aile taraması yapılmasına ve ölümcül aritmiler yönünden risk altındaki aile bireylerinin bulunmasına olanak sağlamaktadır. Detaylı bir aile öyküsü ve aile üyelerinin dikkatli kardiyak değerlendirilmesi son derece önemlidir ve hayat kurtarıcı olabilir. Tüm olgulara mutlaka detaylı bir genetik danışmanlık verilmelidir.

Sonuç olarak, çalışmamızda Uzun QT Sendromu (UQTS) vakalarının %60'ında, Kısa QT Sendromu (KQTS) vakalarının %36'sında ve Brugada Sendromu (BrS) vakalarının %20'sinde genetik varyant saptanmıştır. Ancak, çalışmamızın belirli sınırlılıkları bulunmaktadır. En önemli sınırlılık, hasta sayısının az olmasıdır. Hastalıkların nadir görülmesi ve çalışmanın tek merkezli olarak yürütülmesi, hasta sayısının sınırlı kalmasına yol açmıştır. Ayrıca, çalışmanın retrospektif ve gözlemsel nitelikte olması da sınırlamalar arasında yer almaktadır. Ek olarak, ailede ani ölüm veya benzer hastalık öyküsü gibi bilgiler, tamamen hasta beyanına dayanmakta olup, bu aile üyelerine ait tıbbi kayıtlara ulaşılamamıştır. Bu sınırlamalar göz önünde bulundurulduğunda, elde edilen bulguların genellenmesi dikkatle yapılmalı ve daha geniş örneklem gruplarıyla, çok merkezli ve prospektif çalışmaların yapılması gerekliliği vurgulanmalıdır. Ayrıca varyant saptanan olgularımızın aile bireylerinde ilgili değişime yönelik tarama testleri planlanmış olup analiz süreçleri devam etmektedir.

Ülkemizde kardiyak aritmi genetik özellikleri açısından yapılmış mevcut araştırma sayısı oldukça kısıtlıdır ve Türk toplumundaki kardiyak aritmi ilişkili varyant dağılımları tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda kardiyak aritmi olgularının gerek klinik gerekse genotipik özelliklerini incelenmiştir. Çalışmamızda elde edilen verilerin literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Kim JA, Chelu MG. Inherited arrhythmia syndromes. Tex Heart Inst J. 2021;48(4):14–7.

2. Badura K, Buławska D, Dąbek B, Witkowska A, Lisińska W, Radzioch E, et al. Primary Electrical Heart Disease-Principles of Pathophysiology and Genetics. Int J Mol Sci [Internet]. 2024 Feb 2;25(3). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38339103

3. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, Bezzina CR, Borggrefe M, Cuneo BF, et al. Inherited cardiac arrhythmias. Nat Rev Dis Primers. 2020 Dec 1;6(1).

4. Offerhaus JA, Bezzina CR, Wilde AAM. Epidemiology of inherited arrhythmias. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2020;17(4):205–15. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41569-019-0266-2

5. Roberts JD, Gollob MH. The genetic and clinical features of cardiac channelopathies. Vol. 6, Future Cardiology. Future Medicine Ltd.; 2010. p. 491–506.

6. Farwell D, Gollob MH. Electrical heart disease: Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias in normal structural hearts. Canadian Journal of Cardiology. 2007 Aug 1;23(SUPPL. A):16A-22A.

7. Kim YG, Oh SK, Choi HY, Choi J Il. Inherited arrhythmia syndrome predisposing to sudden cardiac death. Korean Journal of Internal Medicine. 2021 May 1;36(3):527–38.

8. Glazer AM. Genetics of congenital arrhythmia syndromes: the challenge of variant interpretation. Curr Opin Genet Dev [Internet]. 2022;77:102004. Available from: https://doi.org/10.1016/j.gde.2022.102004

9. Roberts JD, Gollob MH. The genetic and clinical features of cardiac channelopathies. Vol. 6, Future Cardiology. Future Medicine Ltd.; 2010. p. 491–506.

10. Hofman N, Van Lochem LT, Wilde AAM. Genetic basis of malignant channelopathies and ventricular fibrillation in the structurally normal heart. Vol. 6, Future Cardiology. 2010. p. 395–408.

11. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. Physiol Rev [Internet]. 2005 Oct;85(4):1205–53. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16183911

12. Amin AS, Tan HL, Wilde AAM. Cardiac ion channels in health and disease. Heart Rhythm. 2010 Jan;7(1):117–26.

13. Kaufman ES. Mechanisms and clinical management of inherited channelopathies: Long QT syndrome, Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and short QT syndrome. Heart Rhythm. 2009 Aug 1;6(8):S51–5.

14. Kline J, Costantini O. Inherited Cardiac Arrhythmias and Channelopathies. Medical Clinics of North America [Internet]. 2019;103(5):809–20. Available from: https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.05.001

15. Adler A, Novelli V, Amin AS, Abiusi E, Care M, Nannenberg EA, et al. An International, Multicentered, Evidence-Based Reappraisal of Genes Reported to Cause Congenital Long QT Syndrome. Circulation. 2020 Feb 11;141(6):418–28.

16. Hosseini SM, Kim R, Udupa S, Costain G, Jobling R, Liston E, et al. Reappraisal of reported genes for sudden arrhythmic death: Evidence-based evaluation of gene validity for brugada syndrome. Circulation. 2018;138(12):1195–205.

17. Walsh R, Adler A, Amin AS, Abiusi E, Care M, Bikker H, et al. Evaluation of gene validity for CPVT and short QT syndrome in sudden arrhythmic death. Eur Heart J. 2022 Apr 14;43(15):1500–10.

18. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Sepehri Shamloo A, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. Heart Rhythm. 2022 Jul 1;19(7):e1–60.

19. Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, et al. The genetics underlying acquired long QT syndrome: Impact for genetic screening. Eur Heart J. 2016;37(18):1456–64.

20. Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-qt syndrome. Circulation. 2011;124(20):2181–4.

21. Shah SR, Park K, Alweis R. Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. Curr Probl Cardiol. 2019 Mar 1;44(3):92–106.

22. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J [Internet]. 2022;43(40):3997–4126. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262

23. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval, and sudden death. Am Heart J [Internet]. 1957;54(1):59–68. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002870357900790

24. Crotti L, Odening KE, Sanguinetti MC. Heritable arrhythmias associated with abnormal function of cardiac potassium channels. Vol. 116, Cardiovascular Research. Oxford University Press; 2020. p. 1542–56.

25. Shimizu W, Horie M. Phenotypic manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels. Circ Res. 2011;109(1):97–109.

26. Wang DW, Crotti L, Shimizu W, Pedrazzini M, Cantu F, De Filippo P, et al. Malignant perinatal variant of long-QT syndrome caused by a profoundly dysfunctional cardiac sodium channel. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2008;1(5):370–8.

27. Herold KG, Hussey JW, Dick IE. CACNA1C-Related Channelopathies. In: Handbook of Experimental Pharmacology. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 159–81.

28. Nyegaard M, Overgaard MT. The International Calmodulinopathy Registry: Recording the diverse phenotypic spectrum of un-CALM hearts. Vol. 40, European Heart Journal. Oxford University Press; 2019. p. 2976–8.

29. Jiang C, Zhang Y. Current updates on arrhythmia within Timothy syndrome: Genetics, mechanisms and therapeutics. Vol. 25, Expert Reviews in Molecular Medicine. Cambridge University Press; 2023.

30. Altmann HM, Tester DJ, Will ML, Middha S, Evans JM, Eckloff BW, et al. Homozygous/compound heterozygous triadin mutations associated with autosomal-recessive long-QT syndrome and pediatric sudden cardiac arrest: Elucidation of the triadin knockout syndrome. Circulation. 2015;131(23):2051–60.

31. Hofman N, Tan HL, Alders M, Kolder I, De Haij S, Mannens MMAM, et al. Yield of molecular and clinical testing for arrhythmia syndromes:

Report of 15 years' experience. Circulation. 2013 Oct 1;128(14):1513–21.

32. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM. Long QT Syndrome Overview. 1993.

33. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low Penetrance in the Long-QT Syndrome Clinical Impact [Internet]. 1999. Available from: http://www.circulationaha.org

34. Dewi IP, Dharmadjati BB. Short QT syndrome: The current evidences of diagnosis and management. J Arrhythm. 2020;36(6):962–6.

35. Funada A, Hayashi K, Ino H, Fujino N, Uchiyama K, Sakata K, et al. Assessment of QT Intervals and Prevalence of Short QT Syndrome in Japan. Clin Cardiol [Internet]. 2008;31(6):270–4. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/clc.20208

36. Schimpf R, Borggrefe M, Wolpert C. Clinical and molecular genetics of the short QT syndrome [Internet]. 2008. Available from: http://journals.lww.com/co-cardiology

37. Rudis B, Schimpf R, Borggrefe M. Short QT Syndrome – Review of Diagnosis and Treatment. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2014;3(2):76–9.

38. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggrefe M. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic–therapeutic implications. Vol. 27, European Heart Journal. 2006. p. 2440–7.

39. Veltmann C, Borggrefe M. A 'schwartz score' for short QT syndrome. Nat Rev Cardiol. 2011 May;8(5):251–2.

40. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The Short QT Syndrome: Proposed Diagnostic Criteria. J Am Coll Cardiol. 2011 Feb 15;57(7):802–12.

41. Bjerregaard P, Gussak I. Short QT syndrome. Ann Noninvasive Electrocardiol [Internet]. 2005 Oct;10(4):436–40. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16255754

42. Borggrefe M, Wolpert C, Antzelevitch C, Veltmann C, Giustetto C, Gaita F, et al. Short QT syndrome: Genotype-phenotype correlations. J Electrocardiol. 2005 Oct 1;38(4):75–80.

43. El-Battrawy I, Besler J, Liebe V, Schimpf R, Tülümen E, Rudic B, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome: Clinical profile and outcome. J Am Heart Assoc. 2018 Dec 1;7(23).

44. Moras E, Gandhi K, Narasimhan B, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic and Molecular Mechanisms in Brugada Syndrome. Vol. 12, Cells. 2023.

45. Postema PG. About Brugada syndrome and its prevalence. Vol. 14, Europace. 2012. p. 925–8.

46. Brugada R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada P. Brugada syndrome. Methodist Debakey Cardiovasc J [Internet]. 2014;10(1):25–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24932359

47. Candiotti KA, Vivek M. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: Consensus report. Circulation. 2002 Nov 5;106(19):2514–9.

48. Gourraud JB, Barc J, Thollet A, Le Marec H, Probst V. Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. Arch Cardiovasc Dis. 2017 Mar 1;110(3):188–95.

49. Shimizu W. Acquired forms of the Brugada syndrome. In: Journal of Electrocardiology. 2005. p. 22–5.

50. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada Syndrome: Report of the second consensus conference. In: Circulation. 2005. p. 659–70.

51. Probst V, Wilde AAM, Barc J, Sacher F, Babuty D, Mabo P, et al. SCN5A Mutations and the role of genetic background in the pathophysiology of brugada syndrome. Circ Cardiovasc Genet. 2009 Dec;2(6):552–7.

52. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. Heart Rhythm. 2010;7(1).

53. Krahn AD, Tfelt-Hansen J, Tadros R, Steinberg C, Semsarian C, Han HC. Latent Causes of Sudden Cardiac Arrest. Vol. 8, JACC: Clinical Electrophysiology. 2022.

54. Schwartz PJ, Crotti L, George AL. Modifier genes for sudden cardiac death. Vol. 39, European Heart Journal. Oxford University Press; 2018. p. 3925–31.

55. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, et al. Prevalence of the congenital long-qt syndrome. Circulation. 2009 Nov;120(18):1761–7.

56. Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Effect of Clinical Phenotype on Yield of Long QT Syndrome Genetic Testing. J Am Coll Cardiol. 2006 Feb 21;47(4):764–8.

57. Bai R, Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Yield of genetic screening in inherited cardiac channelopathies how to prioritize access to genetic testing. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009 Feb;2(1):6–15.

58. Lieve K V., Williams L, Daly A, Richard G, Bale S, MacAya D, et al. Results of genetic testing in 855 consecutive unrelated patients referred

for long QT syndrome in a clinical laboratory. Genet Test Mol Biomarkers. 2013 Jul 1;17(7):553–61.

59. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. Circulation [Internet]. 2001 Jan 2;103(1):89–95. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136691

60. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, et al. Risk for Life-Threatening Cardiac Events in Patients With Genotype-Confirmed Long-QT Syndrome and Normal-Range Corrected QT Intervals. J Am Coll Cardiol. 2011 Jan 4;57(1):51–9.

61. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008 Jun 17;51(24):2291–300.

62. Brink PA, Crotti L, Corfield V, Goosen A, Durrheim G, Hedley P, et al. Phenotypic variability and unusual clinical severity of congenital long-QT syndrome in a founder population. Circulation. 2005 Oct 25;112(17):2602–10.

63. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Bloise R, Ronchetti E, Nastoli J, et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. JAMA. 2005 Dec 21;294(23):2975–80.

64. Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. Circulation. 2000 Sep 5;102(10):1178–85.

65. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG, et al. Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT

syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. N Engl J Med. 1998 Oct 1;339(14):960–5.

66. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. N Engl J Med. 2003 May 8;348(19):1866–74.

67. Uysal F, Turkgenc B, Toksoy G, Bostan OM, Evke E, Uyguner O, et al. 'Homozygous, and compound heterozygous mutation in 3 Turkish family with Jervell and Lange-Nielsen syndrome: Case reports'. BMC Med Genet. 2017 Oct 16;18(1).

68. Akgun-Dogan O, Ağaoğlu NB, K. Demirkol Y, Doğanay L, Ergül Y, Karacan M. Mutational spectrum of congenital long QT syndrome in Turkey; identification of 12 novel mutations across KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNJ2, CACNA1C, and CALM1. J Cardiovasc Electrophysiol. 2022 Feb 1;33(2):262–73.

69. Tekin D, Tutar E, Ozturkmen Akay H, Blanton S, Foster J, Tekin M. Comprehensive genetic testing can save lives in hereditary hearing loss. Clin Genet. 2015 Feb;87(2):190–1.

70. Ertugrul I, Ozer ES, Celiker A. Follow up of a family with asymptomatic compound long QT syndrome mutations. Genet Couns. 2014;25(4):399–403.

71. Wallace E, Howard L, Liu M, O'Brien T, Ward D, Shen S, et al. Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective. Pediatr Cardiol. 2019 Oct;40(7):1419–30.

72. Morgat C, Fressart V, Porretta AP, Neyroud N, Messali A, Temmar Y, et al. Genetic characterization of KCNQ1 variants improves risk stratification in type 1 long QT syndrome patients. Europace. 2024 Jun 3;26(6).

73. Crotti L, Spazzolini C, Porretta AP, Dagradi F, Taravelli E, Petracci B, et al. Vagal reflexes following an exercise stress test: a simple clinical tool for gene-specific risk stratification in the long QT syndrome. J Am Coll Cardiol. 2012 Dec 18;60(24):2515–24.

74. Zareba W, Moss AJ, Sheu G, Kaufman ES, Priori S, Vincent GM, et al. Location of mutation in the KCNQ1 and phenotypic presentation of long QT syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol. 2003 Nov;14(11):1149–53.

75. Zaydman MA, Silva JR, Delaloye K, Li Y, Liang H, Larsson HP, et al. Kv7.1 ion channels require a lipid to couple voltage sensing to pore opening. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Aug 6;110(32):13180–5.

76. Wilson AJ, Quinn K V, Graves FM, Bitner-Glindzicz M, Tinker A. Abnormal KCNQ1 trafficking influences disease pathogenesis in hereditary long QT syndromes (LQT1). Cardiovasc Res. 2005 Aug 15;67(3):476–86.

77. Kapplinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, Carr JL, Harris-Kerr C, Pollevick GD, et al. Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION long QT syndrome genetic test. Heart Rhythm. 2009 Sep;6(9):1297–303.

78. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Bloise R, Ronchetti E, Nastoli J, et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. JAMA. 2005 Dec 21;294(23):2975–80.

79. Kroncke BM, Yang T, Kannankeril P, Shoemaker MB, Roden DM. Exploiting ion channel structure to assess rare variant pathogenicity. Heart Rhythm. 2018 Jun;15(6):890–4.

80. Anderson CL, Kuzmicki CE, Childs RR, Hintz CJ, Delisle BP, January CT. Large-scale mutational analysis of Kv11.1 reveals molecular insights into type 2 long QT syndrome. Nat Commun. 2014 Nov 24;5:5535.

81. Kroncke BM, Yang T, Kannankeril P, Shoemaker MB, Roden DM. Exploiting ion channel structure to assess rare variant pathogenicity. Heart Rhythm. 2018 Jun;15(6):890–4.

82. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, Syrris P, Hughes S, Tome Esteban MT, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. Eur Heart J. 2008 Jul;29(13):1670–80.

83. Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. Heart Rhythm. 2005 May;2(5):507–17.

84. Westphal DS, Burkard T, Moscu-Gregor A, Gebauer R, Hessling G, Wolf CM. Reclassification of genetic variants in children with long QT syndrome. Mol Genet Genomic Med. 2020 Sep;8(9):e1300.

85. Blich M, Khoury A, Suleiman M, Lorber A, Gepstein L, Boulous M. Specific Therapy Based on the Genotype in a Malignant Form of Long QT3, Carrying the V411M Mutation. Int Heart J. 2019 Jul 27;60(4):979–82.

86. Baruteau AE, Kyndt F, Behr ER, Vink AS, Lachaud M, Joong A, et al. SCN5A mutations in 442 neonates and children: genotype-phenotype correlation and identification of higher-risk subgroups. Eur Heart J. 2018 Aug 14;39(31):2879–87.

87. Horne AJ, Eldstrom J, Sanatani S, Fedida D. A novel mechanism for LQT3 with 2:1 block: a pore-lining mutation in Nav1.5 significantly affects voltage-dependence of activation. Heart Rhythm. 2011 May;8(5):770–7.

88. Asadi M, Foo R, Bhuiyan ZA, Samienasab MR, Salehi AR, Shahrzad S, et al. Genetic analysis of cardiac SCN5A Gene in Iranian patients with hereditary cardiac arrhythmias. Anatol J Cardiol. 2016 Mar;16(3):170–4.

89. Selga E, Campuzano O, Pinsach-Abuin ML, Pérez-Serra A, Mademont-Soler I, Riuró H, et al. Comprehensive Genetic Characterization of a Spanish Brugada Syndrome Cohort. PLoS One. 2015;10(7):e0132888.

90. Santos LF, Rodrigues B, Moreira D, Correia E, Nunes L, Costa A, et al. Criteria to predict carriers of a novel SCN5A mutation in a large Portuguese family affected by the Brugada syndrome. Europace. 2012 Jun;14(6):882–8.

91. Ortiz-Bonnin B, Rinné S, Moss R, Streit AK, Scharf M, Richter K, et al. Electrophysiological characterization of a large set of novel variants in the SCN5A-gene: identification of novel LQTS3 and BrS mutations. Pflugers Arch. 2016 Aug;468(8):1375–87.

92. Glengarry JM, Crawford J, Morrow PL, Stables SR, Love DR, Skinner JR. Long QT molecular autopsy in sudden infant death syndrome. Arch Dis Child. 2014;99(7):635–40.

93. Wang Y, Zuo C, Wang X, Xiao Y, Liu Q, Chen Z. Frequent torsades de pointes in a child with novel AKAP9 mutation: A case report and literature review. Front Pediatr. 2023 Jan 18;10.

94. Anttonen O, Junttila MJ, Rissanen H, Reunanen A, Viitasalo M, Huikuri H V. Prevalence and prognostic significance of short QT interval in a middle-aged Finnish population. Circulation. 2007 Aug 14;116(7):714–20.

95. Miyamoto A, Hayashi H, Yoshino T, Kawaguchi T, Taniguchi A, Itoh H, et al. Clinical and electrocardiographic characteristics of patients with short QT interval in a large hospital-based population. Heart Rhythm. 2012 Jan;9(1):66–74.

96. Nikoo MH, Heiran A, Mashayekh F, Rezaianzadeh A, Shiravani A, Azadian F. A descriptive report on short QT interval in Kherameh branch of the PERSIAN cohort study. Sci Rep. 2022 Feb 21;12(1):2898.

97. Villafañe J, Atallah J, Gollob MH, Maury P, Wolpert C, Gebauer R, et al. Long-term follow-up of a pediatric cohort with short QT syndrome. J Am Coll Cardiol. 2013 Mar 19;61(11):1183–91.

98. Raschwitz LS, El-Battrawy I, Schlentrich K, Besler J, Veith M, Roterberg G, et al. Differences in Short QT Syndrome Subtypes: A Systematic Literature Review and Pooled Analysis. Front Genet. 2019;10:1312.

99. El-Battrawy I, Schlentrich K, Besler J, Liebe V, Schimpf R, Lang S, et al. Sex-differences in short QT syndrome: A systematic literature review and pooled analysis. Eur J Prev Cardiol. 2020 Aug;27(12):1335–8.

100. Hong K, Piper DR, Diaz-Valdecantos A, Brugada J, Oliva A, Burashnikov E, et al. De novo KCNQ1 mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero. Cardiovasc Res. 2005 Dec 1;68(3):433–40.

101. Restier L, Cheng L, Sanguinetti MC. Mechanisms by which atrial fibrillation-associated mutations in the S1 domain of KCNQ1 slow deactivation of IKs channels. J Physiol. 2008 Sep 1;586(17):4179–91.

102. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. Circulation. 2002 Jan 1;105(1):73–8.

103. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. Circulation. 2010 Feb 9;121(5):635–43.

104. Letsas KP, Asvestas D, Baranchuk A, Liu T, Georgopoulos S, Efremidis M, et al. Prognosis, risk stratification, and management of asymptomatic individuals with Brugada syndrome: A systematic review. Pacing Clin Electrophysiol. 2017 Dec;40(12):1332–45.

105. Darar C, Mohammed EA, Mohammed B, Noha EO, Zakaria B. Risk stratification of sudden cardiac death in Brugada syndrome: an updated review of literature. Egypt Heart J. 2022 Apr 11;74(1):25.

106. Koopmann TT, Alders M, Jongbloed RJ, Guerrero S, Mannens MMAM, Wilde AAM, et al. Long QT syndrome caused by a large duplication in the KCNH2 (HERG) gene undetectable by current polymerase chain reaction-based exon-scanning methodologies. Heart Rhythm. 2006 Jan;3(1):52–5.

107. Bisgaard AM, Rackauskaite G, Thelle T, Kirchhoff M, Bryndorf T. Twins with mental retardation and an interstitial deletion 7q34q36.2 leading to the diagnosis of long QT syndrome. Am J Med Genet A. 2006 Mar 15;140(6):644–8.

108. Barc J, Briec F, Schmitt S, Kyndt F, Le Cunff M, Baron E, et al. Screening for copy number variation in genes associated with the long QT syndrome: clinical relevance. J Am Coll Cardiol. 2011 Jan 4;57(1):40–7.

109. Brugada R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Brugada P, Brugada J, Hong K. Brugada Syndrome [Internet]. GeneReviews®. 1993 [cited 2024 Aug 22]. 1993–2024 p. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16836702

8.EKLER

EK 1

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
2024

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	tbaek@akdeniz.edu.tr
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Ayfer ÜLGENALP
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Kalıtımsal Primer Kardiyak Aritmilerde Genotip Fenotip Özelliklerin İncelenmesi
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:TBAEK-** 625	**Tarih:** 05.09.2024
	Daha önce onayı verilen (27.09.2023/747) Yürütücülüğünü Dr.Öğr.Üyesi Aslı TOYLU'nun yaptığı "Kalıtımsal Primer Kardiyak Aritmilerde Genotip Fenotip Özelliklerin İncelenmesi" adlı araştırma ile ilgili E-15739532-799-882227 sayılı yazıda belirtilen Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nın eğitim yetkilerinin kaldırılması ve uzmanlık öğrencilerinin başka eğitim kurumlarına nakli kararı gereği naklen ataması Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına yapılan Feyza Altunbaş YALABIK'ın danışmanlık görevinin yine aynı kurumda görevli Prof.Dr.Ayfer ÜLGENALP'a devredilmesi konulu 28.08.2024 tarihli dilekçe ve ekleri görüşülerek, kurul üyeleri bilgilendirildi, uygun bulundu.	

Prof.Dr.Mehmet Rıfkı AKTEKİN
Kurul Başkanı

Prof.Dr.Saffet ÖZTÜRK
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Necmiye HADİMİOĞLU
Üye

Prof.Dr.Ramazan ÇETİNKAYA
Üye

Prof.Dr.Selen DOĞAN
Üye (İzinli)

Prof.Dr.Emine EFE
Üye

Prof.Dr.Ömer KIRMALI
Üye (İzinli)

Doç.Dr. Rana CAN ÖZDEMİR
Üye

Doç.Dr.Tuğçe TURAL KARA
Üye