

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

Bio. Gülay Özel Cavlak¹, Uzm. Dr. Mehmet Cavlak⁴, Uzm. Dr. Kubilay Kınoğlu¹, Bio. A. Begüm Ceviz², Bio. Allison P. Eronat², Doç. Dr. Bülent Şam¹, Prof. Dr. Mustafa Yıldız³, Prof. Dr. Bülent Bayraktar⁵, Prof. Dr. Hülya Yılmaz Aydoğan², Prof. Dr. Oğuz Öztürk²

¹ Adli Tıp Kurumu,

² İÜ İstanbul Tıp Fakültesi ASDETAE Moleküler Tıp AD,

³ İÜ Kardiyoloji Enstitüsü

⁴ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp AD,

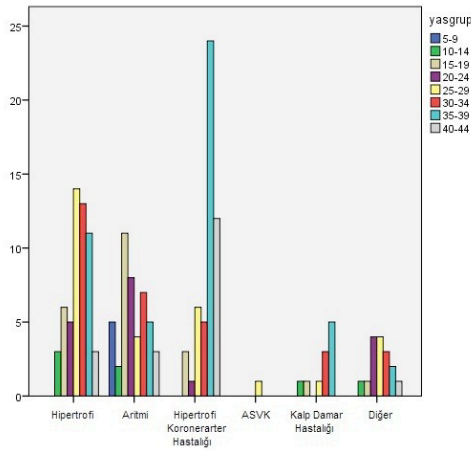
⁵ İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Anatomi AD

AMAÇ

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

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda 5-40 yaş arası ani kalp ölümü ile hayatını kaybetmiş olan kişilerden ve sağlıklı sporculardan biyolojik materyal alınmıştır. Alınan



Şekil 1: Hasta gruplarının yaş gruplarına göre dağılımı

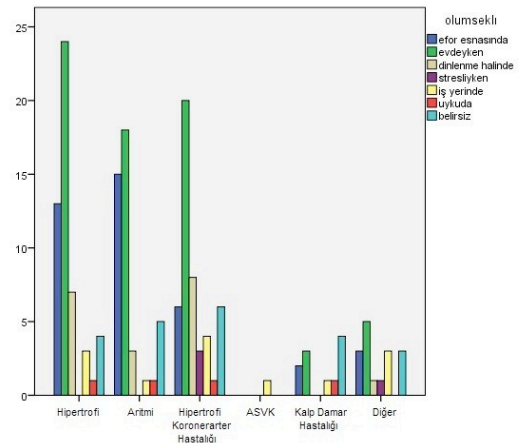
Türk toplumu üzerinde GWAS analizi ile yapmış olduğumuz çalışmada aritmi grubu (grup 1) olarak tanımlanan ve kalplerinde herhangi bir yapısal hastalık bulunmayana kişiler üzerinde yaptığımız analizler neticesinde **1q31,2 lokusunda rs2369527**, 3p22,1 lokusu ve ULK4 geninde rs2632594, 4q25 lokusu ve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

Hipertrofi (grup 2) olarak tanımlamış olduğumuz ve kalplerinde hipertrofi tespit edilen kişiler arasında 10q23,31 lokusu RNLS geninde rs792232, 10q24,1 lokusu ve PIK3AP1 genin-

materyaller üzerinde kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili bilinen tüm gen ve varyasyonları ayrıca ani kalp ölümü ile ilişkilendirilmiş gen bölgelerini de içeren 196.725 SNP belirtecine sahip DNA mikroçipi olan kardiyovasküler hastalık paneli kullanılmıştır. Çalışmamız İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (proje no:20852).

BULGULAR

Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi tarafından otopsi gerçekleştirilmiş ani ölüm olguları ile sağlıklı sporculardan alınan örnekler, yaş, cinsiyet, coğrafi bölge dağılımı ve kardiyak morfolojileri açısından incelenmiştir.



Şekil 2: Hasta Gruplarının ölüm nedenlerine göre dağılımı

de rs1172479, 22p12,3 lokusu RFPL3 geninde rs9609516 polimorfizmleri tespit edilmiştir. Hipertrofi ve koroner arter hastalığı bulunan diğer bir hasta grubu olarak tanımlanan grup (grup 3) üzerinde yapılan çalışmada ise 2q34 lokusu ve PTH2R geninde rs7593239, 4p16.2 lokusu ve EVC/CRMP1 geninde rs3856953, 4q32,2 lokusu ve MARCH1 geninde rs6822202, 4p14 lokusu ve N4BP2 geninde rs17440042, 5q13,2 lokusu ve TMEM171 geninde rs488174, 5q32 lokusu ve PDE6A geninde rs6864267, 5q34 lokusu ve CTC-535M15 geninde rs1428507, 6p22,1 lokusu ve VN1R11P geninde rs994690, 6p22,1 lokusu ve HIST1H2BK/HIST1H4I/HIST1H2AG geninde rs6456769, 6q25,3 lokusu ve NOX3/TRNAV3P geninde rs10499295, 8q13,2 lokusu ve PREX2 geninde rs1107152 rs10088446, 9q34,11 lokusu

ve FNBP1 geninde rs12115844, 10p15,1 lokusu ve ASB13 geninde rs9424135, 13q13,3 lokusu ve DCLK1 geninde rs2094248, 14q11,2 lokusu ve AE000661.37 geninde rs9919897 – rs1034377 –rs2014778, 14q11,2 lokusu ve AE00061.50 geninde rs760017 , 16q13,12 lokusu ve MKL2 geninde rs226785, 16q24,1 lokusu ve WFDC1 geninde rs4782921, 16p13,13 lokusu ve NUBP1/TVP23A geninde rs1641788, 17q22 lokusu ve AKAP1 geninde rs1468753, 19q13,32 lokusu ve CKM/MARK4 geninde rs8111989, 22q12,3 lokusu ve MYH9 geninde rs9619601 polimorfizmleri tespit edilmiştir.

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

TARTIŞMA

Ani ölümle ilişkili genetik nedenler arasında en sık olarak Hipertrofik Kardiyomiyopati, Aritmogenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati gibi yapısal bozukluklar ve Uzun QT Sendromu, Kısa QT Sendromu, Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi, Brugada Sendromu gibi primer nedenin aritmi olduğu gruplar yer almaktadır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bilgiler ani kalp ölümleri ile ilgili olarak bugüne kadar çeşitli populasyonlar üzerinde yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular ile Türk populasyonundaki kişilerden

elde edilen sonuçlar birbirlerinden son derece farklı olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdan elde etmiş olduğumuz verilerde Türk toplumunda ani ölümle ilişkilendirilebilecek aday genlerin bugüne kadar yapılan çalışmalarda belirlenen genlerden daha farklı

genler olabileceği bilgisini bize sunmaktadır. Çalışmamızın sonucunda Türk toplumunda ani ölümle ilişkilendirilen bu aday genler üzerinde daha detaylı biyoinformatik çalışmaları da devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tester, D.J., and Ackerman, M.J. (2006). The role of molecular autopsy in unexplained sudden cardiac death. *Current opinion in cardiology* 21,166-172.
2. Kaufenstein, S., Kiehne, N., Neumann, T., Pitschner, H.F., and Bratzke, H. (2009). Cardiac gene defects can cause sudden cardiac death in young people. *Deutsches Arzteblatt international* 106, 41-47.
3. Basso, C., Calabrese, F., Corrado, D., and Thiene, G. (2001). Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovascular research* 50, 290-300.
4. Arking, D.E., Juntila, M.J., Goyette, P., Huertas-Vazquez, A., Eijgelsheim, M., Blom, M.T., Newton-Cheh, C., Reinier, K., Teodorescu, C., Uy-Evanado, A., et al. (2011). Identification of a sudden cardiac death susceptibility locus at 2q24.2 through genome-wide association in European ancestry individuals. *PLoS genetics* 7, e1002158

