



Kardiyolojide Yeni Nesil Dizileme Uygulamaları

Orhan Görükmez ¹

1 Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Birimi, Bursa, Türkiye

Geliş: 08.09.2021; Revizyon: 27.02.2022; Kabul Tarihi: 01.03.2022

Öz

Amaç: Yeni nesil dizileme (Next generation sequencing-NGS) testlerinin kullanım alanlarının genişlemesi, birçok alanda olduğu gibi kardiyoloji alanında da tanı değerlerinin artmasına imkan sunmuştur. Bu çalışmada kardiyak semptomlar açısından değerlendirilen hastalara uygulanan NGS testleri sonucunda tespit edilen varyantların sunulması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Birimi'nde, 2015-2019 tarihleri arasında, özellikle aritmi ile kardiyomyopati (KMP) açısından değerlendirilen ve 128 farklı geni kapsayan bir kardiyak panel uygulanan hastalar, retrospektif olarak taranmış ve çalışmaya dahil edilmiştir.

Sonuç: Çalışmaya alınan 42 hastanın 23'ünde klinik bulgular açısından anlamlı varyantlar tespit edilmiştir. Hastalardan birinde iki farklı, diğerlerinde ise birer anlamlı varyant saptandığı için toplamda 24 farklı varyant tespit ettik ve bunlardan 14'ü literatürde daha önce bildirilmemişti.

Tartışma: Bu çalışma ile kardiyolojik açıdan toplumda nadir olarak gözlenen varyantlar hastaların klinik ve demografik özellikleri ile birlikte sunulmuştur. Sonuç olarak literatürde aritmi ve KMP ile ilişkilendirilmiş olan genlerin mutasyon spektrumuna katkı sağlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Aritmi, KMP, NGS

DOI: 10.5798/dicletip.1086411

Yazışma Adresi / Correspondence: Orhan Görükmez, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Birimi, Yıldırım/Bursa, Türkiye, 16310 e-mail: orhang@uludag.edu.tr

Next Generation Sequencing Applications in Cardiology

Abstract

Objective: The expansion of the areas of use of next generation sequencing (NGS) tests has enabled the diagnostic values to increase in the field of cardiology as in many other fields. In this study, it is aimed to present the variants detected as a result of NGS tests applied to patients evaluated in terms of cardiac symptoms.

Method: Patients who were evaluated especially in terms of arrhythmia and cardiomyopathy (CMP) and who underwent a cardiac panel covering 128 different genes, in the Medical Genetics Unit of Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital between 2015-2019 were retrospectively screened and included in the study.

Conclusion: Significant variants in terms of clinical findings were detected in 23 of 42 patients included in the study. Since two different variants were found in one of the patients and one variant in each of the others, we found a total of 24 different variants, 14 of which were not previously reported in the literature.

Discussion: In this study, variants that are rarely observed in the society in terms of cardiology are presented together with the clinical and demographic characteristics of the patients. As a result, the mutation spectrum of genes associated with arrhythmia and CMP in the literature has been contributed.

Key words: Arrhythmia, CMP, NGS.

GİRİŞ

Yeni nesil dizileme (Next generation sequencing-NGS) teknolojisinin gelişmesiyle birlikte ailesel hiperkolesterolemi, primer aritmi, kardiyomyopati (KMP), konjenital kalp hastalıkları ile torasik aort anevrizması ve diseksiyonu gibi karmaşık ya da nadir görülen kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıklarında tanının netleştirilmesi, risk faktörlerinin belirlenmesi ve nadir varyantların saptanması kolaylaşmıştır. Bu sayede bireysel yaklaşımlar geliştirilerek hastalığın yönetimi sağlanmış ve asemptomatik olan risk altındaki diğer aile bireylerinin tespiti yapılarak daha etkin bir genetik danışmanlık hizmeti ailelere verilebilir düzeye gelmiştir¹. Özellikle hastalığa özgü genlerden oluşturulan panellerin günümüz pratiğinde oldukça yaygın bir şekilde kullanıldığını görmekteyiz. Biz de bu çalışmamızda, 128 genlik bir paneli (KMP ve aritmi gibi KVS hastalıklarına özgü) hastalarımıza uyguladık ve elde edilen verileri retrospektif olarak değerlendirdik.

YÖNTEMLER

Bursa Yüksek İhtisas EAH Tıbbi Genetik Birimi'ne, 2015-2019 tarihleri arasında aritmi veya KMP ön tanıları ile başvuran hastalar

retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmayla ilgili etik kurul onayları yerel etik komiteden alınmıştır (2011-KAEK-25 2019/08-01). Bu çalışma için NGS platformu (NextSeq 500, Illumina, San Diego, California, ABD) kullanılmıştır. Tüm basamakları üretici firmanın orijinal protokolüne uygun olacak şekilde hastalara kardiyak panel (Extended Cardio Solution, Sophia™, Saint Sulpice, İsviçre) çalışılmıştır. Elde edilen ham veriler, ilgili program (Sophia DDM, Saint Sulpice, İsviçre) kullanılarak filtrelenmiş ve analiz edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları ve aile öyküleri göz önünde bulundurularak anlamlı olabilecek varyantlar saptanmıştır. Kardiyak panelin (Tablo 1) analizi sonucunda saptanan ve herhangi bir hastalıkla ilişkili olabilecek bu anlamlı varyantlar, HGMD (Human Gene Mutation Database) veri tabanı kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu sayede değişimin literatürde bildirilip bildirilmediği ve bildirildiyse de hangi hastalıkla ilişkilendirildiği bilgisine ulaşılmıştır. Literatürde bildirilmeyen değişimler için Varsome (<https://varsome.com/>) analiz programı kullanılarak ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) kriterlerine göre sınıflandırması ve popülasyon çalışmalarındaki sıklığı (gnomAD; genome aggregation database) tespit edilmiştir.

Tablo I: Kardiyak paneli oluşturan gen içeriği

ABCC9	NM_020297	GATA6	NM_005257	PDLIM3	NM_014476
ACTA1	NM_001100	GATAD1	NM_021167	PKP2	NM_004572
ACTC1	NM_005159	GJA1	NM_000165	PLN	NM_002667
ACTN2	NM_001103	GJA5	NM_181703	PRDM16	NM_199454
AKAP9	NM_147185	GJC1	NM_005497	PRKAG2	NM_024429
ALPK3	NM_020778	GLA	NM_000169	PSEN1	NM_000021
ANK2	NM_001127493	GPD1L	NM_015141	PSEN2	NM_012486
ANKRD1	NM_014391	HCN4	NM_005477	PTPN11	NM_080601
APOA1	NM_001318017	HEY2	NM_012259	RAF1	NM_002880
ATP2A2	NM_001681	HFE	NM_001300749	RANGRF	NM_001330127
BAG3	NM_004281	JPH2	NM_020433	RBM20	NM_001134363
CACNA1C	NM_001129846	JUP	NM_002230	RYR2	NM_001035
CACNA1D	NM_001128839	KCNA5	NM_002234	SCN10A	NM_001293306
CACNA2D1	NM_000722	KCNAB2	NM_001199861	SCN1B	NM_199037
CACNB2	NM_201593	KCND3	NM_004980	SCN2B	NM_004588
CALM1	NM_006888	KCNE1	NM_001127670	SCN3B	NM_001040151
CALM2	NM_001305626	KCNE2	NM_172201	SCN4B	NM_001142349
CALM3	NM_001329921	KCNE3	NM_005472	SCN5A	NM_000035
CALR3	NM_145046	KCNE5	NM_012282	SCO2	NM_001169111
CASQ2	NM_001232	KCNH2	NM_172057	SGCD	NM_172244
CAV3	NM_001234	KCNJ2	NM_000891	SLC8A1	NM_021097
CHRM2	NM_001006628	KCNJ5	NM_000890	SLMAP	NM_001304421
CRYAB	NM_001885	KCNJ8	NM_004982	SNTA1	NM_003098
CSRP3	NM_003476	KCNQ1	NM_000218	STRN	NM_003162
CTF1	NM_001142544	LAMA4	NM_002290	SURF1	NM_001280787
CTNNA3	NM_001127384	LAMP2	NM_001122606	TAZ	NM_001303465
DES	NM_001927	LDB3	NM_001171610	TBX20	NM_001077653
DMD	NM_004016	LMNA	NM_001282625	TBX5	NM_181486
DOLK	NM_014908	MYBPC3	NM_000256	TCAP	NM_003673
DPP6	NM_001039350	MYH6	NM_002471	TGFB3	NM_003239
DSC2	NM_004949	MYH7	NM_000257	TMEM43	NM_024334
DSG2	NM_001943	MYL2	NM_000432	TMPO	NM_003276
DSP	NM_001008844	MYL3	NM_000258	TNNC1	NM_003280
DTNA	NM_001392	MYLK2	NM_033118	TNNI3	NM_000363
EMD	NM_000117	MYOM1	NM_003803	TNNT2	NM_001276345
EYA4	NM_172103	MYOZ2	NM_016599	TPM1	NM_001018005
FGF12	NM_021032	MYPN	NM_001256267	TRDN	NM_006073
FHL1	NM_001449	NEBL	NM_006393	TRPM4	NM_001321281
FHL2	NM_001318899	NEXN	NM_001172309	TRPM7	NM_001301212
FKTN	NM_006731	NKX2-5	NM_001166175	TTN	NM_001267550
FLNC	NM_001127487	NOS1AP	NM_001164757	TTR	NM_000371
GAA	NM_000152	NPPA	NM_006172	VCL	NM_014000
GATA4	NM_001308094	NUP155	NM_153485		

SONUÇLAR

Çalışmaya, özellikle aritmi veya KMP açısından anlamlı olabilecek şekilde şikayetleri olan 42 hasta dahil edildi. Hastaların 29'u erkek ve 13'ü kadın cinsiyetteydi. Yaş aralıkları oldukça genişti; en gençleri beş aylıkken en yaşlıları 77 yaşındaydı. Hastaların 19'unda herhangi bir varyant saptanmazken, 23'ünde klinikleri ile ilişkili olabileceğini düşündüğümüz varyantlar saptandı (Tablo 2). Hastaların birinde iki farklı

gende değişim saptandığı için toplamda 24 farklı varyant tespit edildi ve çoğunluğu (2/3'ü) missense özellikteydi. İki homozygot olarak saptanan hariç diğerleri heterozygot olan bu varyantların 10'u literatürde daha önce bildirilmişti fakat 14'ü bildirilmemişti ve novel (yeni) olarak değerlendirildi. Novel değişimler ACMG kriterlerine göre değerlendirildiğinde; altısı klinik önemi belirsiz, beşi patojenik ve üçü muhtemel patojenik varyant olarak sınıflandırıldı.

Tablo II: Çalışmaya alınan hastalarda saptanan varyantlar ve özellikleri

HASTA NO	C	YAŞ	KLİNİK	GEN (TRANSKRİPT)	VARYANT (AA DEĞİŞİMİ)	VARYANT TİPİ	ZİGOSİTE	HGMD/ACMG	SIKLIK (gnomAD)	OMIM
4	E	10y	Ani kardiyak arrest (KMP tanılı abide 11 yaşında gelişen AKÖ)	RYR2 (NM_001035)	c.9392A>G (p.Tyr3131Cys)	Missense	Homozigot	UCS	1:248.428	Arrhythmogenic right ventricular dysplasia 2 (MIM: 600996)
5	E	15y	Çarpıntı	KCNA5 (NM_002234)	c.1201G>A (p.Val401Ile)	Missense	Heterozigot	UCS	0	Atrial fibrillation, familial, 7 (MIM: 612240)
7	E	9y	Fiziksel aktivite sonrası çarpıntı ve senkop öyküsü	RYR2 (NM_001035)	c.854G>T (p.Ser285Ile)	Missense	Heterozigot	UCS	0	Ventricular tachycardia, catecholaminergic polymorphic, 1 (MIM: 604772)
9	K	12y	Senkop atakları, dismorfizm	KCNJ2 (NM_000891)	c.1276G>T (p.Glu426*)	Nonsense	Heterozigot	P	0	Andersen syndrome (MIM: 170390)
10	K	5a	Ani kardiyak arrest	CALM1 (NM_006888)	c.389A>C (p.Asp130Ala)	Missense	Heterozigot	LP	0	Long QT syndrome 14 (MIM: 616247)
11	E	12y	Göğüs ağrısı	KCNQ1 (NM_000218)	c.293G>A (p.Arg98His)	Missense	Heterozigot	UCS	1:223.158	Atrial fibrillation, familial, 3 (MIM: 607554)
12	E	53y	Konjestif kalp yetmezliği	MYBPC3 (NM_000256)	c.2905+1G>A	Splicing	Heterozigot	P	0	Cardiomyopathy, hypertrophic, 4 (MIM: 115197)
13	E	75y	Çarpıntı, tromboemboli nedeniyle SVO öyküsü	SCN5A (NM_198056)	c.5726A>G (p.Glu1909Arg)	Missense	Heterozigot	LP	0	Atrial fibrillation, familial, 10 (MIM: 614022)
14	K	17y	Senkop	ANK2 (NM_001148)	c.3916C>G (p.Gln1306Glu)	Missense	Heterozigot	UCS	0	Long QT syndrome 4 (MIM: 600919)
18	E	32y	HT, çarpıntı ve senkop atakları	PRKAG2 (NM_016203)	c.905G>A (p.Arg302Gln)	Missense	Heterozigot	CM011949		Wolff-Parkinson-White syndrome (MIM: 194200)
19	K	28y	Dispne, göğüs ağrısı	MYBPC3 (NM_000256)	c.2908C>T (p.Arg970Trp)	Missense	Heterozigot	CM1411041		Cardiomyopathy, hypertrophic, 4 (MIM: 115197)
21	K	9y	Egzersiz intoleransı, çabuk yorulma	TPM1 (NM_001018005)	c.842T>C (p.Met281Thr)	Missense	Heterozigot	CM034587		Cardiomyopathy, hypertrophic, 3 (MIM: 115196)
				RYR2 (NM_001035)	c.13987C>T (p.Arg4663*)	Nonsense	Heterozigot	P	0	Ventricular tachycardia, catecholaminergic polymorphic, 1 (MIM: 604772)
22	E	47y	Çarpıntı	KCNQ1 (NM_181798)	c.5+2T>A	Splicing	Heterozigot	LP	0	Atrial fibrillation, familial, 3 (MIM: 607554)
23	E	43y	Konjestif kalp yetmezliği (Ailede DKMP öyküsü)	FLNC (NM_001458)	c.3269del (p.Ala1090Valfs*8)	Frameshift	Heterozigot	P	0	Cardiomyopathy (MIM: 617047)
26	E	32y	Göğüs ağrısı	MYBPC3 (NM_000256)	c.495G>C (p.Glu165Asp)	Missense	Heterozigot	CM086864		Cardiomyopathy, hypertrophic, 4 (MIM: 115197)
27	E	45y	Egzersiz intoleransı (Annede AKÖ öyküsü)	SCN5A (NM_198056)	c.3995C>T (p.Pro1332Leu)	Missense	Heterozigot	CM043869		Long QT syndrome 3 (MIM: 603830)
28	E	7y	Dış merkezde noncompaction KMP ile takip edilen hasta	PRDM16 (NM_022114)	c.2168del (p.Ser723Trpfs*60)	Frameshift	Heterozigot	P	0	Left ventricular noncompaction 8 (MIM: 615373)
29	E	38y	Hipertrofik KMP	MYBPC3 (NM_000256)	c.223G>A (p.Asp75Asn)	Missense	Heterozigot	CM090070		Cardiomyopathy, hypertrophic, 4 (MIM: 115197)
30	E	6a	Huzursuzluk (Annede UQTS)	KCNQ1 (NM_000218)	c.958C>T (p.Pro320Ser)	Missense	Heterozigot	CM097194		Long QT syndrome 1 (MIM: 192500)
31	K	51y	Dispne, çarpıntı	MYL3 (NM_000258)	c.170C>A (p.Ala57Asp)	Missense	Homozigot	CM1411046		Cardiomyopathy, hypertrophic, 8 (MIM: 608751)
33	K	71y	Dış merkezde HKMP ile takip edilen hasta	MYH7 (NM_000257)	c.3830G>A (p.Arg1277Gln)	Missense	Heterozigot	CM133941		Cardiomyopathy, hypertrophic, 1 (MIM: 192600)
34	E	51y	Dış merkezde HKMP ile takip edilen hasta	MYBPC3 (NM_000256)	c.1227-2A>G	Splicing	Heterozigot	CS1516408		Cardiomyopathy, hypertrophic, 4 (MIM: 115197)
37	K	10y	Ani kardiyak arrest	AKAP9 (NM_005751)	c.4921_4922delTCinsAG (p.Ser1641Ser)	Sinonim	Heterozigot	UCS	0	Long QT syndrome 11 (MIM: 611820)

Kardiyak hastalıklar açısından anlamlı varyant saptanan hastaların demografik ve klinik bulguları, varyantların özellikleriyle birlikte listelenmiştir. Literatürde bildirilmiş varyantlar HGMD numarası ile birlikte verilmiştir. Literatürde bildirilmemiş varyantlar ise ACMG kriterlerine göre değerlendirilerek sıklık bilgisiyle birlikte verilmiştir. C: Cinsiyet, E: Erkek, K: Kadın, y: Yaş, a: Ay, AKÖ: Ani kardiyak ölüm, SVO: Serebrovasküler olay, HT: Hipertansiyon, DKMP: Dilate kardiyomiopati, KMP: Kardiyomiopati, HKMP: Hipertrofik kardiyomiopati, UQTS: Uzun QT sendromu, AA: Aminoasit, HDMD: Human Gene Mutation Database, ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics, gnomAD: Genome Aggregation Database, OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man, UCS: Uncertain clinical significance (Klinik önemi belirsiz), LP: Likely pathogenic (Muhtemel patojenik), P: Pathogenic (Patojenik).

TARTIŞMA

NGS kullanımının tıbbın çoğu alanında rutin işleyişin bir parçası haline gelmesiyle birlikte insan genomu hakkında daha kesin, hızlı ve çok ciddi miktarda veri akışı sağlanabilmektedir. Bu verilerin özellikle genetik temeli olduğu düşünülen hastalıklarda klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi çoğu kardiyolojik hastalığın etyolojisinin aydınlatılmasına fayda sağlamıştır². Örneğin KMP kliniğinde genetiksel ve genetik dışı çevresel faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir ve günümüzde 50'den fazla gen bu hastalıkla ilişkili bulunmuştur³. Genç atletlerde en sık ani kardiyak ölüme (AKÖ) neden olan, sıklığı 1/200 ile 1/500 arasında olduğu bilinen hipertrofik KMP (HKMP) en sık kalıtsal kalp hastalığıdır⁴. Genetiksel olduğu bilinen HKMP'lerin en az ¾'ünde MYBPC3 ve MYH7 genleri etyolojiden sorumlu tutulmaktadır⁵. Çalışmamızda olgularda saptadığımız varyantların sekizi HKMP kliniğiyle ilişkiliydi. Literatürle uyumlu olarak bunların beşi MYBPC3 geni, diğerleri ise MYH7, MYL3 ve TPM1 genleri üzerindedir. MYBPC3 geni c.2905+1G>A splicing varyantı gerek literatürde gerekse de popülasyonda bildirilmemiş olan patojenik bir varyanttı (HGMD, Varsome).

Dilate KMP (DKMP) en sık KMP formudur ve kalp yetmezliklerinin sık bir nedenidir. FLNC geni OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) veri tabanında miyopatilerin yanı sıra restriktif KMP (RKMP) ve HKMP ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum FLNC geni mutasyonlarının klinik olarak heterojen seyredebileceğini göstermektedir. Ayrıca güncel literatür bilgisi eşliğinde bakıldığında DKMP fenotipine de yol açtığı görülmüştür⁶. Konjestif kalp yetmezliği (KKY) tanısıyla takip edilen ve ailesinde DKMP tanılı bireyler olan 43 yaşındaki erkek hastamızın FLNC geninde c.3269delC değişimi saptanmıştır. Sonuç olarak, literatürde ve popülasyon çalışmalarında daha önce bildirilmemiş olan bu patojenik varyant

DKMP açısından novel bir değişim olarak yorumlanmıştır. PRDM16 geni mutasyonları özellikle çocuklarda ventriküler miyokardiyal nonkompaksiyon (Noncompaction of the ventricular myocardium; NVM) ile ilişkilendirilmiştir⁷. Dış merkezden polikliniğimize NVM tanısıyla yönlendirilen yedi yaşındaki erkek hastada PRDM16 geninde c.2168delC değişimi saptanmıştır ve bu değişim NVM açısından anlamlı patojenik bir varyant olarak yorumlanmıştır.

RYR2 geni değişimlerinin otozomal dominant (OD) olarak kalıtıldığı bilinmektedir (OMIM). Ani kardiyak arrest sonrası yoğun bakımda takip edilen ve abisi 11 yaşındayken AKÖ nedeniyle kaybedilen 10 yaşındaki hastamızda, homozigot RYR2 değişimi (c.9392A>G; p.Tyr3131Cys) saptanmıştır. Kardiyolojik açıdan sağlıklı olan ebeveynlerinde, heterozigot olarak saptanan ve klinik önemi belirsiz olan bu değişim otozomal resesif (OR) formda kalıtım özelliği göstermiştir. Egzersiz intoleransı ile çabuk yorulma şikayetleri olan 9 yaşındaki kadın hastada, daha önce literatürde bildirilmiş olan ve HKMP tip 3 (MIM: 115196) kliniğine neden olan TPM1 değişimi (c.842T>C; p.Met281Thr) saptanmıştır⁸. Bu hastada aynı zamanda RYR2 geninde heterozigot nonsense c.13987C>T değişimi mevcuttu. TPM1 değişimi ve patojenik RYR2 varyantının birlikteliği literatürde bildirilmemiş olmakla birlikte, nasıl bir fenotipik durumla karşılaşacağımızı tam anlamıyla ortaya koyabilmek için hastanın uzun dönem takibinin ve aile çalışmasının yapılmasının gerekli olacağı aşikardı. Yine fiziksel aktivite sonrası çarpıntı ile senkop şikayetleri olan dokuz yaşındaki erkek hastamızda RYR2 geninde heterozigot c.854G>T değişimi saptanmıştır. Klinik önemi belirsiz olan bu değişim hastanın şikayetleri göz önüne alındığında; katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi (KPVT) tip 1 (Ventricular tachycardia, catecholaminergic polymorphic

type 1, OMIM: 604772) açısından anlamlı olarak yorumlanmıştır.

CALM1 geni de novo mutasyonlarının özellikle infantlarda AKÖ ile sonuçlandığı bilinmektedir⁹. Hastalarımız içinde en genç olan ve arrest sonrası yoğun bakımda AKÖ nedeniyle kaybedilen 5 aylık kadın hastamızda CALM1 geninde de novo c.389A>C değişimini saptadık. Kodon 130'da alanin dönüşümüyle sonuçlanan bu değişim daha önce literatürde bildirilmese de aynı kodonun glisine dönüşümünün infant dönemde AKÖ'ye neden olduğu gösterilmiştir⁹.

Uzun QT sendromu (UQTS), kısa QT sendromu (KQTS), Brugada sendromu (BS), KPVT ve ailesel atriyal fibrilasyon (AAF) kalıtsal aritmiler içinde değerlendirilmektedir¹⁰. Klinik pratikte en sık karşılaşılan aritmi tipi atriyal fibrilasyondur¹¹. Bizim çalışmamızda da UQTS ile ilişkili olarak yukarıda bahsedilen ve AKÖ'ye neden olan CALM1 geniyle birlikte AKAP9, KCNQ1 ve SCN5A genlerinde anlamlı varyantlar saptanmıştır. KCNQ1 ve SCN5A üzerindeki varyantlar daha önce literatürde bildirilmişti. Fakat 10 yaşında kardiyak arrest nedeniyle takip edilen kadın hastanın AKAP9 geninde saptanan c.4921_4922delTCinsAG varyantı literatürde bildirilmemişti. Sinonim bir varyant olmasına karşılık; popülasyonda bildirilmemiş olması (gnomAD), MutationTaster (www.mutationtaster.org) ile HSF (Genomnis_HSF_Pro) açısından patojenik olarak değerlendirilmesi nedeniyle UQTS tip 11 (MIM: 611820) açısından anlamlı olarak yorumlanmıştır. İkisi KCNQ1 geni diğerleri ise KCNA5 ve SCN5A genleri üzerinde olan ve AAF kliniği ile ilişkili olduğunu düşündüğümüz tamamı novel varyantlar saptandı. Senkop atakları ve dismorfik bulguları olan 12 yaşındaki kadın hastamızda nonsense KCNJ2 varyantı saptandı ve Andersen sendromu ile ilişkilendirildi. AAF ile de ilişkilendirilmelerine rağmen özellikle KCNJ2, KCNQ1 ve SCN5A genleri klinik olarak oldukça heterojen bir seyir gösterebilmektedir¹⁰. Bu da diğer tüm

branşlarda olduğu gibi kardiyak hastalıkların değerlendirilmesinde anamnez ve fizik muayenenin önemini vurgulamaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada kardiyolojik açıdan önemi olan genlerle oluşturulan bir panel ile NGS çalışması yapılan hastalardan elde edilen veriler, hastaların klinik bulguları ve aile öyküleri ile birlikte değerlendirilmiştir. Bu sayede 14 novel varyant saptanmış ve kliniği oldukça heterojen seyreden kardiyak hastalıkların mutasyon profiline katkı sağlanmıştır.

Etik Kurul Kararı: Bursa Yüksek İhtisas EAH Tıbbi Genetik Birimi'ne, 2015-2019 tarihleri arasında aritmi veya KMP ön tanıları ile başvuran hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmayla ilgili etik kurul onayları yerel etik komiteden alınmıştır (2011-KAEK-25 2019/08-01).

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests:The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Kalayinia S, Goodarzynejad H, Maleki M, et al. Next generation sequencing applications for cardiovascular disease. AnnMed. 2018; 50: 91-109.
2. Wilcox JE, Hershberger RE. Genetic cardiomyopathies. CurrOpinCardiol. 2018; 33: 354-62.
3. Nomura S. Genetic and non-genetic determinants of clinical phenotypes in cardiomyopathy. J Cardiol. 2019; 73: 187-90.
4. Bonaventura J, Norambuena P, Tomašov P, et al. The utility of the Mayo Score for predicting the yield of genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Arch Med Sci. 2019; 15: 641-9.
5. Micheu MM, Popa-Fotea NM, Oprescu N, et al. Yield of Rare Variants Detected by Targeted Next-Generation Sequencing in a Cohort of Romanian

Index Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10: 1061.

6. Januel L, Chanavat V, Rollat-Farnier PA, et al. Whole Sequencing of Most Prevalent Dilated Cardiomyopathy-Causing Genes as a Molecular Strategy to Improve Molecular Diagnosis Efficiency? *DNA Cell Biol*. 2021; 40: 491-8.

7. Zhang FH, An JD, Feng S, et al. Clinical manifestations and gene mutation analysis of children with noncompaction of the ventricular myocardium: an analysis of 6 cases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2021; 23: 84-90.

8. Van Driest SL, Ellsworth EG, Ommen SR, et al. Prevalence and spectrum of thin filament mutations

in an outpatient referral population with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2003; 108: 445-51.

9. Crotti L, Johnson CN, Graf E, et al. Calmodulin mutations associated with recurrent cardiac arrest in infants. *Circulation*. 2013; 127: 1009-17.

10. Schmidtke J, Wittkowski K, Glaubitz R. NGS-Based genetic testing for heritable cardiovascular diseases. Specific requirements for obtaining informed consent. *Mol Cell Probes*. 2019; 45: 70-8.

11. Ertaş F. Epidemiological approach to the atrial fibrillation patients. *Dicle Med J*. 2013; 40: 332-9.