

Ani Kardiyak Ölümelerde Moleküler Otopsinin Önemi

The Importance of Molecular Autopsy at Sudden Cardiac Deaths

Yavuz Şahin¹, Recep Fedakar², Ertuğrul Gök³, Aşkın Şen⁴, Celal Akdeniz⁵, Volkan Tuzcu⁵, Kadir Demircan⁶

Corresponding author: Kadir Demircan

Department of Medical Biology, School of Medicine, Turgut Özal University, Ankara, Türkiye, email: kdemircan1@gmail.com

ÖZET

Ani kardiyak ölümler, sağlıklı genç yaştaki kişilerdeki ölümlerin önemli bir nedenidir. Adli otopsi uygulamaları ile ani kardiyak ölümün nedeni sıklıkla saptanamamaktadır. Ölüm sonrası (post mortem) yapılan genetik testler moleküler otopsi olarak adlandırılmaktadır ve moleküler otopsi ani kardiyak ölüme neden olan genetik geçişli hastalıkların önemini göstermiştir. Ani kardiyak ölümlere neden olan genetik hastalıklara hipertrofik kardiyomiyopati gibi miyokardiyal hastalıklar ve uzun QT sendromu gibi kanalopatiler örnek verilebilir. Bu tür genetik geçişli hastalıklar kalıtım özellikleri nedenleriyle risk altındaki akrabaları için dikkate alınmalıdır. Ani kardiyak ölümlerde, postmortem rutin toksikolojik ve patolojik inceleme ile herhangi bir ölüm nedeni saptanamadığında, postmortem kandan genetik testler ile birlikte özel multidisipliner yaklaşım tanı için kritiktir. Kesin tanı konulduktan sonra vakanın yaşayan akrabalarını genetik kökenli ani kardiyak ölüm olaylarına karşı korumak gereklidir. Görüntüleme teknolojisindeki ve genetik dünyasındaki gelişmeler ani kardiyak ölümlerin tanınal sürecini kolaylaştıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Otopsi, ani kardiyak ölüm, moleküler otopsi.

ABSTRACT

Sudden cardiac deaths are an important cause of deaths in healthy adults. In generally, the cause of sudden cardiac death cannot be determined with forensic medicine methods. Post mortem genetic tests known as molecular autopsy showed the inherited genetic disorders causing sudden cardiac deaths significance. Myocardial disease as hypertrophic cardiomyopathy and channelopathies as long QT syndrome can be an example of the genetic disorders causing sudden cardiac deaths. Because of inheritance pattern of that genetic disorders must be taken into consideration for at risk family members. In sudden cardiac death cases where no cause of death is identified at postmortem rutin toxicological and pathological examination, coupled with genetic testing of postmortem blood in a specialized multidisciplinary clinic setting, are critical for diagnosis. After establishing a final diagnosis, preventing genetic sudden cardiac events in surviving relatives is necessary. Imaging technologies and advances in the world of genetics may refine diagnostic process for sudden cardiac deaths.

Keywords: Autopsy, sudden cardiac death, molecular autopsy.

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü, ilk belirtilerin ortaya çıkmasından itibaren ilk 24 saat içinde gerçekleşen ölümleri “ani ölümler” olarak tanımlamıştır (1). Adli tıp açısından ise çevresindekiler tarafından tümüyle sağlıklı görünen ve herhangi bir hastalığı bulunmadığı sanılan bir kişinin, ölümüne neden olabilecek belirgin bir olay olmaksızın, beklenmedik bir süre içerisinde ölmesidir (2). Ancak ani ölümün tanımı konusunda bir görüş birliği bulunmamaktadır (3). Hastalığın insidansı hakkında yapılan önemli bir çalışmada 20-75 yaş arası bireylerde 1/1000 oranında olduğu ve tüm ölüm-

lerin %18,5’ini oluşturduğu bulunmuştur. (4). Ani kardiyak ölümlerin genç erişkinlerdeki ölüm nedeni özelinde düşünüldüğünde kanserden ve diğer yaygın nedenlerden daha önemli olduğu anlaşılar (5). Bundan dolayı ani kardiyak ölümler mutlaka aydınlatılmalı; bunun için postmortem histopatolojik, toksikolojik inceleme ve özellikle moleküler genetik çalışma yapılmalıdır. Postmortem genetik çalışmalar, moleküler otopsi olarak da adlandırılmaktadır ve ani ölümlerin yenidoğanda %10-15’inin, erişkinde ise %20-50’sinin aydınlatılmasını sağlamaktadır (6,7). Moleküler otopside ani kardiyak ölümle sonuçlanan kardiyak kanalopati ve kardiyomiyopati genleri taranmaktadır (8).

Bu derlemede ani kardiyak ölümlerde moleküler otopsi yapılması sayesinde; ölüm nedeninin açıklanması, hayatta olan aile bireylerine genetik danışmanlık verilmesi ve erken tarama testleri oluşturulması ile ani ölümlerin önüne geçilmesi için farkındalık oluşturulmaya çalışılmıştır.

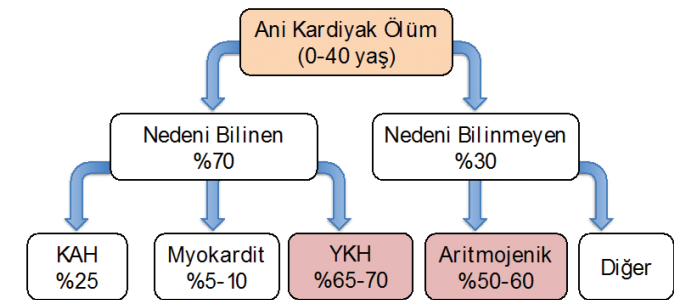
GENÇLERDE ANİ KARDİAK ÖLÜM NEDENLERİ

Ani kardiyak ölüm tüm yaş gruplarında gözlenen yaygın bir halk sağlığı problemidir. Yapılan çalışmalarda ani kardiyak ölüm insidansı genel popülasyonda 10,7/100.000 kişi-yıl, gençlerde ise 1,71/100.000 kişi-yıl bulunmuştur (9,10). Ani kardiyak ölümler, Amerika Birleşik Devletleri’nde ve Batı Avrupa’da doğal ölümlerin %15-20’sinden ve kardiyovasküler ölümlerin ise yaklaşık %50’sinden sorumludur (11). Ani kardiyak ölüm olgularının %90’ını koroner arter hastalıkları oluşturur (12). Çocuklarda ise aterosklerotik kalp hastalığına bağlı miyokardiyal iskemi çok seyrek (13,14).

Çocuklarda miyokardiyal iskeminin temelini oluşturan koroner arter hastalıkları etiyolojik neden olarak; koroner arterlerin konjenital anomalileri, konjenital kalp hastalığı ile ilişkili koroner arter komplikasyonları, Kawasaki Hastalığının koroner sekelleri, hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) ile ilişkili miyokardiyal iskemi ve

kokain kullanımı ile ilişkili miyokardiyal iskemi olarak sınıflandırılır (14). 40 yaş altı genç bireyler özelinde etiyoloji değerlendirildiğinde yapısal ve aritmojenik kalp hastalıkları karşımıza çıkmaktadır. Yapısal kalp hastalıkları arasında HKM, dilate kardiyomiyopati, restriktif kardiyomiyopati, aritmojenik sağ ventrikül displazisi, sol ventrikül nonkompaksiyonu sayılabilir. Bunlar arasında HKM genç erişkinlerde ve atletizm ile ilgilenenlerde ani kardiyak ölümün en sık nedeni olmakla birlikte bazı bölgelerde aritmojenik sağ ventrikül displazisi ani kardiyak ölümlerin %25’ini oluşturmaktadır (15,16). HKM otozomal dominant kalıtılan miyokardda özellikle interventriküler septumda hipertrofinin meydana geldiği bir hastalıktır. HKM hastalarında ölüm genellikle ani taşikardi ve sol ventrikül çıkışı engelleyen mekanik durumlarda gözlenir. Önemli olan nokta ise, ani kardiyak ölümün yapısal nedenlerinin pek çoğunun postmortem incelemede tespit edilebilir olmasıdır (Şekil 1).

Diğer yandan, saf aritmojenik kalp hastalıklarının otopside anlaşılması çok zordur. Farklı ülkelerde yapılan farklı çalışmalarda, ani kardiyak ölümlerdeki ani aritmojenik ölüm sendromu oranı %17-31 arasında değişmektedir (17-19). Bu hastalıklar arasında; ailesel uzun QT sendromu, Brugada sendromu, idiyopatik ventriküler fibrilasyon, kısa QT sendromu sayılabilir. Bu olgular, açıklanamayan ani ölüm “negatif otopsi” ile refere edilirler. Negatif otopsi için kriterler; yapısal olarak normal kalp, kalpte anormal his-



Şekil 1: Ani kardiyak ölüm nedenleri. (YKH: Yapısal Kalp Hastalığı, KAH: Koroner Arter Hastalığı)

1 Department of Medical Genetics, Necip Fazıl City Hospital, Kahramanmaraş, Türkiye
2 Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Uludağ University, Bursa, Türkiye
3 Diyarbakir Group Chairmanship, The Council of Forensic Medicine, The Ministry of Justice, Diyarbakir, Türkiye
4 Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Firat University, Elazığ, Türkiye
5 Department of Pediatric Cardiology, Istanbul Medipol University Hospital, Istanbul, Türkiye
6 Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Turgut Özal University, Ankara, Türkiye

Tablo 1: Moleküler otopside taranan genler/mutasyonlar ve ilişkili hastalıklar (38).

Hastalık	Gen	Fonksiyonu	Hastalığın %'si	Ani Kardiyak Ölümelerde %'si
Uzun QT Sendromu 1	KCNQ1	Membran Potasyum Kanalı, alfa subuniti	35-40	10-15
Uzun QT Sendromu 2	KCNH2	Membran Potasyum Kanalı, alfa subuniti	30-35	1-5
Uzun QT Sendromu 3	SCN5A	Membran Sodyum Kanalı, alfa subuniti	5-10	<1
Brugada Sendromu	SCN5A	Membran Sodyum Kanalı, alfa subuniti	15-25	<1
Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi	RYR2	Ryanodin Reseptör	60-65	10-15

topatolojik bulgunun olmaması, postmortem otopside ölüm nedeninin açıklanamaması, toksikolojik incelemede herhangi bir maddeye rastlanmaması, ölüm öncesi ölüme neden olabilecek herhangi bir klinik özelliğin olmamasıdır. Postmortem inceleme ile ölüm nedeni tespit edilemediği durumlarda aritmojenik kalp hastalıklarının akıldaki tutulması çok önemlidir.

Kommosyo kordis, göğüs duvarına gelen düşük enerjili travmadan sonra gelişebilen ani ölümdür (20). Bu nedenle göğüs travmalı ani ölümelerde kommosyo kordis ayırıcı tanısı da yapılmalıdır (21). Kommosyo kordisli olgularda karakteristik olarak göğüs duvarı, torasik kavitede ya da kalpte yapısal hasar yoktur (22). Kommosyo kordiste ölüm mekanizmasının aritmi olabileceği tahmin edilmektedir (20).

Hemen hemen tüm ani kardiyak ölüm incelemeleri, ölenler hakkında öz ve soy geçmiş ve ölüm öncesine ait ayrıntılı bilgiler ile birlikte otopsi ve laboratuvar bulgularının dikkatli bir şekilde ilişkilendirilmesini ve nedensellik bağının ortaya konulmasını kapsmalıdır (23).

Ölüm nedeninin tespiti, birbirini izleyen basamaklar halinde yapılmaktadır. Ölüm nedeninin tespitinde tanı basamakları; dış muayene, otopsi, immunohistokimyasal yöntemleri de kapsayan histoloji, moleküler patoloji, postmortem biyokimya ve toksikoloji olarak sınıflandırılır. Moleküler patoloji ile subsellüler düzeyde incelemeler yapılır; viral DNA, mutasyonlar (iyon kanal de-

fektleri, yavaş metabolizerler) araştırılmaktadır. HKM veya uzun QT sendromu gibi kalıtsal durumlarda diğer aile üyeleri de risk altında olabilir ve önleyici stratejilerden fayda görebilirler. Ani kardiyak ölümelerde genetik danışmanlık, soyacı açısından önemlidir. Adli tıp, patoloji, tıbbi genetik ve çocuk/erişkin kardiyoji uzmanları arasında yakın bir ilişki olmalıdır. Adli tıp uzmanlarının primer görevi özellikle ani kardiyak ölümelerde olmak üzere genetik arka planı düşünmek ve daha ileri genetik analizler için uygun materyal almaktır. Ölüm nedenleri saptanamayan olguların küçük bir kısmında daha ileri incelemelere rağmen ölüm nedenlerinin yine de saptanamadığı (örneğin kardiyak aritmiler), çocuk ve genç yetişkinlerin ani ölümünün çoğunda ölüm nedenleri saptanamamış olarak kalabildiği, epidemiyolojik çalışmalarda genç yetişkin ani kardiyak ölümlü olguların %30'unda otopsinin negatif olduğu ve bu olguların genetik bir arka planının bulunduğu na dair yayınlar olduğu bildirilmektedir (24). Böylece adli ölüm olgularında genetik testler yapılarak tanı konulmaya çalışılabilir.

ANİ KARDİYAK ÖLÜMLERDE GENETİK TEST: MOLEKÜLER OTOPSİ

Rodriguez-Calvo ve arkadaşları, ani kardiyak ölümünün genetik nedenlerini miyokardiyal hastalıklar (HKM, aritmojenik sağ ventrikül displazi-

si) ve kanalopatiler (uzun QT sendromu, Brugada sendromu, katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardiler, kısa QT sendromu) olarak sınıflamışlardır (25).

Ani aritmik ölüm sendromlu olguların %45'inde hastalık öyküsü yoktur. %52'sinde ise daha önce herhangi bir semptom yoktur. Ölüm öncesi hastaların %35'inde göğüs ağrısı, dispne ve senkop gibi kardiyak semptomlar mevcuttur (26). Potansiyel olarak ölümle sonuçlanan kardiyak hastalıkların önemli bir bölümü otozomal dominant kalıtıldığı için diğer aile bireyleri risk altındadır (Şekil 1).

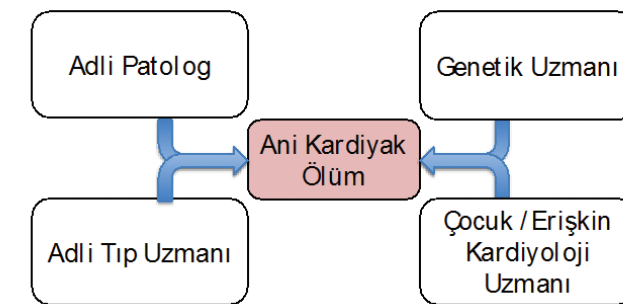
Çocuk ve gençlerde ani ölümün en önemli sebeplerinden olan genetik aritmi sendromlarında tanı konulmasında ve özellikle sessiz taşıyıcıların belirlenmesinde genetik testler önemli yer tutar. En sık genetik aritmi sendromu olan uzun QT sendromunun toplumda sıklığı 1:2500'dür ve farklı çalışmalarda genetik olarak tanı almış olgularda, EKG'de QT mesafesinin normal sınırlarda bulunma sıklığı %37'ye kadar bulunmuştur. Dolayısıyla ani ölüm nedeni ile yakın akrabalarına EKG ile tarama yapılan uzun QT sendromlu bir kişide EKG taraması ile hastalığın gözden kaçırılması kolayca mümkün iken, ölen kişide moleküler otopsi ile patojen mutasyonun saptanması halinde sessiz taşıyıcıların saptanması mümkün olmaktadır ve bu da yakınları için hayati önem arz eder. Çünkü bu hastaların önemli bir kısmında ilk semptom ani ölümdür ve öncesinde hiçbir uyarıcı semptom da olmayabilir (27-30).

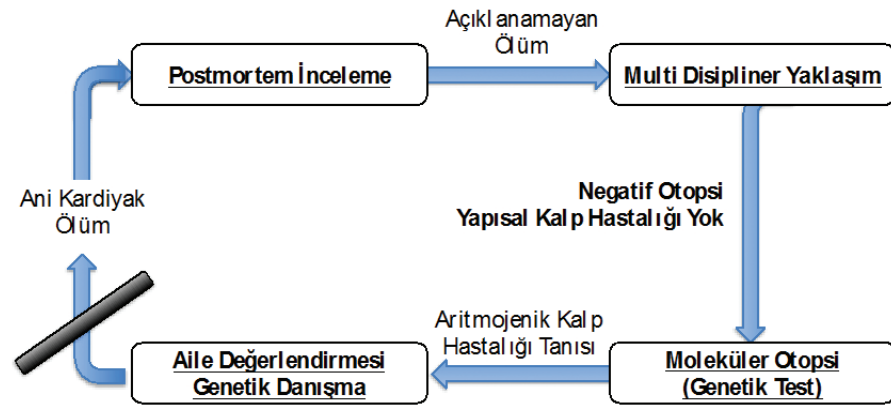
Dolayısıyla ani kardiyak ölümün nedenini açıklamak kritik öneme sahiptir. Bunun için adli tıp uzmanı, tıbbi genetik uzmanı, çocuk/erişkin kardiyoji uzmanı ve adli patoloji uzmanından olu-

şan bir ekip tarafından postmortem detaylı bir değerlendirme yapılmalıdır (Şekil 2).

Her uzmanlık alanı kendi açısından olgu değerlendirmesinde bulunup tanı koyabilir. Fakat morfolojik olarak normal olan bir kalp görünümü tanı konulmasını zorlaştırır. Bu tür olgularda akla mutlaka aritmojenik kalp hastalıkları gelmelidir. Aritmojenik kalp hastalıkları hücre membranında iyon alışverişinden sorumlu kanal proteinlerini kodlayan genlerdeki defekt nedeniyle oluşmaktadır. Bu hastalıklara aynı zamanda kardiyak kanalopatiler denir. Olgulara tanı konulması için genetik test diğer adıyla moleküler otopsinin yapılması gerektiği yaklaşık 10 yıl önce ortaya konulmuştur (31). Yapılan çalışmalar moleküler otopsi sayesinde ani aritmojenik kardiyak ölümünün %25-35 oranında çözüldüğünü göstermiştir (32-36). Moleküler otopsi için olgudan uygun numune alınarak DNA izolasyonu yapılır ve aritmojenik kalp hastalıklarına neden olduğu bilinen genlere ait mutasyon taraması Sanger DNA dizi analizi veya ileri nesil sekans analizi gibi yöntemler kullanılarak yapılır. Mutasyon bulunmadığı durumda tüm ekzom dizi analizi yapılarak altta yatan etiyoloji aydınlatılmaya çalışılır. Ani kardiyak ölüm olgularının yoğun olduğu bir ailede yapılan çalışmada farklı kalp fenotipleri dikkat çekmiştir. Yapılan tüm ekzom dizileme ile ACTN2 geninde mutasyon tespit edilmiş ve bu durumun kalıtsal kalp hastalıklarında farklı fenotipler ortaya çıkmasına neden olduğu bulunmuştur (37).

Moleküler otopside katekolaminerjik polimorfik taşikardi, uzun QT sendromu ve Brugada Sendromu gibi kardiyak iyon kanalı hastalıklarına neden olan genlere ait mutasyonların taranması önerilir (38). Bahsedilen hastalıklar ve genlerine ait bilgi Tablo 1'de sunulmuştur.

**Şekil 2:** Ani kardiyak ölüme multidisipliner yaklaşım



Şekil 3: Ani kardiyak ölüm değerlendirme süreci

Toplumda genetik kardiyak hastalıkların %95'i otozomal dominant kalıtılır ve bu durum bireyin birinci derece akrabalarının %50 ihtimalle hastalıklı alleli aldığını bize gösterir [39,40]. Olguya tanı konulması durumunda hastalığın kalıtım kalıbı göz önünde bulundurularak aile boyu genetik değerlendirme başlamalıdır. Ailenin değerlendirilmesi; 3 kuşak aile ağacı çizilmesi, fizik muayene yapılması, özgeçmiş ve soygeçmişin detaylandırılması, elektrokardiyografi (EKG) çekilmesi, ekokardiyografi yapılması, holter EKG yapılması, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ve indeks olguda saptanan mutasyonun ailede taranmasını içerir. Değerlendirme sonrası asemptomatik fakat ilgili mutasyonu taşıyan bireylere antiaritmik medikal tedavi başlanarak olası ani kardiyak ölümlerin önüne geçilebilir (Şekil 3). Bununla birlikte ailenin değerlendirilmesi kalbin normal görünmesine rağmen altta yatan bir kardiyomiyopatiyi bazı olgularda aydınlatılabilir [41].

Dikkat edilmesi gereken diğer bir durum ise bireye genetik danışmanlık verirken değişken ekspresyon, genetik penetrans, oligogenik kalıtım gibi genetik mekanizmaların akılda tutulması gerektiğidir. Günümüzde aynı anda tüm genomun veya tespit edilen yüzlerce genin taranmasını sağlayan ileri nesil dizileme teknolojileri rutine girdiği düşünüldüğünde yakın gelecekte, nedeni açıklanamayan ani kardiyak ölüm olgusundan yapılacak genetik test ile sadece aritmojenik kalp hastalıkları değil neredeyse kalıtsal kalp hastalıklarının tamamı tespit edilebilecektir.

GENETİK ARİTMİ SENDROMLU OLGULARA TIBBİ YAKLAŞIM

Genetik olarak tanı almış genetik aritmi sendromlu hastalarda tedavi seçenekleri; hayat tarzı modifikasyonu ve eforun kısıtlanması, aritmik olayı tetikleme potansiyeli olan ilaçlardan uzak durulması, genellikle beta bloker ilaçları içeren medikal tedavi, cerrahi olarak yapılan sempatik denervasyon ve ani ölüm riski yüksek bulunan kişilerde implante edilen defibrilatör (ICD) takılmasıdır. Uzun QT sendromunda olduğu gibi tedavinin stratejisinin belirlenmesinde, hastalığın alt grubunun bilinmesi kadar saptanan mutasyonun yeri de önemlidir. Kötü prognoza sahip hastalık alt tiplerinde ve mutasyonlarda gecikmeden ICD takılmasını içeren daha agresif tedavi gerekirken, daha iyi tiplerde hayat tarzı modifikasyonu, sakıncalı ilaçlardan uzak durmak ve beta bloker tedavisi yeterli olabilmektedir [42,43]. Son dönemde preimplantasyon genetik çalışmalar ile mutasyonun bilinmesi sayesinde, hastalıklı gene sahip embriyolar ayrıştırılarak embriyo transferi yolu ile hastalığın sonraki nesillere geçmesini de engellemek mümkündür [44].

ADLİ OTOPSİLERDE HUKUKİ AÇIDAN MOLEKÜLER OTOPSİ

Ceza Muhakemesi Kanunu (CMK) [Kanun Numarası: 5271, Kanun Kabul Tarihi: 04.12.2004] 157. Maddesinin 1. Fıkrasında "kanunun başka

hüküm koyduğu hâller saklı kalmak ve savunma haklarına zarar vermemek koşuluyla soruşturma evresindeki usul işlemleri gizlidir" denilmektedir. Soruşturmanın gizliliği esas alınarak incelemeler yapılmaktadır ve adli otopsielerde sonuçlar savcılıklara bildirilmektedir. Bu hususta ölen şahıs yakınlarına bilgi verilmemektedir. CMK 66. Maddesinin 3. Fıkrasına göre; bilirkişi, yararlı görülecek tedbirlerin alınmasını isteyebilir, 4. Fıkrasına göre; bilirkişi, bilgi edinmek için şüpheli veya sanık dışındaki kimselerin de bilgilerine başvurabilir. 6. Fıkrasına göre; gerekli olması halinde, hekim bilirkişi, görevini yerine getirirken zorunlu saydığı soruları, hâkim, Cumhuriyet savcısı ve müdafi bulunmadan da mağdur, şüpheli veya sanığa doğrudan doğruya yöneltebilir. "Görüldüğü üzere kanunda adli bir olayla ilgili bilirkişilik durumu söz konusu olduğunda, olayın aydınlatılmasına yönelik yapılması gereken durumlardan bahsedilmektedir [21]". Ancak Ceza Muhakemesinde Beden Muayenesi, Genetik İncelemeler ve Fizik Kimliğin Tespiti Hakkında Yönetmelik'in (Resmi Gazete Sayısı: 25832, Resmi Gazete Tarihi: 01.06.2005) 19. Maddesine göre; sağlık mevzuatı ve taraf olunan uluslararası sözleşmeler uyarınca tabip tarafından yapılması gereken tedavi amaçlı tıbbi muayene ve müdahaleler için Cumhuriyet savcısı ya da hâkim kararı aranmamaktadır. Adli tıp uygulamalarında ölümün zorlamalı (kaza, cinayet, intihar) ya da doğal olup olmadığının tespiti önemlidir. Burada tartışılması gereken bir konu da adli otopsi sonucunda ölümün doğal olduğunun saptanması halinde genetik testler başka değişle molekül otopsi yapılarak tanı konulmaya çalışılmasının gerekli olup olmadığıdır. Tanı amaçlı genetik testler yapılması halinde, oldukça pahalı olan tetkik giderlerinin nasıl karşılanacağı da bir başka konu olarak karşımıza çıkmaktadır. "Adli otopsi sonucunda ölümün doğal olduğu saptandığında; ölen ölüme neden olan kardiyak genetik bir hastalık şüphesi varlığında; cesetten alınmış olan örnekler genetik testler (molekül otopsi) yapılmak üzere ölen yakınlarına verilebilmelidir [21]". Çünkü ölen şahısta genetik geçişli ani ölüm yol açan bir kardiyak hastalığın varlığı halinde risk grubunda bulunan yakınlarının da ani ölüm sonucu ölmeleri olasılık dahilindedir. Böylece ölen yakınlarında da ani ölüm gelişmesi halinde, ölüm şüpheli görülecek, onlara da adli otopsi ya-

pılacaktır. Adli otopsi işlemi ile cesetten alınan örnekler üzerinde yapılan rutin histopatolojik-toksikolojik incelemelerin maliyeti de pahalıdır. Ayrıca molekül otopsi yapılması halinde genetik geçişli ani kardiyak ölümlerin önüne geçilerek pahalı tetkik giderlerinden ziyade ölenin yakınlarının hayatta kalma olasılıkları artacaktır. Adli otopsielerde tetkik giderleri Adalet Bakanlığı tarafından karşılanmaktadır. "Cesetler üzerinde genetik testler yapılması öngörüldüğünde; Adalet Bakanlığı ile Sosyal Güvenlik Kurumunun (SGK) yapacağı bir anlaşma ile adli otopsi sırasında alınacak örnekler incelenmek üzere bir genetik inceleme merkezine gönderilebilir [21]". Ölen genetik geçişli kardiyak hastalık saptanması halinde risk grubundaki yakınlarına da genetik testler yapılabilir. "Böylelikle kurumların ve kişilerin mağduriyetleri giderilebilir. Yaşayan kişilerde, bu tür incelemeler, SGK Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre yapılabilir [21]".

SONUÇ

Ani kardiyak ölümler nadir olmakla birlikte meydana geliş şekli, bıraktığı etki ve özellikle bireyin hayattaki yakınlarının taşıdığı riskler düşünüldüğünde trajik olaylardır. Postmortem inceleme tanı adına çok büyük ipuçları verebilir fakat bazı olgularda kalp yapısal olarak normaldir ve karşımızda çözülmesi gereken bir "puzzle" bulunur. Bunların çözümü adına detaylı ölüm öncesi hikâyenin alınması, 3 kuşak aile ağacının çizilmesi, multidisipliner yaklaşım ve özellikle molekül otopsinin yapılması ölüm sebebinin tespitini kolaylaştırmıştır. Gelişen genetik tanı ve görüntüleme teknolojisi çözümlenemeyen ani ölüm olgularına tanı konulmasını arttıracak, ailelerine ayrıntılı genetik danışmanlık verilmesini, aile bireylerine dair koruyucu önlemlerin alınmasını, medikal tedavi başlanmasını ya da ablasyon girişimi yapılmasını ve olgu yaklaşımı adına çeşitli algoritmalar/rehberler hazırlanmasını sağlayacaktır.

Molekül otopside elde edilebilecek genetik bilgi, sessiz taşıyıcıların belirlenmesi yanında, tedavinin şekillendirilmesinde ve preimplantasyon genetik çalışmalar sayesinde yeni jenerasyona geçişinin engellenmesinde de hayati öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1.Knight B. The pathology of sudden death. In: Knight B ed. Forensic Pathology 2nd Edition. New York: Oxford University Press, 1996:487-516.

2.Kolusayın Ö, Koç S. Death. In: Soysal Z, Çakalır C, eds. Forensic Autopsy Vol I [in Turkish]. Istanbul: Istanbul University Press and Film Center, 1999: 93-151.

3.Yorulmaz AC. Natural Sudden Unexpected Deaths. In: Forensic Medicine Textbook [in Turkish]. Istanbul: Istanbul University Printing and Publishing Directorate, 2011: 129-43.

4. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJ,Houben LG, Wellens HJ. Out-of-hospitalcardiacarrest in the 1990’s: A population-basedstudy in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. J Am Coll Cardiol 1997;30(6):1500-5.

5. Stecker EC, Reinier K, Marijon E, Narayanan K, Teodorescu C, Uy-Evanado A,Gunson K, Jui J, Chugh SS. Public health burden of sudden cardiac death in the United States. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014;7(2):212-7.

6. Hendrix A, Borleffs CJ, Vink A, Doevendans PA, Wilde AA, van Langen IM, van der Smagt JJ, Bots ML, Mosterd A. Cardiogeneticscreening of first-degree relatives after sudden cardiac death in theyoung: a population-based approach. Europace 2011;13(5):716-22.

7.Hofman N, Tan HL, Clur SA, Alders M, vanLangen IM, Wilde AA. Contribution of inherited heart disease to sudden cardiac death in childhood. Pediatrics 2007;120(4):e967-73.

8.Campuzano O, Beltrán-Alvarez P, Iglesias A, Scornik F, Pérez G, Brugada R. Genetics and cardiac channelopathies. Genet Med 2010;12(5):260-7.

9.Hofer F, Fellmann F, Schläpfer J, Michaud K. Sudden cardiac death in the young (5-39 years) in the canton of Vaud, Switzerland. BMC Cardiovasc Disord 2014;14:140.

10. Risgaard B, Winkel BG, Jabbari R, Glinge C, Ingemann-Hansen O, Thomsen JL, Ottesen GL, Haunsø S, Holst AG, Tfelt-Hansen J. Sports-related sudden cardiac death in a competitive and a noncompetitive athlete population aged 12 to 49 years: Data from an unselected nationwide study in Denmark. Heart Rhythm 2014;11(10):1673-81.

11.Myerburg RJ, Castellanos A.Cardiac arrest and sudden cardiac death. Chapter 36. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E eds. Braunwald’s Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 8th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008:933-74.

12.Eckart RE, Shry EA, Burke AP, McNear JA, Appel DA, Castillo-Rojas LM, Avedissian L, Pearse LA, Potter RN, Tremaine L, Gentlesk PJ, Huffer L, Reich SS, Stevenson WG. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population under going active surveillance. J Am Coll Cardiol 2011;58(12):1254-61.

13.Takahashi M. Cardiacischemia in pediatricpatients. Pediatr Clin North Am 2010;57(6):1261-80.

14.Kato H, Ichinose E, Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: Clinical analyses in 195 cases. J Pediatr 1986;108(6):923-7.

15.Gogbashian A. Sudden death in young athletes. N Engl J Med 2003;349(25):2464-5; authorreply -5.

16.Pilmer CM, Kirsh JA, Hildebrandt D, Krahn AD, Gow RM. Sudden cardiac death in children and adolescents between 1 and 19 years of age. Heart Rhythm 2014;11(2):239-45.

17. Margey R, Roy A, Tobin S, O’Keane CJ, McGorrian C, Morris V, Jennings S, Galvin J. Sudden cardiac death in 14- to 35-year olds in Ireland from 2005 to 2007: A retrospective registry. Europace 2011;13(10):1411-8.

18. Winkel BG, Holst AG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, Bundgaard H, Svendsen JH, Haunsø S, Tfelt-Hansen J. Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1-35 years. Eur Heart J 2011;32(8):983-90.

19.Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. Med J Aust 2004;180(3):110-2.

20.McCrory PR, Berkovic SF, Cordner SM. Deaths due to brain injury among footballers in Victoria, 1968-1999. Med J Aust 2000;172(5):217-9.

21.Fedakar R, Gök E, Çetin S, Baduroğlu E, Saka NE, Aslanhan N. Medicolegal aspect of the young sudden cardiac deaths: A case report. Uludağ Medical Journal 2012;38(3):201-5.

22.Link MS, Wang PJ, Pandian NG, Bharati S, Udelson JE, Lee MY, Vecchiotti MA, VanderBrink BA, Mirra G, Maron BJ, Estes NA 3rd. An experimental model of sudden death due to low-energy chest-wall impact (commotio cordis). N Engl J Med 1998;338(25):1805-11.

23.Fineschi V, Pomara C. A Forensic Pathological Approach to Sudden Cardiac Death. In: Tsokos M Ed. Forensic pathology reviews, Vol 1.Totowa, New Jersey: Humana Press Inc., 2004:139-68.

24.Madea B, Saukko P, Oliva A, Musshoff F. Molecular pathology in forensic medicine-Introduction. Forensic Sci Int 2010;203(1-3):3-14.

25.Rodríguez-Calvo MS, Brion M, Allegue C, Concheiro L, Caracedo A. Molecular genetics of sudden cardiac death. Forensic Sci Int 2008;182(1-3):1-12.

26. Glinge C, Jabbari R, Risgaard B, Lynge TH, Engstrøm T, Albert CM, Haunsø S, Winkel BG, Tfelt-Hansen J. Symptoms Before Sudden Arrhythmic Death Syndrome: A Nationwide Study Among the Young in Denmark. J Cardiovasc Electrophysiol. 2015;26(7):761-7.

27. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, Gabbarini F, Goulene K, Insolia R, Mannarino S, Mosca F, Nespoli L, Rimini A, Rosati E, Salice P, Spazzolini C. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. Circulation 2009;120(18):1761-7.

28.Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: Clinical impact. Circulation 1999;99(4):529-33.

29. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, Vicentini A, Spazzolini C, Nastoli J, Bottelli G, Folli R, Cappelletti D. Risk stratification in the long-QT syndrome. NEngl J Med 2003;348(19):1866-74.

30. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Napolitano C, Platonov PJ, Priori SG, Qi M, Schwartz PJ, Shimizu W, Towbin JA, Vincent GM, Wilde AAM, Zhang L. 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;57(1):51-9.

31.Tester DJ, Spoon DB, Valdivia HH, Makielski JC, Ackerman MJ. Targeted mutational analysis of the RyR2-encoded cardiac ryanodine receptor in sudden unexplained death: a molecular autopsy of 49 medical examiner/coroner’s cases. Mayo Clin Proc 2004;79(11):1380-4.

32.Tester DJ, Ackerman MJ. Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. J Am Coll Cardiol 2007;49(2):240-6.

33.Skinner JR, Crawford J, Smith W, Aitken A, Heaven D, Evans CA, Hayes I, Neas KR, Stables S, Koelmeyer T, Denmark L, Vuletic J, Maxwell F, White K, Yang T, Roden DM, Leren TP, Shelling A, Love DR. Prospective, population-based long QT molecular autopsy study of postmortem negative sudden death in 1 to 40 year olds.Heart Rhythm 2011;8(3):412-9.

34.Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unex-

plained death referred for postmortem genetic testing. Mayo Clin Proc 2012;87(6):524-39.

35.Doolan A, Langlois N, Chiu C, Ingles J, Lind JM, Semsarian C. Postmortem molecular analysis of KCNQ1 and SCN5A genes in sudden unexplained death in young Australians. Int J Cardiol 2008;127(1):138-41.

36. Winkel BG, Larsen MK, Berge KE, Leren TP, Nissen PH, Olesen MS, Hollegaard MV, Jespersen T, Yuan L, Nielsen N, Haunsø S, Svendsen JH, Wang Y, Kristensen IB, Jensen HK, Tfelt-Hansen J, Banner J. The prevalence of mutations in KCNQ1, KCNH2, and SCN5A in an unselected national cohort of young sudden unexplained death cases. J Cardiovasc Electrophysiol 2012;23(10):1092-8.

37.Bagnall RD, Molloy LK, Kalman JM, Semsarian C. Exome sequencingidentifies a mutation in the ACTN2 gene in a family with idiopathic ventricular fibrillation, left ventricular non-compaction, and sudden death. BMC Med Genet. 2014;15:99.

38.Semsarian C, Ingles J, Wilde AA. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. Eur Heart J. 2015;36(21):1290-6.

39.Cerrone M, Priori SG. Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. Eur Heart J. 2011;32(17):2109-18.

40.Wilde AA, Behr ER. Genetic testing for inherited cardiac disease. Nat Rev Cardiol 2013;10(10):571-83.

41. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, Syrris P, Hughes S, Tome Esteban MT, Rowland E, Jeffery S, McKenna WJ. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. Eur Heart J. 2008;29(13):1670-80.

42.Barsheshet A, Dotsenko O, Goldenberg I. Congenitallong QT syndromes: prevalence, pathophysiology and management. Paediatr Drugs 2014;16(6):447-56.

43. Barsheshet A, Dotsenko O, Goldenberg I. Genotype-specific risk stratificationandmanagement of patients with long QT syndrome. Ann Noninvasive Electrocardiol 2013;18(6):499-509.

44.Brezina PR, Kutteh WH. Clinicalapplications of preimplantation genetic testing.BMJ 2015;350:g7611.