



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ADLİ TIP ANABİLİM DALI**

**Moleküler Otopsi: Ani Beklenmedik Ölüm Olgularının
Postmortem ‘KCNQ1’ Genetik Varyasyonu Açısından
Değerlendirilmesi**

Dr. Kenan KAYA

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mete Korkut GÜLMEN**

Adana-2015



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ADLİ TIP ANABİLİM DALI**

**Moleküler Otopsi: Ani Beklenmedik Ölüm Olgularının
Postmortem ‘KCNQ1’ Genetik Varyasyonu Açısından
Değerlendirilmesi**

Dr. Kenan KAYA

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mete Korkut GÜLMEN**

**Bu tez Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-
2014-2616 No’lu proje olarak desteklenmiştir.**

Adana-2015

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının planlanmasından yayımlanmasına kadar geçen tüm aşamalarında ve eğitim sürecimde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, rehberlik eden, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Mete Korkut Gülmen'e,

Asistanlık eğitimim boyunca kendilerinden çok şeyler öğrendiğim, adli tıbbi, hekimlik ve hukuki bilgileri, insani değerleri ile yol gösterici olan değerli hocalarım Prof. Dr. Behnan Alper, Prof. Dr. Necmi Çekin ve Prof. Dr. Ahmet Hilal'e,

Bu tezin hazırlanmasında gönülden yardımlarını ve değerli görüşlerini esirgemeyen Doç. Dr. Ayşe Serin'e ve yine gönülden yardımlarını esirgemeyen Hüsniye Canan ve Ayça Ulubay'a,

Dört yıllık asistanlık sürecini beraber geçirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma, Adli Toksikoloji birimi öğretim üye ve yardımcılara ve Adli Tıp Anabilim Dalı'nın değerli çalışanlarına,

İçten yardımlarından dolayı TC Adli Tıp Kurumu Adana Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesi çalışanlarına ve patolojik değerlendirmelerdeki içten yardımlarından dolayı Dr. Ferhat Yıldırım ve Dr. Naciye Özeren'e,

TTU-2014-2616 No'lu proje olarak bu çalışmanın düzenlenmesine katkı sağlayan Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Bu günlere gelmemde büyük emekleri olan babama, anneme, kardeşlerime ve her zaman yanımda olup desteğini esirgemeyen değerli eşim Derya Kaya'ya ve son olarak hayatımıza katılmasıyla hayatımızı anlamlandıran oğluma,

Teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Dr. Kenan Kaya

2015, Adana

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER	VII
ABSTRACT – KEYWORDS	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Ani Beklenmedik Ölümler	5
2.1.1.Santral Sinir Sistemi Hastalıklarına Bağlı Ani Beklenmedik Ölümler	6
2.1.2.Solunum Sistemi Hastalıklarına Bağlı Ani Beklenmedik Ölümler	7
2.1.3.Gastrointestinal Sistem Hastalıklarına Bağlı Ani Beklenmedik Ölümler	8
2.1.4.Diğer	8
2.1.5.KVS Sistem Hastalıklarına Bağlı Ani Beklenmedik Ölümler	8
2.1.5.1.Koroner Arter Patolojileri	10
2.1.5.2.Kardiyomyopatiler	11
2.1.5.3.Kapak Hastalıkları	15
2.1.5.4.İleti Sistemi Kaynaklı Ölümler	16
2.1.5.5.Diğer Ani Kardiyak Ölümler	18
2.1.5.6.Çocuklarda Ani Kardiyak Ölümler	19
2.1.5.7.Sporcularda Ani Kardiyak Ölümler	21
2.2. Negatif Otopsi Kavramı	22
2.3. Adli Amaçlı DNA Analizleri	23
2.4. Moleküler Otopsi	24
2.5. Otopsi	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	60
ÖZGEÇMİŞ	70
EK-1: Adli Tıp Kurumu Başkanlığı izni	71
EK-2: Adli Tıp Kurumu Adana Grup Başkanlığı izni	72
EK-3: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Onayı	73

TABLO LİSTESİ

Tablo no:

Sayfa No:

Tablo 1: Kardiyak Hastalık-Gen İlişkisi	13
Tablo 2: En sık görülen kardiyomyopatiye yol açan genler	14
Tablo 3: En sık görülen kanalopatiye yol açan genler	16
Tablo 4: KCNQ1 primerler	35
Tablo 5: Olguların yaşlara göre dağılımı	36
Tablo 6: Dünya Sağlık Örgütü Vücut-Kitle İndeksi Sınıflaması	37
Tablo 7: Vücut-Kitle İndeksine Göre Olguların Dağılımı	38
Tablo 8: Ölüm Yerlerine Göre Olguların Dağılımı	38
Tablo 9: Olguların kardiyak patoloji özellikleri	39
Tablo 10: Kontrol grubuna ait kardiyak patoloji özellikleri	45
Tablo 11: KCNQ1 geninde tanımlanan sekans varyasyonları	46
Tablo 12: Çalışmalarda tespit edilmiş ‘KCNQ1’ mutasyonları/sekans varyasyonları	53
Tablo 13: Çalışmalarda tespit edilmiş ‘KCNQ1’ polimorfizmleri	54

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil no:

Sayfa No:

Şekil 1: Ani Kardiyak Ölüm nedenleri	4
Şekil 2: Çocuklarda Kardiyogenetik Yaklaşım Algoritması	20
Şekil 3: Amerikan Patologlar Birliği (CAP) kalp incelemesi yaklaşım önerisi	27
Şekil 4: Cinsiyete göre olguların dağılımı	37
Şekil 5: Olguların ileti sistemi patolojik değerlendirilmeleri	41
Şekil 6: Normal myokard dokusu (1 nolu kontrol grubu olgusu)	42
Şekil 7: İleti sistemi patolojisi örneği (26 nolu olgu, AV nod)	42
Şekil 8: İleti sistemi patolojisi örneği (26 nolu olgu, SA nod)	43
Şekil 9: Dev Hücreli Myokardit (2 Nolu olgu)	43
Şekil 10: İnterstisyel fibrozis ve hipertrofik kas lifleri (42 Nolu olgu)	44
Şekil 11: Lümeni tama yakın daraltıcı özellikte aterom plağı (31 Nolu olgu)	44
Şekil 12: KCNQ1 geni Ekzon 13'te tanımlanan sekans varyasyonu	46
Şekil 13: KCNQ1 geni Ekzon 16'da tanımlanan sekans varyasyonu	46

KISALTMA LİSTESİ:

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ABÖ	: Ani Beklenmedik Ölüm
AKÖ	: Ani Kardiyak Ölüm
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
İKH	: İskemik Kalp Hastalığı
KMP	: Kardiyomyopati
HKM	: Hipertrofik Kardiyomyopati
DKM	: Dilate Kardiyomyopati
ASV-KMP	: Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomyopati
SA	: Sinoatrial
AV	: Atrioventriküler
VT	: Ventriküler Taşikardi
ARVD	: Aritmojenik Sağ Ventriküler Displazi
LQTS	: Uzun QT Sendromu
SQTS	: Kısa QT Sendromu
WPW	: Wolff-Parkinson-White
CPVT	: Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi
DKH	: Doğumsal Kalp Hastalığı
H&E	: Hematoksilen-Eosin
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
UYAP	: Ulusal Yargı Ağı Projesi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
CAP	: Amerikan Patologlar Birliği (College of American Pathologists)

ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER

Moleküler Otopsi: Ani Beklenmedik Ölüm Olgularının Postmortem ‘KCNQ1’ Genetik Varyasyonu Açısından Değerlendirilmesi

Amaç: Bilinen bir hastalığı olmayan kişinin ölü bulunması veya kısa bir süre içinde nedeni anlaşılamadan ölmesi, bilinen bir hastalığı olan ancak bu hastalığı ölüme neden olacak bir klinik göstermeyen kişinin ölmesi genellikle yakınları tarafından beklenmedik ölüm olarak değerlendirilir. Bu tarz olgularda ölüm sebebinin anlaşılabilmesi için otopsi yapılması gereklidir. Otopside tüm incelemelerin yapılmasına rağmen bazı olgularda ölüm nedeni ortaya çıkarılamaz ve bu durumlar negatif otopsi olarak adlandırılır. Bu grup gelecek adli tıbbının çözüm bekleyen sorunlarının başında gelmektedir. Yapılacak moleküler otopsi uygulamaları da negatif otopsi oranlarını düşürmek adına yapılması gereken çalışmaların başında gelmektedir. Bu sebeple ani beklenmedik ölüm olgularında postmortem KCNQ1 genetik varyasyonu açısından değerlendirme yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: T.C.Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu Adana Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesi’nde otopsileri yapılan ve ölüm nedenleri ileri çalışmalara rağmen saptanamayan, ani beklenmedik ölüm kapsamındaki 0 – 50 yaş arası olgular çalışmamız kapsamına alınmıştır. Olgulardan alınan örneklerin patolojik incelemeleri yapılarak, tüm tıbbi ve adli geçmişi incelenmiş ve ayrıca EDTA’lı tüplere alınan kan örneklerinde Anabilim Dalı’ımızda “KCNQ1” genetik varyasyonu açısından değerlendirme yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza 42 ani-beklenmedik ölüm olgusu ve 5 kontrol grubu olmak üzere toplam 47 olgu dahil edildi. Ani-beklenmedik ölüm olgularından 0-50 yaş grubu olan olgular çalışmaya alındı. 42 olgudan 15’inin (% 35,7) 40 – 50 yaş aralığında olduğu ve olgu sayısının yaşla birlikte arttığı gözlemlendi. Olguların 29’u (% 69) erkek, 13’ü (% 31) kadın idi. Olguların Vücut-Kitle İndeksine göre değerlendirmeleri Dünya Sağlık Örgütü Vücut-Kitle İndeksi Sınıflamasına göre yapıldı. En fazla 21 olgu (% 50) ile normal kilolu olguya rastlandı. Olgularımızın tüm olgular içerisinde rastgele seçilmiş olmaması sebebiyle obezite-risk değerlendirilmesi yapılamadı. Olguların ölüm yerlerine göre dağılımları yapıldı. 17 olgunun (% 45,9) evde öldüğü görüldü. 5 olgunun ise ölüm yeri kayıtlarına ulaşılamadı. Tüm olguların patolojik değerlendirmeleri yapıldı. (Myokard-koroner arter ve kardiyak ileti sistemi) Patolojik çalışmalar sırasında Hematoksilen-Eosin boyama yöntemi kullanıldı. Özellikle ileti sistemine ait çalışmalarda SA nodda 9 olguda (% 21,4), AV nodda 13 olguda (% 30,9) fibrozis ve yağlı değişikliğe ait görünüm izlendi. Olgulara ait KCNQ1 genetik analizlerimiz sonucunda; ekzon 13 1638. nükleotidinde ve ekzon 16 1986. nükleotid pozisyonunda sekans varyasyonları tespit edildi. Çalışmamızda tespit edilen sekans varyasyonları birçok çalışmada mutasyon olarak yorumlanmıştır. Ancak mutasyon hakkında gerçekçi yorum yapılabilmesi için daha geniş serilerde çalışılması ve daha zengin primerlerin kullanılması gerektiği kanısındayız.

Sonuç: Özellikle ileti sistemi patolojisi tespit edilen ve KCNQ1 genetik analizi sonucunda sekans varyasyonları tespit edilen olgular, bize negatif otopsi oranlarını düşürmek için bu uygulamaların rutin uygulamalar arasına girmesi gerektiğini göstermektedir. Genetik analizler yapılmadan otopsinin sonlandırılmaması gerektiği Avrupa Kardiyovasküler Patoloji Birliği tarafından da önerilmektedir. Bu şekilde ölüm nedeni saptanamayan olguların azalacağı ve adaletin daha hızlı işlenmesine katkıda bulunacağına ve genetik analizler doğrultusunda kişinin ailesinde gelişebilecek muhtemel bir ölüme karşı önlemler alınabileceğine inanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: KCNQ1, moleküler otopsi, ani beklenmedik ölüm, ileti sistemi, negatif otopsi.

ABSTRACT – KEY WORDS

Molecular Autopsy: Evaluation of Sudden Unexpected Death Cases in terms of “KCNQ1” Genetic Variation

Aim: Deaths occurring without a known disease and/or a known cause, deaths with non-lethal diseases are interpreted as sudden-unexpected-suspected deaths. Autopsy should always required to evaluate the cause of death. Some of the cases can be termed as negative autopsy since the cause of death can not be determined. This is one of the main interests of the future forensics. Molecular autopsies are one of the main practices of to reduce the negative autopsy ratios. Thus, post-mortem KCNQ1 genetic variation tests are done in sudden unexpected death cases.

Material and methods: In this study 0 – 50 years old sudden-unexpected-suspected deaths autopsy cases were handled from the Morgue Department of the Adana Branch of the Forensic Medicine Council of Turkey. Samples taken from cases were evaluated pathologically, all medical and forensic history was examined and also “KCNQ1” genetic variation tests were done with blood samples taken into EDTA vials in our Department.

Results: This study included 47 cases of 42 sudden unexpected death cases and 5 control group. Cases of 0 – 50 age group were included in sudden-unexpected death cases. 15 of 42 cases were between 40 – 50 age group and number of cases were increasing with age. 29 of cases (% 69) were male while 13 (% 31) were female. Evaluation of body-mass index of cases were done with World Health Organization Body-Mass Index Classification. Normal weighted cases were the most common with 21 cases (% 50). Obesity-risk evaluation couldn't be done because our cases were not chosen randomly among all cases. All cases were distributed according to death locations. 17 cases had died (% 45,9) at home. Death location records of 5 cases couldn't be found. Pathological examinations of all cases were done (Myocardium-Coronary Artery and Cardiac Conduction System). Hematoxylin eosin staining method used during pathological examinations. We had identified fibrosis and fatty change appearances in SA node of 9 cases (% 21,4) and AV node of 13 cases (% 30,9) especially in conduction tissue examinations. As the result of KCNQ1 genetic analysis of cases, we identified sequence variations in 1638th nucleotid of exon 13 and 1986th nucleotid of exon 16. Although sequence variations identified in our study was interpreted as mutations in several studies, we believe that studies should be made in larger series and more primers should be used for realistic interpretations.

Conclusion: Cases with conduction system pathology and sequence variations of KCNQ1 genetic analysis shows that we are in need of these tests among routine practice to reduce negative autopsy ratios. European Cardiovascular Pathology Assosication recommends not to finalise an autopsy without genetic analysis. These new methods and use of molecular autopsy will sure reduce the negative results and will explain the cause of deaths to us. Genetic analysis will give us the opportunity to explain the cause of deaths and the precautions that has to be taken for both justice and the relief of the families.

Key words: KCNQ1, molecular autopsy, sudden unexpected death, conduction system, negative autopsy.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Adli Tıp uygulamalarında ölümler, doğal ve doğal olmayan ölümler şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Doğal ölümler, karşımıza genellikle Ani Beklenmedik Ölümler (ABÖ) olarak çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ani ölümleri; “semptomların ortaya çıkmasından sonraki 24 saat içerisinde meydana gelen ölümler” olarak tanımlamaktadır. Herhangi bir hastalığı olmayan kişinin kısa bir zaman içinde sebebi anlaşılmadan ölmesi veya ölü bulunması, bilinen bir hastalığı olan ancak bu hastalığı ölüme sebep olabilecek klinikte olmayan kişinin ölmesi beklenmedik ölüm olarak değerlendirilmektedir. Bu tarz olgularda ölüm sebebinin anlaşılabilmesi için otopsi yapılması gereklidir.¹⁻³ Otopsi; ölüm nedeninin araştırılmasında önemli bir uygulamadır. Toksikolojik analizler, kimyasal, mikrobiyolojik, radyolojik ve serolojik incelemeler, olay yeri incelenmesi, tıbbi öykü alımı, makroskopik muayene, histolojik inceleme otopsinin kısımlarını oluşturmaktadır. Bu incelemelerin yapılmasına rağmen bazı olgularda ölüm nedeni ortaya çıkarılamaz ve bu durumlar negatif otopsi olarak adlandırılır. Rakamsal bir oran vermek negatif otopsiler için oldukça zordur. Ani beklenmedik ölümlerin (ABÖ) (ülkeden ülkeye değişmekle birlikte) en sık nedeninin kardiyovasküler sistem hastalıkları olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ani ölümlerin çoğunluğu Batı dünyasında kalp hastalıkları sonucu ortaya çıkmaktadır. ABD’de her yıl yaklaşık 300.000 ölüm gerçekleşmekte ve tüm ölümlerin ortalama % 20’sini ani kardiyak ölümler oluşturmaktadır.⁴⁻⁶

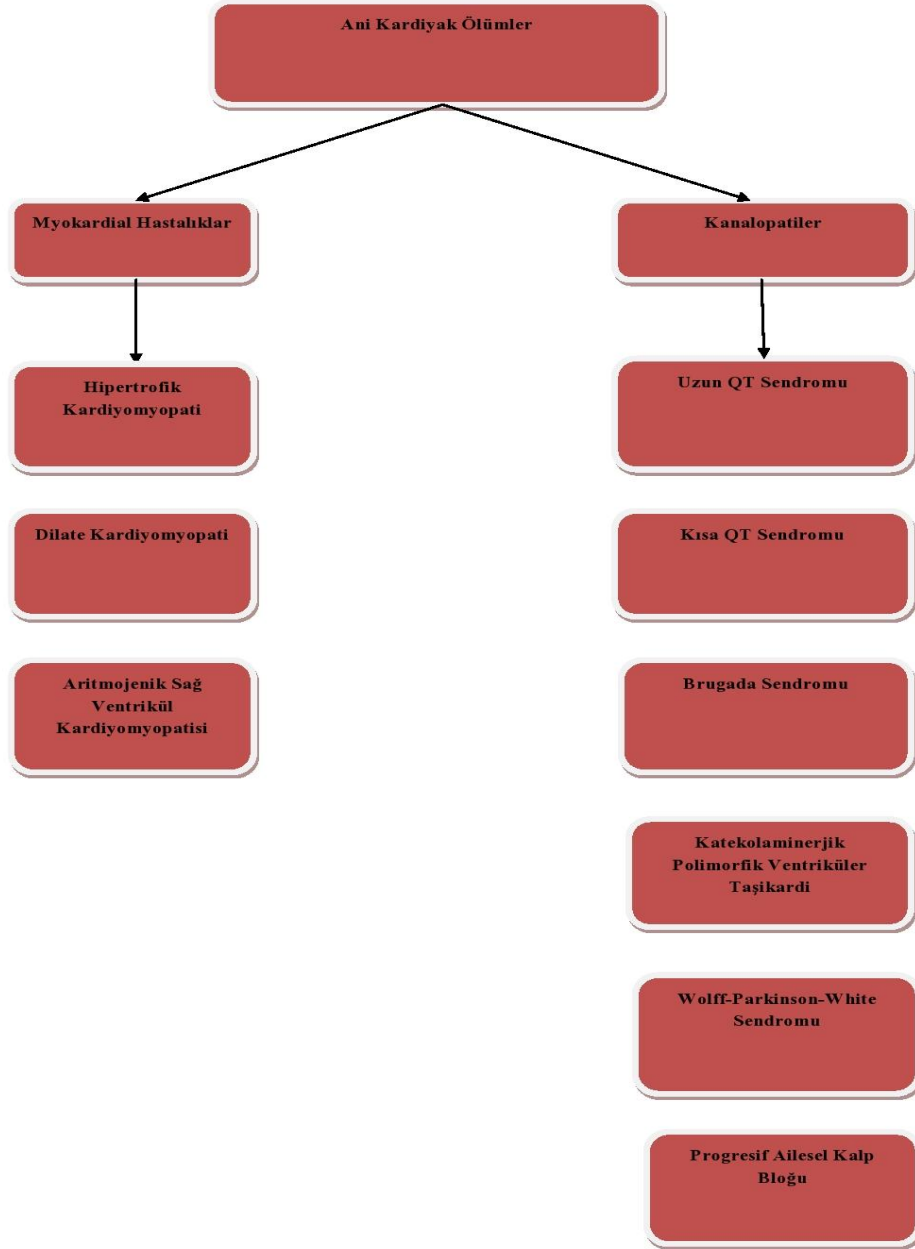
İskemik olmayan ani kardiyak ölüm (AKÖ) nedenleri içerisinde genetik hastalıklar oldukça önemli yer teşkil etmektedir. Ani kardiyak ölümlerin genetik ve klinik temelinde son dekatta yapılan çalışmalarla önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Hipertrofik kardiyomyopati ve aritmojenik sağ ventriküler displazi gibi myokard hastalıklarının yanı sıra, kanalopatiler diye adlandırılan uzun QT sendromu, katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi, Brugada Sendromu ve kısa QT sendromunu gibi hastalıklar ani kardiyak ölümlerin genetik nedenleri arasında yer almaktadır. Kanalopati olguları genellikle 35 yaş altı ani ölüm olgularıdır ve öncesinde bilinen herhangi bir sağlık problemleri yoktur. Makroskobik ve mikroskobik incelemeler tanı koymada yetersizdir. Bu

tarz olgularda moleküler otopsi denilen gen analizinden yararlanılır. Avrupa Kardiovasküler Patoloji Birliği standartlarının ülkemizde de özellikle kardiyak patolojilerde yerleşmesi gereklidir.⁷⁻¹⁰

Madea ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada; ileri incelemeler sonucunda dahi ölüm nedeni saptanamayan olguların bir kısmında ölüm sebebinin yine de saptanamadığı, çocuk ve genç erişkin olguların çoğunluğunda ölüm sebebinin tespit edilememiş olarak kalabildiği, genç erişkin ani kardiyak ölüm olgularının % 30'unda otopsinin negatif olarak sonuçlandığı, arka planda ise bu olgularla ilgili genetik nedenlerin yer aldığı konusunda yayınlar olduğu bildirilmektedir. Rodrı'guez-Calvo ve arkadaşları, ani kardiyak ölümlerin genetik nedenlerini kanalopatiler (uzun QT sendromu, katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardiler, Brugada sendromu, kısa QT sendromu) ve miyokardiyal hastalıklar (hipertrofik kardiyomiyopati, aritmojenik sağ ventrikül displazisi) olarak klasifiye etmişlerdir. Kardiyak bulgular; sağlık taraması, genetik danışmanlık, risk tespiti halinde önlem ve tedavi açısından aileler açısından ciddi önem arz etmektedir.^{7,11} Bu sebeple; otopsileri yapılan ve ölüm nedenleri ileri çalışmalara rağmen saptanamayan, ani beklenmedik ölüm kapsamındaki olgular "KCNQ1" genetik varyasyonu açısından değerlendirilmiştir.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'mızda 1992 – 2014 yılları arasında; postmortem birçok makroskopik, toksikolojik ve histopatolojik (Hematoksilen+Eozin, özel histokimya, immünoenzimatik) çalışma yapılmış ancak bu çalışmalara rağmen % 5-10'luk bir kısımda tanı konamadığı görülmüştür. Anabilim Dalımızdaki ve diğer çalışmalardaki negatif otopsi oranlarını düşürmenin moleküler genetik incelemeler ile mümkün olduğu düşünülerek bu çalışma planlanmıştır. Adli tıp açısından ayrı bir öneme sahip olan ani ölümler, doğası gereği, beraberinde birçok şüphenin doğmasına neden olabilir. Ölüm nedeni tespit edilemeyen otopsi olgularında yapılan uygulamalara genetik incelemelerin eklenmesiyle, yapısal anomalilerin moleküler seviyede saptanması mümkün olabilir. Özellikle ani ölümler söz konusu olduğunda postmortem genetik incelemelerin yapılması ölen kişinin akrabaları açısından da çok büyük önem teşkil edecektir. Genetik araştırmalardaki ilerlemeler düşünüldüğünde, otopsi

tanımı yapılırken genetik incelemelerin de bu tanım içinde yer almaya başlaması gerekmektedir. Bu sebeple günümüz otopsi uygulamaları içerisinde genetik incelemelerin de negatif otopsi tanısı konulmadan önce yapılması gerekmektedir.



Şekil 1: Ani Kardiyak Ölüm nedenleri

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Ani Beklenmedik Ölümler

Dünya Sağlık Örgütü tarafından ani ölümler; ‘semptomların ortaya çıkmasından sonraki 24 saat içerisinde meydana gelen ölümler’ şeklinde tanımlanmış olsa da ani beklenmedik ölümlerle ilgili olarak çeşitli tanımlamalar yapılmıştır ve bu tanımlamalar hep iç içedir:

Ani ölüm (sudden death): Mevcut hastalığı kendisi ve çevresi tarafından bilinmeyen bir kişinin ani bir şekilde ölmesidir.

Beklenmedik ölüm (unexpected death): Sağlıklı görünen bir kişinin aniden hastalanarak tanı konulmadan ölmesidir.

Şüpheli ölüm (suspected death): Bilinen bir hastalığı olmayan veya olup da bu hastalığı öldürücü bir komplikasyon çıkaracak durumda olmayan kişinin ölü bulunmasıdır.

Bu tür ölümlerde ölümün gerçek sebebi kişiye, kişinin sosyoekonomik ve sosyokültürel yapısına, yaşadığı ülkenin sağlık hizmetlerinin seviyesine ve yaygınlığına bağlıdır.^{1-3,4,6}

Yapılacak otopsi sonrasında karşılaşılabilecek bulgular 3 ana grupta toplanabilir;

I- Doğal nedenlerle meydana gelen ölümler:

Aort anevrizma rüptürü vb gibi hayatın devamına izin vermeyecek ağırlıkta lezyonlar olabileceği gibi, koroner aterosklerotik vasküler hastalık gibi ölüme neden olabilecek ama hayatın devamına da izin verebilecek ağırlıkta lezyonlar da olabilir.

II- Doğal olmayan nedenlerle meydana gelen ölümler:

Geniş subdural hematom ve buna bağlı tonsiller herniasyon gibi hayatı mutlaka sona erdirecek ağırlıkta yaralanma veya lezyonlar saptanabileceği gibi medulla spinalis

kesileri gibi ölümle sonuçlanabilecek ama mutlaka ölümle sonuçlanması şart olmayan lezyonlar da olabilir.

III- Açık seçik saptanamayan nedenlerle meydana gelen ölümler:

Makroskobik olarak organlarda dikkati çeker bir otopsi bulgusu olmayabileceği gibi otopside nonspesifik organ bulguları da saptanabilir.^{1-3,4,6,12}

Anamnez, adli tahkikat, otopsi bulguları, toksikolojik ve histopatolojik incelemelere rağmen bazı durumlarda ani beklenmedik ölümün nedeni açıklanamayabilir. % 5 – 10 oranında gözlenen bu olgularda anamnez, otopsi bulgularını tekrar gözden geçirmek ve organların, özellikle kalbin tekrar ayrıntılı incelenmesi gerekir. Tüm bunlara rağmen % 1 – 5’lik bir oranda ölüm nedeni açıklanamaz. Bu olgular negatif otopsi olarak adlandırılır. ABÖ’lere en sık olarak kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıklarının neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. 2. sıklıkta ise santral sinir sistemi (SSS) hastalıkları yer almaktadır.^{1-3,4,6,12-14}

2.1.1 Santral Sinir Sistemi Hastalıklarına Bağlı Ani Beklenmedik Ölümler

Ani beklenmedik ölümlerin ortalama % 15 – 20’lik oranını sinir sistemi hastalıkları oluşturur. Bunlardan önemli olanları:

-Beyin tümörleri ve beyin abseleri: Kafa içinde yer kaplayan primer veya metastatik beyin tümörleri, kist ve apse gibi oluşumlar

-Beyin kanamaları: Arterioskleroz, yüksek arteriyel tansiyon, anevrizmalar, hemorajik diatez ve enfeksiyon hastalıkları, damarlarda tıkanmalar, tümör ve beyin apseleri, yüksek doz antikoagülan kullanımı

-Beyin embolileri: Büyük kan dolaşımına karışan trombuslar, hava ve yağ embolileri, endokarditlerin embolik komplikasyonları

-Beyin trombozu: Damarlarda arterioskleroz, sfiliz, diyabet, enfeksiyon hastalıkları ve toksik etkiler

-Meningeal kanamalar: Patolojik nedenlerle leptomenenjitlerde, araknoid ve subaraknoid kanamalar meydana gelebilir.

-Epilepsi: Kişi ya doğrudan doğruya nöbet sırasında hastalığı yüzünden ya da bilinç kaybı sırasında ateşte yanma, suda boğulma veya kafa travması gibi dış nedenlerden dolayı ölebilir.

-Diğer: Orak hücreli anemi, etanolün indüklediği ensefalopati (wernicke ensefalopatisi), sistiserkosis...^{1-3,4,6,15}

2.1.2.Solunum Sistemi Hastalıklarına Bağlı Ani Beklenmedik Ölüm

Solunum sistemi hastalıkları ani beklenmedik ölümler arasında % 15 – 18 oranına ulaşır.

-Gribal enfeksiyon: Çoğunlukla çocuklarda ve yaşlı kişilerde ortaya çıkar.

-Glottis ödemi: Mukoza ödemi oluşturan, alerji yapan, irrite eden bir gaz, buhar solunması kemik veya kılçık batmaları, yakıcı bir cismin solunum yollarına kaçması, abse ya da tümöral bir oluşum

-Bronkopnömoni-pnömoni: Yaşlı, kaşektik, alkolik kişiler, kimsesizler, çocuklar ve predispozan hastalığı olanlarda sıktır.

-Akciğer ödemi: Kalp ve böbrek hastalıkları, enfeksiyonlar, alerjik hastalıkların gidişi sırasında akciğer ödemi oluşarak kısa bir süre sonra ölüme neden olabilir.

-Akciğer tüberkülozu

-Difteri

-Akciğer embolizmi: Uzun kemik kırıkları, ameliyat sonrası, doku ezilmeleri, yanıklar, doğum, çocuk düşürme gibi olaylar

-Plevra hastalıkları: Plevra hastalıklarından ansızın ölüm yapan genellikle plörezidir.^{1-3,4,6,15}

2.1.3. Gastrointestinal Sistem Hastalıklarına Bağlı Ani Beklenmedik Ölüm

Özefagus varisleri, Mallory Weis sendromu, mide ve duodenum ülserleri, mide kanseri, barsaklarda ülser yapan tifo, dizanteri, barsak tüberkülozu gibi hastalıklar, gizli asemptomatik seyreden bir peritonit ya da appendiks perforasyonu, karaciğer sirozu, abseleri, kistik hastalıkları, taşlı kolesistitler, karın içinde oluşan iltihaplar, kanamalar, travmatik lezyonlar, ameliyatlardan sonra oluşan yapışıklıklar, barsak torsiyonu, boğulması, akut hemorajik pankreatitler, hastalık sonucu büyümüş dalak ya kendiliğinden ya da hafif bir travma sonucu yırtılarak ölüme yol açabilir. Barsak tıkanmaları (ileus), strangulasyon volvulus ve invaginasyonlar, fitik boğulması, barsak enfarktüsüne bağlı mezenter trombozu veya embolizmi ani ölümlere yol açar.^{1-3,4,6,15}

2.1.4. Diğer Ani Ölüm Nedenleri

Böbrek hastalıkları daha çok damar sertliği, yüksek tansiyon yaparak kalp hipertrofisi, akciğer ödemi, beyin kanaması şeklinde komplikasyonlara yol açar.

Böbreküstü bezi tümörleri (feokromasitoma gibi), iltihapları ve kanamaları (waterhouse-friderichsen sendromu) ansızın ölüme yol açabilir. Meningokoksik septisemi, gripal infeksiyonlar ve bazı toksikozlarda da sürrenal kanamaları ve ani ölüm görülebilir.

Özellikle doğurgan çağda ölü bulunan veya ani beklenmedik şekilde ölen kadınlarda gebelik komplikasyonları akla gelmelidir. Ektopik gebelik rüptürü, plasenta yerleşim anomalileri (plasenta previa gibi), plasenta yapışma anomalileri (plasenta acreata, percreata, increata gibi), uterus rüptürü, eklampsi, missed abortus sonrasında ABÖ olabileceği gibi kriminal abortusu takiben de ABÖ gözlenebilir.

Orak hücreli anemi, akut lösemi, lenfoma ve akut hemolitik krizle giden malarya, mikroanjiyopatik hemolitik anemi de hematopoetik sistem hastalıklarına bağlı ani ölüm sebepleri arasında yer almaktadır.^{1-3,4,6,15}

2.1.5. Kardiyovasküler Sistem Hastalıklarına Bağlı Ani Beklenmedik Ölüm

Ani Kardiyak Ölüm (AKÖ) terimi, birkaç yüzyıldan beri kullanılmaktadır ve en doğru nasıl tanımlanabileceği konusunda birçok tartışma süregelmıştır. AKÖ şu şekillerde tanımlanmıştır: “akut semptomların başlangıcından sonraki bir saat içinde gelişen ani

bilinç kaybı ile kendini gösteren kardiyak nedenlere bağlı doğal ölüm; var olduğu biliniyor olabilirse de zamanı ve şekli öngörülemeden önceden mevcut olan kardiyak hastalık”^{8,10,16}

Amerika Birleşik Devletleri’nde ve Batı Avrupa’da ani kardiyak ölümler doğal ölümlerin % 15 – 20’sinden ve kardiyovasküler ölümlerin ise yaklaşık % 50’sinden sorumludur. 2008 yılına ait Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre il ve ilçe merkezleri bazlı seçilmiş 50 neden, cinsiyet ve yaş grubuna göre ölümler tablosu incelendiğinde; mevcut olguların % 97’sinin yaşlarının bilindiği, yaşları bilinen 35 yaş altı ve 35 yaş üstü iskemik kalp hastalığından (İKH) ölenlerin oranlarının sırasıyla % 0,0006 ve % 4,8 olduğu ve İKH’dan ölen olgular içinde cinsiyet oranının erkek/kadın:1,8 olduğu görülmektedir. İKH’a yakalanma olasılığının 35 yaş üstündeki kişilerde 35 yaş altındaki kişilere göre ve erkeklerin de kadınlara göre arttığı görülmektedir. İskemik hastalıklar çoğunlukla ateroskleroz ve trombüs kökenlidir.^{7,30}

Koroner aterosklerozu sıklık sırasına göre, hipertansif kardiyovasküler hastalıklar, kardiyomiyopatiler (KMP), valvüler kapak hastalıkları, miyokardit ve ileti sistemi kaynaklı ölümler takip etmektedir. Kardiyak ileti sistemi kaynaklı ani ölümler nadirdir. Ani kardiyak ölümlerde iskemik morfolojik bulguların olmayabileceği ve ventriküler hipertrofinin ön planda olduğu durumlarda, kardiyak ileti sistemi incelemesi göz ardı edilebilmektedir. Bu işlem için rutin örnekleme dışında, ek olarak; sinoatriyal (SA) nod, atriyoventriküler (AV) nod, His hüzmesi ve dallarından çok sayıda örnekleme yapılması gerekmektedir. Histopatolojik inceleme detaylı yapılmadığında, ölüm nedeni yanlış değerlendirilebilmektedir. Ani kardiyak ölümlerin açıklanamayan önemli bir kısmında, kalp ileti sistemindeki bozukluğu düşünülmektedir. Kalp kilit proteinlerini etkileyen kalıtsal bir genetik anormallik sonucu ani kardiyak ölüm gelişebilir. Uzun QT sendromu, Brugada sendromu, hipertrofik kardiyomiyopati (KMP), dilate KMP, aritmojenik sağ ventriküler KMP ve katekolaminerjik polimorfik VT gibi hastalıklar AKÖ’e yatkınlık oluşturan monogenik hastalıklar arasında en iyi bilinenleridir. Bununla birlikte ileri yaşlarda aterosklerotik ve hipertansif kalp hastalıkları daha sık iken, genç yaşlarda konjenital kalp hastalıkları, romatizmal kalp hastalıkları sıktır. ABÖ’ ye nadiren tümörler de neden olabilir.^{1, 17-23}

2.1.5.1.Koroner Arter Patolojileri

Miyokard iskemisi, koroner kan akımının yeterli kardiyak fonksiyonları idame etmek için gereken oksijen ve metabolik substratları sunamayacak düzeye gelmesi sonucu ortaya çıkar, akımı kısıtlayan koroner arter darlığı varlığında miyokard iş yükünün dolayısıyla oksijen ihtiyacının artması veya epikardial veya mikrovasküler koroner arterlerde konstrüksiyon ya da akut tromboz ile koroner kan akımı azalmasına bağlı olabilir. Bu mekanizmalar bazı hastalarda birlikte etki edebileceği gibi aynı hastada farklı iskemik ataklarda rol alabilirler.^{24,25}

Koroner arter hastalığına bağlı darlık ya da obstrüksiyon sonucu miyokard iskemik tehdit altına girer. Miyokard iskemisi ise miyokard hücrelerinin aerobikten anaerobik metabolizmaya geçmesine, enerji depolarının tükenmesine, mekanik ya da elektriksel fonksiyonların giderek bozulmasına neden olur. İskeminin uzun sürmesi ya da tekrarlaması sonrası, hücre gen ekspresiyonunda da değişimler meydana gelebilir. Bu durum ise post iskemik hücre disfonksiyonuna neden olmaktadır.^{26,27}

Klinik olarak anginal ağrı miyokard iskemisinin en belirgin yansımasıdır, ancak iskemik epizotlar çoğunlukla klinik bakımdan sessizdir. Miyokard iskemisinin sonuçları, iskeminin şiddetine, yaygınlığa, başlama şekline ve tekrarına göre değişiklik göstermektedir. Kontraktil fonksiyonların yaygın olarak bozulması, hayatı tehdit eden aritmilerin yanısıra koşullanma (preconditioning), donup kalma (stunning) ve miyokard infarktüsü ile sonuçlanabilir.²⁸

Miyokardial iske mi sonucu oluşan klinik sendromlar:

- 1- Kararlı angina pektoris,
- 2- Kararsız angina pektoris,
- 3- Varyant angina pektoris,
- 4- Miyokard infarktüsü,
- 5- Ani kardiyak ölüm.**

Ani kardiyak ölümlerin % 60 – 80’inde koroner arter hastalığı suçlanmaktadır. Bu olgularda sıklıkla aterosklerotik değişikliklere rastlanmaktadır. Aterosklerozun eşlik etmediği koroner arter hastalıkları ise sıklıkla, koroner arteritis, embolizm, koroner

arterlerdeki konjenital malformasyonlar ve koroner arter diseksiyonu şeklindedir. Kardiyak aritmiler ölümün en sık nedenidir. Kardiyak aritminin en sık şekli ise ventriküler aritmilerdir. Koroner arter anomalileri de ani ölüme neden olabilir. Koroner arterlerin normal anatomik seyirlerinin dışında olduğu, özellikle sol ana koroner arterin sağ veya koroner olmayan valsalva sinüsünden çıktığı olgularda ani ölüm riski yüksektir. Koroner arter anomali insidansı rutin otopsilerde % 0,17 - % 0,3 arasında değişmekte iken, koroner arter arteriografilerinde bu oran % 0,6 - % 1,55'dir. Ayrıca koroner arterlerin aplazisi, hipoplazisi, myokardiyal veya subendokardiyal seyretmesi gibi durumlarda da ani kardiyak ölüme rastlanabilmektedir.²⁹⁻³²

2.1.5.2.Kardiyomyopatiler

Hipertrofik KMP; yaşam boyu görülebilmekle birlikte özellikle genç ve sıklıkla asemptomatik bireylerde gelişen, ani ve beklenmeyen ölümün daha yıkıcı bir komponent olduğu ve nispeten sık görülen bir kalp hastalığıdır (erişkinlerde prevalansı yaklaşık 1:500). Genellikle otozomal dominant olarak bir nesilden diğerine aktarılır. Şu ana kadar HKM ile ilgili 11 gende 150'den fazla mutasyon saptanmıştır. Bu genler çoğunlukla sarkomer proteinlerini ve AMP aktive edici protein kinazın gama-2 alt birimini kodlamaktadır. Beta myozin ağır zincir geni ilk tanımlanan gen olup myozin bağlayan protein C ve kardiyak troponin T ile birlikte bu üç gen hipertrofik kardiyomyopatiye en sık neden olan genlerdir. Maron ve arkadaşları AKÖ oluşan 158 hipertrofik kardiyomyopati hastanın otopsilerini incelemişler ve 48 vakada subklinik düzeyde HKM tespit etmişlerdir.³³⁻³⁶

Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomyopati (ASV-KMP); koroner arter hastalığı öncesi yaş gruplarında AKÖ'lerin başlıca nedenlerindendir. AKÖ'nün prediktif göstergeleri büyük prospektif çalışmalarla henüz ortaya konamamış olsa da, AKÖ'nün yaygın sağ ventriküler değişiklikleri bulunanlar ve sol ventrikülün etkilendiği hastalarda daha sık gözlendiği bilinmektedir. Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomyopatisi özellikle sağ ventrikül lateral duvarının yağ dokusuna dönüşümü ile karakterize bir hastalıktır. Bunun sonucunda da lokalize displaziler veya anevrizmalar oluşur. Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomyopatisinin patogenetik temeli ile ilgili bilgiler henüz yeterli derecede

aydınlanmamıştır. Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisine bağlı aritmojeniteden, miyokarddaki yapısal bozukluğun (miyosit dejenerasyonuna eşlik eden yağ ve fibröz doku artımı) ve adrenerjik sinyal yollarındaki bozukluğun da sorumlu olduğu düşünülmektedir. %70 oranında sporadik olarak ortaya çıkarken, geri kalan vakalarda, değişken bir penetransla otozomal dominant kalıtım ile ortaya çıkar. Altı adet gendeki mutasyonlar sorumlu tutulurken, bu genlerden beşi desmosomal gendir. Bir tanesi ise kardiyak ryanodine reseptör (RyR2) genidir. Özellikle bu gen ventriküler aritmilerde önem kazanmaktadır. % 30 – 70 olguda ailesel geçiş görülmektedir.³⁶⁻⁴⁰

Dilate kardiyomiyopatinin (DKM); kalp yetersizliğine sebep olmasının yanısıra, klinik özelliklerinden biri ve en önemlisi de, ventriküler aritmiler sonucu AKÖ'ye neden olmasıdır. Dilate kardiyomiyopatili hastaların yıllık ölüm oranları % 5 – 10 olup, AKÖ'nün % 50'si hızlı ventriküler taşikardiye veya atrial fibrilasyona bağlı gelişir. Ekokardiyografik incelemelere dayanan ve dilate kardiyomiyopatili hastaların ailelerini kapsayan araştırmalarda, DKM'nin % 20 – 30 oranda ailesel olduğu, dolayısıyla genetik nedenlere bağlı ortaya çıktığı görülmektedir. Ailesel DKM genetik ve klinik bakımdan oldukça heterojendir. Şimdiye kadar hücresel iskelet proteinlerini (distrofin, α -, P-, S-sarkoglikan, desmin, tafazzin, emerin, titin) ya da sarkomer proteinlerini (aktin, ağır P-miyozin zinciri, troponin T) kodlayan 13 adet hastalık yapıcı gen tespit edilmiştir. Bununla birlikte ekstrakardiyak bulgularla birlikte görülen otozomal dominant geçişli DKM ile ilgili şimdiye kadar 2 adet gen tespit edilmiştir. LMNA geni lamin A ve “splicevariant”ı olan lamin C (Lamin A/C) adlı çekirdek proteinlerini kodlarken, EYA4 embriyonal dönemde duyma organının gelişiminde rol oynayan bir transkripsiyon faktörünü (eyes absent 4) kodlar.⁴¹⁻⁴⁷

Tablo 1: Kardiyak Hastalık- Gen İlişkisi

Hastalık [Patoloji]	Gen [Patoloji etmeni]
HCM	MYH7, TNNT2, TPM1, MyBPC3, TNNT3, MYL2, MYL3, ACTC, TTN, PRKAG2, MYH6, GLA, MYO6, MYLK2, TNNT1, TCAP,...
DCM	MYH7, TNNT2, TPM1, ACTC, TNNT1, TTN, TCAP, ZASP, PLN, LMNA, DES, ABCC9, ACTN2, CSRP3
ARVD	PKP2, DSP, JUP, DSC2, DSG2, RYR2, TGFB3, LAMR1, PTPLA, ZASP, DES,..
LQTS	KCNQ1, KCNH2, SCN5A, ANKB, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, CACNA1C, CAV3, SCN4B,...
SQTS	KCNH2, KCNQ1, KCNJ2, CACNA1C, CACNB2,...
WPW	PRKAG2
CPVT	RyR2, CASQ2, ANK2
PCCD	SCN5A
Brugada	SCN5A
Familial AF	KCNQ1, KCNE2, KCNJ2,...

Tablo 2:
En sık görülen kardiyomyopatiye yol açan genler

Hastalık	Etkilenen Yapı	Loküs	Gen	Kalıtım
Dilate Kardiyomiyopati				
	Kardiyak a-aktin	15q11-14	ACTC	Otozomal baskın
	p-miyozin ağır zincir	14q11-13	MYH7	Otozomal baskın
	Kardiyak troponin T	1q32	TNNT2	Otozomal baskın
	a-tropomiyozin	15q22.1	TPM1	Otozomal baskın
	Titin	2q24.1	TTN	Otozomal baskın
	p-sarkoglikan	4q12	SGCB	Otozomal baskın
	6-sarkoglikan	5q33-34	SGCD	Otozomal baskın
				Otozomal çekinik
	a-sarkoglikan	17q21	SGCA	Otozomal baskın
	Distrofin	Xp21	DMD	X'e bağlı
	Kas LIM protein	11q15.1	MLP	Otozomal baskın
	Desmin	2q35	DES	Otozomal baskın
	aB-kristallin	11q35	CRYAB	
	Lamin A/C	1q21.2	LMNA	Otozomal baskın
	Emerin	Xq28	EMD	X'e bağlı
	Desmoplakin	6p23-25	DSP	Otozomal çekinik
	Taffazin	Xq28	TAZ	X'e bağlı
Hipertrofik Kardiyomiyopati				
	p-miyozin ağır zincir	14q12	MYH7	Otozomal baskın
	Miyozin bağlayıcı protein-C	11p11.2	MYPBC3	Otozomal baskın
	Kardiyak troponin T	1q32	TNNT2	Otozomal baskın
	Kardiyak troponin I	19p13.2	TNNI3	Otozomal baskın
	a-tropomiyozin	15q22.1	TPM1	Otozomal baskın
	Esansiyel miyozin hafif zincir	3p21.3	MYL3	Otozomal baskın
	Regülatör miyozin hafif zincir	12q23-24.3	MYL2	Otozomal baskın
	Kardiyak a-aktin	15q11	ACTC	Otozomal baskın
	Titin	2q24.1	TTN	Otozomal baskın
	a-miyozin ağır zincir	14q1	MYH6	Otozomal baskın
	Kardiyak troponin C	3p21.3-3p14.3	TNNC1	Otozomal baskın
Aritmojenik Sağ Ventrikül Kardiyomiyopatisi				
• ARVC1	Riyanodin reseptörü 2	14q24.3	RYR2	Otozomal baskın
• ARVC2		1q42		Otozomal baskın
• ARVC3		14q11-q12		Otozomal baskın
• ARVC4		2q32		Otozomal baskın
• ARVC5		3p23		Otozomal baskın
• ARVC6		10p12-p14		Otozomal baskın
• ARVC7		10q22		Otozomal baskın
• ARVC8	Desmoplakin	6p28	DSP	Otozomal baskın
• Naxos hastalığı	Plakoglobin	17q21	JUP	Otozomal çekinik

2.1.5.3.Kapak Hastalıkları

Ani kalp ölümü vakalarında, % 20'ye varan oranlarda **aort kapağı stenozunun** görüldüğü çalışmalarda ifade edilmiştir. Toplumda % 1 – 2 oranında görülen biküspit aort kapağı oluşumunda irsiyetin rol oynadığı tespit edilmiştir. Aile incelemeleri otozomal dominant bir geçişin olduğunu göstermektedir. Supra-valvüler aort stenozu bir fibriler bağ dokusu proteini olan elastini kodlayan kromozom 7'deki genin mutasyonu sonucunda gelişir ve yaklaşık 1/25.000 oranında gözlenmektedir. Kapak replasmanı yapılan olgularda sıklıkla aritmilere, prostatik kapaktaki disfonksiyona veya beraberinde olan koroner arter hastalıklarına bağlı ani ölümler görülmektedir. Ani beklenmedik ölüm riski kapak replasmanı geçiren olgularda takip eden ilk yedi yıl içerisinde % 2 ile 4 arasında değişmektedir. Bunların ise yaklaşık % 20'sini postoperatif ölümler oluşturmaktadır.^{29,48-49}

Mitral kapak prolapsusu (MKP) toplumda % 5 oranında görülür ve bu sıklık cinsiyet ve yaş bakımından farklılıklar göstermektedir. MKP prevalansı genç kadınlarda % 20'yi bulurken, bu oran 9. dekada % 1 olacak şekilde, ilerleyen yaşla birlikte gerileme göstermektedir. Erkeklerde MKP prevalansı her yaş dönemi için % 2 – 4'dür. Genetik olarak heterojen olan ve değişken penetranslı otozomal dominant genlerle kalıtılan, ailesel MKP türleri bildirilmiştir. Kromozom 16p11.2-pl2.1'de (MMVP1) ve kromozom 11p15.5'de (MMVP2) olmak üzere ailesel MKP ile ilgili 2 farklı gen loküsü tanımlanmıştır. Mitral valv prolapsusu olgularında aile öyküsü eşlik ediyorsa, kapak yetmezliği ileri derecede ise ve ventriküler ektopi mevcut ise ani ölüm riski artmaktadır.^{29,50-52}

2.1.5.4.İleti Sistemi Kaynaklı Ölüm

Tablo 3:				
En sık görülen kanalopatiye yol açan genler				
Hastalık	Etkilenen Yapı	Loküs	Gen	Kalıtım
Romano-Ward Sendromu				Otozomal baskın
• LQT1	IKs	11p15	KCNQ1, KvLQT1	
• LQT2	IKr	7q35	KCNH2, HERG	
• LQT3	INa	3p21	SCN5A	
• LQT4		4q25	ANKB, ANK2	
• LQT5	IKs	21q22	KCNE1,minK	
• LQT6	IKr	21q22	KCNE2, MİRP1	
• LQT7	IKı	17q23	KCNJ2, Kir 2.1	Otozomal çekinik
Jervell-Lange-Nielsen Sendromu				
	IKs	11p15	KCNQ1, KvLQT1	
	IKs	21q22	minK	
Brugada Sendromu	INa	3p21	SCN5A	Otozomal baskın
		3p22-25		
Katekolaminerjik Ventriküler Taşikardi		1q42	RYR2	Otozomal baskın
		1p13-p11	CASQ2	Otozomal çekinik
Wolff-Parkinson-White Sendromu		-	PRKAG2	Otozomal baskın
Progresif Ailel Kalp Bloğu		19q13		Otozomal baskın
	INa	3p21	SCN5A	

Uzun QT sendromu (LQTS) kalıtımının iki şekli ortaya koyulmuştur: 1957’de Jervell ve Lange-Nielsen taraflarından tanımlanan ve sağırılığın eşlik ettiği otozomal çekinik tip ve Romano ve Ward tarafından tanımlanan, sağırılığın eşlik etmediği, ancak çekinik tipten daha sık gözlenen, otozomal baskın tip. Hastalığın semptomları tipik olarak geç çocukluk veya erken adölesan dönemde görülmekle beraber, nadiren çok daha erken dönemlerde görülen ve daha şiddetli seyreden formları da gösterilmiştir. Bu sebeple, ani çocuk ölümlerinin en azından bir bölümünün, LQTS ile ilgili olduğu düşünülebilir. Piori ve arkadaşlarının yayınlanan bir çalışmasında; 40 yaşına kadar tedavi edilmeyen LQTS’lu hastalarda, AKÖ riskinin % 13 olduğu belirtilmektedir. Uzun QT sendromunda oldukça belirgin bir loküs ve alel heterojenitesi mevcuttur. Genellikle potasyum kanallarında işlev bozukluğu olup, potasyum kanallarını kodlayan genlerde mutasyonlar mevcuttur. Görülme sıklığının ise 1/5000 olduğu

düşünülmektedir. Jervell ve Lange-Nielsen sendromunda **KCNQ1** geninin mutasyonu açısından genelde homozigotluk gözlenir. Mutasyonlar en sık **KCNQ1** (LQT1, % 30) ve **KCNH2** genlerinde (LQT2, % 30) görülür. Şimdiye kadar tanımlanan mutasyonların fonksiyonel sonucu, aksiyon potansiyeli süresinde bir uzamanın ortaya çıkmasıdır ki, bu da kendini yüzeysel EKG’de uzamış bir QTc süresi olarak gösterir. Ventriküler aritmiler ani ölüme sebep olmaktadır. Tanımlanan on adet konjenital uzun QT sendromu bulunmaktadır. Bunlardan yedisi otozomal baskın, ikisi otozomal çekinik geçiş gösterirken birinin kalıtım türü henüz bilinmemektedir.^{30,32,53-57}

Brugada sendromu; ilk olarak 1992’de farklı bir hastalık olarak ortaya konmuştur. Şimdiye kadar yapılan aile incelemelerinde otozomal dominant biçimde kalıtıldığı gösterilmiştir. Özellikle güneydoğu Asya’da sık olarak görülmektedir. İdiyopatik ventriküler fibrilasyon vakalarının yaklaşık % 20 - 30’unun ve ani ölüm vakalarının da % 4 – 12’sinin Brugada sendromuna bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Her iki cinsiyette de hastalıkla ilgili mutasyon tespit edilmesine rağmen, erkeklerde AKÖ riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Brugada sendromlu hastalarda ilk olarak **SCN5A** geninde bir mutasyon tespit edilmiştir. 3’üncü kromozomda (3p25-22) Brugada sendromundan sorumlu ikinci bir genetik loküs büyük bir ailenin incelenmesi sonucunda tespit edilebilmiştir. **SCN10A** ve **SCN12A** gibi başka aday genler incelenmiş olmakla birlikte, hastalıkla alakalı başka bir gen ortaya konamamıştır. Ani ölüme yine ventriküler aritmiler önemli yer tutmaktadır.⁵⁸⁻⁶²

Kısa QT Sendromu; kanalopatilerin en son tanımlananlarındanıdır. İlk olarak 2003 yılında gösterilmiştir. Potasyum kanalını kodlayan üç adet gende mutasyon söz konusudur. Otozomal baskın kalıtım gösterir. Kadın erkek dağılımı eşittir ve doğumdan itibaren her yaşta ani kardiyak ölüm görülebilir. Ölüm sebebi yine genellikle ventriküler aritmilerdir.^{57,63-64}

Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi; çocuklarda ve genç yetişkinlerde görülmekte ve strese bağlı ventriküler taşikardiye, senkopa veya AKÖ’ye sebep olmaktadır. Hastalığın doğal seyri kötü olmakla birlikte, 20 – 30’lu yaşlara gelindiğinde ölüm oranı % 30 – 50’ye ulaşır. İlk kez 2001 yılında KPVT ile ilgili genetik bir neden tespit edilebilmiştir. İki tipi bulunmaktadır. Otozomal dominant tipte **RyR2** geninde; otozomal resesif tipte ise **CASQ2** geninde mutasyon mevcuttur. Hücre içinde kalsiyum düzeyi her iki tipte de artmaktadır. İki çalışma grubu, KPVT ve AKÖ

öyküsü olan ailelerde ryanodin reseptörü geni 2'de (hRyR2) mutasyonlara rastlamışlardır. Ryanodin reseptörü, sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını ayarladığı için, miyokard kasılma gücünün ayarlanmasında önemli bir rol üstlenir. Ayrıca, akraba evliliği bulunan bir ailenin incelenmesi sonucunda, kalsekstrin 2 genindeki (CASQ2) bir mutasyondan kaynaklanan çekinik kalıtmı bir KPVT tanımlanmıştır.⁶⁵⁻⁷⁰

Wolff-Parkinson-White (WPW) sendromu; arada bir görülen taşikardilerle karakterize, ventriküler kasların aksesuar bir yol aracılığıyla erken uyarılmasıyla oluşan bir hastalıktır. Genellikle WPW sendromunda genetik geçiş söz konusu değildir. Vaka takdimi şeklinde olan çalışmalara bakıldığında, otozomal baskın bir kalıtım biçimi olduğu düşünülebilir. Ailesel WPW sendromunun sıklığı % 0,05 ile % 0,1 arasında değişmektedir.⁷¹

Progresif ailesel kalp bloğu; Lenegre-Lev hastalığı olarak da bilinen progresif kardiyak ileti bloğu, His-Purkinje sisteminde zamanla giderek artan değişiklikler oluşması ve dolayısıyla sağ ve sol dal bloğu ile birlikte QRS kompleksinin giderek genişlemesiyle karakterize bir hastalıktır. Ailesel formları tanımlanmış ve kromozom 19ql3.3'de bir loküs tespit edilmiş, ancak henüz bir gen bulunamamıştır.^{72,73}

2.1.5.5.Diğer Ani Kardiyak Ölümler:

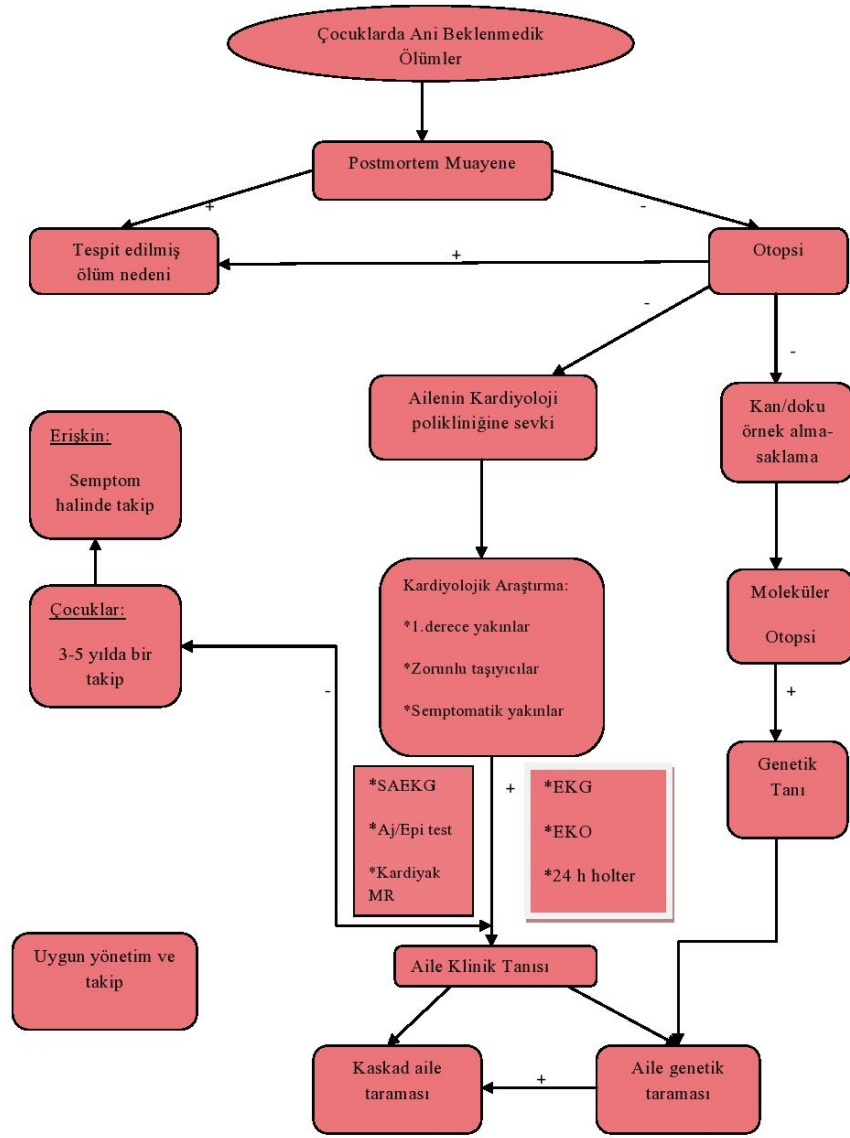
Miyokardit, kardiyak fonksiyonları baskılayan inflamatuvar bir hastalıktır. Yapılan bir otopsi çalışmasında toplumda miyokardit insidansının % 1 olduğu gösterilmiştir. AKÖ'ye akut inflame veya fibrozisle iyileşen miyokard dokusu aritmojenik bir odak gibi davranarak neden olabilmektedir. Koksaki B virüsü ve klamidya pneumonianın en sık görülen etyolojik ajanlar olduğu belirtilmektedir. Viral miyokardit de kardiyak aritmilere neden olmaktadır.^{1,6,20,23,74,75}

Primer ve sekonder amiloidozis, hemokromatozis, sarkoidozis gibi infiltratif kardiyomiyopatiler genellikle kardiyak ileti defektleri yaparak ve ventriküler taşiaritmi ile AKÖ'ye sebep olurlar. Kronik granülomatöz hastalıklar, primer veya sekonder tümöral oluşumlar, infiltratif hastalıklar, kollajen vasküler bozukluklar ve parazitolojik enfestasyonlar da AKÖ'ye sebep olabilmektedir.^{1,6,20,23,74,75}

2.1.5.6.Çocuklarda Ani Kardiyak Ölüm

Çocuk ani kardiyak ölümünün bir kısmında antemortem tanı konmamıştır. Aort stenozu, koroner arter dolaşım anomalileri ve pulmoner obstruksiyonla giden siyanotik konjenital kalp hastalıkları başlıcalarıdır. Çocuklarda ileti sistemi patolojileri ve koroner ateroskleroza bağlı patolojiler daha nadirdir.^{1,3,76}

1 – 13 yaş aralığındaki tüm ölümlerin % 19'u AKÖ iken, 14 – 21 yaşlar arasında bu oran % 30'a çıkmaktadır. AKÖ'nün doğumsal kalp hastalıklarının (DKH) cerrahi tedavisini takiben arttığı bildirilmektedir. DKH'larında aort darlığı ve koroner arter anomalilerinde yüksek risk söz konusudur. Fallot tetralojisi, büyük arterlerin transpozisyonu, sol kalbin obstruktif lezyonları gibi DKH nedeni ile açık kalp cerrahisi geçiren çocuklar arasında risk yüksektir. Adolesanlarda ve genç atletlerdeki AKÖ'lerin en sık nedeni hipertrofik kardiyomyopati'dir. WPW sendromu ve doğumsal AV blok yine AKÖ riski taşıyan primer kardiyak aritmilerdendir. Postmortem olarak nedeni gösterilemeyen AKÖ'lerin yaklaşık üçte birinden genetik iyon kanal hastalıkları sorumlu tutulmaktadır. Bu hastalarda diğer aile bireylerinin de taranması ve riskli kişilerin belirlenmesi önemlidir.^{1,3,76}



Şekil 2: Çocuklarda Kardiyogenetik Yaklaşım Algoritması

2.1.5.7.Sporcularda Ani Kardiyak Ölüm

Düzenli fiziksel egzersizlerin insan sağlığına olumlu yöndeki etkileri herkes tarafından bilinmekle birlikte, bazen çok ciddi problemler ortaya çıkabilmekte ve ölümler görülebilmektedir. Sağlıklı bir bireyin, egzersiz yapması sonucu bu durumla karşılaşma olasılığının olmadığı belirtilmesine karşın, yine de egzersiz sonrası ani ölüm olgularıyla karşılaşmakta ve bu durum tam olarak izah edilememektedir. Dünya Sağlık Örgütü, egzersize bağlı ölümlerin, egzersizden sonraki 30 saniye ile 6 saatlik süre içinde meydana geldiğini belirtmektedir. Sporcularda ani ölümler çoğunlukla kardiyovasküler nedenlerle ilişkilendirilmektedir.

- ⊙ 35 yaş altı sporcularda başta hipertrofik kardiyomyopati olmak üzere çeşitli miyopatiler ve kanaloopatiler,
- ⊙ 35 yaş üstü sporcularda koroner arter hastalıkları en sık neden olarak karşımıza çıkmaktadır.³⁴⁻³⁶

Diğer daha nadir görülen nedenleri bazı konjenital koroner arter anomalileri, valvüler kalp hastalığı, aterosklerotik koroner arter hastalığı, sağ ventrikül displazisi, miyokardit, Marfan sendromu ve diğerleridir. Sporcularda yarışma ve sportif aktivitelerin engellenerek ölüm riskini azaltmak için kardiyovasküler hastalıkların tespiti çok önemlidir. Ayrıca yüksek ısı ortamında fiziksel aktivite yapılması hipertermi kaynaklı ölüm ile sonuçlanabilir. Yüksek ısı koşullarında spor yapan bireylerde, ulaşılan vücut sıcaklığı 39,5 derece, nabız 185 üzerinde ise; bu birey için hesaplanan tehlike endeksi yaşamsal risk oluşturmaktadır. Yüksek sıcaklıklarda, özellikle profesyonel futbol gibi sporlarda, kor ısı artışı ve total organ yetmezliği tablosu ortaya çıkabilmektedir. Bu da özellikle ani kardiyak ölümlere neden olabilmektedir.^{34-36,77-80}

Yoğun egzersizin kontrendike olduğu kardiyovasküler patolojiler:

- ⊙ Hipertrofik kardiyomyopati
- ⊙ Dilate aortali marfan sendromu
- ⊙ Koroner arter hastalığı
- ⊙ Koroner arterlerin konjenital anomalileri

- ⊙ Kontrolsüz, ciddi ventriküler aritmiler
- ⊙ Aort stenozu ve pulmoner stenoz içeren şiddetli
- ⊙ Valvuler hastalık
- ⊙ Aort koarktasyonu
- ⊙ Akut miyokardit
- ⊙ Dilate kardiyomiyopati
- ⊙ Siyanotik konjenital kalp hastalığı
- ⊙ Pulmoner hipertansiyon
- ⊙ Aritmojenik sağ ventrikul displazisi
- ⊙ Brugada sendromu
- ⊙ Kardiyak sarkoidoz
- ⊙ Ebstein anomalisi^{34-36,77-80}

2.2. Negatif Otopsi Kavramı

Otopsi, ölüm sebebinin araştırılmasında oldukça önemlidir. Olay yeri ve ölüm koşullarının incelenmesi, ölenin tıbbi öyküsünün öğrenilmesi, histolojik inceleme, vücut sıvılarında toksikolojik analizler, kimyasal, mikrobiyolojik ve serolojik incelemeler yapılması otopsiye yardımcı aşamalardır. Günümüzde ise bu aşamalara genetik incelemeler ilave edilmiştir. Bu incelemelerin hepsinin yapılmasına rağmen ölüm nedeninin ortaya konamadığı durumlar, negatif otopsi olarak adlandırılmaktadır. Negatif otopsi oranları ülkemizde bilinmemekle birlikte, dünyada sadece makroskopik incelemeyle ölüm sebebinin tespit edilememesi oranı % 10 iken, diğer analizler, olay yeri incelemesi ve ölen kişiye ait hikayedeki bilgiler değerlendirildiğinde bu oranın % 1 – 5'e düştüğü bildirilmektedir. Negatif otopsi tanısı en sık ani ve beklenmeyen ölüm olgularında karşımıza çıkmaktadır. Bu ölüm türlerinin en başında da kardiyak orijinli ani ölümler gelmektedir. Özellikle ileti sistemine bağlı ve genetik kökeni olan hastalıklarda hikaye ve ölüm şekli hakkında detaylı sorgulama ve genetik analizleri de içermek üzere gerekli incelemeler yapılmadığı takdirde yüksek negatif otopsi oranlarıyla karşılaşılacaktır. Günümüzde tanı konulamayan birçok ani ölüm vakasına ve negatif otopsilere ileride tanı konulabilmesi ve gelecekte genetik çalışmalar için kaynak oluşturması bakımından örneklerin uygun şekilde alınması ve saklanması çok

önemlidir. Negatif otopsiye neden olabilecek durumların bilinmesi ve bunlara karşı önlem alınması hekimin daha doğru ve güvenli bir şekilde postmortem tanı koyabilmesine imkan sağlamaktadır.^{1,3-5,75,81}

2.3. Adli Amaçlı DNA Analizleri

Modern DNA temelli adli genetik incelemeler, olay yeri ve adli olayla ilgili kişilerin elbiseleri ve vücutlarından elde edilen delillerin suçlanan kişilerin genetik materyalleriyle karşılaştırılması; kriminal ölümler, doğal ölümler ve afetlerde ölen, kimliği bilinmeyen kişilere ait cesetler, vücut parçaları ve insan kaynaklı biyolojik materyalin kimliklendirilmesi; ölüm nedeninin saptanması gereken olgular gibi pek çok durumda etkin işlev kazanmıştır. Günümüzde DNA teknolojisinin adli amaçlarla kullanımı bunlarla sınırlı değildir. İnsan hakları ihlalleri, göçler ve göçmenlerle ilgili davalar diğer örnekler arasında gelmektedir. Babalık ve akrabalık testleri, akrabalığın kesine yakın şekilde tespit edilmesi ile medeni hukuk ve miras hukuku alanlarında sorunların hızla çözülmesine katkı sağlamaktadır. Gün geçtikçe DNA, suçlamaların, aklanmaların, hatta yargılamanın sonuçlarını değiştiren temel öğelerden biri haline gelmektedir. Ayrıca, geriye dönük incelemelerde DNA delilleri ile çözümlenebilecek olgularda, hatalı yargı kararlarının düzeltilmesi, yanlış suçlanan, mahkum edilen kişilerin yeniden yargılanarak aklanması bile mümkün olmaktadır.^{9,56,82}

Adli Tıp ve adli bilimlerde DNA analizleri, kriminal olaylarda suçun araştırılması ve delillendirilerek tanımlanması, şüphelinin ve mağdurun kimliklendirilmesi, mağdur ve şüpheli arasındaki ilişkinin kurulması, suç araçlarının tespiti gibi unsurların yanı sıra doğal afetler, büyük kazalar ve felaketler sonucunda meydana gelen toplu ölümlerde ve toplu mezar araştırmalarında kişilerin kimliklerinin tespit edilmesinde kullanılan en etkin yöntemlerin başında gelmektedir. Hukuk davalarına ilişkin olarak, soy bağının belirlenmesinde de etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Genetik incelemelerin Adli Bilimlerde en yaygın kullanım alanları daha çok yukarıda belirtildiği üzere ise de son zamanlarda otopsi uygulamalarına da eklenmesi gerektiği belirtilen moleküler genetik uygulamalar günümüzün popüler genetik uygulamalarındandır. Adli bilimlerde kullanımı her geçen gün yaygınlaşmakta,

özellikle ani beklenmedik ölüm olgularında olmak üzere tanıksız ölümlerde büyük önem teşkil etmekte, ayrıca ölenin ailesinde ve yakınlarında olması/gelişmesi muhtemel hastalıklar için yol gösterici olmaktadır. Genetik incelemelerde kullanılan biyolojik materyaller;

- Kan** ve kan lekeleri,
- Semen ve semen lekeleri,
- Kemikler ve dişler,
- Dokular ve organlar,
- Kıllar ve tırnaklar,
- Tükürük, idrar ve diğer biyolojik sıvılardır.^{1,9,56,82,83}

En temel üç amacı ise şu şekilde sıralayabiliriz:

- Kimliği meçhul cesetlerde kimlik tespiti ve doğrulaması,
- Soy bağı belirlenmesi,
- Olay yerinden, kişilerin muayenesinden ya da **otopsiden elde edilen biyolojik örneklerde delil aranması**^{1,83}

Bir diğer ve temel amaçlar arasına girmesi gereken amaç ise; moleküler otopsi uygulamalarıdır.

2.4. Moleküler Otopsi

DNA teknolojisinin hızlı gelişimi; gün geçtikçe daha hızlı, daha kolay elde edilmesi, daha küçük materyallerle çalışılabilmesi, gittikçe daha doğru ve güvenilir sonuçlar elde edilebilir hale gelmesi ve otomatik işleme imkanlarının gelişmesi, tek kullanımlık kitlerin ortaya çıkması, elde edilen DNA delillerinin adli bilim alanlarında da kullanımının oldukça hızlı yaygınlaşmasını ve kullanım amaçlarının çeşitlenmesini sağlamıştır.^{9,56-57}

Genetik kökenli kardiyak ölüm olgularında moleküler çalışmalar yapılmalıdır. Bu olgularda kesin tanı yapılacak DNA analizi ile mutant genlerin gösterilmesidir. Ancak ülkemizde maliyeti oldukça yüksek bir yöntem olması nedeniyle rutin uygulamalarda henüz kullanılan bir yöntem değildir. Ülkemizde özellikle adli olgu

etiketi alan ani ölüm olgularında, otopsilerde kardiyak patolojilerin değerlendirilmesinde Avrupa Kardiyovasküler Patoloji Birliği tarafından ortaya konan standartların yerleşmesi gerekmektedir. Otopsilerden elde edilen veriler ışığında klinik karşılaştırmalar yapılarak halk sağlığına katkı sağlanması önemlidir. Avrupa Kardiyovasküler Patoloji Birliği ani kardiyak ölümlerde otopsi protokolünde moleküler genetik inceleme önermektedir.^{7,10} Adli tıp açısından ayrı bir öneme sahip olan ani ölümler, doğası gereği, birçok şüpheyi de beraberinde getirecektir. Bu olgularda gerçek ölüm nedeninin saptanması ve adaletin tam ve doğru olarak yerine getirilebilmesi için, özel çaba gösterilmesi gerekebilir. Şüpheli ani ölüm olgularında gerçek ölüm nedenini ortaya koymak olayın adli boyutunu doğru bir şekilde değerlendirmek açısından oldukça önemlidir. Özellikle ani ölümler söz konusu olduğunda yukarıda da belirtildiği üzere postmortem genetik incelemelerin yapılması ile ölenin ailesinden birinin ileride gerçekleşmesi muhtemel ani ölümü de engellenebilecektir.

2.5. Otopsi

Otopsi kelime anlamı olarak “kendi gözleri ile görme” olarak bilinmektedir. Otopside amaç, ölümün nedenini, mekanizmasını ve katkıda bulunan faktörleri ortaya koymaktır. Otopsinin bir anlamda son tıbbi konsültasyon olduğu da söylenebilir. Tarihsel olarak bakıldığında tıbbın gelişiminde otopsiler önemli bir yere sahiptir.^{1,2,84,85}

Otopsiler basit olarak ikiye ayrılır; tıbbi otopsiler (klinik otopsi, hastane otopsi) ve adli otopsilerdir. Adli otopsiler adli ölüm etiketini almış vakalarda yapılırken; tıbbi otopsiler ise hastanede tedavi edilirken ölen olgularda ölüme sebep olan faktörlerin ortaya konması için uygulanır. Tıbbi otopsilerde genellikle ölümün nedeni bellidir. Amaç, sıklıkla eğitim ve araştırmadır; ancak bunun yanı sıra tanıyı doğrulamayı, uygulanan tedavinin etkinliğini saptamayı, ölüme neden olan hastalığa bağlı iç organ değişikliklerini görmeyi de sağlar. Ölünün yakınlarından izin alınmasına adli otopsilerde gerek yokken, tıbbi otopsilerde mutlaka izin alınması gereklidir.^{1,2,84,85}

Adli otopsilerde amaç; ölümün nedenini, orijinini (doğal, kaza, cinayet veya intihar), ölüme neden olan yaralanmalar varsa bunların sayısını ve etkilerini ortaya koymak, ölüm veya yaralanmanın zamanını tespit etmektir. Aynı zamanda kimliği belirlenemeyen olgularda kimliklendirme için de otopsi önemlidir.^{1,2,84,85}

Otopsiden faydalanılan araştırma alanları;

- 1- Ölümün nedenini belirleme,
- 2- Ölümün biçimini ayırt etme, **orişini saptama,**
- 3- Antemortem ve postmortem tanıları kıyaslama,
- 4- Sağlıkla ilgili, hayati, bölgesel istatistikler elde etme,
- 5- Tıbbi uygulamaların kalitesini değerlendirme,
- 6- Hekimlerin ve tıp öğrencilerinin eğitimi,
- 7- Yeni hastalıkların tanınması,
- 8- Uygulanan tedavilerin, cerrahi girişimlerin etkinliğinin gösterilmesi,
- 9- Aileleri olası herediter hastalıklara karşı bilgilendirmek olarak sayılabilir.**^{1,2,84,85}

Bu nedenlerle tüm otopsiler Adli-Tıbbi otopsi olarak kabul görür zira bir otopsi adli amaçla başlayıp, tıbbi sonlanabileceği gibi, tıbbi amaçlı başlayıp adli de sonuçlanabilir. Günümüze kadar birçok genel ve özel otopsi tekniği tanımlanmıştır. Bu teknikler; organların çıkarılma sırası, diseksiyon planları, hatları ve organların vücuttan çıkarılış sistematiği açısından farklılıklar göstermektedir.

Buna göre dört majör otopsi tekniği vardır. Diğer bireysel otopsi yöntemleri bu dört tekniğin minör varyasyonları ile oluşturulmuştur.

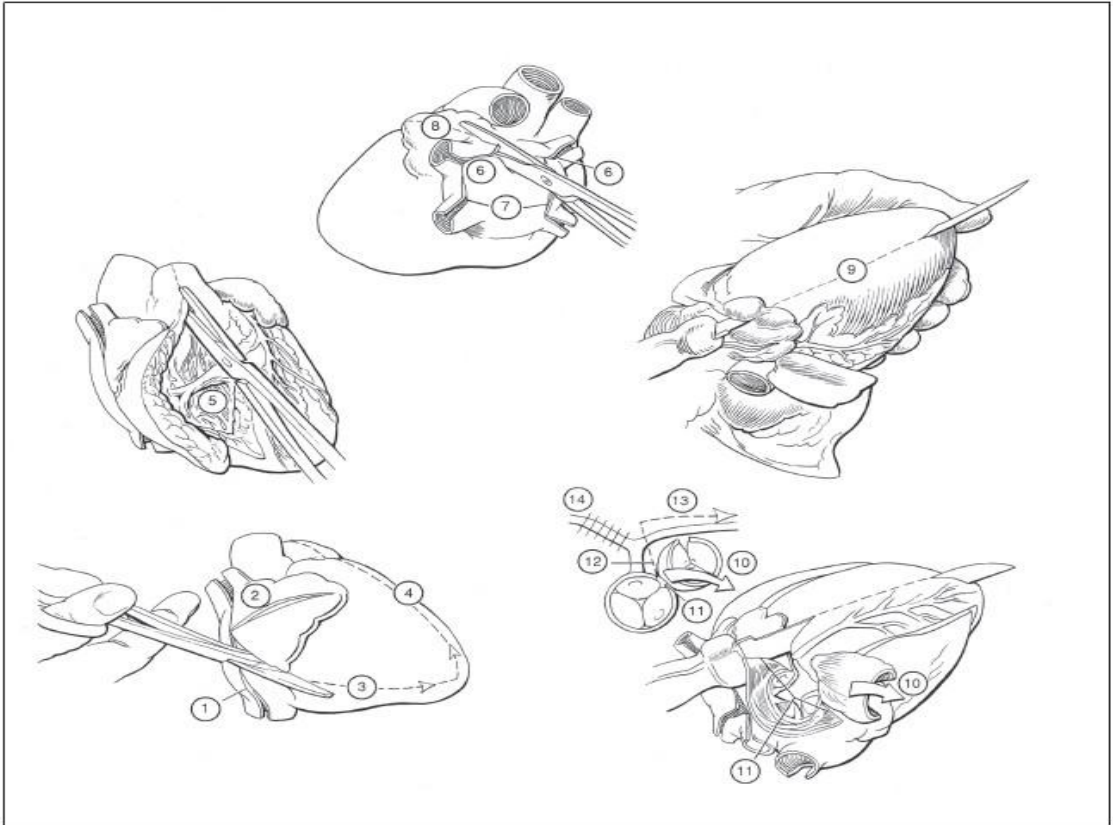
- ◆ Virchow Teknięi (1893)
- ◆ Rokitansky Teknięi (1842)
(*Semmelweis (1818-1865) Teknięi*)
- ◆ En Masse (Letulle) Teknięi (1900)
- ◆ En Blok (Ghon) Teknięi (1890)¹⁻³

Ülkemizde genellikle otopsi uygulamalarında; servikal ve torasik organlar fonksiyonel sistem halinde blok olarak, abdominal organlar ise teker teker çıkarılarak diseke edilmektedir. Toraksa uygulanan işlem En Blok (Ghon) tekniğiyle, abdominal bölgeye uygulanan işlem de Virchow tekniğiyle paralellik göstermektedir. Çıkarılamayan bir takım organlara yönelik ise insitu muayene ve diseksiyon yapılmaktadır. Bu da Rokitansky metodu ile uyumludur.¹

2. GEREÇ VE YÖNTEM

T.C. Adli Tıp Kurumu Adana Grup Başkanlığı'nda otopsileri yapılan 42 anibeklenmedik ölüm olgusu ile kontrol grubu olarak ölüm nedeni bilinen 5 olgu seçilmiş, toplam 47 olgu cinsiyet ayrımı yapılmaksızın çalışmaya alınmıştır. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Etik Kurulundan, T.C. Adli Tıp Kurumu Eğitim Komisyonu'ndan ve Adana Grup Başkanlığı'ndan gerekli izinler alınmıştır. Çalışma için yaş aralığı 0 – 50 olarak belirlenmiş ve çalışmaya dahil edilen olgulardan 'KCNQ1' genetik analizi yapabilmek için EDTA'lı tüplere kan örneği alınmıştır. Analizler yapılana kadar kan örnekleri Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Adli Genetik Laboratuvarımızda -20°C'de saklanmış, sonrasında tabloda verilen primerler doğrultusunda genetik analiz yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen olguların otopsilerinde; kardiyak örnekler Amerikan Patologlar Birliği'nin otopsi tekniğine uygun olarak alındı.



Şekil 3: Amerikan Patologlar Birliği (CAP) kalp incelemesi yaklaşım önerisi⁸⁶

Amerikan Patologlar Birliği kalp incelemesi yaklaşım önerisi⁸⁶

- ◆ *Kalp tartılır, tüm yapılar incelenir.*
- ◆ *Vena cava lar belirlenir ve sağ atrium açılır.*
- ◆ *Sağ atrial appendiks açılır.*
- ◆ *Sağ ventrikül kenarı boyunca apekse dek kesilir.*
- ◆ *Septuma yakın bir şekilde sağ ventrikül serbest duvarı kesilir ve sağ ventrikül çıkış yolu pulmoner kapaklardan geçecek şekilde kesilir.*
- ◆ *Superior pulmoner venler arasından sol atrium açılır. Diğer pulmoner venler açılır.*
- ◆ *Sol atrium appendiksi açılır.*
- ◆ *Sol ventrikül kenarı boyunca apekse dek kesilir, mitral kapağın altından geçerek yukarı aortaya doğru çıkılır ve aorta pulmoner trunkus'tan ayrılır.*
- ◆ *Aorta kapakçıklar arasından makasla kesilir, koroner arter ostiaları izlenir.*
- ◆ *Sol circumflex, sol anterior desendan ve sağ koroner arterler sık aralıklarla (0,3 – 0,4 mm) transvers kesitlerle kesilir ve incelenerek örnekler alınır, myokard kesilir.*
- ◆ *Sol ve sağ ventrikül apeksten itibaren serbest duvarlar boyunca 0,5 – 1 cm den fazla olmayacak şekilde dilimlenir.*
- ◆ *Myokard kesitlerinden örnekler alınır.*

Myokard ve koroner arterlerden CAP diseksiyon önerisinde belirtildiği üzere örnekler alındıktan sonra Sinoatrial (SA) nod ve Atrioventriküler (AV) nod bölgeleri örneklendi. SA nod çalışması için, vena kava superiorun sağ atriuma girdiği bölgeden, sulkus terminalisi içerecek şekilde örnek alındı. AV nod çalışması için, koroner sinüsün ön kenarından sağ ventrikül medial papiller kasına uzanan, Koch üçgeninin tamamını, interventrikül septumunun 1 ile 1,5 cm üst bölümünü içeren bölge örneklendi.^{87,88} Alınan örnekler doku takibi yapılanı kadar % 10'luk tamponlanmış formaldehit solüsyonu içinde bekletildi. Örneklerin tespiti için kullanılan tamponlanmış % 10'luk formaldehit solüsyonu;

-Formaldehit (% 37 – 40)

-Distile su

-Sodyum fosfat monobazik

-Sodyum fosfat dibazik

kimyasallarının belirli oranda karışımı ile hazırlandı.

Kalp mikroskopik incelemesi için kesitler yapıldı. Kesitlerin takip işlemleri Thermo Scientific/Excelsior ES doku takip cihazı ile yapıldı. Takip işleminden sonra örnekler Leica EG1150 H parafin bloklara gömüldü. Bloklardan Thermo Shandon Finesse E, ME mikrotomunda 5 mikrometre kalınlığında kesitler yapıldı. Kesitler, deparafinizasyon işleminden sonra Harris H+E ile boyandı. Hazırlanan preparatlara ait patolojik değerlendirmeler, TC Adli Tıp Kurumu Adana Grup Başkanlığı Patoloji Laboratuvarında iki bağımsız patolog tarafından yapıldı, tarafımızca ayrı bir değerlendirme yapılmadı. Harris H+E boyama yöntemi ile çalışmak için;

-% 1'lik asit alkol

-Ammonia water

-Doymuş lityum karbonat

-Eosin-Phloxine solüsyonu kullanıldı.

T.C. Adli Tıp Kurumu Adana Grup Başkanlığı'nda otopsileri yapılan ve çalışmaya dahil edilen olguların mevcut tıbbi ve adli tahkikat evrakları ve otopsi verileri ışığında; yaş, cinsiyet, vücut-kitle indeksi, (dosyada mevcut ise) ölüm yeri ve kardiyak (myokard, koroner arter, ileti sistemi) patolojileri üzerinden incelemeler yapılarak karşılaştırmalı tablolar oluşturuldu.

'KCNQ1' genetik analizi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Adli Genetik Laboratuvarımızda yapıldı. Otopsi gerçekleştirilen olgulardan EDTA içeren vakumlu bir tüp içine (mor kapaklı) alınan ve tarih, saat ve olgu numarası not alınan örnekler analiz gerçekleştirilene kadar uygun koşullarda saklandı. Genetik analizler tablodaki primerler doğrultusunda yapıldı. Kontrol grubu olarak ölüm nedeni bilinen 5 olgu seçildi.

Deneyde Kullanılan Malzemeler

- Agaroza: Sigma
- TAE tampon
- 6xDNA Gel Loading Dye: Life Technologies
- FastRuler™ DNA Ladder Low Range: Life Technologies
- Sephadex: G-50 Medium: Sigma

- Sephadex: G-100 DNA Grade Medium: Sigma
- Etidyum Bromür
- Formamid: Applied Biosystems HiDi™ Formamide 25Ml

Araç ve Gereçler

- Tüpler: 0.2 ml, 1.5ml'lik steril ependorf tüp
- DNA Mini Kit: Qiagen
- Mikropipet: 10µl, 100 µl , 200µl ve 1000 µl hacminde mikropipet
- Mikro Santrifüj: 12 tüp hazneli, Hettich EBA 12 santrifüj
- Makro santrifüj: Hettich Universal 30F santrifüj
- Vorteks (Elektro-mag M 16)
- Multiplex PCR Kit: Qiagen
- PCR cihazı: Applied Biosystems Gene Amp PCR System 9700
- Hassas tartı
- Mikrodalga fırın
- Çeker ocak
- Jel tankı
- Agaroj jel elektroforezi: CleaverScientific
- Güç kaynağı: CleaverScientific
- UV transluminator: Syngene
- AxyPrep PCR Clean-up Kit: AxygenBiosciences
- BigDye Terminator v3.1 Sequencing Standard Kit: Applied Biosystems
- Kapiller Elektroforez cihazı: Applied Biosystems 3130 Genetic Analyzer
- Buzdolabı: Philco
- Derin dondurucu: Bosch
- Filtre kağıdı: Whatmann
- Bistüri: 11 ve 22 numara
- Rack
- Su: Deiyonize, DNAaz, RNAazfree
- Beher
- Falcon tüp: 50ml hacimli
- Enjektör: 20 ml'lik standart enjektör

1. Mini Kit ile DNA Ekstraksiyonu(Qiamp Protokol)

1. 1.5ml'lik steril mikrosantrifüj tüpüne 20µl Qiagen Proteaz (veya Proteinaz K) alındı.
2. Üzerine 200µl kan örneği eklendi.
3. Üzerine 200µl Buffer AL eklendi, vorteks ile 15 saniye karıştırıldı. Kısa bir santrifüj yapılarak kapaktaki damlalar aşağı indirildi.
4. Karışım 56°C'de 10 dakika inkübe edildi.
5. Karışımın üzerine 200µl etanol (% 96 – 100) eklendi, vorteks ile 15 saniye karıştırıldı. Kısa bir santrifüj yapılarak kapaktaki damlalar aşağı indirildi.
6. Tüm karışım 2ml'lik Qiamp Spin Column koleksiyon tüpüne aktarıldı. 8000rpm (6000xg)'de 1 dakika santrifüj edildi. Filtre temiz koleksiyon tüpüne alındı. Alttaki tüp atıldı.
7. Filtre üzerine 500µl Buffer AW1 eklendi, 8000rpm (6000xg)'de 1 dakika santrifüj edildi. Filtre temiz koleksiyon tüpüne alındı, alttaki tüp atıldı.
8. Filtre üzerine 500µl Buffer AW2 eklendi, 14000rpm(20000xg)'de 3 dakika santrifüj edildi. Filtre temiz koleksiyon tüpüne alındı. Alttaki tüp atıldı.
9. Örnek 14000rpm (20000xg)'de 1 dakika santrifüj edildi.
10. Filtre 1.5ml'lik mikrosantrifüj tüpüne alındı. Alttaki tüp atıldı.
11. Filtre üzerine 200µl Buffer AE veya distile su eklendi, oda sıcaklığında 1 dakika beklendi, 8000rpm (6000xg)'de 1 dakika santrifüj edildi, filtre atıldı.

2. PCR Protokolü

Ekstrakte edilen genomik DNA örneklerinde hedef DNA dizilerinin altta hazırlanan karışımlar kullanılarak amplifikasyonu yapıldı. Her bir örnek için 0.2ml'lik steril ependorf tüpte toplam 20 µl hacimde hazırlanan reaksiyon karışımı alttadır:

2.1 Q solüsyonsuz karışım

Qiagen Multiplex PCR Master Mix	10µl
Forward primer	1µl
Reverse primer	1µl
DNA	1µl
RNaz içermeyen su	7µl

2.2. Q solüsyonlu karışım

Qiagen Multiplex PCR Master Mix	10µl
Forward primer	1µl
Reverse primer	1µl
DNA	1µl
Q solüsyonu	4µl
RNaz içermeyen su	3µl

koyuldu. ThermalCycler cihazı aşağıdaki parametrelere göre ayarlandı;

95°C'de	15 dakika	
94°C'de	30 saniye	} 30 döngü
57-66°C'de	1 dakika	
72°C'de	1 dakika	
72°C'de	10 dakika	
4°C'de	∞	

3. %2'lik Agaroze Jel Elektroforezi

3.1. Jelin hazırlanması

1. Beher içine 3gr agaroz tartılarak eklendi.
2. 150 ml 1 x TAE jel tamponu eklendi.
3. Karıştırılıp 3 dakika mikrodalga fırında eritildi.
4. Kısa bir süre karıştırılıp tekrar 3 dakika mikrodalga fırında eritildi.

5. Jel tankına taraklar yerleştirildi.
6. Karışıma çeker ocak içerisinde 7µl etidyum bromür eklendi.
7. Karışım jel plağının içerisine döküldü.
8. Hava kabarcıkları giderildikten sonra oda sıcaklığında 30 dakika katılaşması için bekletildi.
9. Jel katılaştıktan sonra taraklar dikkatlice çıkarıldı.

3.2. Örneklerin Jele Yüklenmesi

1. İlk kuyuya 3µl DNA Ladder koyuldu.
2. 3µl ekstrakte edilmiş DNA örneği ile 2µl LoadingDye boya karıştırıldı.
3. Pipet yardımı ile karışım kuyucuklara yüklendi.
4. Elektroforez 120 mA ve 80 Voltta 20 dakika gerçekleştirildi
PCR ürünlerinin varlığı UV transluminatör yardımıyla kontrol edildi.

4. PCR Sonrası Saflaştırma

PCR ürünlerinin saflaştırılması Axygen PCR saflaştırma kiti ile yapıldı.
Aşamalar sıra ile aşağıda aktarılmıştır;

1. 0.5ml'lik ependorf tüplerdeki örneklerin üzerine 100µl Buffer PCR-A eklendi.
2. Pipetle 5 defa çek bırak işlemi yapıldıktan sonra karışım 2ml'lik mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. 12000xg'de 1 dakika santrifüj edildi. Alt faz atıldı.
3. Filtre üzerine 700µl Buffer W2 eklendi, 12000xg'de 1 dakika santrifüj edildi. Alt faz atıldı.
4. Filtre üzerine 400µl Buffer W2 eklendi. 12000xg'de 1 dakika santrifüj edildi.
5. Filtre 1.5ml'lik tüpe yerleştirildi. Önceden ısıtılmış(65°C) eluentten 25µl eklendi. Oda sıcaklığında 1 dakika beklendi, 12000xg'de 1 dakika santrifüj edildi. Filtre atıldı.

5. DNA Dizi Analizi

Saflaştırılan PCR ürünlerinin dizi analizi için hazırlanan karışım altttadır. Her bir örnek için 0.2ml'lik steril ependorf tüpte;

5x Sequencing Buffer	0.75µl
BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing	0.5µl
RNaz içermeyen su	5.75µl

Primer	1µl
DNA	2µl

koyularak karışım hazırlandı. Örnekler Thermal Cycler'a konuldu. Thermal Cycler cihazı aşağıdaki parametrelere göre ayarlandı:

96°C'de 1 dakika
 96°C'de 5 saniye }
 50°C'de 4 dakika } 30 döngü
 4°C'de ∞

6. Sephadex ile Saflaştırma

1. G50 için 1 gr agar ve 16 ml distile su solüsyonu 50 ml'lik falkon tüpte karıştırıldı.
2. Karışım bir gün oda sıcaklığında bekletildi. Ertesi gün örnek çalışılana kadar +4°C'de bekletildi.
3. Falkon tüpten alt fazdan 780µl alınarak kolonlara eklendi. 4800 rpm'de 2 dakika santrifüj edildi.
4. Suyu uzaklaştırılan sephadex kolonlara dizi analizi ürünleri eklendi
5. 4800 rpm'de 2 dakika santrifüj edildi. Altta bulunan eluant kapiler elektroforezde yürütülmek üzere alındı.

7. Ürünlerin Kapiller Elektroforezde Yürütülmesi

Sephadex ile saflaştırılan dizi analizi ürünleri kapiler elektroforez cihazı plate'i üzerindeki kuyucuklara alındı. Elektroforez 15kV, 5.0mA da yaklaşık bir saat sürdü. Elektroforez sonrası ürünlerin kontrolü cihaz bilgisayarında bulunan Sequencing Analysis 5.2 yazılım programında yapıldı.

8. Sekans Ürünlerinin Referans KCNQ1 Geni DNA Dizisi ile Karşılaştırılması

Sekans ürünlerinin karşılaştırılmasında referans KCNQ1 geni dizisi genenames.org adresinden alındı. Referans alınan KCNQ1 gen dizisi ile örneklerde tanımlanan diziler Sequencher 4.10.1 yazılım programı yardımı ile karşılaştırıldı. Referans diziden farklılıklar not edildi. Sekans farklılıklarının oluşturduğu olası kodon farklılıkları 1000genomes.org adresinden ulaşılan insan genomu transkriptleri baz alınarak kontrol edildi.

Tablo 4: KCNQ1 primerler (F: Forward, R: Reverse)⁸⁹

Ekzon uzunluğu	Primerler	PCR fragman
1	F:CTCGCCTTCGCTGCAGCTC R:GCGCGGGTCTAGGCTCACC	334
	F:CGCCGCGCCCCCAGTTGC R:CAGAGCTCCCCACACCAG	224
2	F:ATGGGCAGAGGCCGTGATGCTGAC R:ATCCAGCCATGCCCTCAGATGC	165
3*	F: TCCTTAGGGGACTCCATCTG R: GCTGTTCTCAGGGTGTCTT	343
4	F:CTCTTCCCTGGGGCCCTGGC R:TGCGGGGGAGCTTGTGGCACAG	170
5	F:TCAGCCCCACACCATCTCCTTC R:CTGGGCCCCCTACCCTAACCC	154
6	F:TCCTGGAGCCCGACACTGTGTGT R:TGTCCTGCCCACTCCTCAGCCT	238
7	F:TGGCTGACCACTGTCCCTCT R:CCCCAGGACCCAGCTGTCCAA	195
8	F:GCTGGCAGTGGCCTGTGTGGA R:AACAGTGACCAAAATGACAGTGAC	191
9	F: TGGCTCAGCAGGTGACAGC R:GACACAGGCTGTACCAAGCCAA	280
10	F:GCCTGGCAGACGATGTCCA R:CAACTGCCTGAGGGGTTCT	216
11	F:CTGTCCCCACACTTTCTCCT R:TGAGCTCCAGTCCCCTCCAG	195
12	F:TGGCCACTCACAATCTCCT R:GCCTTGACACCCTCCACTA	222
13	F:CACTGCCTGCACTTTGAGCC R:GTGAGGAGAAGGGGGTGGTT	304
14*	F: TCTGACATCATGGGGAGAGC R: AGTGACCTGGCAGGCCTTAG	293
15	F: GGCCCTGATTTGGGTGTTTTA R:GCAGGAGCTTCACGTTTACA	186
16*	F: GCTCTTCTCTCTGGGCCTTT R: CAGCATGCACTTGCAGAGAC	470

* Primer siparişi için primer seçimi Primer3 software programı ile yapıldı. (<http://frodo.wi.mit.edu/primer3/>)

3. BULGULAR

Çalışmamıza 42 ani-beklenmedik ölüm ve 5 kontrol grubu olmak üzere 47 otopsi olgusu dahil edildi. Kontrol grubundaki olguların ölüm nedenleri; ası, suda boğulma, trafik kazası, ateşli silah yaralanması ve kesici-delici alet yaralanması şeklindeydi.

3.1. Yaşlara Göre Olguların Dağılımı

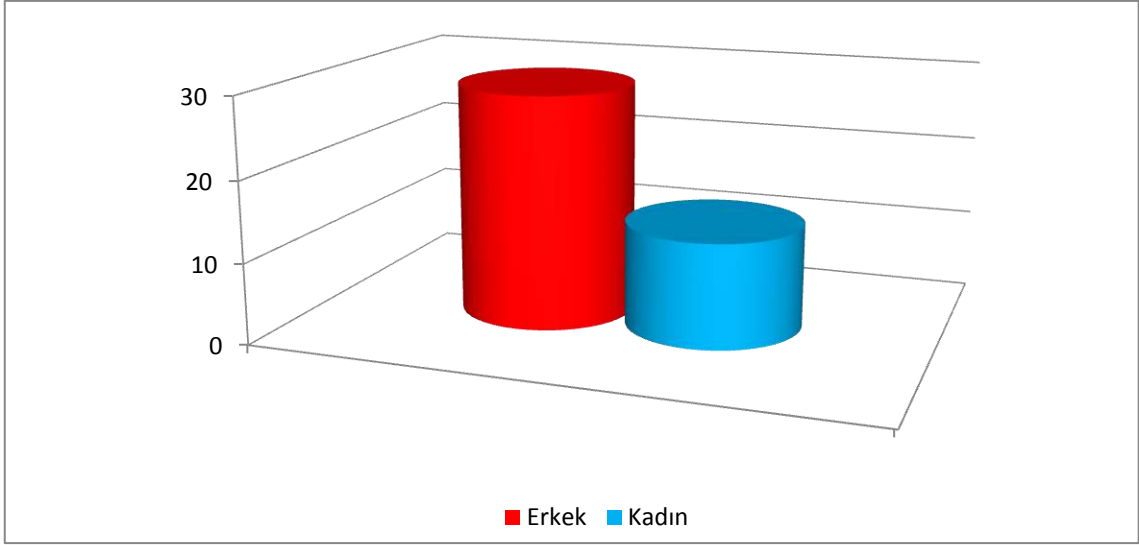
Çalışmamızda yaş aralığı 0 – 50 olarak belirlendi ve örnekler bu bağlamda toplandı. En küçük 7 aylık, en büyük ise 49 yaşında olgumuz mevcuttu. Yaş aralıkları dekatlar şeklinde düzenlendi. En çok ani-beklenmedik ölümün görüldüğü yaş aralığı 41 – 50 (5. dekat) şeklindeydi (Tablo 5).

Tablo 5: Olguların yaşlara göre dağılımı

Yaş aralığı	Olgu Sayısı
0-10 Yaş	4 (% 9,5)
11-20 Yaş	7 (% 16,6)
21-30 Yaş	8 (% 19,0)
31-40 Yaş	8 (% 19,0)
41-50 Yaş	15 (% 35,7)

3.2. Cinsiyete Göre Olguların Dağılımı

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 42 olgunun cinsiyete göre dağılımı Şekil 4’de gösterilmektedir.



Şekil 4: Cinsiyete göre olguların dağılımı

Olguların 29'u (% 69) erkek, 13'ü (% 31) kadın idi. Yaş ortalamaları erkek olgular için 32, kadın olgular için ise 34 olarak belirlendi.

3.3. Olguların Vücut Kitle İndeksine Göre Dağılımı

Vücut-Kitle İndeksi (Quetelet İndeksi); vücut ağırlığının metrik sistemdeki vücut yüzölçümüne bölünmesi ile hesaplanır.

VKİ: Ağırlık (kg)/ Boy (m²) formülü kullanılır.

Günümüzde Dünya Sağlık Örgütü'nün geliştirmiş olduğu bir sınıflandırma tüm ülkeler tarafından kullanılmaktadır.

Tablo 6: Dünya Sağlık Örgütü Vücut-Kitle İndeksi Sınıflaması⁹⁰

Beden Kitle İndeksi Değeri	Durumunuz
18.5 kg/m ² 'nin altında ise	zayıf
18.5-24.9 kg/m ² arasında ise	normal kilolu
25-29.9 kg/m ² arasında ise	hafif şişman (fazla kilolu)
30-34.9 kg/m ² arasında ise	orta derecede şişman (I.Derece)
35-39.9 kg/m ² arasında ise	ağır derecede şişman (II.Derece)
40 kg/m ² üzerinde ise	çok ağır derecede şişman (III.Derece)

Tablo 7: Vücut-Kitle İndeksine Göre Olguların Dağılımı

Vücut-Kitle İndeksi Sınıflaması	Olgu Sayısı
Zayıf	2 (% 4,7)
Normal Kilolu	21(% 50)
Hafif Şişman	15 (% 35,7)
Orta Derecede Şişman (klas I)	3 (% 7,1)
Ağır Derecede Şişman (klas II)	1 (% 2,4)
Çok Ağır Derecede Şişman (klas III)	0

3.4. Olguların Ölüm Yerlerine Göre Dağılımı

Çalışma kapsamındaki 42 olgudan 5'inin ölüm yerine dair hiçbir veri UYAP sistemi üzerinde bulunamamıştır. Diğer 37 olguda ise tabloda gösterildiği üzeredir (Tablo 8).

Tablo 8: Ölüm Yerlerine Göre Olguların Dağılımı

Ölüm Yeri	Olgu Sayısı
Ev	17 (% 45,9)
İş yeri/Açık alan/Sokak (Toplum içinde)	12 (% 32,5)
Hastane	8 (% 21,6)

3.5. Olguların Kardiyak Bulguları

Tablo 9: Olguların kardiyak patoloji özellikleri

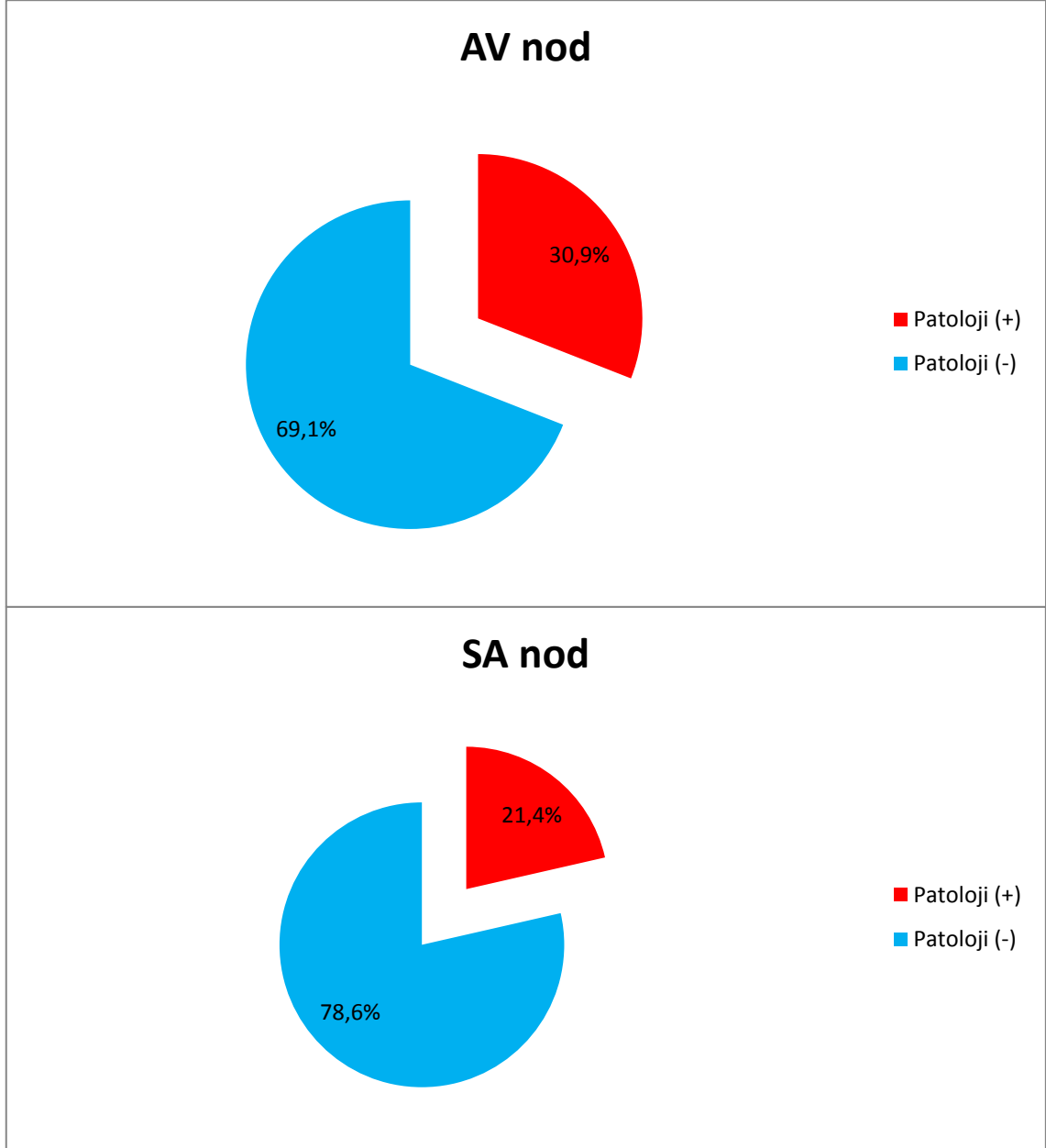
OLGU NO:	KORONER ARTERLER	KALP
1	Lümeni ileri derecede daraltıcı özellikte, kalsifiye aterom plakları	Yaygın nedbe alanları, hipertrofik kas lifleri
2	Lümeni tama yakın daraltıcı özellikte, kalsifiye aterom plakları	Myokard lifleri arasında kronik iltihap hücreleri ve multinükleer dev hücreler (dev hücreli myokardit)
3	Lümeni tama yakın daraltıcı özellikte aterom plakları	Fokal nedbe alanı, ileri derecede perivasküler ve interstisyel fibrozis
4	Lümeni hafif derecede daraltıcı özellikte aterom plakları	Fokal nedbe alanları, seyrek hipertrofik kas lifleri, diğer alanlarda hafif derecede perivasküler ve interstisyel fibrozis
5	Lümeni orta-ileri derecede daraltıcı özellikte kalsifiye aterom plakları	İleri derecede perivasküler ve interstisyel fibrozis, hipertrofik kas lifleri
6	Lümeni orta-ileri derecede daraltıcı özellikte aterom plakları	Fokal nedbe alanı, konjesyon
7	Myokardial köprüleşme	Normal
8	Normal	Perivasküler ve interstisyel ileri derecede fibrozis, hipertrofik kas lifleri
9	Lümeni orta derecede daraltıcı özellikte kalsifiye aterom plakları	Hafif derecede perivasküler ve interstisyel fibrozis
10	Lümeni orta derecede daraltıcı özellikte kalsifiye aterom plakları	Normal
11	Duvarında ileri derecede kalsifiye aterom plakları nedeniyle lümen genişliği tam olarak değerlendirilemedi	Perivasküler ve interstisyel ileri derecede fibrozis, fokal nedbe alanı
12	Lümeni orta derecede daraltıcı özellikte kalsifiye aterom plakları	Hafif derecede perivasküler ve interstisyel fibrozis
13	Lümeni orta-ileri derecede daraltıcı özellikte kalsifiye aterom plakları	Hafif derecede perivasküler ve interstisyel fibrozis, hipertrofik kas lifleri
14	Normal	Normal
15	Lümeni orta derecede daraltıcı özellikte kalsifiye aterom plakları	Yaygın nedbe alanları, ileri derecede perivasküler ve interstisyel fibrozis
16	Lümeni orta-ileri derecede daraltıcı özellikte aterom plakları	Hafif derecede perivasküler ve interstisyel fibrozis
17	Lümeni ileri derecede daraltıcı özellikte, kalsifiye aterom plakları	Nedbe alanları, hipertrofik kas lifleri
18	Lümeni orta derecede daraltıcı özellikte aterom plakları	Konjesyon
19	Myokardial köprüleşme, duvarda özellik izlenmedi	Myokard dokusunda interstisyumda ağır konjesyon

Tablo 9: Devamı

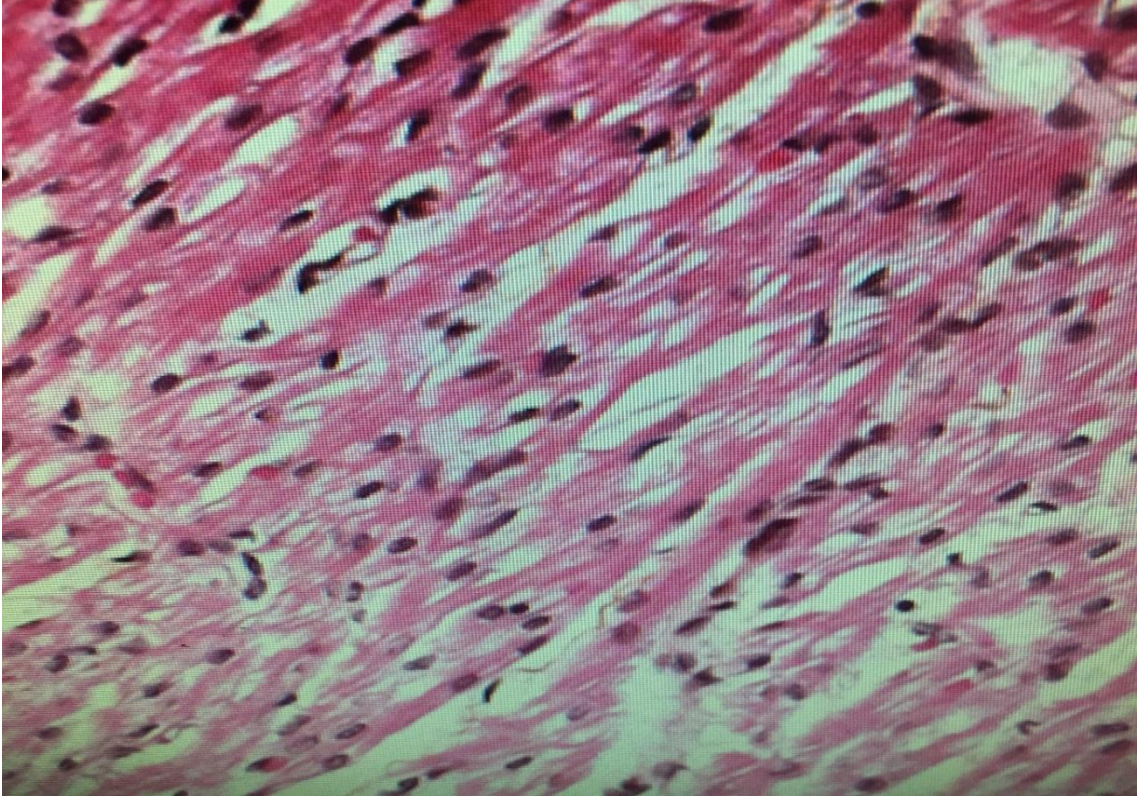
20	Lümeni orta derecede daraltıcı özellikte kalsifiye aterom plakları	Nedbe alanları, ileri derecede perivasküler ve interstisyel fibrozis, hipertrofik kas lifleri
21	Normal	Normal
22	Lümeni orta-ileri derecede daraltıcı özellikte kalsifiye aterom plakları	Orta-ileri derecede perivasküler ve interstisyel fibrozis, hipertrofik kas lifleri
23	Normal	Seyrek hipertrofik kas lifleri
24	Lümeni orta derecede daraltıcı özellikte aterom plakları	Fokal nedbe alanı, perivasküler ve interstisyel ileri derecede fibrozis
25	Lümeni hafif derecede daraltıcı özellikte kalsifiye aterom plakları	Normal
26	Lümeni hafif derecede daraltıcı özellikte aterom plakları	Fokal nedbe alanı, perivasküler ve interstisyel fibrozis
27	Lümeni hafif derecede daraltıcı özellikte aterom plakları	Perivasküler ve interstisyel ileri derecede fibrozis
28	Lümeni orta derecede daraltıcı özellikte kalsifiye aterom plakları	Hafif derecede perivasküler ve interstisyel fibrozis
29	Lümeni ileri derecede daraltıcı özellikte kalsifiye aterom plakları	Nedbe alanları
30	Lümeni hafif derecede daraltıcı özellikte aterom plakları	Hafif derecede perivasküler ve interstisyel fibrozis
31	Lümeni tama yakın daraltıcı özellikte aterom plakları	Nedbe alanları, hipertrofik kas lifleri
32	Lümeni orta-ileri derecede daraltıcı özellikte kalsifiye aterom plakları	Perivasküler ve interstisyel ileri derecede fibrozis, hipertrofik kas lifleri
33	Myokardial köprüleşme	Hafif derecede perivasküler ve interstisyel fibrozis
34	Lümeni orta derecede daraltıcı özellikte kalsifiye aterom plakları	Fokal nedbe alanları, seyrek hipertrofik kas lifleri, diğer alanlarda hafif derecede perivasküler ve interstisyel fibrozis
35	Lümeni orta-ileri derecede daraltıcı özellikte kalsifiye aterom plakları	Hafif derecede perivasküler ve interstisyel fibrozis, hipertrofik kas lifleri
36	Lümeni orta-ileri derecede daraltıcı özellikte kalsifiye aterom plakları	İleri derecede perivasküler ve interstisyel fibrozis, hipertrofik kas lifleri
37	Lümeni ileri derecede daraltıcı özellikte, kalsifiye aterom plakları	Yaygın nedbe alanları, hipertrofik kas lifleri
38	Normal	Perivasküler ve interstisyel ileri derecede fibrozis, hipertrofik kas lifleri
39	Lümeni hafif derecede daraltıcı özellikte kalsifiye aterom plakları	Fokal nedbe alanı, konjesyon
40	Lümeni hafif derecede daraltıcı özellikte aterom plakları	Normal
41	Lümeni hafif derecede daraltıcı özellikte aterom plakları	Fokal nedbe alanları, seyrek hipertrofik kas lifleri, diğer alanlarda hafif derecede perivasküler ve interstisyel fibrozis
42	Lümeni orta-ileri derecede daraltıcı özellikte kalsifiye aterom plakları	İnterstisyel fibrozis, hipertrofik kas lifleri

3.6.İleti sistemi patolojileri

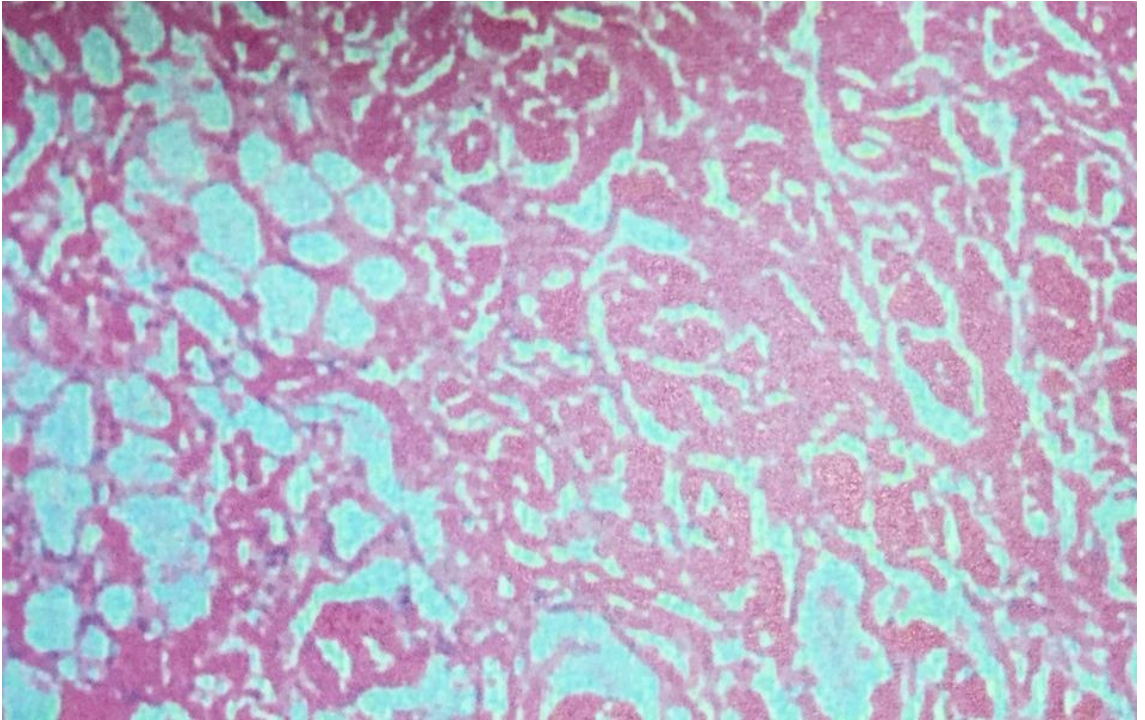
Otopsisı yapılan 42 olgunun yapılan ileti sistemi değerlendirmesinde SA nod ve AV noda ait patolojik bulgu tespit edilme yüzdeleri şekildeki gibidir. Tespit edilen ileti sistemi patolojileri genellikle fibrozis ve yağlı değişiklik şeklindeydi.



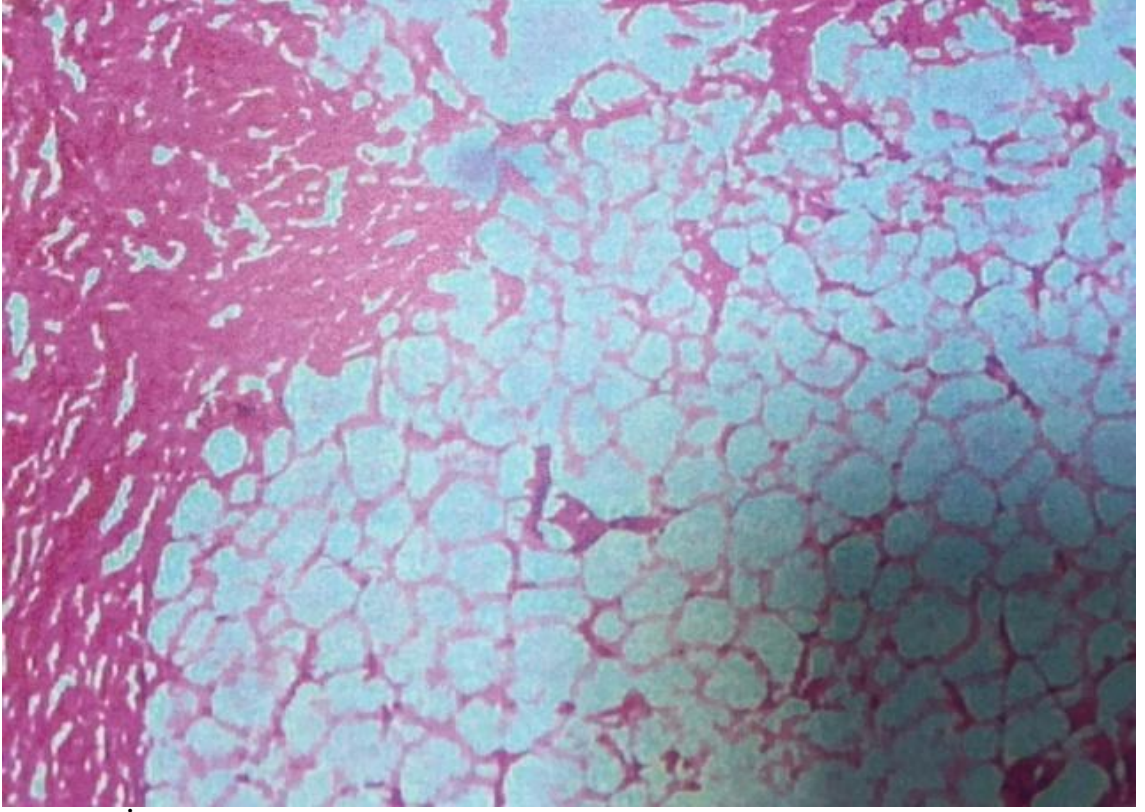
Şekil 5: Olguların ileti sistemi patolojik değerlendirilmeleri



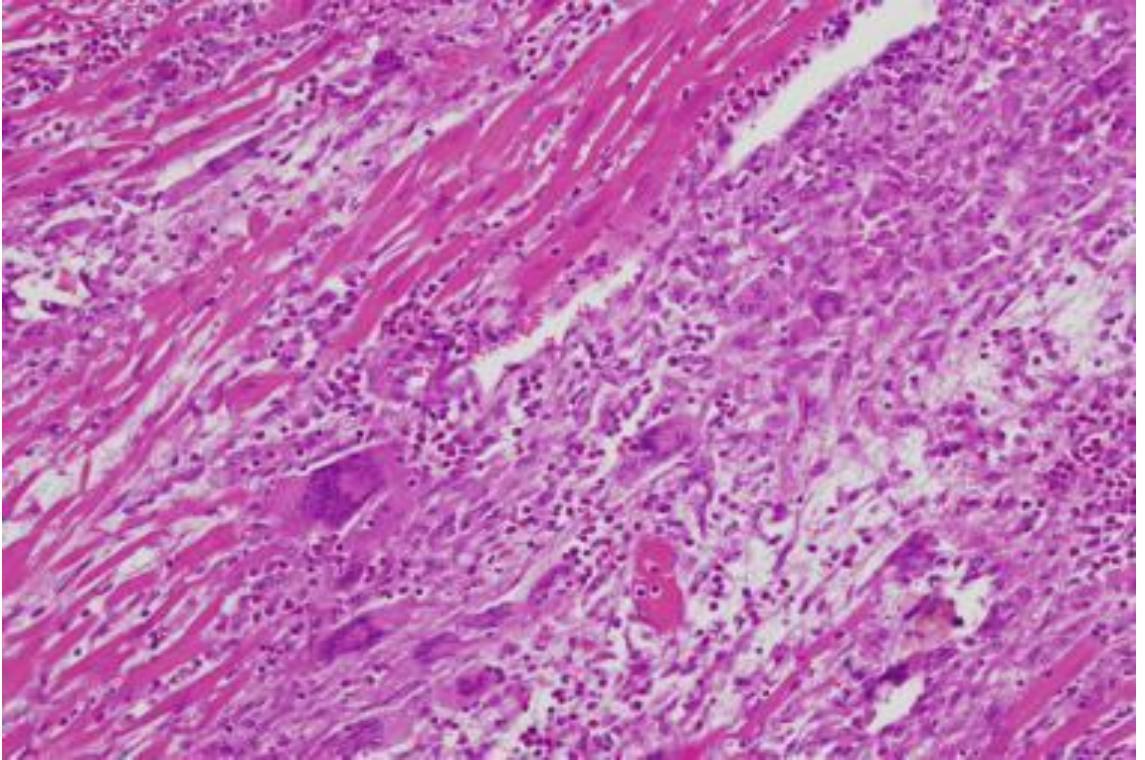
Şekil 6: Normal myokard dokusu (1 nolu kontrol grubu olgusu, H&E X150)



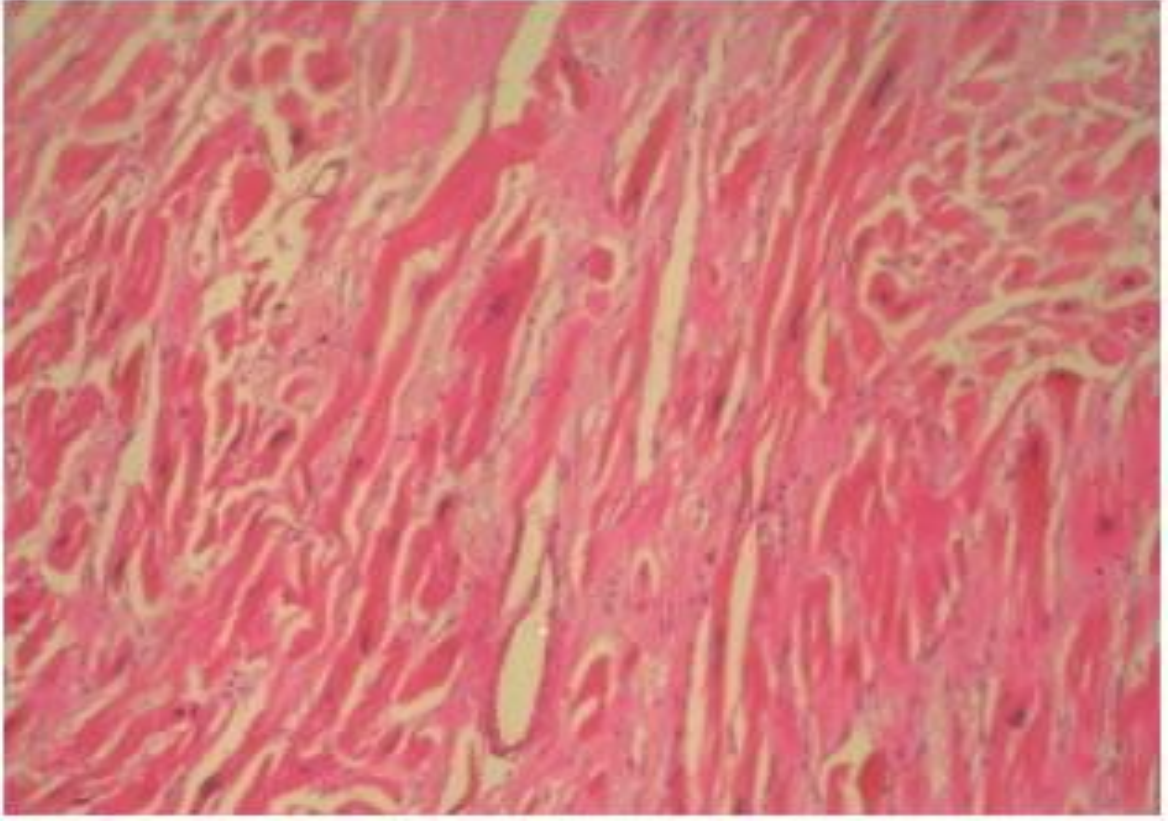
Şekil 7: İleti sistemi patolojisi örneği (26 nolu olgu, AV nod, fibroadipö değişiklik, H&E X350)



Şekil 8: İleti sistemi patolojisi örneği (26 nolu olgu, SA nod, fibroadipö değişiklik, H&E X350)



Şekil 9: Dev Hücreli Myokardit (2 Nolu Olgu, Myokard lifleri arasında kronik iltihap hücreleri ve multinükleer dev hücreler, H&E X200)



Şekil 10: İnterstisyel fibrozis ve hipertrofik kas lifleri (42 Nolu HKM olgusu, H&E X150)



Şekil 11: Lümeni tama yakın daraltıcı özellikte aterom plağı (31 Nolu akut koroner trombozu olgusu, H&E X200)

4.7.Kontrol Grubu

Tablo 10: Kontrol grubuna ait kardiyak patoloji özellikleri

OLGU NO:	KORONER ARTERLER	KALP
1	Normal	Normal
2	Lümeni hafif derecede daraltıcı özellikte aterom plakları	Hafif derecede perivasküler ve interstisyel fibrozis
3	Lümeni hafif derecede daraltıcı özellikte aterom plakları	Normal
4	Lümeni orta derecede daraltıcı özellikte kalsifiye aterom plakları	Yer yer nedbe alanları, konjesyon
5	Normal	Myokard dokusunda interstisyumda ağır konjesyon

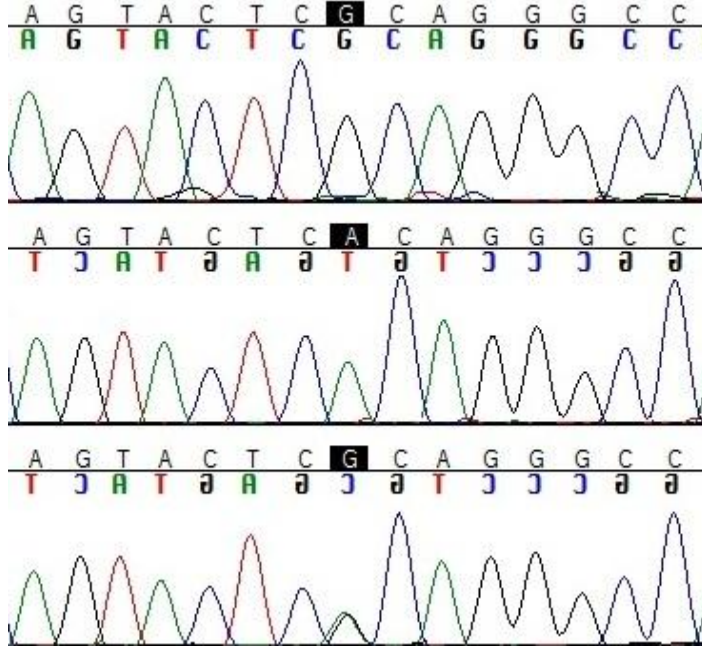
4.8.KCNQ1 Geni Dizi Analizi Sonuçları

4.8.1. Sekans varyasyonları

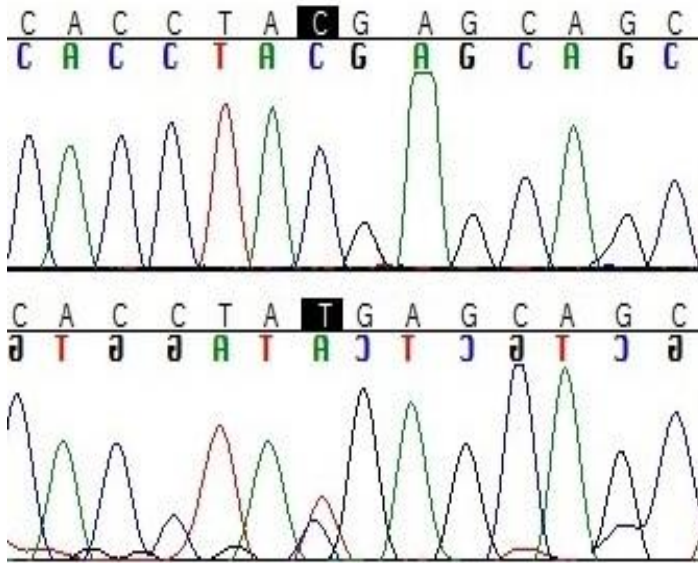
42 örnekle yapılan KCNQ1 geni dizi analizinde, ekzon 13 ve ekzon 16'da aminoasit değişikliği oluşturmayan iki farklı polimorfizm saptanmıştır. 13. ekzonun 1638. nükleotitinde oluşan G>A polimorfizmi sonucu TCG kodonu TCA kodonuna dönüşmektedir. Her iki kodon ile Serin aminoasiti üretilmektedir. Bu varyasyon 1, 5, 11, 13, 19, 24, 26 ve 37 nolu örneklerde tespit edilmiştir. Ekzon 13'te polimorfizm saptanan 8 örnekten birinin homozigot (AA), diğerlerinin heterozigot (GA) olduğu saptanmıştır. Aminoasit değişikliğine yol açmayan bir diğer polimorfizm ekzon 16'da 1986. nükleotid pozisyonunda gerçekleşen C>T yer değişikliğidir. Bu noktada bulunan TAC kodonu TAT kodonuna dönüşmekte, ancak her iki kodon da Tirozin aminoasiti oluşturduğundan ürün sentezinde bir sorun oluşmamaktadır. 42 örnekten 2'sinde tanımlanan bu polimorfik varyasyonun heterozigot formda olduğu saptanmıştır. KCNQ1 geninde tanımlanan sekans varyasyonları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: KCNQ1 geninde tanımlanan sekans varyasyonları (n: çalışılan örnek sayısı)

Gen	Bölge	Nükleotit	Aminoasit	%(n:42)
KCNQ1	Ekzon 13	G>A	Ser546Ser	10,7
	Ekzon 16	C>T	Tyr662Try	2,4



Şekil 12: KCNQ1 geni Ekzon 13'te tanımlanan sekans varyasyonu (1638. Nükleotid, Normal tip/Varyant tip/ Heterozigot tip)



Şekil 13: KCNQ1 geni Ekzon 16'da tanımlanan sekans varyasyonu (1986. Nükleotid, Normal tip/Heterozigot tip)

5.TARTIŞMA

Adli Bilimlerin içeriği ve işlevleri, gelişen teknolojinin hukuk sistemine olan katkıları doğrultusunda geniş boyutlara ulaşmaktadır. Bu nedenle yakın zamana kadar dışarıdan bakıldığında sadece otopsi yapılan veya adli rapor düzenlenen bir bilim alanı olarak bilinen Adli Tıp, son yıllarda çok sayıda bilim dalı ile birlikte çalışan multidisipliner bir yapıya kavuşmuştur. Multidisipliner çalışmaların başında da genetik araştırmalar gelmekte ve son yıllarda önemli gelişmelerin kaydedildiği bir alan olarak dikkati çekmektedir. Fakat günlük klinik uygulamadaki yeri, uygulanabilirliği ve maliyeti nedeniyle de pek çok soruyu beraberinde getirmektedir. Adli Tıp uygulamalarında ani beklenmedik ölüm olguları çok önemli bir yere sahiptir. Özellikle şüpheli ani ölüm olgularında gerçek ölüm nedenini ortaya çıkarmak olayın adli boyutunu doğru bir şekilde değerlendirmek bakımından çok önemlidir. Ayrıca bu olgularda var olan genetik bir yatkınlığın ortaya konması kişinin akrabalarında ileride ortaya çıkacak bir durum açısından da önlemler alınmasını sağlayacaktır. Bundan dolayı genetik araştırmaların kullanıldığı önemli alanlardan birisi de ani beklenmedik ölümler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Ani beklenmedik ölüm nedeni olarak en sık kardiyovasküler patolojiler karşımıza çıkmaktadır. Bir diğer tartışma konusu da, beklenmeyen bir ölümün ne zaman “ani” olarak adlandırılması gerektiği ve ölümün kardiyak kökenli olduğundan “nasıl” emin olunabileceğidir. Ani ölümün travmatik olmayan doğası ve anlık kesitte beklenmedik olması tanımındaki önemli noktalardır. Ani ölümü kardiyak ölümlerle sınırlandırmak amacıyla bu tanıma ‘AKÖ’ teriminde de kullanılan ‘kardiyak’ kelimesi ilave edilmiştir. ‘Koroner’ ve ‘koroner olmayan’ AKÖ’leri ayırt etmek üzere daha gelişmiş bir sınıflama önerilmiştir. Son olayın süresini tanımlamak için kullanılan zaman aralığı başlangıçta 24 saat iken, sonradan 1 saate ve hatta aritmik bir mekanizma olasılığını daha da destekler biçimde tek bir anlık olaya indirgenmiştir. Sonuç olarak, çalışmalarda kullanılan terimler arasında büyük uyumsuzluklar söz konusudur. Ölüm şeklinin saptanmasındaki farklılıklar birçok çalışmacı için sorun teşkil etmektedir. Bir başka sınıflandırma sorunu da, yatağında ölü bulunma gibi tanıksız ölümlerde olmuştur. Hastanın en son ne zaman canlı olduğunu ve ölümden ne kadar zaman önce

semptomların başladığını anlamak genellikle mümkün olmadığı halde, birçok araştırmacı bu tür ölümleri AKÖ olarak kabul etmiştir.^{91,92}

AKÖ insidansı 1000 kişide yılda 0,36 – 1,28 arasında değişmektedir. AKÖ'nün en önemli nedeni endüstrileşmiş toplumlarda erişkin popülasyonda koroner hastalıklardır. Koroner hastalık açısından multipl risk faktörü bulunan asemptomatik bireyler, normal popülasyona kıyasla daha yüksek risk altındadır; öte yandan, koroner arter hastalığı belirtileri gözlenenler daha büyük risk altındadır. Batı toplumlarına bakıldığında orta ve ileri yaşlı bireylerde koroner ateroskleroz prevalansı yüksektir. Genel popülasyonda ileri derecede koroner arter hastalığı olan birçok hasta olacaktır; çünkü koroner arter hastalığı sıklıkla asemptomatiktir veya kolay tanınmamaktadır. Kalbin kilit proteinlerini etkileyen kalıtsal bir genetik anormallikten dolayı da ani kardiyak ölüm oluşabilir. AKÖ'ye yakınlık oluşturan monogenik hastalıklar arasında en iyi bilinenleri; uzun QT sendromu, Brugada sendromu, hipertrofik kardiyomiyopati (KMP), aritmojenik sağ ventriküler KMP, katekolaminerjik polimorfik VT veya dilate KMP gibi hastalıklardır.⁹³⁻⁹⁵

Endüstrileşmiş toplumlardaki popülasyon çalışmaları, AKÖ açısından risk faktörlerinin aterosklerotik koroner hastalığındakiler ile aynı olduğunu göstermiştir. Bu risk faktörleri; ileri yaş, erkek cinsiyet, koroner arter hastalığı öyküsü, artmış LDL kolesterol düzeyi, hipertansiyon, sigara içme ve diabetes mellitus gibi faktörlerdir. Aslında koroner arter hastalığı statinler, aspirin ve beta blokerlerle başarılı şekilde tedavi edilmeye başlandıktan sonra AKÖ'nün epidemiyolojisi değişmeye başlamıştır. Kalp hızının artışı ve aşırı alkol tüketiminin ise spesifik risk faktörleri arasında bulunduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.^{96,97}

Çalışmamız kapsamındaki olguların yaş dağılımına baktığımızda 15 olgu (% 35,7) ile 41 – 50 yaş grubunun en sık görüldüğü, 4 olgu (% 9,5) ile 0 – 10 yaş grubunun en az görüldüğü tespit edilmiştir. Ayrıca yaş arttıkça olgu sayısının da arttığı, artan yaşla ani kardiyak ölüm arasında doğru orantılı bir ilişki izlenmiştir. Bu ilişkinin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Olgularımızın yaş dağılımına baktığımızda ise 29 olgu (% 69) ile erkek olguların kadın olguların 2 katından fazla olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç da literatür ile uyumlu olmakla beraber erkek cinsiyetin zaten başlı başına ani kardiyak ölüm risk faktörü olduğu görülmektedir. AKÖ'lerin insidansının yaşla arttığı ve erkeklerde 2 – 3 kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. ABD'de 1998'de yapılan

bir çalışmada 35 yaş üzerinde AKÖ insidansının 456,076 olduğu tespit edilmiştir. Hastane dışı AKÖ insidansının cinsiyet, yaş ve kardiyovasküler hastalık mevcudiyetine göre değiştiği bilinmektedir. İskemik kalp hastalıkları prevalansında ilerleyen yaşa paralel olarak artış olmasından dolayı yaşlanma ile beraber ani kardiyak ölüm insidansının artması beklenen bir gerçektir. Kardiyak kökenli ani doğal ölümlerin oranı yaşlanmaya paralel olarak artmaktadır. Literatür ışığında AKÖ insidansının erkek cinsiyette daha yüksek olduğu bilinmektedir. Erkeklerde AKÖ oranının % 70 – 89 arasında olduğu ve bu oranın kadınlardan 3 – 4 kat daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Buna ek olarak yapılan çalışmalarda 45 – 64 yaş arasında AKÖ erkek/kadın oranının '7' olduğu ve bu oranın 65 – 74 yaşları arasında '2'ye düştüğü belirtilmektedir. Ayrıca sedanter yaşam tarzı, sigara içilmesi, fiziksel aktivite kısıtlılığı, yoğun stres, düşük sosyoekonomik düzey ve benzeri faktörlerin de AKÖ insidansında etkin oldukları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Maastricht'te yapılan bir popülasyon çalışmasında, 20 – 75 yaş arasındaki tüm hastane dışı kardiyak "arrest" vakaları incelenmiştir. Yıllık AKÖ insidansı 1000 kişide 1 olarak bildirilmiştir. Erkeklerde tüm ölümlerin % 21'i, kadınlarda ise % 14,5'i ani ve beklenmeyen ölümdür. Hastane dışı ölümlerin %80'inin evde, %15'inin ise cadde veya toplum içinde olduğu, AKÖ'lerin % 40'ının tanıksız olduğu belirtilmiştir.^{23,98-100} Çalışmamızda ise olguların (kayıtları UYAP sistemi üzerinde bulunan 37 olgu) 8'inin (% 21,6) ölümünün hastanede gerçekleştiği, diğer 29 olgu ise hastane dışı ölümler olarak değerlendirildiğinde 17'sinin (hastane dışı ölümlerin % 58,6'sı) evde, 12'sinin (hastane dışı ölümlerin % 41,4'ü) iş yeri/açık alan/sokak (toplum içinde) ölümlerinin gerçekleştiği görülmüştür.

Adli otopsi yapılan doğal nedenli ani ölüm olgularında, kardiyovasküler hastalıkların en sık ölüm sebebi olduğu bildirilmektedir. Yaşlılarda koroner arterlerdeki aterosklerotik değişiklikler, kardiyak kaynaklı ölümler içerisinde en büyük grubu oluşturmakla birlikte, kalp ileti sistemi bozukluğuna bağlı ölümler daha az görülmektedir. Genç olgularda da, ileti sistemindeki bozukluğa bağlı gelişen ani ölümler nadir görülmektedir. İsrail Silahlı Kuvvetleri'nde, ani ve beklenmeyen nedenle ölen 44 olgunun yedisinde myokardit, altısında hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP), birinde ise kalp ileti sistemi bozukluğu tespit edildiği belirtilmiştir. Kramer ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; 83 ani ölüm olgusunda 30 yaş üstünde en sık

iskemik kalp hastalığının (% 58), 30 yaş altında miyokardit ve kardiyak anomalilerin (% 52) ve kalp ileti sistemi bozukluğunun olduğunu göstermişlerdir.^{22,101-104}

Çalışmamızda yapılan ileti sistemi patolojik değerlendirilmesinde; AV noda ait 13 olguda (% 30,9), SA noda ait 9 olguda (% 21,4) patolojik değişiklik (fibrozis ve yağlı değişiklik) tespit edilmiştir. Kardiyak ileti sisteminin en sık primer lezyonlarının, fibrozis ve yağlı değişiklik olduğu belirtilmektedir. Bu iki lezyon genelde birlikte değerlendirilmekte ve ‘fibroadipö değişiklik’ olarak tanımlanmaktadır. Bazı yazarlar bu değişimleri yaşlanmanın doğal bir bulgusu olarak tanımlamışlardır. İleti sistemindeki morfolojik değişikliklerin, AV nodda % 50 oranında, SA nodda ise % 25 oranında görüldüğü bildirilmektedir. Song ve ark. tarafından yapılan 230 olguluk otopsi serisinde; SA nodda fibrozis ve yağlı infiltrasyonun, ilk olarak 40 yaşından sonra görüldüğü ve sonraki yıllarda daha belirgin hale geldiği bildirilmektedir. Yine aynı çalışmada, AV nodda 30 yaşından sonra yağlı infiltrasyonun, 60 yaşından sonra fibrozisin, 40 yaşından sonra ise, His hüzmesinde fibrozis ve yağlı infiltrasyonun daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Çalışmamızda SA ve AV nodlar değerlendirilmiş, His hüzmesine ait patolojiler değerlendirilmemiştir. Kalp ileti sistemi bozuklukları bu tür morfolojik değişikliklerin görüldüğü 30 yaş altındaki olgularda mutlaka akla getirilmelidir. Kardiyak ileti sisteminde iskemiye bağlı olarak yaşlı hastalarda da benzer morfolojik değişiklikler görülebilmektedir. Bu değişiklikler, iskeminin erken döneminde belirgin morfolojik bulgu vermemekte ancak morfolojik değişiklikler kronik iskemide belirginleşmektedir. Fibrozisin belirli dereceleri, ileri yaş gruplarında normal bir değişiklik olarak kabul edilirken, bazı bireylerde aşırı arttığı ve ileti dokusunda kesintiler meydana getirdiği belirtilmektedir. İleti dokusundaki ileri derece değişiklikler başka patolojiler ile de kombine ortaya çıkabilmektedir.^{19-21,105-107}

Çalışmamız kapsamındaki 42 olgu Dünya Sağlık Örgütü Vücut Kitle İndeksi Sınıflaması’na göre klasifiye edildi, toplumdaki klasifikasyon eşliğinde (olguların rastgele seçildiği durumlarda) değerlendirilmesi gereken vücut kitle indeksi-ani kardiyak ölüm ilişkisi yapılan çalışmalarda göstermiştir ki obezite ani kardiyak ölüme direkt bir risk faktörüdür. VKİ hesaplaması; obezitenin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Yapılan çalışmalarda mortalite ve morbiditenin VKİ değeri arttıkça artış gösterdiği gösterilmiştir. VKİ’nin 25 kg/m²’nin üstünde olması obezitenin artmış metabolik komplikasyonları ile beraberdir. VKİ’nin 30 kg/m²’nin

üzerine çıkması ile birlikte risk daha da artmaktadır. Obezite ile ani kardiyak ölüm ilişkisinin araştırıldığı otopsi çalışmalarında, aşırı obezlerde kardiyovasküler mortalitede artış olduğu gösterilmiştir. Japonya’da yapılan bir çalışmada; obezite ve kardiyak hipertrofinin ABÖ insidansını etkilediği belirtilmiştir.¹⁰⁸⁻¹¹¹

AKÖ olguları, ani ölümlerin önemli bir kısmının kardiyak kökenli olması ve bu olgularda tanısız araç ve verilerin kısıtlı olması nedeniyle adli otopsi uygulamalarında önemli bir yere sahiptir. Bu ölümlerin çok önemli bir kısmında ölüme tanıklık eden kimsenin de bulunmadığı belirtilmektedir. Dolayısıyla bu durumda semptomların başlaması ile bilinç kaybı arasında geçen süre de bilinmemektedir. Bu tarz ölüm olgularının % 90 gibi çok önemli bir bölümünde ölüm sebebi olarak kayıt edilebilecek nitelikte bir otopsi bulgusuna da rastlanılmamaktadır. Bu noktada eksiksiz bir anamnez ve adli tahkikat, ayrıntılı toksikolojik ve histopatolojik incelemelerin yapılması gerekmektedir. Bu incelemeler yapılmasına ve otopsi bulgularının tekrar tekrar gözden geçirilmesine rağmen olguların % 5’inde ölüm nedeni yine de saptanamamaktadır. Negatif otopsi olarak adlandırılan bu grup gelecek adli tıbbının çözüm bekleyen sorunlarının başında gelmektedir.^{74,112-114} Bu nedenle yapılacak moleküler otopsi uygulamaları da negatif otopsi oranlarını düşürmek adına yapılması gereken çalışmaların başında gelmektedir.

Kardiyak hastalıkların genetik temeli, yapısal kalp proteinlerinin kodlanması ile ilişkili genlerin mutasyonuna dayanmaktadır. Bu genetik temelde protein yapı ve fonksiyonlarında meydana gelen miktar ve işlevsellik sorunları nedeniyle geniş spektrumda kardiyovasküler hastalıklar görülmektedir. Genetik özelliklerin çevresel faktörlerle birlikteliği sonucu tanımlanmış birçok antite ile ani kardiyak ölüm meydana gelmektedir. Gen mutasyonları konjenital kardiyak hastalıklarda olduğu gibi, kardiyomyopati ve ateroskleroz gibi kazanılmış/edinilmiş birçok kardiyovasküler hastalığın da temelinde yer almaktadır. Ani kardiyak ölüme neden olan antiteler, otozomal çekinik, otozomal baskın şekilde aktarıldığı gibi, X kromozom, mitokondrial kromozom mutasyonları veya aktarımı şeklinde de aktarılabilmektedir. Kardiyak proteinlerin kodlanmasından sorumlu genlerde meydana gelen noktasal mutasyonlar olan missense mutasyonlar protein düzeylerini değiştirmemekte ancak minimal düzeyde de olsa protein yapısını değiştirerek fonksiyonel bozukluklara neden olabilmektedir. Nonsense mutasyonlar ise translasyon işleminin stop kodonunda durmasına sebep

olmaktadır. Hem intron hem ekzon bölgelerindeki mutasyonlar splicing/kayma hatalarına sebep olmaktadır. Bu tip mutasyonların farklı düzey ve lokalizasyonlarda oluşması nedeni ile de çeşitli hastalıklar meydana gelebilmektedir.¹¹⁵⁻¹¹⁷

Uzun QT sendromu, genetik kalıtım gösteren, QT aralığında değişik derecelerde uzama ile karakterize olan, potasyum veya sodyum kanal genlerindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan ve ani kardiyak ölüme sebep olabilen bir hastalıktır. Genetik temeline rastlanan polimorfizm veya mutasyon kendisi ölüm nedeni olmayabilir ancak fiziksel stres, medikasyon gibi durumlarda bir predispozisyonudur. Akla yakın ölümün nedeni olarak mutasyon kabul edilmeden önce diğer ölüm nedenleri ekarte edilmeli ve tanı bu şekilde netleştirilmelidir. Genelde torsades de pointes türünden olan ventriküler taşikardilere bağlı senkop sık karşılaşılan bir semptomdur. Ritim bozukluğu ventriküler fibrilasyona dejenere olduğunda AKÖ gözlenmektedir. Uluslararası LQTS kayıtlarına göre, hastaların % 4'ünde AKÖ meydana gelmektedir. Mutasyon taşıyıcılarının % 50'sinde LQTS'ye ait hiçbir bulgu görülmemektedir. Garson ve arkadaşlarının, 287 LQTS'lu çocuk hastada yaptıkları araştırmada, ortalama 5 yıllık izlem süresinin sonunda hastaların % 8'inin öldüğü belirtilmiştir. Uzun QT sendromlu çocuklarda erişkinlere kıyasla AKÖ ihtimali daha yüksek olup, erişkinlerde tekrarlayan senkoplar ön plandadır. Wedekind ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, genotiplenen 45 çocuk hastanın % 47'sinin semptomatik olduğu ve yaklaşık 2/3'ünün, 8 yaşından önce semptomatik hale geldiği görülmektedir. Hastaların % 9,5'i ise AKÖ nedeniyle ölmüştür.^{55,118,119}

Uzun QT sendromunda yakın zamana kadar, iyon kanallarını (veya alt birimlerini) (LQT1-3,5-7) ve bağlanma proteinlerini (LQT4) kodlayan ve kromozom 3, 4, 7, 11, 17 ve 21 üzerinde bulunan, 7 farklı LQTS gen tanımlanmışken günümüzde tanımlanan on adet konjenital uzun QT sendromu vardır. Bunlardan yedisi otozomal dominant, ikisi otozomal resesif geçiş gösterirken birinin kalıtım türü henüz bilinmemektedir. Mutasyonlar en sık **KCNQ1** geninde görülmektedir.^{7,31,32,57}

Yediyüzseksenden fazla LQT geni taşıyıcısının analizi sonucu, semptomatik hastalar dikkate alındığında, ilk kardiyak olayın 12 yaşına kadar hastaların % 50'sinde, 40 yaşına kadar ise % 90'ında ortaya çıktığı görülmüştür. Çok değişkenli analizler; doğuştan sağırlık, senkop öyküsü, dişi cinsiyet, dokümente edilmiş torsades de pointes türü taşikardiler/ventriküler fibrilasyon, ilk belirti sırasındaki yaş ve etkilenen geni

AKÖ bakımından bağımsız risk faktörü olarak belirlemiştir. QT süresinin bunlardan bağımsız olarak senkop ve AKÖ ile ilişkili olduğu görülmektedir.^{120,121}

Mutasyon analizleri çerçevesinde, kötü bir hastalık seyri ile ilgili gen bölgeleri nadiren gösterilebilmiştir. Bir çalışmada, IKr adlı potasyum kanalının por bölgesinde HERG mutasyonları (LQT2) olan hastalarda, başka gen bölgelerinde mutasyonu olanlara kıyasla daha sık ve daha erken dönemde, daha şiddetli olayların meydana geldiği saptanmıştır. Başka bir çalışmada, **KCNQ1 geninin (LQT1) C terminal bölgesindeki bir mutasyonun**, daha ılımlı bir hastalık seyri ile ilişkili olduğu gösterilirken, bu mutasyonların kanalın transmembranöz parçasında olması durumunda, semptomatik gen taşıyıcısı prevalansında artış tespit edilmiştir.¹²²

Tablo 12: Çalışmalarda tespit edilmiş ‘KCNQ1’ mutasyonları/sekans varyasyonları¹²³⁻¹³⁰

Gen	Bölge	Nükleotid Değişikliği	Aminoasit Değişikliği
KCNQ1	Intron 3	604 + 34A> C ^a	-
KCNQ1	Ekzon 8	1110G>A	A370A
KCNQ1	Ekzon 11	1455C>T	F485F
KCNQ1	Ekzon 16	1860C>T	H620H
KCNQ1	Ekzon 16	1944C>T	V648V
KCNQ1	Ekzon 16	1986C>T	Y662Y
KCNQ1	Ekzon 13	G>A	Ser546Ser
KCNQ1	Intron 12	A>T	IVS12-7 A>T
KCNQ1	Intron 12	T>C	IVS12+14 T>C
KCNQ1	Intron 12	T>C	IVS12+35 T>C
KCNQ1	Intron 14	T>C	IVS 14+43 T>C
KCNQ1	Intron 16	G>A	IVS16+5 G>A
KCNQ1	Intron 16	G>A	IVS16+11 G>A
KCNQ1	Intron 16	G>A	IVS16+18 G>A

Tablo 13: Çalışmalarda tespit edilmiş ‘KCNQ1’ polimorfizmleri¹²³⁻¹³⁰

Gen	Bölge	Nükleotid Değişikliği	Aminoasit Değişikliği
KCNQ1	Intron 11	1514 + 18C>T	-
KCNQ1	Ekzon 2	435C>T	I145I
KCNQ1	Ekzon 10	1343C>G	P448R
KCNQ1	Intron 12	1590+31A>T	-
KCNQ1	Ekzon 13	1638G>A	S546S
KCNQ1	Ekzon 16	1927G>A	G643S
KCNQ1	Intron 13	1685+36G>A	-

Çalışmamızda da bulgular kısmında ayrıntılı olarak belirtildiği üzere KCNQ1 genetik analizlerimiz sonucunda; ekzon 13 1638. nükleotitinde ve ekzon 16 1986. nükleotid pozisyonunda sekans varyasyonları tespit edilmiştir. 13. ekzonun 1638. nükleotitinde oluşan G>A polimorfizmi sonucu TCG kodonu TCA kodonuna dönüşmekte ve her iki kodon ile Serin aminoasiti üretilmektedir. Ekzon 16’da ise 1986. nükleotid pozisyonunda gerçekleşen C>T yer değişikliğidir ve bu noktada bulunan TAC kodonu TAT kodonuna dönüşmekte, ancak her iki kodon da Tirozin aminoasiti oluşturmaktadır. Çalışmamız kapsamındaki sekans varyasyonu görülen olgular dışında akut koroner trombozu, dev hücreli myokardit, hipertrofik kardiyomyopati gibi literatürle uyumlu olgulara rastlanmıştır. Bu olgularda sekans varyasyonu izlenmemiştir. Sekans varyasyonu olan olgular histopatolojik bulgular ile karşılaştırıldığında yayınlarda izlenen morfolojik patolojiler görülmektedir. Çalışmamızda tespit edilen sekans varyasyonları birçok çalışmada mutasyon olarak yorumlanmıştır. Ancak mutasyon hakkında gerçekçi yorum yapılabilmesi için daha geniş serilerde çalışılması ve daha zengin primerlerin kullanılması gerektiği kanısındayız. Belirtilen çalışmalar ve çalışmamızda elde edilen sonuçlar, özellikle ani beklenmedik ölüm olguları başta olmak üzere negatif otopsi olarak sonuçlanan olgularda otopsinin moleküler analizler yapılmadan sonlandırılmaması gerektiğini göstermektedir. Ölüm nedeninin söylenebildiği olgularda dahi moleküler çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Ani kardiyak ölümlerde ilk olarak şahsın tıbbi özgeçmişi ve soy geçmişi hakkında kapsamlı bilgilere ulaşılmalıdır. Sonra ayrıntılı otopsi (makroskopik, patolojik, toksikolojik, mikrobiyolojik, radyolojik vs.) yapılmalı, kalp titizlikle incelenmelidir. Kalp örnekleri, muhtemel odakları da kapsayacak biçimde alınmalı ya da kalp bir bütün halinde histopatolojik incelemeye gönderilmelidir. Olası kalp hastalığı saptanabilmesi için ileri tetkikler gerekebilecektir. Burada tartışılan konulardan biri de genetik ve moleküler seviyede tetkikler yaparak tanı konulmaya çalışılmasının adli tıp açısından gerekli olup olmadığı veya sadece olayın doğal olduğunu söylemenin yeterli olup olmayacağıdır. Tanı amaçlı genetik ve moleküler seviyede incelemelerin yapılması halinde, oldukça pahalı olan tetkik giderlerinin nasıl karşılanacağı da bir başka tartışma konusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşayan olgularda ise; kardiyak orijinli olabileceğini düşündüğümüz bir klinikle karşılaştığımızda; muayenesi yapılmalı ve en azından elektrokardiyogramı çekilmelidir. Mümkünse kardiyolog muayenesi önerilmeli, kardiyak hastalık tespiti halinde kardiyologlarca tedavisi yapılarak, gerekirse koruyucu önlemler alınmalıdır. Saptanan hastalığının genetik kökenli olması halinde; soy ağacında kardiyolojik genetik araştırma ve danışma yapılmalıdır. Ayrıca tüm yarışmalı sporlara katılacak-katılan gençlere ayrıntılı bir kardiyak muayene yapılması ile, eforun tetiklediği kardiyak kökenli ölümlerin önüne geçilebilir. Hasta genç ve koroner arter hastalığının risk faktörlerine sahip olmadığında, akut koroner sendrom veya göğüs ağrılı hastalarda kokain kullanımı, özellikle araştırılması gereken durumlar arasında gelmektedir. Bu hastaların tedavisi farklı olması nedeniyle önem kazanmaktadır. Hekim istenmeyen sonuçlardan kaçınmak amacıyla bunun farkında olmalıdır. Ayrıca Akçan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da belirtildiği üzere gençlerde uçucu gazların solunması sonucu oluşabilecek ani ölümler de dikkate alınmalıdır.^{131,132}

Ani kardiyak ölümlerde önlenabilir nedenlere karşı tedbirlerin alınması ve sağlık taramalarının önemi ile birlikte bu olgularda adli tıbbi açıdan yapılması gereken incelemelerin hekimlik, bilirkişilik sınırları, adli tahkikat açısından tartışılması ve yasal düzenlemelerin yapılması gerekmektedir. Ayrıntılı ve kesin kardiyak bulgular, sağlık taraması ve genetik danışmanlık, risk halinde önlem ve tedavi açısından aileler için önemli olacaktır. Bu stratejileri geliştirmek amacıyla sıklık, sebepler ve ani ölümü oluşturan durumlar iyi bilinmek zorundadır ve çoğunlukla adli araştırmalar ile sağlanır.⁷

Ani ölümler adli tıbbi açıdan ayrı bir öneme sahiptir. Ani ölüm, doğası gereği,

beraberinde bir çok şüphenin doğmasına sebep olabilir. Bu olgularda gerçek ölüm nedeninin tespiti ve adaletin tam ve doğru olarak yerine getirilebilmesi için, özel çaba gösterilmesi gerekebilir. Kalp ileti sistemine ait patolojiler ve genetik incelemeler, ceza indirimine dayanak teşkil edebilir. Bu tür olgularda, ayrıntılı histopatolojik inceleme ve genetik inceleme ile kesin tanının konulması büyük önem arz etmektedir. Ceza Muhakemesinde Beden Muayenesi, Genetik İncelemeler ve Fizik Kimliğin Tespiti Hakkında Yönetmelik'in 19. Maddesinde; sağlık mevzuatı ve taraf olunan uluslararası sözleşmeler uyarınca tabip tarafından yapılması gereken tedavi amaçlı tıbbi muayene ve müdahaleler için Cumhuriyet savcısı ya da hakim kararının aranmamakta olduğu belirtilmektedir.¹³³ Adli otopsilerde genetik bir hastalık şüphesi durumunda hekimler cesetten alınmış olan örneklerden, genetik hastalık araştırılması amaçlı tıbbi tetkik yapılmak üzere ölen şahıs yakınlarına verebilmelidirler. Myerburg ve arkadaşları, popülasyon alt gruplarında AKÖ konusundaki riskleri ve bunların tüm AKÖ'ler üzerine etkisini gözden geçirmiştir. ABD'de yılda 300.000 AKÖ olduğu düşünülecek olursa, popülasyon insidans oranı 1/1000/yıldan biraz fazladır. Bu yüzden AKÖ'yü azaltmak üzere topluma yönelik yapılan herhangi bir girişim 1 kişinin ani ölümünü engellemek üzere ani ölümün gelişmeyeceği 999/1000 kişiye hitap edecektir. Maliyet ve risk-yarar analizleri popülasyon bazında yalnız genel yaşam tarzına yönelik önerilerin uygun olduğunu göstermektedir. Tabii ki, yüksek riskli alt gruplar belirlenebilir.¹³⁴

Yapılan tüm çalışmalara rağmen % 5 – 10 gibi aslında çok büyük rakamlara karşılık gelen sayıda otopsi olgusu sonuçsuz kalmakta ve özellikle ani beklenmedik ölümlerdeki tanıksız ölüm oranları ve de bunların şüpheli ölüm olarak değerlendirildiği düşünüldüğünde gerek adaletin tecelli etmesi, gerek gerçek ölüm nedeninin ortaya konması açısından negatif otopsi oranlarının düşürülmesi gerekmektedir. Bu bağlamda negatif otopsi oranlarının düşürülmesi gerektiği problemi günümüzde olduğu kadar gelecekte de Adli Tıbbın en önemli ve çözümü konusunda en çok çaba sarf edilmesi gereken konularından biri olacaktır. Ani kardiyak ölümler ülkemizde henüz yeteri kadar ayrıntılı değerlendirilmemektedir. Örneğin kardiyak ileti sistemi patolojik incelemelerinin dahi rutin çalışmalar arasına girmediği bilinmektedir. Moleküler otopsi uygulamalarının da yakın zamanda rutin çalışmalar arasına girmesinin şüpheli olduğu kanısındayız. Gerek Avrupa Kardiyovasküler Patoloji Birliği gerekse benzeri tüm uluslar arası kuruluşların önerileri doğrultusunda ülkemizde de otopsi standartlarının

uluslararası standartlara getirilmesi gerekecektir ve kaçınılmazdır. Çalışmamızda bütçe sınırları nedeniyle tek bir gen araştırması yapılabildiği. Bu çalışmalar maliyet kadar zaman ve emek de gerektirmektedir. Ancak tüm bunlara rağmen herhangi bir olguda tespit edilebilecek bir genetik analiz sonucu; şüpheli sıfatıyla yargılanan birini aklayabileceği gibi, ölenin herhangi bir yakınının ya da doğacak bir kardeşinin hayatında alınacak önlemler sonucunda çok büyük değişiklik meydana getirecektir. Bu sebeple maliyet her ne kadar sorun teşkil etse de, moleküler otopsi uygulamalarının (dizi analizlerinin) rutine girmesi gerekmektedir. Tespit edilmiş bir genetik anomali sonucu ölenin yakınları da bu konuda bilgilendirilmeli, özellikle 1. derece yakınları, zorunlu taşıyıcılar ve semptomatik yakınlarında gerekli önlemler alınmalıdır. Özellikle çocuklarda 3 – 5 yılda bir ve erişkinlerde semptomlar görüldükçe takipler yapılmalıdır.

Ülkemizde bu konuda gerçekleştirilmiş bir araştırma bulunmaması nedeniyle çalışmamız öncü niteliktedir. Ancak belirtildiği üzere bütçe kısıtlılığı dolayısıyla sadece bir gen çalışılabilmiştir. Ani kardiyak ölümlerin genetik sebepleri değerlendirildiğinde; en sık görülen genetik anomalinin ‘KCNQ1’ olması sebebiyle bu gene ait incelemeler tarafımızca yapılmış olup, literatür incelendiğinde KCNQ1, SCN5A, KCNE1, KCNE2, KCNH2, RYR2, CASQ2 gibi 6 – 7 adet genin aynı anda çalışıldığı çalışmalara rastlanmıştır. Ayrıca 6 – 7 adet genin aynı anda çalışılabilirdiği tek bir kitin de mevcudiyeti bilinmektedir. Bu sebeple pilot çalışma olarak gördüğümüz çalışmamız daha kapsamlı (daha fazla gen-daha fazla bütçe) olarak tekrarlanmalı, hatta ilerleyen süreçte rutin otopsi uygulamaları arasına girmelidir. Avrupa Kardiyovasküler Patoloji Birliği’nin de belirttiği üzere moleküler analizler yapılmadan otopsi sonlandırılmamalı, negatif olarak değerlendirilmemelidir. Otopsi denince akla moleküler incelemelerin de gelmesi gerektiği kanısındayız.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1- Bu çalışmaya TC Adli Tıp Kurumu Adana Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesi'nde otopsileri yapılan 42 ani-beklenmedik ölüm olgusu ve 5 kontrol grubu olmak üzere toplam 47 olgu dahil edildi.
- 2- Ani-beklenmedik ölüm olgularından 0-50 yaş grubu olan olgular çalışmaya alındı. 42 olgudan 15'inin (% 35,7) 40-50 yaş aralığında olduğu ve olgu sayısının yaşla birlikte arttığı gözlemlendi.
- 3- Olguların 29'u (% 69) erkek, 13'ü (% 31) kadın idi. Erkek cinsiyetin ani kardiyak ölümler açısından risk faktörü olduğu bilinmekteydi.
- 4- Olguların Vücut-Kitle İndeksine göre değerlendirmeleri Dünya Sağlık Örgütü Vücut-Kitle İndeksi Sınıflamasına göre yapıldı. En fazla 21 olgu (% 50) ile normal kilolu olguya rastlandı. Olgularımızın tüm olgular içerisinde rastgele seçilmiş olmaması sebebiyle obezite-risk değerlendirilmesi yapılamadı.
- 5- Olguların ölüm yerlerine göre dağılımları yapıldı. 17 olgunun (% 45,9) evde öldüğü görüldü. 5 olgunun ise ölüm yeri kayıtlarına ulaşılamadı.
- 6- Tüm olguların patolojik değerlendirmeleri yapıldı. (Myokard-koroner arter ve kardiyak ileti sistemi) Patolojik çalışmalar sırasında Hematoksilen-Eosin boyama yöntemi kullanıldı. Özellikle ileti sistemine ait çalışmalarda SA nodda 9 olguda (% 21,4), AV nodda 13 olguda (% 30,9) fibrozis ve yağlı değişikliğe ait görünüm izlendi.
- 7- Olgulara ait KCNQ1 genetik analizlerimiz sonucunda ekzon 13 1638. nükleotitinde ve ekzon 16 1986. nükleotid pozisyonunda sekans varyasyonları tespit edildi.
- 8- 13. ekzonun 1638. nükleotitinde oluşan G>A polimorfizmi sonucu TCG kodonu TCA kodonuna dönüşmekte ve her iki kodon ile Serin aminoasiti üretilmektedir. Ekzon 16'da ise 1986. nükleotid pozisyonunda gerçekleşen C>T yer değişikliğidir ve bu noktada bulunan TAC kodonu TAT kodonuna dönüşmekte, ancak her iki kodon da Tirozin aminoasiti oluşturmaktadır.
- 9- Özellikle ileti sistemi patolojisi tespit edilen ve KCNQ1 genetik analizi sonucunda sekans varyasyonları tespit edilen olgular bize negatif otopsi oranlarını düşürmek için bu uygulamaların rutin uygulamalar arasına girmesi gerektiğini göstermiştir.

Bu şekilde ölüm nedeni saptanamayan olguların azalacağı ve adaletin daha hızlı işlemesine katkıda bulunacağına inanıyoruz. Ayrıca genetik analizler doğrultusunda kişinin ailesinde gelişebilecek muhtemel bir ölüme karşı önlemler alınabileceğini düşünüyoruz.

- 10- Ani kardiyak ölümlerde, ölüm nedeninin anlaşılabilmesi için mutlaka otopsi yapılması gerekmektedir.
- 11- Tüm AKÖ'lerde antemortem öykü, klinik, tıbbi doküman incelemelerini içeren tam bir değerlendirme yapılmalıdır. Detaylı aile öyküsü, antemortem ilaç kullanım öyküsü, olay yerinde kullanılması olası ilaçlar ve toksik ajanları araştırma amaçlı detaylı bir inceleme, postmortem toksikolojik (ilk üç saatte) ve histopatolojik, mikrobiyolojik, radyolojik çalışmalarının yapılması gerekmektedir.
- 12- Tüm incelemeler ve değerlendirmelerin dışında ayrıca moleküler otopsi uygulamalarının yapılması ve rutine girmesi gerektiği kanaatindeyiz.
- 13- Genetik analizler yapılmadan otopsinin sonlandırılmaması gerektiği Avrupa Kardiyovasküler Patoloji Birliği tarafından da önerilmektedir.
- 14- Çalışmamız ülkemizde öncü nitelikte olup, daha kapsamlı olarak (bütçe ve gen sayısı olarak) genişletilmeli ve tekrarlanmalıdır. Çalışmamızda tespit edilen sekans varyasyonları birçok çalışmada mutasyon olarak kabul edilmiştir. Ancak mutasyon hakkında gerçekçi yorum yapılabilmesi için daha geniş serilerde çalışılması ve daha zengin primerlerin kullanılması gerektiği kanısındayız.
- 15- Daha geniş serilerde ve çoklu parametrelerle lokus çalışmaları yapılmalı, sekans varyasyonları ve mutasyon varlığı mutlaka araştırılmalıdır. Öncelikle bölgemiz olmak üzere ülkemizdeki ani ölüm olgularında genetik patolojilerin profilinin çıkarılması gerektiği kanaatindeyiz.
- 16- Her ne kadar moleküler otopsi uygulamaları maliyet nedeniyle rutin otopsi uygulamaları arasına girme konusunda sıkıntı teşkil etse de, mutasyonların tanımlanabilmesi için DNA dizi analizine ihtiyaç vardır. Öncelikle çok sayıda örnekte dizi analizi yapılarak mutasyonlar ve sıklığı belirlenmelidir. Bu ilk aşamadan sonra, real time PCR ya da SNaPSHOT multiplex PCR gibi hızlı tarama metotları ile dizi analizlerine gerek kalmadan daha hızlı, daha pratik yöntemler ile mutasyonların tespiti mümkün olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Alper B, Çekin N, Gülmen MK, Hilal A.(Ed) Adli Tıp Ders Kitabı. Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, No: 14, 2005: 67.
2. Salaçin S. Adli Tıp Ders Notları. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1998: 86-87.
3. Knight B. Simpson Adli Tıp. 10. baskı. Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı. İstanbul, 1995.
4. Koponen MA, Lantz PE. Sudden Unexpected Adult Deaths. In: Froede RC ed. Handbook of Forensic Pathology. 2nd Ed CAP, 2003: 89-92.
5. Bilgin N. Medikolegal Otopsilerde Erken Myokart İnfarktüsünün; Triphenyl Tetrazolium Chloride, İmmunohistokimya ve Histokimya Yöntemleri ile Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana: 2000.
6. Lee Keane K, Al-Ahmad Amin, Wang Paul J, Myerburg Robert J. Epidemiology and Etiologies of Sudden Cardiac Death.in Wang Paul J, Al-Ahmad A, Hsia Henry H, Zei Paul C Eds. Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death. 2008 Blackwell Publishing:199-212.
7. Rodríguez-Calvo MS, Brion M, Allegue C, Concheiro L, Carracedo A. Molecular Genetics of Sudden Cardiac Death. Forensic Sci Int. 2008;182(1-3):1-12.
8. Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of Sudden Cardiac Death in Young Australians. Med J Aust. 2004;180(3):110-2.
9. Büken E. Adli Tıpta Genetik Araştırmalar; İKU:2009(22), 32-42.
10. Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, de Gouveia RH, Sheppard M, Thiene G, van der Wal A; Association for European Cardiovascular Pathology. Guidelines for Autopsy Investigation of Sudden Cardiac Death. Virchows Arch. 2008 Jan;452(1):11-8. Review.
11. Madea B, Saukko P, Oliva A, Musshoff F. Molecular pathology in forensic medicine. Forensic Sci Int 2010; 203(1-3):3-14.
12. Gordon I, Shapiro HA. Forensic Medicine, 2nd Ed., Edinburg, London, Melbourne, New York: Longman Group Limited, 1982.
13. Soysal Z, Eke SM, Çağdır SA. Adli Otopsi-Cilt III. 1.Baskı, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basımevi, 1999: 1129-1139.

14. Polson CY, Gee DJ. The essentials of Forensic Medicine. 3rd Ed., Oxford, New York, Toronto, Sydney, Braunschweig: Pergamon Press, 1973: 561-569.
15. <http://adlitip.blogspot.com.tr/2006/10/9-ani-doal-lmler.html/> Son erişim tarihi: 10.05.2015.
16. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, ed. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. New York: WB Saunders Publishing Co 1997: 742-79.
17. Lie JT. Histopathology of the conduction system in sudden death from coronary heart disease. Circulation 1975; 51: 446-452.
18. Schoen FJ. The heart. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T (eds). Robbins Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2004: 604-606.
19. Lie JT, Titus JL. Pathology of the myocardium and the conduction system in sudden coronary death. Circulation 1975; 51 (Suppl III): 41-52.
20. Song Y, Laaksonen H, Saukko S, Toivonen S, Zhu J. Histopathological findings of cardiac conduction system of 150 Finns. Forensic Sci Int 2001; 119: 310-317.
21. Kennel A, Titus JL, McCallister BD, Pruitt RD, Minn R. The vasculature of the atrioventricular conduction system in heart block. Am Heart J 1973; 85: 593-600.
22. Dimaio DJ, Dimaio VJM. Deaths due to natural disease. In: Dimaio DJ, Dimaio VJM (eds). Forensic Pathology. New York: CRS Press LLC, 1993: 43-46.
23. <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/> Son erişim tarihi: 13.05.2015.
24. Maseri A. Ischemic Heart Disease. New york: Churchill livingstone; 1995.
25. Maseri A. From syndromes to specific disease mechanisms: the search for the causes of myocardial infarction. Ital Heart J 2000;1:20.
26. Shah AM, Mebazaa A, Yang ZK, et al. Inhibition of myocardial crossbridge cycling by hypoxic endothelial cells: a potential mechanism for matching oxygen supply and demand. Circ Res 1997;80:688.
27. Ehlers FA, Goldberger JJ. Cellular and pathophysiological mechanism ventricular arrhythmias in acute ischemia and infarction. Pace 1997;20:967.

28. Tomai F, Crea F, Chiariello L, et al. Ischemic preconditioning in humans: Models, mediators and clinical relevance. *Circulation* 1999;100:559.
29. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 1998;98(21):2334-51. Review.
30. Madea B. Sudden death, especially in infancy-improvement of diagnoses by biochemistry, immunohistochemistry and molecular pathology. *Leg Med (Tokyo)* 2009; 11(1):S36-42.
31. Cinemre H, Yıldız Ö. Ani Kardiyak Ölüm. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 3: 35-44.
32. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation*. 97:1195-1198.
33. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death; revisited in a large non-referral-based patients population. *Circulation* 2000; 102: 858–64.
34. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC et al. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA* 1996; 276: 199-204.
35. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2212-8.
36. Benton Ng, Maginot KR. Sudden Cardiac Death in Young Athletes: Trying to Find the Needle in the Haystack. *WMJ* 2007 Sep;106(6):335-42.
37. Corrado D, Basso C, Thiene G, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1512–20.
38. Wichter T, Schafers M, Rhodes CG, et al. Abnormalities of cardiac sympathetic innervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: quantitative assessment of presynaptic norepinephrine reuptake and postsynaptic beta- adrenergic receptor density with positron emission tomography. *Circulation* 2000; 101: 1552-1558.
39. Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Eng J Med* 1988; 318: 129-133.
40. Nava A, Thiene G, Canciani B, et al. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1222-1228.
41. Grimm W, Maisch B. Sudden cardiac death in dilated cardiomyopathy - therapeutic options. *Herz* 2000; 27: 750-759.

42. Michels W, Moll PP, Miller FA, et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 77-82.
43. Grunig E, Tasman JA, Kucherer H, et al. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 186-194.
44. Santorelli FM, Mak SC, El-Schahawi M, et al. Maternally inherited cardiomyopathy and hearing loss associated with a novel mutation in the mitochondrial tRNA (Lys) gene (G8363A). *Am J Hum Genet* 1996; 58: 933-939.
45. Bonne G, Di Barletta MR, Varnaous S, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nature Genetics* 1999; 21: 285-288.
46. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1715-1724.
47. Schonberger J, Levy H, Grunig E, et al. Dilated cardiomyopathy and sensorineural hearing loss: a heritable syndrome that maps to 6q23-24. *Circulation* 2000; 101: 1812-1818.
48. Gale AN, McKusick VA, Hutchins GM, et al. Familial congenital bicuspid aortic valve: secondary calcific aortic stenosis and aortic aneurysm. *Chest* 1977; 72: 668-670.
49. Ewart AK, Morris CA, Ensing GJ, et al. A human vascular disorder, supravalvular aortic stenosis, maps to chromosome 7. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3226-3230.
50. McNamara PM, Stokes J 3rd, Kannel WB, et al. Mitral valve prolapse in the general population. Epidemiologic features: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106: 571-576.
51. Disse S, Abergel E, Berrebi A, et al. Jeunemaitre X. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome 16p11.2-pl2.1. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1242-1251.
52. Freed, LA; Acierno JS Jr, Dai D, et al. Slaugenhaupt SA. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1551-1559.
53. Wedekind H, Smits JP, Schulze-Bahr E, et al. De novo mutation in the SCN5A gene associated with early onset of sudden infant death. *Circulation* 2001; 104: 1158-1164.
54. Schwartz PJ, Priori SG, Bloise R, et al. Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome. *Lancet* 2001; 358: 1342-1343.
55. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1866-1874.

56. Schulze-Bahr E, Haverkamp W, Borggrefe M, et al. Molecular genetics of arrhythmias—a new paradigm. *Z Kardiol* 2000; 89 Suppl 4: IV12-22.
57. Çakmak N, Erdinler İ, Akyol A. Kardiyak Kanalopatiler ve Kısa QT Sendromları. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2007; 35(3):187-194.
58. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-1396.
59. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, et al. Brugada syndrome: 1992-2002: a historical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1665-1671.
60. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-296.
61. Weiss R, Barmada MM, Nguyen T, et al. Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome: a novel gene locus on chromosome 3. *Circulation* 2002; 105: 707713.
62. Alings M, Wilde A. “Brugada” Syndrome: Clinical Data and Suggested Pathophysiological Mechanism. *Circulation.* 1999 Feb 9;99(5):666-73.
63. Tatlı E, Gül Ç, Sürücü H, Özçelik F. Brugada Sendromunda Tanı, Klinik Seyir ve Tedavi Yaklaşımı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.*2005;25:560-564.
64. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Schimpf R, Haissaguerre M, Calò L, Brugada R, Antzelevitch C, Borggrefe M, Wolpert C. Short QT Syndrome: Pharmacological Treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Apr 21;43(8):1494-9.
65. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995; 91: 1512-1519.
66. Swan H, Piippo K, Viitasalo M, et al. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2035-2042.
67. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002; 106: 69-74.
68. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 196-200.
69. Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 485-490.

70. Lahat H, Pras E, Olender T, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1378-1384.
71. MacRae CA, Ghaisas N, Kass S, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome maps to a locus on chromosome 7q3. *J Clin Invest* 1995; 96: 1216-1220.
72. Lenegre J. The pathology of complete atrio-ventricular block. *Prog Cardiovas Dis* 1964; 6: 317-323.
73. Lev M, Kinare SG, Pick A. The pathogenesis of atrioventricular block in coronary disease. *Circulation* 1970; 42: 409-425.
74. Hilal A. Rastgele Seçilmiş Adli Otopsi Olgularında Ateroskleroz Zemininde Chlamydia Pneumonia'nın Histokimyasal ve İmmunohistokimyasal Yöntemlerle Araştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana: 1998.
75. Karanfil R. Ani Beklenmedik Ölüm Olgularında Kardiyak İleti Sistemi Patolojisinin Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana: 2004.
76. Dindar A. Çocuklarda ve Gençlerde Ani Kardiyak Ölüm, Derleme. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2010;6(3):87-93.
77. Kalyon T.A. Spor Hekimliği Sporcu Sağlığı ve Spor Sakatlıkları 1.Baskı, Ankara Gata Basımevi, 1990.
78. Van Camp SP: Sudden death. *Clin Sport Med* 1992;11: 273-289.
79. Kaşıkçıoğlu E. Sporcularda Kardiyovasküler Nedenli Ani Ölümler http://www.klinikgelisim.org.tr/eskisayi/klinik_2009_22_1/8.pdf/Son erişim tarihi: 20.05.2015.
80. Denton JS, Fusaro AJ, Donoghue ER. Deaths due to Heat and Cold Exposure; in Froede CR. *Handbook of Forensic Pathology* College of American Pathologists, Second Edition, U.S.A., 2003: 225-230.
81. Kanburoğlu Ç, Balseven Odabaşı A, Tümer AR. Negatif Otopsi, Derleme. *Türkiye Klinikleri J Foren Med* 2010;7(1):33-41.
82. An JH, Shin KJ, Yang WI, Lee HY. Body fluid identification in forensics. *BMB Rep*, 2012; 45:545-553.
83. Ersoy G., Toprak S. Güncel Durumu ile Hukuki ve Tıbbi Açından Otopsi Süreci. http://www.klinikgelisim.org.tr/eskisayi/klinik_2009_22/10.pdf/ Son Erişim Tarihi:10.04.2015.

84. Dolinak D, Matshes E. The Forensic Autopsy. In: Dolinak D, Matshes EW, Lew EO. Forensic Pathology: Principles and Practise. Elseiver Academic Press, 2005: 65-70.
85. Saukko P, Knight B. The Forensic Autopsy. In: Knight's Forensic Pathology. 3rd Ed. Arnold, 2004:1-51.
86. Collins KA, Hutchins GM. Autopsy Performance & Reporting. 2nd Ed. Illinois, 2003:219-227.
87. Cohle SD, Saurez-Mier MP, Aguilera B. Sudden Death Resulting from Lesions of the Cardiac Conduction System. The American Journal of Forensic Medicine and Pathology, 2002; 23(1): 83-89.
88. Sheppard M, Davies JM. Practical Cardiovascular Pathology. 2nd Ed., New York: Oxford University Press, 1998.
89. P Syrris, A Murray, N D Carter, W M McKenna, S Jeffery. Mutation detection in long QT syndrome: a comprehensive set of primers and PCR conditions. J Med Genet 2001;38:705-710.
90. Rao SV, Donahue M, Pi-Sunyer X. Obesity as a Risk Factor in Coronary Artery Disease. Am Heart J 2001; 142:1102-7.
91. Hinkle LE, Thaler HT. Clinical classification of cardiac death. Circulation 1982; 65: 457-64.
92. Narang R, Cleland JG, Erhardt L, et al. Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. Eur Heart J 1996; 17: 1390-403.
93. Becker LB, Smith DW, Rhodes KV. Incidence of cardiac arrest: a neglected factor in evaluating survival rates. Ann Emerg Med 1993; 22: 86-91.
94. Gillum RF. Sudden coronary death in the United States: 1980-1985. Circulation 1989; 79: 756-65.
95. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. Lancet 1997; 350(9081): 829-33.
96. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. Br Heart J 1993; 70: 49-55.
97. Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW, Walker M. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. Circulation 1995; 91: 1749-56.
98. Zheng et al. State-Specific Mortality From Sudden Cardiac Death-United States 1999. MMWR. 51:123, 2002.
99. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. Eur Heart J 1997; 18:1231-48.

100. Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, et al. Out-of hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1500-5.
101. Koç S, Çetin G, Kolusayın Ö, Sarı H. Adli otopsilerde saptanan patolojik nitelikteki ölümler. 1. Adli Bilimler Kongresi, 1994, Adana. Kongre kitabı, 242-244.
102. Sarı H, Koç S, Albek E, Aşirdizer M. Genç kardiyak ölüm olgularında adli otopsi bulguları. *Adli Tıp Dergisi* 1996; 12: 21-25.
103. Kramer MR, Drori Y, Lew B. Sudden death in young soldiers. *Chest* 1988; 93:345-347.
104. Kramer MR, Drory Y, Lev B. Sudden death in young Israeli soldiers. Analysis of 83 cases. *Isr J Med Sci* 1989; 25: 620-624.
105. Hackel DB, Wagner G, Ratliff NB, Cies A, Estes EH, Durham NC. Anatomic studies of the cardiac conducting system in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1972; 83: 77-81.
106. Larsson E, Wesslen L, Lindquist O, et al. Sudden unexpected cardiac deaths among young Swedish orienteers. Morphological changes in hearts and other organs. *APMIS* 1999; 107: 325-336.
107. Song Y, Yao Q, Zhu J, Luo B. Age related variation in the interstitial tissues of cardiac conduction system; and autopsy study of 230 Han Chinese. *Forensic Sci Int* 1999; 104: 133-142.
108. Serter R. Obezite Atlası. Ankara; 2004.
109. Sönmez K, Akçakoyun M, Demir D ve ark. Koroner Arter Hastalığı Bulunan Olgularda Obezite Derecelerinin Diğer Risk Faktörleriyle İlişkisi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002; 3: 203-10.
110. Kuroki H, Inoue H, Iino M, Honda K et all. Obesity and Sudden Unexpected Deaths in Osaka, Japan. *Legal Medicine* 2003; 5:307-310.
111. Kortelainen ML. Myocardial Infarction and Coronary Pathology in Severely Obese People Examined at Autopsy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002 Jan; 26(1): 73-9.
112. Gülmen MK. Medikolegal Otopsilerde Sağ Ventrikül Yağlanması Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Yöntemlerle Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana, 1997.
113. Michaud K, Romain N, Taroni F, Horisberger B, Mangin P. Evaluation of a Simplified Method of the Conduction System Analysis in 110 Forensic Cases. *Forensic Science International*, 2002; 130: 13-24.
114. Polat O, İnanıcı MA, Aksoy ME. Adli Tıp Ders Kitabı. 1.Baskı, İstanbul: Alemdar Ofset, 1997: 53-59.
115. Genetic bases of human cardiovascular disease. In *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Ed. Braunwald E. 6th ED. W.B. Saunders, 2001, London, Sydney, Toronto.
116. Kuhn R, Schwenk F: Advances in gene targeting methods. *Curr Opin Immunol* 9:183-188,1997.
117. Schonbeck U, Mach F, Libby P: Molecules in focus: CD154 (CD40 ligand). Review. *Int J Biochem Cell Biol* 32:687-693, 2000.

118. Garson A Jr, Dick M 2nd, Fournier A, et al. Vick GW 3rd. The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. *Circulation* 1993; 87: 1866-1872.
119. Wedekind H, Zumhagen S, Monnig G, et al. Long QT syndrome in children: Clinical characterization of 45 genotyped probands. 71st Scientific Session of the American Heart Association. *Circulation Abstract*, in press.
120. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84: 1136-1144.
121. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 960-965.
122. Donger C, Denjoy I, Berthet M, et al. KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 2778-2781.
123. 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. *International Journal of Cardiology* 127: (2008); 138-141.
124. Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML, Ackerman MJ. Unexplained Drownings and the Cardiac Channelopathies: A Molecular Autopsy. *Mayo Clin Proc.* Oct. 2011; 86(10): 941-947.
125. Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Cardiac Channel Molecular Autopsy: Insights from 173 Consecutive Cases of Autopsy-Negative Sudden Unexplained Death Referred for Postmortem Genetic Testing. *Mayo Clin Proc.* June 2012; 87(6): 524-539.
126. Tang Y, Stahl-Herz J, Sampson BA. Molecular diagnostics of cardiovascular diseases in sudden unexplained death. *Cardiovascular Pathology* 23 (2014) 1-4.
127. Wang D, Shah KR, Um SY et al. Cardiac channelopathy testing in 274 ethnically diverse sudden unexplained deaths. *Forensic Science International* 237 (2014) 90-99.
128. Liu C, Zhao Q, Su T et al. Postmortem Molecular analysis of KCNQ1, KCNH2, KCNE1 and KCNE2 genes in sudden unexplained nocturnal death syndrome in the Chinese Han population. *Forensic Science International* 231 (2013) 82-87.
129. Mazzanti A, Priori SG. Molecular Autopsy for Sudden Unexplained Death? Time to Discuss Pros and Cons. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* Vol. 23, No. 10, October 2012, 1099-1103.

130. Farrugia A, Keyser C, Ludes B. Detection of genetic variation in KCNQ1 gene by high-resolution melting analysis in a prospective-based series of postmortem negative sudden death: comparison of results obtained in fresh frozen and formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *Int J Legal Med* (2012) 126:649–657.
131. Sachpekidis V, Vogiatzis I. Acute myocardial infarction following the combined use of cocaine and alcohol. *Hellenic J Cardiol*. 2007; 48(4): 240-5.
132. Akçan R, Çekin N, Hilal A, Arslan MM. Gençlerde uçucu madde soluma sonucu ani ölüm: Olgu sunumu. *Dicle Tıp Dergisi*, Cilt/Vol 37, No 2, 154-156.
133. <http://www.mevzuat.adalet.gov.tr/html/23168.html> (Erişim tarihi: 12.05.2015).
134. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 81 (1 Suppl): I2–10.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Kenan Kaya

Doğum Tarihi ve yeri: 27.10.1985 Ankara

Medeni Durumu: Evli

Adres: Gürselpaşa Mah. Aliya İzzet Begoviç Blv. Dilek Sitesi B Blok Kat:6 No:12
Seyhan/Adana

Telefon: 0506 647 24 03

E posta: drkenankaya@yahoo.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri: Turhal 5 Nolu Sağlık Ocağı, Turhal/Tokat
Turhal Devlet Hastanesi, Turhal/Tokat
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Adana

Dernek Üyelikleri: Adana Tabip Odası
Adli Tıp Uzmanları Derneği

Yabancı Dil: İngilizce

Ek 1: Adli Tıp Kurumu Başkanlığı izni

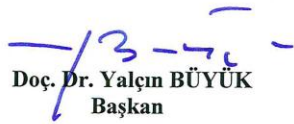
**T. C.
ADALET BAKANLIĞI
Adli Tıp Kurumu Başkanlığı**

Sayı : B.03.1.ATK.0.01.00.08/ 368
Konu: Bilimsel Çalışma

12/06/2014

Sayın, Arş. Gör. Dr. Kenan KAYA

“Moleküler Otopsi: Ani Beklenmedik Ölüm Olgularının Postmortem “KCNQ1” Genetik Varyasyonu Açısından Değerlendirilmesi” isimli çalışma öneriniz, 12/06/2014 tarihli Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonu toplantısında görüşülmüş ve kabul edilmiştir. Bilginize rica ederim.


Doç. Dr. Yalçın BÜYÜK
Başkan

Ek 2: Adli Tıp Kurumu Adana Grup Başkanlığı izni

**T.C.
ADALET BAKANLIĞI
Adli Tıp Kurumu**

Adli Tıp Adana Grup Başkanlığı

Sayı : --2014/ 146

08/04/2014

**Sn.Arş.Gör.Dr.Kenan KAYA
ÇÜTF Adli Tıp Anabilim Dalı**

Tıpta Uzmanlık Tez Projesi " Moleküler otopsi: ani Beklenmedik Ölüm Olgularının Postmortem KCNQ1 Genetik Varyasyonu Açısından Değerlendirilmesi " kapsamında ani beklenmedik ölüm olgularında yapılacak analizler için alınan örneklerden birer örneğin, bilimsel çalışmalar ve Adli Tıp Uygulamalarında gereken özen ve gizlilik kurallarına uymanız şartıyla çalışmanız için örnek alınmanız uygun bulunmuştur.

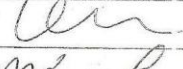
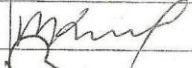
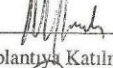
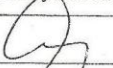
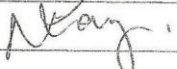
Bilgilerinize rica ederim.


PROF.DR.NECMİ ÇEKİN
GRUP BAŞKANLIĞI

Ek 3: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Onayı**T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

Toplantı Sayısı	Tarih
30	4 Nisan 2014

KARAR NO 19- Adli Tıp Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Mete K. Gülmen yönetiminde, Doç. Dr. Ayşe Serin'in katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Kenan Kaya tarafından yürütülmesi öngörülen, "Moleküler Otopsi: Ani Beklenmedik Ölüm Olgularının Postmortem KCNQ1 Genetik Varyasyonu Açısından Değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Mülkiye Kasap Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22