

KUBILAY KINOĞLU

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2022



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**“TÜRK TOPLUMUNDA 5-40 YAŞ ARASI ANİ
ARİTMOJENİK KARDİYAK ÖLÜMLERİN ARİTMİ İLE
İLİŞİKİLİ GENLER AÇISINDAN ARAŞTIRILMASI”**

“KUBİLAY KINOĞLU

**DANIŞMAN
PROF.DR.OĞUZ ÖZTÜRK**

**"ANABİLİM DALI"
“MOLEKÜLER TIP”**

İSTANBUL-2022

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim boyunca danışmanlığımı üstlenen, bu sürecin her aşamasında engin bilgi birikimini aktaran, desteğini hiç eksik etmeyen ve bana yol gösteren kıymetli hocam İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Ana Bilim Dalı ve Spor Hekimliği Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Oğuz Öztürk'e,

Doktora eğitimim süresince katkı ve destekleri için başta İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İlhan Yaylım olmak üzere tüm Moleküler Tıp Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri ve çalışanlarına,

Özellikle yazım aşamasında sağlamış oldukları olanaklar ve sonsuz destekleri için Prof. Dr. Hülya Yılmaz Aydoğan'a,

Tez çalışmamın deney aşamasındaki destekleri için Moleküler Tıp Ana Bilim Dalından arkadaşlarım MSc. Ayça Diren, MSc. Ayşe Begüm Ceviz, Dr. Gülçin Özkara'ya, MSc. Gonca Candan, MSc. Funda Pehlevan, MSc. İncilay Çelik ve Phd. Allison Pınar Eronat'a

Bu çalışmada desteklerini esirgemeyen Uzm.Dr. Hasan Candaş Kafalı, Prof. Dr. Yakup Ergül, Doç.Dr. Mehmet Gül, Doç. Dr. Ali Elitok, Prof.Dr. Melike Zehra Buğra, Prof. Dr. Rukiye Eker Ömeroğlu ve son olarak laboratuvar çalışmalarında desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Mehmet Akgül şahsında tüm DNA LAB çalışanlarına,

Son olarak doktora eğitimim boyunca her türlü fedakarlığı yaparak, akademik çalışmalarımı her zaman destekleyip bilim insanı olma maratonunda beni cesaretlendiren sevgili eşim Betül Kiraz Kınnoğlu'na sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 30819.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLOLAR LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ZUSAMMENFASSUNG / RESUME	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER:	3
2.1. 2.1.Kalp İleti Sisteminin Anatomisi ve Kalp Hücrelerinin Histolojisi:	3
2.2. Kalp İleti Sisteminin Fizyolojisi ve Aksiyon Potansiyeli	4
2.3. 2.3.Kardiyak İyon Kanalları:	13
2.3.1. 2.3.1.Kardiyak Na ⁺ Kanallarının yapısı ve Fonksiyonları:	15
2.3.2. Kardiyak Potasyum Kanallarının Yapısı ve Fonksiyonu:.....	23
2.3.2.1. Kalsiyum ile Aktive Olan Potasyum Kanalları (K _{Ca} 2.1–2.3):	26
2.3.2.2. İçeri Doğrultucu Potasyum Kanalları:	27
2.3.2.3. Çift Por Yapılı Potasyum Kanalları	31
2.3.2.4. Voltaj Kapılı Potasyum Kanalları	32
2.3.3. Kardiyak Kalsiyum Kanallarının Yapısı ve Fonksiyonu:.....	47
2.3.3.1. L-Tipi Ca ⁺² Kanalları:	48
2.3.3.2. T-Tipi Ca ⁺² Kanalları:	52
2.4. Kardiyak Kanalopatiler.....	53
2.4.1. Uzun QT Sendromu:	53
2.4.1.1. Uzun QT Tip 1:	57
2.4.1.2. Uzun QT Tip 2:.....	58
2.4.1.3. Uzun QT Tip 3:	59
2.4.1.4. Uzun QT Tip 4:.....	60
2.4.1.5. Uzun QT Tip 5 (Jervell ve Lange-Nielsen Sendromu):.....	60
2.4.1.6. Uzun QT Tip 7 (Andersen Tawil Sendromu):	61
2.4.1.7. Uzun QT Tip 8 (Timoty Sendromu) :	61
2.4.1.8. Uzun QT Tip 11:.....	62
2.4.1.9. Uzun QT Tip 14-15-16 (Kalmodunilopati):.....	62

2.4.1.10. Uzun QT Tip 17:	63
2.4.1.11. Na ⁺ ve K ⁺ Kanalları ile Bağlantılı Diğer Uzun QT Tipleri:.....	63
2.4.2. Kısa QT Sendromu:	63
2.4.3. Brugada Sendromu:	65
2.4.4. Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi:.....	71
3. MATERYAL METOT	75
3.1. Hasta Ve Kontrol Grubunun Seçimi:.....	75
3.2. Dna İzolasyon Aşaması.....	82
3.3. Seqcap Ez Hypercap Çalışma Protokolü:	82
3.4. Biyoinformatik Analiz Aşaması	87
4. BULGULAR.....	89
4.1. Bulgulara Genel Yaklaşım:.....	89
4.2. Uzun Qt Sendromu Hastaları	103
4.3. Jervell ve Lange-Nielsen Sendromu Hastaları.....	126
4.4. Kısa Qt Hastaları.....	129
4.5. Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi Sendromu Hastaları	134
4.6. Brugada Sendromu Hastaları	141
5. TARTIŞMA	159
6. SONUÇ	171
7. KAYNAKLAR:	173
8. İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	205

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-1: Kardiyak K ⁺ kanalları.	24
Tablo 2-2: UQT Sendromuna neden olan gen mutasyonları, kalıtım ve fonksiyonel özellikleri.	56
Tablo 2-3: Kısa QT Sendromuna neden olan gen mutasyonları, kalıtsal ve fonksiyonel özellikleri	64
Tablo 2-4: Brugada Sendromuna neden olan gen mutasyonları, fonksiyonları ve kalıtsal özellikleri	68
Tablo 2-5: Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi Sendromuna neden olan gen mutasyonları, kalıtsal ve fonksiyonel özellikleri	74
Tablo 3-1: Tez çalışmasında kullanılan SeqCap EZ Solution-Based Enrichment strategy Sudden Cardiac Death (Roche NimbleGen Madison, Wisconsin, USA) panelinde bulunan genler.....	75
Tablo 3-2: Seqcap Ez Hypercap Çalışma Protokolü kapsamında kullanılan cihazlar....	83
Tablo 3-3: Seqcap Ez Hypercap Çalışma Protokolü kapsamında kullanılan sarf malzemeleri.....	83
Tablo 4-1: Çalışmamızda saptanan patojenik ve olası patojenik varyantlar	91
Tablo 4-2: Çalışmamızda saptanan patojenik ve olası patojenik varyantların hastalara göre dağılımı.....	93
Tablo 4-3: Çalışmamızda saptanan VUS varyantlara ait detaylı gösterimi.....	97
Tablo 4-4: UQT tanılı hastalarda saptanan varyantlar.....	105
Tablo 4-5: UQT hastalarında klinik değeri henüz tespit edilmemiş yanlış anlamlı varyantların patojenitelerinin İn Silico olarak değeri	120
Tablo 4-6: JLN Sendromu hastalarına ait varyantların dağılımı	127
Tablo 4-7: KQT hastalarında saptanan varyantlar.....	130
Tablo 4-8: KQT hastalarında klinik değeri henüz tespit edilmemiş yanlış anlamlı varyantların patojenitelerinin İn Silico olarak değeri	133
Tablo 4-9: KPVT Hastalarında saptanan varyantlar.....	135
Tablo 4-10: KPVT hastalarında klinik değeri henüz tespit edilmemiş yanlış anlamlı varyantların patojenitelerinin İn Silico olarak değeri	140
Tablo 4-11: Brugada Sendromu hastalarında saptanmış varyantların detaylı dağılımı	142

Tablo 4-12: BrS hastalarında klinik değeri henüz tespit edilmemiş yanlış anlamlı varyantların patojenitelerinin İn Silico olarak değerleri	147
Tablo 4-13: Kliniğe kardiyak arrest ile başvuran hastalarda saptanan mutasyonlar	150
Tablo 4-14: Ailesinde ani ölüm öyküsü olan hastalarda saptanan mutasyonlar.....	154



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: A) Aksiyon potansiyeli ve normal EKG aksının karşılaştırmalı ifadesi, B) Aksiyon potansiyeli oluşumunda yer alan iyon akımlarının şematik gösterimi.....	7
Şekil 2-2: Aksiyon potansiyeli fazlarında sorumlu akımların yönlerinin şematik gösterimi.	7
Şekil 2-3: Aksiyon Potansiyelinin EKG de yansıması.	8
Şekil 2-4: Aksiyon Potansiyeli sırasında Refrakter Periyod'un şematik gösterimi.....	9
Şekil 2-5: Aksiyon potansiyelinde görev alan iyon kanalları ve bu kanalları kodlayan genler.	11
Şekil 2-6: Repolarizasyondan önce meydana gelen anormal membran depolarizasyonları.....	13
Şekil 2-7: Kardiyak iyon kanallarının fonksiyonel süreçlerinin gösterilmesi	14
Şekil 2-8: Voltaj kapılı Na^+ kanalının ($\text{Nav}1.5$) kanalının şematik olarak gösterimi.....	17
Şekil 2-9: Hücre içine Na^+ akımı aksiyon potansiyelinin depolarizasyon fazını oluşturur. Kırmızı ok ile gösterilen kısım hücre içine Na^+ girişini ve depolarizasyon fazını göstermektedir.	18
Şekil 2-10: Kardiyak K^+ Kanallarının genel gösterimi.....	26
Şekil 2-11: Erken repolarizasyon fazında hücre içine I_{to} kanalları aracılığıyla K^+ iyonlarının giriş zamanı kırmızı oklar ile gösterilmiştir.	37
Şekil 2-12: $\text{K}_{\text{v}}11.1$ kanalının şematik görünümü.....	43
Şekil 2-13: $\text{K}_{\text{v}}7.1$ kanalının şematik görünümü.....	45
Şekil 2-14: Geç Plato fazında I_{Kur} kanalları aracılığıyla ve repolarizasyon fazında I_{Kr} ve I_{Ks} kanalları aracılığıyla hücre içine K^+ iyonlarının giriş zamanı kırmızı oklar ile gösterilmiştir.....	46
Şekil 2-15: L-tipi Ca^{+2} kanallarının şematik gösterimi.....	49
Şekil 2-16: Erken repolarizasyon fazında hücre içine $\text{I}_{\text{Ca,L}}$ kanalları aracılığıyla Ca^{+2} iyonlarının giriş zamanı kırmızı oklar ile gösterilmiştir.	51
Şekil 2-17: Brugada Sendromunda V1, V2 ve V3 derivasyonlarında gözlenen spesifik EKG patternleri.....	69
Şekil 2-18: Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi hastasına ait çift yönlü taşikatdiyi gösteren EKG görünümü.....	72
Şekil 4-1: Hastaların tanı dağılımı.....	89

Şekil 4-2: Hastaların kliniğe geliş öyküleri.	90
Şekil 4-3: Çalışmamızda elde edilen varyantların fonksiyonel etkilerine göre dağılımı.	90
Şekil 4-4: Kontrol grubu çıkarıldıktan sonra varyantların fonksiyonel etkilerine göre dağılımı.	91
Şekil 4-5: Beningn ve Olası Benign varyantların fonksiyonel etkilerine göre dağılımı.	95
Şekil 4-6: Beningn ve Olası Benign varyantların ekzonik etkilerine göre dağılımı.	95
Şekil 4-7: Clinvar sayfasında etkisi henüz gösterilememiş varyantların fonksiyonel etkilerine göre dağılımı.	101
Şekil 4-8: Clinvar sitesinde etkisi henüz gösterilememiş ve çalışmamızda sadece tek hastada mevcut olan varyantların fonksiyonel etkilerine göre dağılımı.	102
Şekil 4-9: Clinvar sayfasında etkisi gösterilemeyen ve ekzonik bölgelerde bulunan 1354 varyantın ekzonik etkilerine göre dağılımı.	102
Şekil 4-10: UQT hastalarında 5 ve daha üstü farklı varyant saptanan genlerin dağılımı.	103
Şekil 4-11: UQT Hastalarında tespit edilen varyantların ClinVar sitesine göre patojenitelerinin dağılımı.	104
Şekil 4-12: KPVT Hastalarında saptanan varyantların ClinVar Sitesine göre patojenitesinin dağılımı.	134
Şekil 4-13: Brugada Sendromu Hastalarında saptanan varyantların ClinVar Sitesine göre patojenitesinin dağılımı.	141

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Aa: Aminoasit

AVD: Atriyoventriküler Düğüm

BrS: Brugada Sendromu

CaM: Kalmodulin

DAD: Gecikmiş After Depolarizasyon

DPP: Diaminopeptidil transferaz-benzer protein

EAD: Erken After Depolarizasyon

EKG: Elektrokardiogram

FHF: fibroblast büyüme faktörü benzeri faktör

IFM: izölösün, fenilalanin ve metiyonin dizisi

JLN: Jervell Lange Nielsen Sendromu

KPVT: Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi.

KQT: Kısa QT Sendromu

UQT: Uzun QT Sendromu

SAD: Sinoatriyal Düğüm

VES: Ventriküler Ekstra Sistol

ÖZET

Kınoğlu, Kubilay. Türk Toplumunda 5-40 Yaş Arası Ani Aritmojenik Kardiyak Ölümünün Aritmi ile İlişkili Genler Açısından Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2006.

Genç yaş ani kardiyak ölümlerin en sık nedenleri arasında gözlenen kalıtsal aritmojenik hastalıklar, kardiyak elektriksel iletimi oluşturan iyon kanallarını kodlayan genlerdeki ya da iyon kanallarının fonksiyonlarını düzenleyen proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır. Kardiyak kanalopatiler olarak da adlandırılan bu hastalıkların klinik tanısı, yapısal olarak herhangi bir patoloji saptanmayan kalpte meydana gelen elektriksel aksaklıkların tespit edilmesi ile konur. Bu hastalıkların klinik semptomları aritmi, felç, senkop ve ani ölüm gibi farklı klinik fenotipik özellikler gösterebilir. Araştırmalar, kardiyak kanalopatiler grubu içerisinde öncelikli olarak dört grup hastalığa odaklanmıştır. Bu hastalıklar, Uzun QT sendromu (UQT), Kısa QT Sendromu (KQT), Brugada Sendromu (BrS), Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi (KPVT) olarak sınıflandırılmaktadır. Bu tez çalışmasında, özellikle genç popülasyonda ani kardiyak ölümlere neden olduğu bilinen genetik geçişli Uzun QT Sendromu, Kısa QT Sendromu, Brugada ve Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi klinik tanısını almış kişilerde Türk toplumunda gözlenebilecek farklı mutasyonlar ile özellikle ailesinde ani ölüm olguları olan ve/veya kardiyak arrest ile kliniğe getirilen hastalardaki mutasyonlar saptanarak kardiyak ani ölümler ile ilişkilendirilebilecek mutasyonların saptanması amaçlanmıştır.

Bu amaçla Uzun QT Sendromu, Kısa QT Sendromu, Brugada Sendromu ve Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi tanısı almış 81 hastadan ve kontrol grubu amacıyla sağlıklı 15 kişiden kan örneği alınarak SeqCap EZ Solution-Based Enrichment strategy Sudden Cardiac Death (Roche NimbleGen Madison, Wisconsin, USA) paneli ile yeni nesil dizileme çalışması yapılmıştır.

Hastaların 5'i göğüs ağrısı, 22'si senkop, 23'ü çarpıntı, 12'si kardiyak arrest ile kliniğe başvurmuştu. Bu hastaların 16 hastada ise aile öykülerinde ani ölüm hikayesi mevcuttu. Hasta grubunda elde edilen varyantlar arasında daha önce kardiyak kanalopatiler ile ilişkilendirilen ve Clinvar sayfasında patojenik ya da olası patojenik olarak tanımlanmış, 30 farklı hastada bulunan 22 farklı varyant saptandı. Bu varyantların yanı sıra geriye kalan 51 hastada daha önce literatürde bildirilmemiş çok sayıda varyant saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler : Kardiyak Kanalopatiler, Genomik, Yeni Nesil Dizileme.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 30819.

ABSTRACT

Kınoğlu, Kubilay. Investigation of Sudden Arrhythmogenic Cardiac Deaths Between 5-40 Years In Turkish Population In Terms Of Genes Associated With Arrhythmia. İstanbul University, Institute of Health Science, Molecular Medicine. Doctoral thesis. İstanbul. 2006.

Hereditary arrhythmogenic diseases are caused by mutations in genes that encode ion channels that create cardiac electrical conduction or in genes that encode proteins that regulate the functions of ion channels. This group of diseases is classified into four main groups as Long QT Syndrome(LQT), Short QT Syndrome(SQT), Brugada Syndrome (BrS), Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia(CPVT). In this thesis study, it was aimed to detect mutations that can be associated with cardiac sudden deaths by detecting mutations belonging to the Turkish population, especially in patients with inherited cardiac channelopathy in the young population, and especially in patients with family history of sudden death and/or in patients brought to the clinic with cardiac arrest.

For this purpose, blood samples were taken from 81 patients diagnosed with LQT, SQT, CPVT and Brugada Syndrome, and 15 healthy individuals, and next generation sequencing study was performed with the SeqCap EZ Solution-Based Enrichment strategy Sudden Cardiac Death panel (Roche NimbleGen Madison, Wisconsin, USA).

5 of the patients presented to the clinic with chest pain, of 22 syncope, of 23 palpitations, of 12 cardiac arrest. Sudden death was present in the family history of 16 of these patients. Among the variants obtained in the patient group, 22 different variants were detected in 30 different patients, previously associated with cardiac channelopathies and defined as pathogenic or possibly pathogenic on the Clinvar page. In addition to these variants, many not published variants, which has not been reported in the literature before, was detected in the remaining 51 patients.

Key Words: Cardiac Channelopathies, Genomics, Next Generation Sequencing

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 30819

ZUSAMMENFASSUNG / RESUME

Dikkat bu satırı ve aşağıdaki paragrafı daha sonra siliniz!

Bu sayfayı koyacaksanız ”ÖZET” ve “ABSTRACT” sayfalarındaki ilkeler uygun olarak hazırlayın. Bu sayfayı koymayacaksanız başlığı tamamen bloklayarak siliniz.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genç yaş Ani kardiyak ölümlerin en sık nedenleri arasında gözlenen kalıtsal aritmojenik hastalıklar, kardiyak elektriksel iletimi oluşturan iyon kanallarını kodlayan genlerdeki ya da iyon kanallarının fonksiyonlarını düzenleyen proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır(1, 2). Kardiyak kanalopatiler olarak da adlandırılan bu hastalıkların klinik tanısı, yapısal olarak herhangi bir patoloji saptanmayan kalpte meydana gelen elektriksel aksaklıkların tespit edilmesi ile konur. Bu hastalıkların klinik semptomları aritmi, felç, senkop ve ani ölüm gibi farklı klinik fenotipik özellikler gösterebilir (2). Hatta bazı durumlarda ani ölüm, hastalığın ilk klinik bulgusu da olabilir(3). Her ne kadar kardiyak kanalopatiler grubu içerisinde kalıtsal supraventriküler taşikardi, hasta sinüs sendromu, erken repolarizasyon sendromu gibi farklı hastalıklar bulunsu da, araştırmalar öncelikli olarak dört grup hastalığa odaklanmıştır. Bu hastalıklar, Uzun QT sendromu (UQT), Kısa QT Sendromu (KQT), Brugada Sendromu (BrS), Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi (KPVT) olarak sınıflandırılmaktadır(4).

Kardiyak kanalopatiler, klinik olarak kolayca tanınmalarını sağlayacak, morfolojik değişiklikler yaratmamaktadırlar. Bu nedenle bu hastalıkların tanısı, öncelikle hekimlerin farkındalığını ve tecrübesini gerektirmektedir. Klinik semptomlarının sıklıkla örtüşmesi nedeniyle, genetik tanı, gerçek bir klinik sınıflama için gereklidir. Ancak, genetik heterojenite ve farklı penetrans doğası gibi nedenlerle bu hastalık grubunda genetik değerlendirme güçleştirmektedir. Bu nedenle hastalığın genotip – fenotip ilişkisini tüm detaylarıyla ortaya çıkarabilmek için farklı toplumlarda, geniş katılımlı hasta grupları ile araştırmalar yapmak çok önemlidir. Ayrıca bu çalışmalar aracılığıyla hastanın genetik analize göre hastalığın prognozunu belirlemek ve tedavi seçeneklerini değerlendirmek hedeflenmektedir.

Bu tez çalışmasında, özellikle genç popülasyonda ani kardiyak ölümlere neden olduğu bilinen genetik geçişli Uzun QT Sendromu, Kısa QT Sendromu, Brugada ve Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi klinik tanısını almış kişilerde SeqCap EZ Solution-Based Enrichment strategy Sudden Cardiac Death (Roche

NimbleGen Madison, Wisconsin, USA) paneli kullanılarak yeni nesil dizileme yapılarak Türk toplumunda gözlenebilecek farklı mutasyonlar ile özellikle ailesinde ani ölüm olguları olan ve/veya kardiyak arrest ile kliniğe getirilen hastalardaki mutasyonlar saptanarak kardiyak ani ölümler ile ilişkilendirilebilecek mutasyonların saptanması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER:

2.1. 2.1.Kalp İleti Sisteminin Anatomisi ve Kalp Hücrelerinin Histolojisi:

İnsan kalbinin ileti sisteminin ana bileşenlerini sinoatriyal düğüm (SAD), atriyoventriküler düğüm (AVD), his demetleri ve purkinje hücreleri oluşturur. Kalpteki elektriksel aktivitenin ritmik olarak üretiminden sinoatriyal düğüm sorumludur. SAD de bulunan hücreler, spontan olarak depolarize olma özelliğine sahiptir ve bu nedenle “doğal pacemaker” olarak adlandırılırlar. SAD, lokalizasyon olarak sağ atriyum duvarı üzerinde vena kava süperior ile sağ atriyumun birleştiği bölgenin hemen yanında bulunur. Epikardiyumun yaklaşık 5 mm altında, 10-20 mm uzunluğunda ve 5 mm kalınlığındadır(5, 6). SAD de bulunan hücreler tarafından başlatılan ileti, 3 farklı rota ile direkt olarak hücreden hücreye aktarılabilir önce sağ atriyum olmak üzere tüm atriyuma yayılır ve atriyoventriküler düğümde sonlanır(7). AVD atriyumun tabanında, interventriküler septumun kas kısmının üstünde, membranöz septumun altında yer alır. AVD’de bekletildikten sonra ileti “His Demeti” ne aktarılır. His demeti, AVD ile birlikte Koch üçgeni olarak adlandırılan bir bölgede bulunur. His demeti Koch üçgeninden sonra sağ ve sol dallara ayrılır. Depolarizasyon ise bu dallar aracılığıyla sağ ve sol ventriküle yayılır. Sol dal, ventriküler septumun sol tarafından aşağı doğru ilerlerken endokardın hemen altında fasiküllere ayrılır. Fasiküllerin uzunluğu 5-15 mm arasında değişir ve bir yelpaze gibi tüm sol ventrikülü sarar. Sağ dal ise his demetinin devamı gibi ventriküler septumun sağ yarısında ilerler. Sağ dal, triküspit kapağın septal papiller kasından hemen sonra fasiküllere ayrılarak sağ ventrikül boyunca dağılır. Sağ ve sol dallarının iletken lif ağı, Purkinje lifleri olarak bilinen hızlı iletim hücrelerinden oluşur(8). Ventrikül içerisinde hem kalp kası hücrelerinin hem de trabekül hücrelerinin arasına dağılan Purkinje hücreleri, ventrikülün farklı bölgelerinde depolarizasyonun kontrollü ve hızlı bir şekilde yayılmasını sağlar(9, 10).

Kalbin dış yüzünü oluşturan katmana “epikardiyum” adı verilir. Epikardiyum skuamöz hücre tabakasından oluşur. En iç tabakasını oluşturan “endokardiyum” ise yassı hücrelerden, kollajen ve elastik liflerden oluşan bir ağdan ve düzensiz bir düz kas tabakasından oluşur. Kalbin büyük çoğunluğunu oluşturan doku ise bu ikisi arasında yer alan “miyokard” dokusudur. Miyokard, bağ dokusu ile “kalp kası hücresi” olarak adlandırılan özelleşmiş hücrelerden oluşur. Miyokardiyal kitlenin büyük çoğunluğunu

kalp kası hücreleri oluştursa da kalbin yaklaşık %70'i vasküler düz kas hücresi, endotel hücresi ve fibroblastlardan oluşur. Kalp kası hücreleri hem atriyumda hem de ventrikülde bulunmaktadır. Ancak atriyumdaki hücreler ventrikül hücrelerine göre daha küçüktür. Kalp kası hücreleri, içerdikleri miyofibriller proteinlerinden dolayı kasılma özelliğine sahiptir. Hücreyi çevreleyen hücre zarı ise hücrenin uyarılma-kasılma fonksiyonlarına olan katkısı nedeniyle son derece özelleşmiş bir yapıya sahiptir. Kalp kası hücre zarı diğer hücre zarlarında bulunan yapıların yanı sıra içerdiği voltaj kapılı iyon kanalları sayesinde depolarizasyonun oluşturulması/iletilmesinde son derece önemli bir rol oynar. Aynı zamanda hücre içine uzayan kısmı ile “Transvers Tubul (t-tubul)” olarak adlandırılan yapıları oluşturarak uyarılma – kasılma fonksiyonuna önemli katkıda bulunur(11). Voltaj kapılı iyon kanalları, kalp kası hücrelerinde interkalasyonlu diskler, T- tubulleri ve kostamer olarak adlandırılan fokal adhezyon kompleksleri içerisinde bulunurlar. Kalp kası hücreleri arasında aksiyon potansiyelinin yayılımı interkalasyonlu diskler aracılığıyla meydana gelir ve uyarı, T tubullerin ve kostamerlerin bulunduğu lateral sarkolemma boyunca yayılır. Bu özelleşmiş organizasyon, aksiyon potansiyelinin birbirlerine komşu hücreler arasında anizotropik yayılımına ve bütün miyokardiyumun harmonik olarak depolarizasyonuna olanak tanır(12).

2.2. Kalp İleti Sisteminin Fizyolojisi ve Aksiyon Potansiyeli

Kalbin pompa fonksiyonunu eksiksiz yerine getirebilmesi için SA düğüm tarafından üretilen ve “aksiyon potansiyeli” olarak da adlandırılan elektriksel uyarı, kalp kası hücresi membranında bulunan voltaj kapılı iyon kanalları sayesinde bir düzen içerisinde kalbin tüm bölgelerine yayılır. Miyokardiyal aksiyon potansiyeli, depolarizasyondan sorumlu hücre içine olan Na^+ ve Ca^{+2} akımı ile repolarizasyondan sorumlu hücre dışına doğru olan K^+ akımının sırasıyla aktivasyon ve inaktivasyonu ile elde edilir(13).

Genel olarak, hem atriyum hem de ventriküllerdeki kalp kası hücrelerinin membranları, aksiyon potansiyelinin 4. fazı boyunca dinlenme potansiyelinde ve sabit halde bulunurlar. Bu fazdaki hücrelerin membran potansiyelleri ortalama -90 mV civarındadır. Bu evrede iyonlar kendi aralarında uyumlu bir denge durumunda bulunmaktadır. Membranın dış yüzeyinde Na^+ ve Ca^{+2} iyonları, iç yüzeyinde ise K^+ iyonları yer almaktadır. Dinlenme durumundaki membran potansiyelinin, uyarı gelen

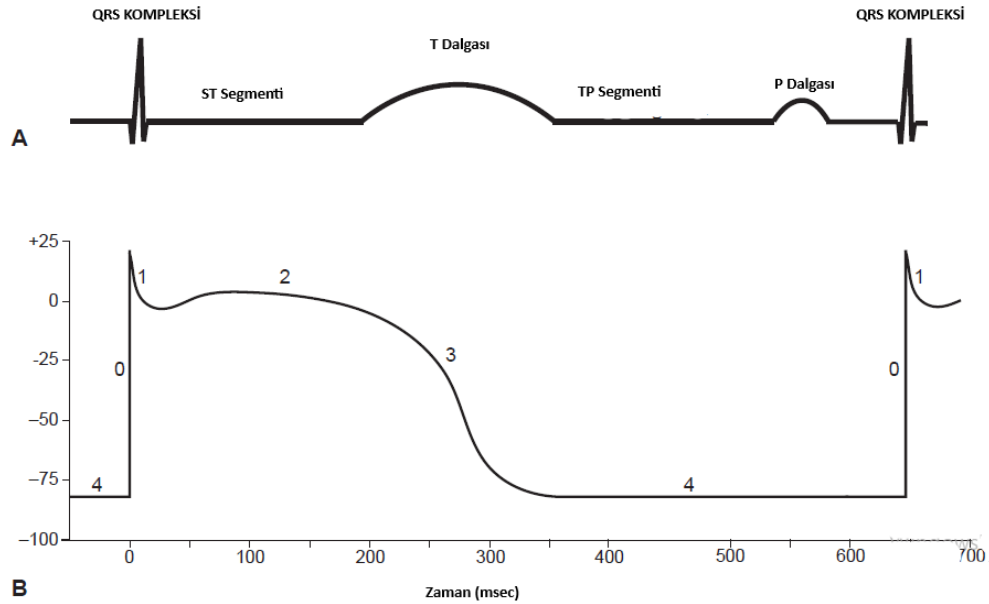
kadar denge halinde bulunmasından başlıca içe doğrultucu K^+ (K_{ir}) kanalları aracılığıyla hücre dışına olan K^+ akımı ve hücre dışına çıkarılan 3 Na^+ iyonuna karşılık hücre içerisine 2 K^+ iyonu alımını sağlayan ATP bağımlı Na^+/K^+ pompası sorumludur. Yan hücreden iletilen elektriksel uyarı ile hücre membranı uyarılır ve öncelikle sadece belirli bir miktar voltaj kapılı Na^+ kanalı açılarak membran potansiyeli -70 mV a kadar yükselir. Böylece aksiyon potansiyelinin depolarizasyon ya da 0 fazı başlamış olur. -70 mV değerinden sonra hücre membranındaki diğer voltaj kapılı Na^+ kanalları da açılarak hücre içerisine hızlı ve yoğun bir Na^+ iyonu girişi gerçekleşir. Hücre içerisine olan bu Na^+ akımından dolayı hücre membran potansiyeli oldukça hızlı bir şekilde +35mV'a kadar artar. Bu değerde, Na^+ kanalları kapanır ve geçici olarak hücre dışına $I_{to,f}$ ve $I_{to,s}$ kanalları aracılığıyla K^+ iyonu çıkışı gerçekleşir. "Erken repolarizasyon" olarak da adlandırılan bu döneme aksiyon potansiyelinin 1. fazı adı verilir.

Erken repolarizasyon fazında membran potansiyelinin negativitesinde bir artış meydana gelir. Ventrikül ve purkinje hücrelerinde hakim olan bu geçici repolarizasyon, aksiyon potansiyelinin faz 2 olarak adlandırılan plato fazının süresini ve yüksekliğini etkiler. Membran potansiyelinin negativitesindeki artışa bağlı olarak L tipi yavaş Ca^{+2} kanalları ($I_{Ca,L}$) açılır ve hücre içerisine Ca^{+2} girişi olur. Böylece hücre membranı üzerinde, hücre içine giren Ca^{+2} iyonları ile çok hızlı (I_{Kur}), hızlı (I_{Kr}) ve yavaş (I_{Ks}) K^+ kanalları aracılığıyla hücre dışına çıkan K^+ iyonları arasında bir denge oluşur. Bu dengeye bağlı olarak membran potansiyeli değerinde bir plato meydana gelir. Bu nedenle, aksiyon potansiyelinin 2. fazını oluşturan bu faza "plato fazı" adı verilir. Faz 2 boyunca L-tip Ca^{+2} kanalları aracılığıyla hücre içine Ca^{+2} girişi, aynı zamanda kalp kası hücresi içerisinde bulunan kalsiyum depolarından Ca^{+2} salınımını uyarak eksitasyon-kontraksiyon sisteminin çalışmasını başlatan ana aktivatör olarak da işlev görür. Ca^{+2} girişi ventrikül hücrelerinde $Ca_v1.2$ L tipi Ca^{+2} kanalları aracılığı ile olurken, bu atriyum hücrelerinde $Ca_v1.3$ L tipi Ca^{+2} kanalları aracılığı ile gerçekleşir(14). Plato fazına karşılık gelen membran potansiyeli değerinde Na^+ kanallarının yaklaşık %99'u inaktive haldedir ve inaktif Na^+ kanallarından iyon geçişi meydana gelmemektedir. Bununla beraber plato fazında Na^+ kanallarının yaklaşık %1'i halen açık ve aktif halde bulunmaktadır(15). Bu akıma aynı zamanda geç Na^+ akımı ($I_{Na,L}$) denir. Plato fazında meydana gelen $I_{Na,L}$ akımının özellikle ventrikül hücrelerinde aksiyon potansiyelinin dalga halinde bir mekanizma ile yayılması için önemli olduğu düşünülmektedir.

Elektrofizyolojik çalışmalarda geç Na^+ akımının devam etmesinin, aksiyon potansiyelinin süresinin uzamasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir(16). Bu kapsamda ventrikülün farklı bölgelerinde sürekli Na^+ akımına neden olan Na^+ kanalı komponentlerinin ekspresyon düzeylerinde saptanan farklılıklar, ventriküler aksiyon potansiyeli süresinde gözlenen heterojeniteyi de açıklamaktadır(16, 17). Kardiyak L tipi Ca^{+2} kanallarının voltaj bağımlı inaktivasyonu ise plato fazının süresini (faz 2) ve repolarizasyon zamanını etkileyerek aksiyon potansiyelinin dalga halinde yayılmasına katkıda bulunur(18).

Hücre içine giren Ca^{+2} iyonlarına rağmen membran potansiyeli düşmeye devam eder. Bunun nedeni, hücre dışına K^+ iyonu çıkışının en çok plato fazı sırasında meydana gelmesidir. Elektriksel yük değeri 0 mV'a ulaştığında yavaş Ca^{+2} kanalları da kapanır(19). Ancak hücre dışına K^+ çıkışı devam eder ve membran potansiyeli -90 mV'a ulaşır. "Repolarizasyon fazı" olarak da adlandırılan bu süreç, aksiyon fazının 3. Fazını oluşturur(13). Repolarizasyon fazının baş aktörü gecikmeli dışa doğrultucu akımından sorumlu K^+ kanallarıdır (I_{Kr} ve I_{Ks}). Öte yandan atriyal hücrelerde varlığı gösterilen ancak ventrikül hücrelerinde henüz gösterilmemiş olan çok hızlı gecikmeli doğrultucu K^+ akımların da (I_{Kur}) kardiyak repolarizasyona katkı sağladığı gösterilmiştir(13, 20). Bu şekilde dışa olan K^+ akımı sayesinde hücre membranı dinlenme potansiyeline döner. Fakat bu esnada voltaj bağımlı olmayan I_{K1} kanalları aracılığıyla hücre içine doğru devam eden bir K^+ akımı mevcuttur. Bu akım sayesinde membran potansiyeli değeri daha fazla negatif değer kazanmaz ve hiperpolarize olmaktan korunmuş olur(13, 21). Aksiyon potansiyelinde görevli akımların şematik görünümü şekil 2.1'de, akımların fazlara göre yönü ise şekil 2.2 de gösterilmiştir.

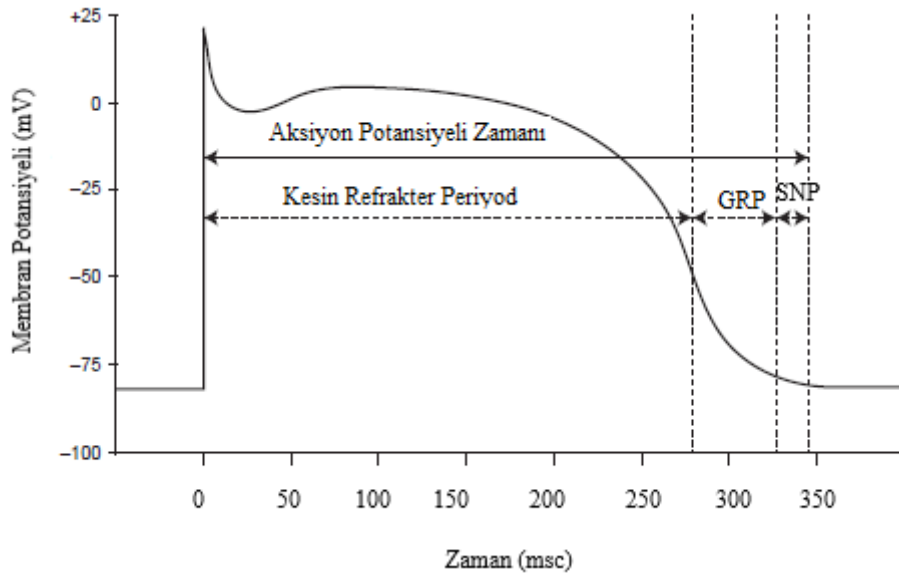
T dalgasını üretir. Repolarizasyon fazı depolarizasyonun aksine daha yavaş ilerleyen bir süreç olduğundan T dalgası geniştir. Aksiyon potansiyeli ile EKG arasındaki ilişki şekil 2.3 de şematize edilmiştir(22).



Şekil 2-3: Aksiyon Potansiyelinin EKG de yansıması.

Kalp kası hücrelerinde bulunan Na^+ kanallarının hücre içine bakan kapı yapısı depolarizasyonun başlaması ile kapanarak kanalın inaktive olmasını sağlar. Bu kapılar membran potansiyeli belli bir değere dönene kadar açılmaz. Bu süre içerisinde kardiyak miyosit hücreleri asla uyarılmaz. Bu döneme “refrakter periyod” denir. Bu periyod geleneksel olarak “kesin refrakter periyod” ve “göreceli refrakter periyod” olmak üzere ikiye ayrılır. Kesin refrakter periyod içerisinde uyarının büyüklüğü ne olursa olsun, hücreler asla uyarılmazlar. Bu dönemi takip eden göreceli refrakter periyod döneminde ise sadece eşik değeri aşabilen uyarıların hücrelerde bir aksiyon potansiyeli oluşturmalarına izin verilir. Kalbin göreceli refrakter periyodunda ortaya çıkan aksiyon potansiyelleri yavaşça depolarize olur ve yavaş hareket ederler. Refrakterliğin sona ermesinden kısa bir süre sonra kalbe ulaşan uyarılar, eşik normale döndükten sonra bile, kardiyak sodyum kanallarının yavaş reaktivasyonu nedeniyle, küçük, yavaş ileten aksiyon potansiyelleri başlatabilir. “Süpernormal periyod (SNP)” olarak adlandırılan bazı durumlarda göreceli refrakter periyodun sonunda hücreler eşik değerden daha düşük uyarılarla uyarılarak ve aksiyon potansiyelini sürdürebilirler. Eşik değeri düşük değerde olduğu halde, bu periyotta üretilen aksiyon potansiyelinin amplitüdü düşüktür.

Bu durum aslında tüm Na kanallarının henüz inaktivasyondan kurtulmadığını göstermektedir. “Süper normal periyod”, klinik olarak zaman zaman elektokardiogram bulgularına yansıyan fakat moleküler fizyoloji çalışmalarında sadece His-Purkinje hücrelerinde varlığı gösterilen durumdur. Na kanallarının inaktivasyon kinetiğindeki farklılıklara bağlı olarak oluşan bir başka durum ise “Savunmasız Periyod” olarak adlandırılan durumdur. Zaman dilimi olarak süper normal periyod ile aynı döneme denk gelse de aslında farklı bir problemi ifade eder. Süper normal periyodun nedeni düşük eşik potansiyel değeri iken, savunmasız periyodun nedeni Na^+ kanallarının aktivasyon kinetiğinden kaynaklanan repolarizasyon heterojenitesidir. Bu heterojenite nedeniyle ventrikül ölümcül aritmilere duyarlı hale gelir (Şekil 2.4) (23, 24).



Şekil 2-4: Aksiyon Potansiyeli sırasında Refrakter Periyod'un şematik gösterimi.

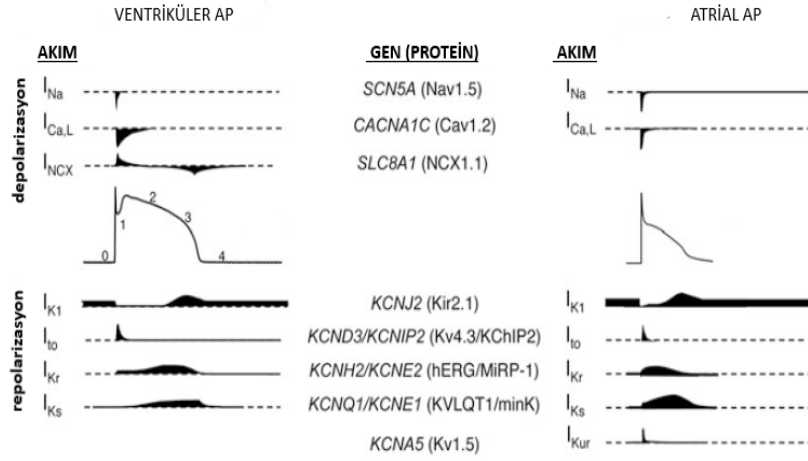
GRP:Görece Refrakter Periyod, SNP: Süper Normal Periyod.

Atrial ve ventriküler kalp kası hücrelerinin aksine, SA ve AV düğümlerde bulunan hücreler faz 4 boyunca dinlenme potansiyelinin yavaş depolarizasyon özelliğini gösterirler. SA düğümün spontan depolarizasyonu, kalbin her bölgesine yayılan depolarizasyon dalgasını başlatan pacemaker özelliği sağlar. SA düğümün aksiyon potansiyeli, -65 ila -40 mV voltaj aralığında progresif bir diastolik depolarizasyon ve nispeten yavaş yükselen bir aksiyon potansiyeli ile karakterize edilir. SA nodda voltaj kapılı Na^+ kanallarının olmaması nedeniyle dinlenme potansiyeli düşüktür ve membran

potansiyelinin yükselme hızı yavaştır. Spontan pacemaker depolarizasyonu, hiperpolarize edici (I_h) katyon kanallarının açılması ile başlar. Bu kanalların depolarizasyon ile aktive olan kalpteki diğer voltaj kapılı kanallarından farkı, hiperpolarizasyon ile aktive olmasıdır. Bu nedenle SA noddaki aksiyon potansiyeli, miyokarddaki aksiyon potansiyeli bittiğinde başlar ve miyokarddaki depolarizasyon başlarken hızlıca deaktive edilir. Böylece tüm diyastol boyunca bu kanallardan akım devam eder(25). Depolarizasyon devam ederken T ve L tip Ca^{+2} kanalları açılmaya başlar. Eşik değerinin düşük olmasından dolayı T tip Ca^{+2} kanalları daha önce açılır. L tipi Ca^{+2} kanallarının açılmasıyla daha güçlü bir depolarizasyon kinetiği elde edilir. L ve T tipi Ca^{+2} kanalları aracılığıyla hücre içine Ca^{+2} akımı devam ederken, Na^+/Ca^{+2} pompası aracılığı ile hücre içine giren her bir Ca^{+2} iyonu için 3 Na^+ iyonu ile değiştirilir. Bu da SA düğümdeki depolarizasyona katkı sağlar(26). SA düğümün siklüsü, repolarize edici akımların (I_K) artması ile sonlanır. Asetilkolin ve purinerjik reseptörler aracılığıyla aktive olan ve K^+ taşıyan $I_{K,Ach}$ kanalları aracılığıyla gerçekleşen hücre dışına K^+ akımı ile dinlenme potansiyeli sabitlenir. SA nodun pacemaker aktivitesi aynı zamanda otonom olarak da kontrol edilir. Kalp ritmi hem sempatik hem de parasempatik uyarıların kontrolü altındadır. Dinlenme anında insan kalbi, SA nodun spontan depolarizasyonunu yavaşlatan parasempatik etki altındadır. Parasempatik aktivite, G α_i proteini aracılığıyla $I_{K,Ach}$ kanallarını aktifler ve içeri K^{+2} akımını artırır. Böylece diyastol süresince repolarize edici akım artar ve I_h kanallarının aktivasyonu için gereken süre uzamış olur. Stres faktörleri ile sempatik sistem etkisi altına girer ve kalp hızı artar. Sempatik aktivite β adrenerjik reseptörler aracılığıyla G α_s proteini ve cAMP artışı üzerinden I_h kanalları akımını artar ve SAD hücreleri depolarize olmaya başlar. cAMP aynı zamanda dolaylı yollarla $I_{CA,T}$ ve $I_{CA,L}$ ve I_K kanallarını da aktive eder(22).

Kardiyak aritmilerin çoğu, yapısal kardiyak anormallikler ve/veya metabolik düzensizlik ile ilişkili yaygın (edinilmiş) kardiyovasküler patolojiler ortamında ortaya çıkar. Bununla birlikte, önemli bir hasta grubunda kardiyak aritmiler, kalıtsal bir aritmi sendromunun sonucudur. Aksiyon potansiyelini oluşturan iyon kanallarını oluşturan protein yapıları ve bu kanallar ile etkileşen proteinleri veya düzenleyici yolları kodlayan genlerdeki mutasyonlar, nispeten genç ve sağlıklı bireylerde potansiyel olarak yaşamı tehdit eden aritmilere yol açabilmektedirler (Şekil 2-5). Mutasyonların türü ve/veya

yerleri, hastalığa ait farklı fenotipler, hastalığın şiddeti ve tedavi stratejisi ve etkinliği ile ilişkilendirilebilir.



Şekil 2-5: Aksiyon potansiyelinde görev alan iyon kanalları ve bu kanalları kodlayan genler.

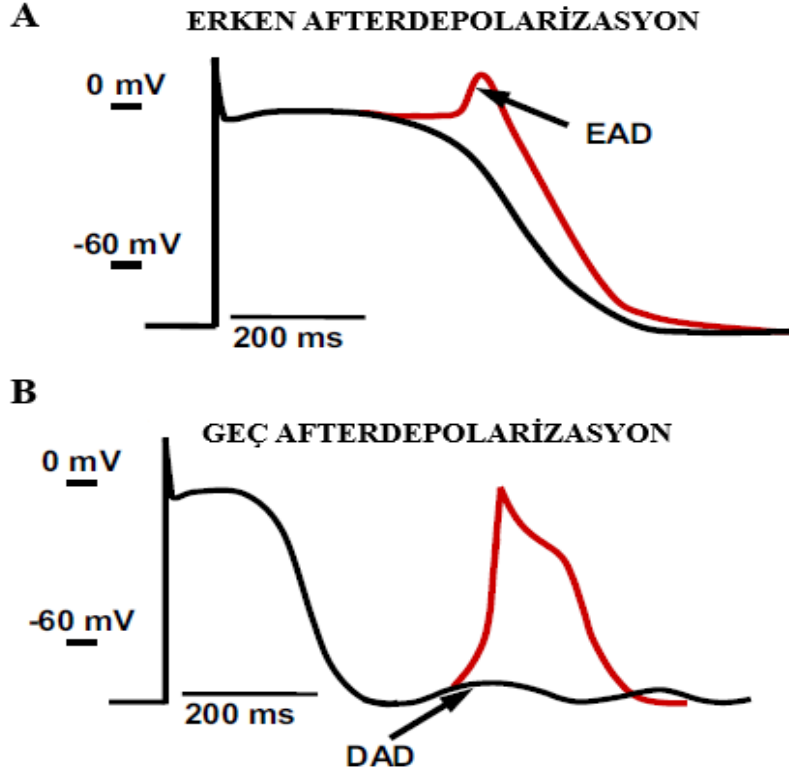
İyon kanallarında bulunan mutasyonlara bağlı olarak gelişen kardiyak aritmiler, yeniden giriş (reentry) aritmileri ve tetiklenmiş otomatiklik (triggered automaticity) olmak üzere başlıca iki mekanizma ile açıklanmaktadır(27).

Yeniden giriş aritmileri en sık karşılaşılan aritmi mekanizmasıdır. Yeniden giriş aritmileri, kalp içerisinde myokardiyal skar gibi uyarılamayan bir odağın etrafında oluşan aktivasyon dalgalarının oluşturduğu, anteretrograd ve retrograd dalları olan sirküler tarzda oluşan bir akım olarak tanımlanmaktadır. Yeniden giriş aritmisi, depolarize edici bir dalganın retrograd kolunda tek yönlü bir iletim bloğu alanıyla karşılaştığı zaman meydana gelir. Anterograd dal boyunca iletim, eğer yeterli süre varsa, depolarizasyon dalgasının retrograd dalına yeniden girmesiyle retrograd daldaki iletimin iyileşmesine izin veren bir gecikmeyle gerçekleşir. Kalp kası hücrelerinde bozulmuş depolarizasyon fazı, proaritmik bir substrat olarak davranır ve potansiyel olarak iletim bloğuna ve yeniden giriş aritmisine neden olabilir. Yeniden giriş aritmilerine verilebilecek en yaygın örnek iskemi nedenli aritmiler olarak gösterilebilir. İskemi, kısmi veya tam kanal inaktivasyonunu ortaya çıkararak dolaylı olarak Na^+ akımının gücünü azaltan ve impuls iletiminin yavaşlamasına iletim bloğuna neden olan bölgesel membran depolarizasyonlarına neden olabilir(28). Bununla birlikte kardiyak kanalopatiler arasında Brugada Sendromu’da yeniden giriş aritmilerine örnek olarak

gösterilmektedir. Brugada Sendromu'nda aritmi mekanizmaları hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak aksiyon potansiyelinin erken repolarizasyon ve plato fazının oluşumunda etkin olan I_{to} kanalları aracılığıyla gerçekleşen K^+ akımındaki artış ile L tipi Ca^{+2} kanallarında meydana gelen Ca^{+2} akım azalmasının Brugada Sendromu hastalarında gözlenen yeniden giriş aritmilerinden sorumlu olduğu öne sürülmektedir(29).

Tetiklenmiş otomatiklik ise normal hücrel elektrofizyolojinin bozulmasıyla yakından bağlantılı olan anormal miyokardiyal otomatisite odaklarının neden olduğu ateşleyici uyarılar olarak tanımlanır. Tetiklenmiş otomatiklik uyarıları ile oluşan depolarizasyon fazı ve bir önceki aksiyon potansiyeli arasındaki zamansal ilişkiye bağlı olarak, erken afterdepolarizasyon (early afterdepolarisation, EAD) ve geç afterdepolarizasyon (delayed afterdepolarisation, DAD) olarak iki ayrı başlıkta incelenir (Şekil2-6)(27). EAD, aksiyon potansiyelinin 2. veya 3. fazı bir başka deyişle repolarizasyon sırasında, önceki aksiyon potansiyelinin sona ermesinden önce meydana gelen depolarize edici uyarılar ile karakterize edilir. Repolarizasyonun oluşumunda sorumlu olan hızlı gecikmeli doğrultucu K^+ akımını (I_{Kr}) oluşturan hERG ($K_{V11.1}$, KCNH2) kanallarındaki mutasyonlardan dolayı, kanalın aktivasyon, inaktivasyon ve inaktivasyondan kurtulma kinetiklerindeki bozulma ve bunun sonucunda artmış I_{Kr} akımının EAD oluşumundan sorumlu olduğu öne sürülmektedir(30). Uzun aksiyon potansiyelinin bir sonucu olarak, daha önce inaktivasyondan kurtulmuş olan L-tipi kalsiyum kanalları yeniden açılarak plato (faz 2 EAD) veya terminal repolarizasyon (faz 3 EAD) sırasında pozitif voltaj salınımlarına neden olan bir Ca^{+2} pencere akımına neden oldukları düşünülmektedir. Aksiyon potansiyelinin süresinde uzamaya neden olan bu durumun Uzun QT Sendromunun altında yatan mekanizma olduğu öne sürülmektedir(31). DAD ise diyastol sırasında, bir önceki aksiyon potansiyelinin sona ermesini takiben, depolarizasyon sırasında meydana gelen potansiyel değişiklikleri ile karakterizedir. Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi Sendromunda olduğu gibi sarkoplazmik retikülümde bulunan RYR2 kanallarında meydana gelen mutasyonlardan dolayı ya da iskemi, kalp yetmezliği bazı ilaçların etkisi ve katekolamin deşarjı gibi edinsel nedenlerden dolayı hücre için artmış Ca^{+2} düzeyinin DAD oluşumuna neden olduğu öne sürülmektedir. Ca^{+2} duyarlı akımların neden olduğu

depolarizasyon, yeterli büyüklüğe ulaştığında Na^+ akımlarını (I_{Na}) aktive ederek yeni bir aksiyon potansiyelini tetikler(32, 33).



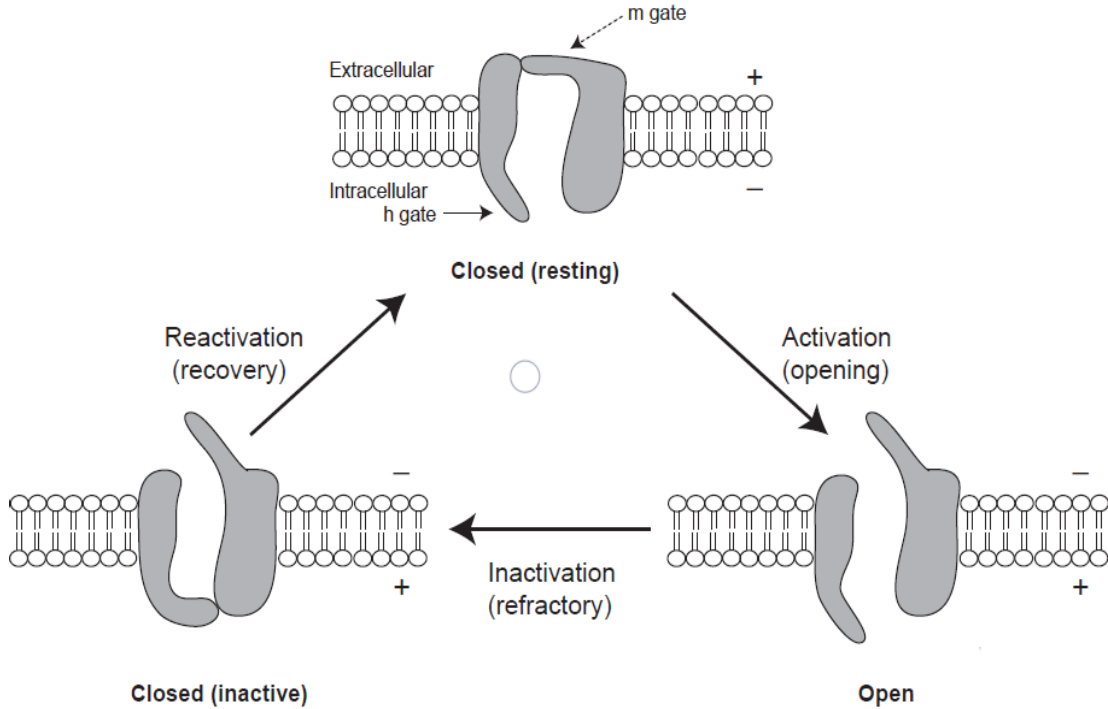
Şekil 2-6: Repolarizasyondan önce meydana gelen anormal membran depolarizasyonları.

A) Erken Afterdepolarizasyon (EAD), B) Geç Afterdepolarizasyon (DAD)(34).

2.3. 2.3.Kardiyak İyon Kanalları:

Kalp kası hücrelerinde birbirlerinden farklı fonksiyonlara sahip iyon kanallarının varlığından söz etmek mümkündür. Ancak kardiyak aksiyon potansiyelinin oluşumundan sorumlu olanlar, voltaj kapılı iyon kanallarıdır. Fizyolojik olarak voltaj kapılı iyon kanallarının açık ile dinlenme ve inaktivasyon olmak üzere 2 adet kapalı formu bulunmaktadır. Elektriksel uyaran geldiğinde kanal kapıları dinlenme-kapalı konumundan açık konuma geçerler. Bu geçiş fazına “aktivasyon” fazı denir ve Na^+ ile Ca^{+2} kanallarının aktivasyonu esnasında depolarizasyon gerçekleşir. Depolarizasyonun gerçekleşmesi ile birlikte kanal, inaktivasyon fazına girer. İnaktivasyon fazının en önemli özelliği, inaktivasyon esnasında kanalın yeni bir uyaran ile uyarılamamasıdır. Açık konumdan inaktif konuma geçilen bu döneme “refraktör/uyarılmaz dönem” denir. “Recovery” olarak adlandırılan inaktivasyondan kurtulma süreci sonunda ise kanal,

yeniden uyarılabilir durumda olan ve “dinlenme-kapalı” olarak adlandırılan konumuna gelir. Kalp kası hücrelerinde K^+ akımı sonucunda repolarizasyon gerçekleşir ve bunun sonucunda Na^+ ile Ca^{+2} kanalları inaktivasyondan kurtularak kapalı konuma geçer. Böylece yeni bir uyarın dalgası başladığında uyarılabilir hale gelirler. Tüm bu mekanizmayı bir şekil üzerinde açıklamaya kalkarsak şekil 2-7’de gösterildiği gibi; iyon kanalının hücre içine bakan kapısı “h kapısı”, hücre dışına bakan kapısı ise “m kapısı” olarak adlandırıldığında, kanal aktivasyon konumunda her iki kapının açık olduğu ifade edilebilir. Ancak kanal kapalı konumundayken hücre dışına bakan m kapısının kapalı olduğu, hücre içine bakan h kapısının ise açık olduğu şeklinde ifade edilebilir. İnaktivasyon fazında ise sadece hücre içerisine bakan h kapısının kapalı olduğu, hücre dışına bakan m kapısının açık olduğu şeklinde ifade edilebilir. İki kapalı durum arasındaki fark, kapalı, dinlenme durumunda, m kapısı membran depolarizasyonu ile açılabilirken, inaktivasyon durumunda, h kapısının sadece membran potansiyelini geri döndüren potasyum akımlarının repolarizasyonu ile açılabilmesidir. Reaktivasyon sırasında m kapıları kapalı kaldığından, hücre zarı tekrar depolarize olmadıkça sodyum kanalları yeniden açılmaz(22).



Şekil 2-7: Kardiyak iyon kanallarının fonksiyonel süreçlerinin gösterilmesi (22).

2.3.1. 2.3.1.Kardiyak Na⁺ Kanallarının yapısı ve Fonksiyonları:

Voltaj kapılı Na⁺ kanalları, kalp, nöron ve iskelet kası gibi uyarılabilir hücrelerde hücre içine Na⁺ akımını düzenleyerek bu hücrelerin uyarılmasında görev alırlar. Na⁺ iyon kanallarının 9 farklı gen tarafından kodlanan 9 ayrı üyesi vardır ve bu üyelerin proteinlerinin aminoasit dizilimlerinin %50 den fazlası homologdur(35). Kalp kası hücrelerinde bulunan ana sodyum kanalları Na_v1.5 ve Na_v1.8 dir. Fakat şimdiye kadar yapılan çalışmalar sonucunda Na_v1.8 kanallarının kardiyak fonksiyona katkısının az olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle Na_v1.5 kanallarının kalp kası hücrelerinde Na⁺ iyonu akımından başlıca sorum olduğu öne sürülmüştür (12). Voltaj kapılı Na⁺ kanalları, kalpte atrial ve ventriküler kalp kası hücreleri ile his demeti, purkinje hücreleri gibi ileti hücrelerinde bol miktarda bulunur ancak bu dağılım homojen değildir(36). SA düğüm ve AV düğümünde yok denecek kadar az bulunuyorken, his demeti ve purkinje hücrelerinde oldukça bol miktarda bulunmaktadır(37, 38). Ventrikül duvarında ise, hem sağ hem de sol ventrikülde transmural bir dağılım gözlenirken, subepikardiyumda subendokardiyal alana göre daha az eksprese oldukları saptanmıştır(38, 39).

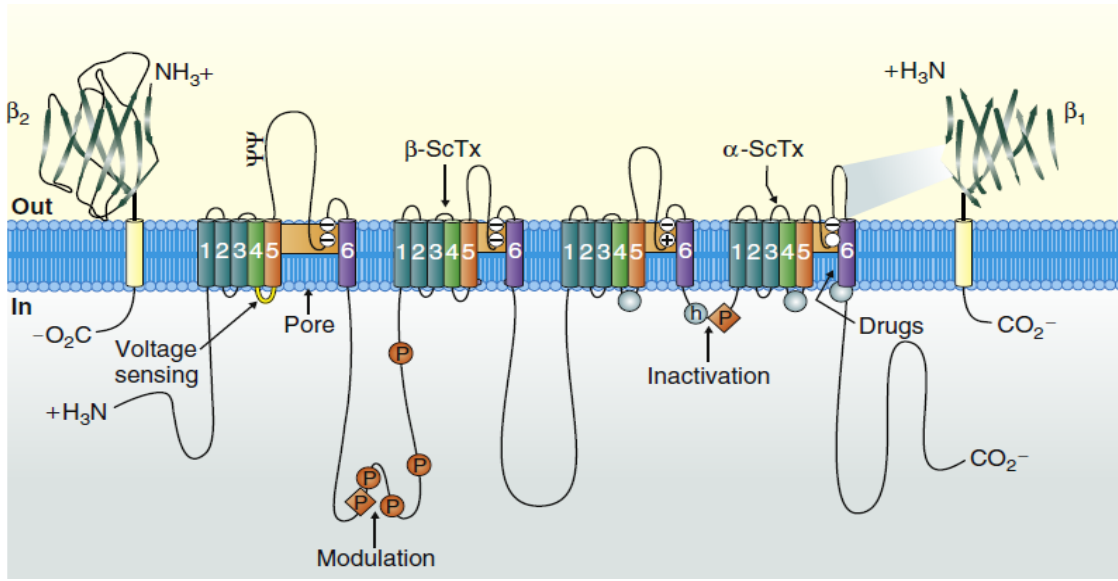
Voltaj kapılı Na⁺ kanalları α ve β alt üniteleri ile düzenleyici bazı proteinlerden oluşur(2). α alt ünitesi, kanalın seçici iyon geçirgenliğini ve kapı özelliğini kontrol eden voltaj hassas domainleri ve por formasyonunu oluşturan yapıları içerirken, β alt üniteleri, seçici geçirgen özelliğin düzenlenmesinde ve her bir kanalın oligomerizasyonunda görev alırlar(35, 40). Voltaj Kapılı Na⁺ kanalının α alt ünitesi, eksprese olduğu dokulara göre değişen ve bu dokulara göre farklı tipleri oluşturan 10 farklı gen tarafından kodlanır. Kalp hücrelerinde eksprese edilen başlıca α alt ünitesi, Na_v1.5 alt ünite olarak adlandırılır ve SCN5A geni tarafından kodlanır(41). α alt ünitesi, 227 kDa ağırlığında, 2016 aminoasitten oluşan integral bir membran proteinidir. α -alt ünitesinin C (karboksil) ve N (amino) terminal uçlarının her ikisi de sitoplazmik bölümdedir. Her biri α - heliks yapıda olan 6 transmembran segmenti (S1-S6) içeren dört domaininden (DI, DII, DIII, DIV) oluşur. Her bir transmembran segmentin hücre içi ve hücre dışı bölümleri vardır. Bu dört domainin S5 ve S6 segmentlerinin bir araya gelmesiyle birleşerek “santral por” oluşur. Bu por seçici olarak Na iyonuna geçirgendir.

Bu geçirgenlikten özellikle por yapısına katılan aspartat, glutamat, lizin ve alanin kalıntıları sorumludur. S4 segment ise voltaj duyarlı segment olarak adlandırılır ve pozitif yüklüdür. Ayrıca dört domain birbirlerine “bağlayıcı spiral” olarak adlandırılan bir yapı ile birbirlerine bağlanmışlardır. Bu bağlayıcı spiraller arasında özellikle DIII ve DIV domainlerini birbirine bağlayan bağlayıcı spiral, içerdiği hidrofobik yapıdaki izolösin, fenilalanin ve metiyonin (IFM kompleksi) motiflerine bağlı olarak kanalın açılmasından hemen sonra, hızlı inaktivasyon fazı sırasında bir kapı gibi davranır ve iyon akışı sırasında tıkanıklığa neden olur. Diğer voltaj kapılı kanallar gibi voltaj kapılı Na^+ kanalları da, hücrenin uyarılması esnasında yapısal değişikliklere uğrar. Bu değişiklikler, hücre membranının uyarılması sırasında depolarizasyonun düzenlenmesinden ana sorumlu olan α alt ünite üzerinde meydana gelir. Özellikle S4 segment üzerinde elektriksel uyarının membranın uyarılması boyunca kanalda açık, inaktif ve kapalı olmak üzere üç farklı fonksiyonel durum tanımlanmıştır(41).

Voltaj kapılı Na^+ kanallarını oluşturan bir diğer alt ünite ise β alt ünitesidir. Tümü kardiyak dokuda eksprese olan SCN1B, SCN2B, SCN3B ve SCN4B genleri tarafından kodlanan 4 tipi bulunmaktadır. Bunlar, glikozillenmiş ekstrasellüler yerleşimli N terminal uç, sitoplazmik C terminal uç ve bir transmembran segmentten oluşur. N-Terminal ekstrasellüler uç, aynı zamanda “Ig domain” olarak da bilinir(42, 43). β alt üniteleri, α alt ünitesinin ekstrasellüler domainleri ile etkileşime girer ve kanalın fonksiyonunu düzenler(35, 44). Ayrıca, kanalın membrandaki yoğunluğunu artırarak, akım şiddetini artırabilir ve aktivasyon ile inaktivasyonun meydana geldiği voltaj aralığını değiştirerek inaktivasyon ve inaktivasyondan kurtulma kinetiklerini hızlandırır. Bu nedenle, voltaj kapılı Na^+ kanallarının aksiyon potansiyeli sırasında maruz kaldığı önemli konformasyonel değişikliklerin çoğunu etkilerler. β alt üniteleri aynı zamanda ekstrasellüler matris proteinleri ile etkileşime girerek hücre adezyon molekülleri olarak da görev yapabilirler(45, 46).

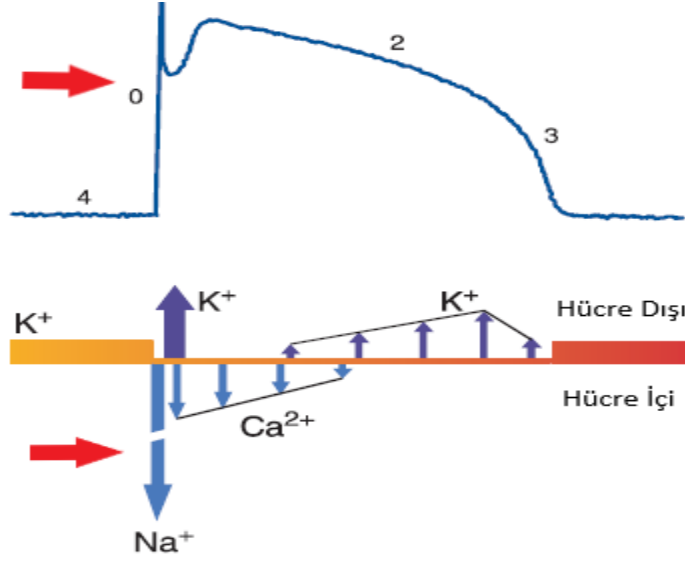
Voltaj kapılı Na^+ kanallarının yapısını oluşturan ve fonksiyonlarını düzenleyen α ve β proteinlerinin yanı sıra, kanalın yapısını ve işleyişini düzenleyen pek çok protein de bulunmaktadır. Bunlar, ankirin, fibroblast büyüme faktörü homolog faktör, kalmodulin, kaveolin-3, Nedd-4 like ubiquitin ligaz, distrofin, sinotrofin ve gliserol 3-fosfat dehidrogenaz-1 like protein ile MOG1 proteinlerinden oluşur. Bu proteinler, kanalın hücre içi trafiğini, membran yüzeyindeki ekspresyon düzeyini, kapı özelliklerini

ve kinetiğini düzenler. Tüm bu yapı dikkate alındığında miyosit hücresindeki Na^+ kanallarının izole bir üiteden oluşmadığını, aynı zamanda yapışma proteinleri, sinyal iletim proteinleri ve hücre iskeleti yapıları ile bağlantılı makromoleküler kompleksin bir parçası olduğu söylenebilir(47-49). Voltaj kapılı Na^+ kanallarının özellikleri ve kinetiği aynı zamanda fosforilasyon ve glikolizasyon mekanizmaları ve vücut ısısındaki değişiklikler ile de kontrol edilir (50). Voltaj kapılı Na^+ kanallarının şematik gösterimi Şekil 2-8 de gösterilmiştir.



Şekil 2-8: Voltaj kapılı Na^+ kanalının ($\text{Na}_v1.5$) kanalının şematik olarak gösterimi (51).

Na^+ iyonun hücre içine doğru yoğun ve hızlı akımı, aksiyon potansiyelinin başlamasını ve ilerlemesini sağlayan ve faz “0” ın oluşumundan sorumlu olan güçlü bir akımdır. Na pikinden milisaniyeler sonra voltaj kapılı Na^+ kanallarının büyük kısmı kapanır ve Na^+ akımı hızlıca yavaşlar (Şekil 2-9). Fakat “Geç Na^+ Akımı” olarak adlandırılan, nispeten küçük bir Na^+ akımı yaklaşık 100 milisaniye daha devam eder. Bu yavaş Na^+ akımı, hücre içi Ca^{+2} iyon akımı ile birlikte aksiyon potansiyelinin plato fazının oluşumunu sağlar (faz 2)(13).



Şekil 2-9: Hücre içine Na^+ akımı aksiyon potansiyelinin depolarizasyon fazını oluşturur. Kırmızı ok ile gösterilen kısım hücre içine Na^+ girişini ve depolarizasyon fazını göstermektedir.

Tüm bu akımların sıkıca korunmuş bir düzen içerisinde hareketi voltaj kapılı Na^+ kanallarının kapı mekanizmasının kusursuz çalışmasına bağlıdır. Voltaj kapılı Na^+ kanallarının kapı mekanizması hücre membranının voltaj yüküne bağlı olarak açık, kapalı ve inaktif olmak üzere 3 fonksiyonel konumda çalışmaktadır. Elektriksel uyarının olmadığı durumlarda hücre membranı dinlenme potansiyelindedir ve Na^+ kanalları fonksiyonel olarak kapalı durumda ve uyarılabilir haldedir. Kalp kası hücresi uyarıldığında kanal aktif forma geçer ve kanal kapısı açılarak membran depolarizasyonu meydana gelir. Depolarizasyon fazı boyunca aktif formda kalan kanal, elektriksel uyarının sonlanması ile inaktif konuma geçer(52). Fonksiyonel olarak kanalın kapalı ve inaktif konumları arasında fark vardır. Aksiyon potansiyelinin depolarizasyon fazı, kanalın açılabilmesine bağlı olduğu için bu fark oldukça kritiktir. Kapalı formdaki kanal uyarılabilirken, inaktif formdaki kanalın ikinci bir aksiyon potansiyeli ile uyarılması mümkün değildir. Repolarizasyon fazında kanalın açılarak iyon geçişine müsait hale gelmesini önlemek için kanal inaktif konumda iken, hiperpolarizasyon fazında yeni bir aksiyon potansiyelinin başlatılabilmesi ve hücrenin uyarılabilmesi için kanal kapalı konumdadır (44, 53, 54). Kanalın kapı hareketlerinin düzenlenmesinde kanal yapısındaki tüm alt ünitelerin, domainlerin ve segmentlerin harmonik bir düzende çalışması gerekmektedir. DIV domainindeki S4 segmentinin daha çok kanalın hızlı

inaktivasyonu esnasında, diğer domainlerdeki S4 segmentlerinin ise daha çok kanalın aktivasyonu esnasında etkili oldukları gösterilmiştir. Elektriksel uyaran geldiğinde, α -alt ünitesindeki DI-III domainlerine ait S4 segmentleri eş zamanlı olarak ekstrasellüler yüzeye doğru ilerler ve kanal açılması ile sonuçlanan yapısal değişikliklerin indüklenmesine neden olur. Çeşitli deneysel yöntemlerle “sarmal vidalama modeli” olarak adlandırılan bu hipoteze göre porun açılması ve S4-S5 bağlayıcısı (linker) aracılığıyla kapanması için S4 segmentlerinin voltaj hassas hareketi gereklidir. DI-III domainlerdeki S4 segmentlerinin rotasyonel ve hücre zarının dış yüzeyine doğru olan bu kombine hareketinin, porları oluşturan helikal yapıya neredeyse dik bir şekilde konumlanan S4-S5 bağlayıcısını bir vana olarak görev yapmaya zorlamak için olduğu önerilmektedir (55-57). DI-III domainlerdeki S4 segmentleri hala aktif konumlarını korurken ve hala hücre içine Na akışı devam ederken DIV domeindeki S4 segmenti, hareket ederek inaktivasyon sürecini başlatır ve hücre içine Na⁺ akışını sonlandırır(56, 58, 59). DIV domainin S4 segmentinin bu hareketi hücre içindeki bazı yapısal oluşumların harekete geçmesine neden olur. Bunlardan ilki; DIII-IV domainlerinin bağlayıcısından ve hidrofobik izolösin, fenilalanin ve metiyonin aminoasitlerinden (IFM motifi) oluşan inaktivasyon kapısı, ikincisi; DIV domainin S6 rezidülerindeki ve DIII – DIV domaininin S4/S5 segmentlerinin hücre içi halkalarında bulunan aminoasit kalıntılarından oluşan inaktivasyon kapı reseptörleri ve son olarak; kanalın karboksi ucunun geniş bir bölümüdür. Kanalın karboksi ucu Ca⁺² bağımlı bir yol ile kanalın inaktivasyonunu sabitlemektedir(60-62).

İnaktivasyon fazı, kanal boyunca iyon geçirgenliğinin olmadığı bir fazdır. İnaktivasyon fazı sayesinde kalp hücresi ikinci bir aksiyon potansiyelinden korunur ve böylece kalp boyunca elektriksel ileti sınırlandırılarak aritmik iletilerin oluşması önlenir. İnaktivasyon fazı hızlı, orta ve yavaş inaktivasyon aşamaları olmak üzere üç aşamadan oluşur. Hücre membranı inaktivasyon fazından kurtulana kadar bu faz devam eder. Bu aşamaların bütünlüğü, kalp hücresinde aksiyon potansiyelinin hem süresini hem de sıklığını etkilemesi açısından önemlidir(63). Aksiyon potansiyelinin “0” fazının sonunda Na kanallarının büyük çoğunluğu inaktive konumdadır ve hücre membranı yeniden polarize olana kadar bu konumda kalırlar. Bununla birlikte aksiyon potansiyelinin 2. fazı boyunca Na kanallarının çok küçük bir kısmı açık kalarak hücre içine Na⁺ akışına izin verir ve bu yolla hücre içine “geç Na akışı” diye adlandırılan Na

iyonu girişi gerçekleşir. Voltaj kapılı Na^+ kanalının hızlı inaktivasyonu, zaman ve voltaj bağımlı bir süreçtir. Süreç esnasında “menteşe kapak” adı verilen ve DIII ile DIV domainleri arasındaki sitoplazmik bağlantıyı hidrofobik gözeneğın içine bağlayan bir mekanizma adeta kapı gibi çalışır ve kanalı aşamalı olarak 1 ms içerisinde kapatır. Böylece iyon geçişleri durur(41, 64-70). Bu konuda yapılan ilk çalışmalarda da, DIII - DIV domain bağlayıcısı üzerindeki hidrofobik IFM aminoasitlerinin önemli bir rol aldıkları gösterilmiştir(63, 71). İnaktivasyon bölümü olarak adlandırılan bu kısım, DIII ve DIV domainlerin S4/S5 segmentlerinin bağlayıcısının sitoplazmik bölgeleri ile DIV domainin S6 segmentinin sitoplazmik ucunu içeren bir komplekse bağlanarak adeta inaktivasyon kapısını oluşturur(63). α -alt ünitesinin hücre içi yerleşimli karboksi terminal ucunun da hızlı inaktivasyon fazında rol oynadığı gösterilmiştir. Karboksi ucun DIII-DIV inaktivasyon döngüsünden ayrılmasının repolarizasyon fazı boyunca hücre içine doğru akımın artmasına ve bu şekilde repolarizasyonun gecikmesine neden olduğu gösterilmiştir(72). Bununla birlikte, DIII-DIV inaktivasyon döngüsünün karboksi ucun stabilizasyonunda, her ne kadar henüz kesin bir görüş birliğı oluşmuş olmasa da, ara bir inaktivasyon modu oluşturduğu da önerilmektedir. Tüm bu çalışmalar dikkate alındığında karboksi terminal ucun hızlı inaktivasyon fazının yapısal olarak stabilizasyonunda önemli bir rol oynadığı söylenebilir. Ayrıca karboksi terminal ucun elektriksel olarak oldukça yüklü kısmının inaktivasyon fazı sırasında görev alan partiküller ile elektriksel etkileşime girdiğı gösterilmiştir (61, 73, 74). Hızlı inaktivasyon fazının aynı zamanda karboksi terminal uç ile etkileşime giren ve hücre içi sinyal iletimi protein ailesinin bir üyesi olan “fibroblast büyüme faktörü benzeri faktör (FHF)” gibi hücre içi yardımcı proteinler ile de düzenlendiğı bildirilmiştir (75). Yapılan bir çalışmada, FHF ailesinin kalpte bol bulunan bir üyesi olan FGF12’nin, Na kanalının H1849R mutasyonuna sahip karboksi terminal ucu ile etkileşiminin azaldığı ve hızlı inaktivasyon fazında önemli ölçüde depolarizan kaymaya (-9mV) neden olduğu gösterilmiştir(76). Yine bir başka çalışmada, karboksi terminal ucun asidik bölgesinin FGF12’nin bağlanması için kritik bir bölge olduğu, bu ilişkinin voltaj bağımlı inaktivasyon fazının düzenlenmesi için önemli olduğu ancak aktivasyon fazında herhangi bir etkisinin bulunmadığı ifade edilmiştir(75). Hızlı inaktivasyon fazı aynı zamanda voltaj kapılı Na^+ kanallarının β alt ünitesi tarafından da düzenlenir. Özellikle $\beta 3$ alt ünitesinin hızlı inaktivasyon fazının sola kaymasına neden olduğu ve kanalın kullanılabilirliğini azalttığı gösterilmiştir. $\beta 3$ alt ünitesinde mutasyonlar meydana

geldiğinde, bu sola kaymanın kaybolduğu ve Na kanalında sürekli bir akımın meydana geldiği gözlenmiştir(45, 65). Hızlı inaktivasyon, tek bir aksiyon potansiyelinin belirli bir zaman dilimi içerisinde gerçekleşirken, yavaş inaktivasyon fazı, uzamış ya da tekrarlayan depolarizasyonlar boyunca meydana gelebilen ve saniyeler süren bir mekanizmadır. Her ne kadar mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da, yavaş inaktivasyon fazı ile hızlı inaktivasyon fazı yapısal olarak farklılıklar gösterir. Yavaş inaktivasyon fazı, hızlı inaktivasyon fazını gerçekleştiren DIII-DIV bağlayıcısından bağımsız gerçekleşen bir olaydır ve büyük ihtimalle porda meydana gelen yapısal olaylar ile porun, kanalın diğer yapıları ile olan ilişkilerine bağlı olarak gerçekleşir. DIII-DIV bağlayıcısında bulunan IMF motifindeki aminoasitlerin yerini glutamat kalıntılarının alması ile hızlı inaktivasyon fazı tamamen ortadan kalkarken yavaş inaktivasyon fazının bu değişimden etkilenmediği gösterilmiştir. Yapılan pek çok çalışma bize aslında sadece pordaki yapısal değişikliklerin yavaş inaktivasyondan sorumlu tutulamayacağını, başka protein bölgelerinin de bu fonksiyona katılabileceğini önermektedir (77-85). Bununla birlikte, her bir domaindeki S5-S6 segment bağlayıcısı bölgesinin (P bölgesinin) yavaş inaktivasyon fazındaki fonksiyonuyla ilişkili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlardan bir kısmı Na kanalındaki yavaş inaktivasyonu etkileyen yapısal değişiklikleri incelerken, bir kısmı da Na kanalının çevresindeki iyonik değişiklikleri incelemişlerdir(86-90). P bölgesinde meydana gelen pek çok mutasyonun yavaş inaktivasyonu doğrudan etkilediği ortaya çıkarılmıştır(91). Bununla birlikte DIII-IV stoplazmik bağlayıcısının ve voltaj hassas S4 segmentinin de yavaş inaktivasyon fazında etkili olabilecekleri öne sürülmüştür(84, 92-94). Ancak son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalar ile yavaş inaktivasyon fazının meydana gelmesinde voltaj hassas S4 segmenti ile P bölgesinin birlikte hareketinin etkili oldukları görüşü daha çok kabul görmektedir. Fluorometri çalışmalarında S4 segmentin ve porun hareketlerinin yavaş C ve P tipi K kanallarının hareketleri ile benzerlik gösterdikleri tespit edilmiştir. Buna göre, S4 segmentinin domine ettiği düşünülen P bölgesindeki bir seri olaylar sonrasında porun tıkanmasıyla inaktivasyonun gerçekleştirildiği düşünülmektedir(95-97). Tüm bu çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında, membran depolarizasyonunun uzamasına bağlı olarak bir veya daha fazla voltaj hassas S4 segmenti hareketinin olabileceği söylenebilir. Buna göre, DIII ve DIV domainlerdeki S4 segmentleri depolarize konumlarına hareket ettiklerinde, IFM inaktivasyon partikülü için bağlanma bölgeleri, DIII ve DIV domainlerdeki S4-S5 bağlayıcılarında uygun hale gelmektedir. Eğer

membranın depolarize hali devam ederse, S4 segmentleri aktivasyonla ilişkili olan sekonder, yavaş bir harekete maruz kalırlar. Bu sekonder S4 hareketi, P bölgesinin iyon geçişini tıkayan hareketine neden olur. Sekonder S4 segment hareketi aynı zamanda hızlı inaktivasyon bölgesi ile onun bağlanma bölgeleri arasındaki affiniteyi de azaltır. Bu hareket sonunda kanal inaktif haldedir. Ancak bu hipotezlerin hepsinin halen zayıf hipotezler olduğunu ve bu konuda daha çok çalışma yapılması gerektiğini söylemek gerekir (83, 98, 99).

Kalp kası hücresinde aksiyon potansiyelinin düzenli olarak tekrarlanması büyük ölçüde $Na_v1.5$ kanallarının inaktivasyondan kurtulma sürecine bağlıdır. Bu süreç hem voltaj hem de zaman bağımlı bir süreçtir. Kanalin inaktive konumdan kapalı konuma geçmesi “inaktivasyondan kurtulma süreci” olarak adlandırılır. Kurtulma süreci milisaniyeler içerisinde gerçekleşir(100). İnaktivasyondan kurtulma, kanal inaktive olurken iyon sızıntısını minimize ederek deaktivasyon fazı ile sıkı bir ilişki içerisindedir(101). Yapılan çalışmalar, hızlı inaktivasyon fazından kurtulma sürecinde voltaj hassas DIV domainin S4 segmentinin hareketinin hız sınırlayıcı olduğunu önermektedir(83, 102-104). İnaktivasyondan kurtulma sürecinde $Na_v1.5$ kanallarının $\beta 1$ ve $\beta 3$ gibi iki β alt ünitesinin de önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Fahmi ve arkadaşları, $\beta 1$ alt ünitesinin intrasellüler, ekstrasellüler ve transmembran sarmallarının üçünün de inaktivasyondan kurtulma sürecini hızlandırmak için gerekli olduğunu rapor ettiler. Zimmer ve Benndorf ise $\beta 1$ alt ünitesinin sadece kardiyak Na kanallarında değil, aynı zamanda nöronal ve kas hücrelerindeki Na kanallarının da inaktivasyondan kurtulma sürecinin hızlandırılmasında gerekli olduğunu öne sürmüştür (105, 106). Fizyolojik şartlarda voltaj kapılı Na^+ kanallarının aktivasyon ve inaktivasyon süreçleri, elektrik aktivitenin sağlıklı bir şekilde çalışması için sıkı bir şekilde düzenlenir. Na kanalındaki anomaliler, Na iyonunun hücre içine geçiş sisteminde veya iyon kinetiğinde önemli değişikliklere neden olarak kalp elektrofizyolojisinde ciddi anormaller ve potansiyel aritmilerle sonuçlanabilmektedir (67).

Voltaj duyarlı Na_v kanalının yapısında, fonksiyonunda ve düzenlenmesinde görev alan proteinlerin önemli bir kısmındaki mutasyonların Uzun QT ve Brugada Sendromu ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (107-109). α ve β alt ünitelerinde meydana gelen mutasyonların Uzun QT ve Brugada sendromuna neden oldukları gösterilmiştir. Özellikle geç Na^+ akımını oluşturan Na^+ kanallarında meydana gelen bazı mutasyonlar

kanalların kapanmasını geciktirerek “Artmış geç Na^+ akımına neden olurlar. “Fonksiyon kazancı” olarak adlandırılan bu durum aksiyon potansiyelinin uzamasına ve EKG de uzun QT aralığına neden olur. Artmış geç Na akımı, Uzun QT sendromunda meydana gelen aritmilerin geniş bir kısmından sorumlu olduğu bildirilmiştir(110). Erken Na akımında bozulma ve pikin azalması ise “fonksiyon kaybı” olarak adlandırılır ve iletimin yavaşlamasına, reentry taşikardilere ve aritmilere neden olur. Bu mekanizma ise özellikle Brugada Sendromunda görülür(111). Bunların yanı sıra, düzenleyici proteinlerden önemli olan Caveolin -3 (CAV3) proteinin Uzun QT Tip 11, sintrofin $\alpha 1$ (SNTA1) proteininin Uzun QT Tip 12 ve ankirin-B proteininin Uzun QT Tip 4 ve bir desmozomal protein olan plakofilin-2 proteininin Brugada Sendromu ile ilişkileri bildirilmiştir(67, 112-116). Ayrıca, gliserol 3 fosfat dehidrogenaz -1 like proteini kodlayan GPDL1 genindeki ve MOG1 genindeki mutasyonların Brugada Sendromu ile ilişkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(117).

2.3.2. Kardiyak Potasyum Kanallarının Yapısı ve Fonksiyonu:

İyon kanalları içerisinde en geniş aile K^+ kanalları ailesidir. Aksiyon potansiyeli ve dolayısıyla hücrel uyartılabilirliği düzenleyerek nöral, endokrin ve kas aktiviteleri gibi vücuttaki çeşitli fonksiyonların işlemesine katkıda bulunur. Membran potansiyeli ve kimyasal konsantrasyon farkına bağlı olarak hücre içine ve dışına doğru K^+ iyonlarının geçişini sağlarlar. Kalp kası hücrelerinde çok sayıda farklı K^+ akımı tanımlanmıştır ve altta yatan K^+ kanalları, genellikle hücre iskeleti ve çeşitli sinyal kompleksleri ile bağlantılı olarak aksesuar alt birimlerle birleştirilmiş por yapısına sahip α alt birimlerden oluşan tipik olarak dinamik makromoleküler komplekslerdir. Ancak kalp kası hücresinde, K^+ akımı genellikle hücre dışına doğrudur. Bu nedenle K^+ kanalları kardiyak repolarizasyonun önemli bir unsurudur. Yapı ve fonksiyonlarına göre Uluslararası Temel ve Klinik Farmakoloji Birliği (IUPHAR)’nin önerdiği şekilde kalpte bulunan K^+ kanallarını 4 ana gruba ayırmak mümkündür (Tablo 2.1).

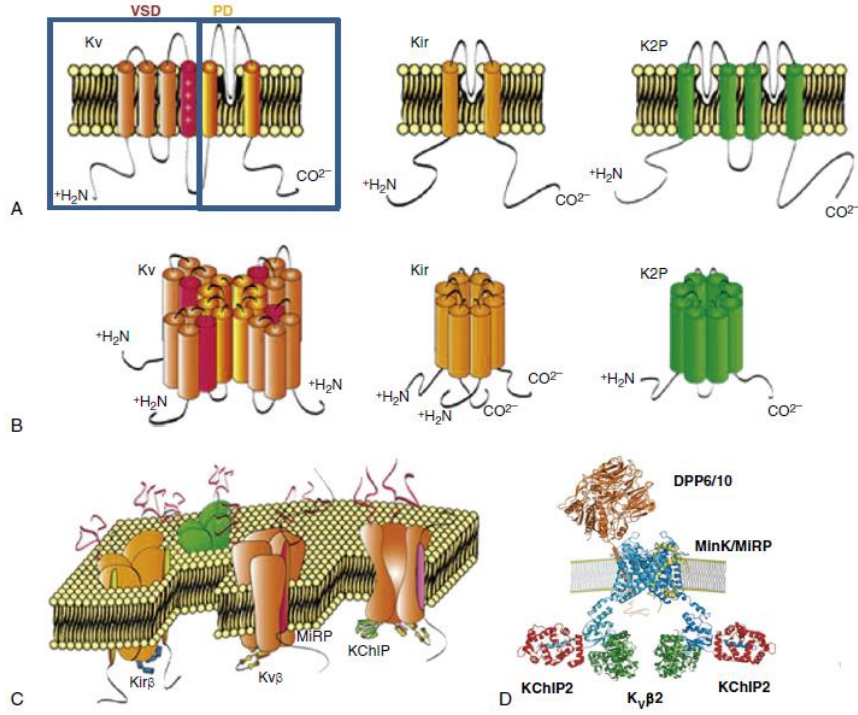
Tablo 2-1: Kardiyak K⁺ kanalları.

Por Yapısı	Gen	Akım	Diğer Adı	Kalpte Bulunduğu Yer	AP Fazı
Kalsiyum ile Aktive Olan Potasyum Kanalları					
K _{Ca} 2.1-2.3	KCNN1-3	I _{KCa}	SK1-3		
Hücre İçine Doğrultucu Potasyum Akımı Kanalları					
K _{ir} 2.1-2.2-2.3	KCNJ2 KCNJ12 KCNJ4	I _{K1}		Atriyum Ventrikül	Faz 3-4
K _{ir} 3.1-3.4	KCNJ3 KCNJ5	I _{K,ach}	GIRK-1 GIRK-4	Atriyum	Faz 4
K _{ir} 6.1	KCNJ8	I _{K,ATP}			Faz 1-2
K _{ir} 6.2	KCNJ11	I _{K,ATP}		Atriyum, Ventrikül	Faz 1-2
Çift Por Yapılı Potasyum Kanalları					
K _{2p} 2.1	KCNK2		TREK-1	Ventrikül	
K _{2p} 3.1	KCNK3		TASK-1	Ventrikül	
Voltaj Kapılı Potasyum Kanalları					
K _v 1.4	KCNA4	I _{to,s}		Ventrikül	Faz 1
K _v 1.5	KCNA5	I _{Kur}		Atriyum	Faz 2
K _v 4.3	KCND3	I _{to,f}		Atriyum, Ventrikül	Faz 1
K _v 7.1	KCNQ1	I _{Ks}	K _v UQT1	Ventrikül	Faz3
K _v 11.1	KCNH2	I _{Kr}	HERG	Ventrikül	Faz3
Alt Üniteleri Kodlayan Genler	İlgili Akım	Gen	Protein	Alt Ünite	
	I _{to,f}	KChAP	KChAP	Aksesuar Ünite	
	I _{to,f}	KCNIP2	KChIP2	Aksesuar Ünite	
	I _{to,f}	KCNE3	MiRP2	Aksesuar Ünite	
	I _{to,f}	DPP6,DPP10	DPP6,DPP10	Aksesuar Ünite	
	I _{Ks}	KCNE1	mink	Aksesuar Ünite	
	I _{Ks}	AKAP-9	AKAP-9	Aksesuar Ünite	
	I _{to,f} , I _{Kr}	KCNE2	MiRP-1	Aksesuar Ünite	
	I _{K-ATP}	ABCC9	SUR2A/SUR2B	Aksesuar Ünite	
	I _{Kur}	KCNAB1-B3	K _v β1-β3	Aksesuar Ünite	

K^+ kanalları genel olarak, por yapısını oluşturan bir α alt ünitesi ile onun aksesuar alt ünitelerinden oluşur. Farklı K^+ kanal tiplerinin α alt ünitelerinin tümü, K^+ iyonuna seçici geçirgenliğe sahip ve K^+ un elektrokimyasal gradyant farkına göre hücre membranı boyunca geçişine izin veren bir por yapısına sahiptir. α alt üniteleri aynı zamanda membran depolarizasyonuna ve ligand bağlanma bölgelerine bağlanan ligandlara yapısal değişiklikler ile cevap veren kapı mekanizmasına da sahiptirler. Sonuç olarak, monomerik α alt üniteleri, bir veya daha fazla alt ünitelerin varlığına bağlı olarak fonksiyonel dimer ve tetramerlerle birleştirilir(118, 119). K^+ kanallarının α -alt üniteleri sahip oldukları alt ünite topolojisine göre 3 farklı yapısal gruba ayrılırlar:

1. Grup: 6 transmembran bölgesi olan tek bir por bölgesine sahip;
2. Grup: 2 transmembran bölgesi olan tek bir por bölgesine sahip;
3. Grup: 4 transmembran bölgesi olan iki por bölgesine sahip yapılardır(120-122).

Voltaj kapılı K^+ kanalları (K_v ailesi) ile Ca^{+2} ile aktive olan K^+ kanalları (K_{Ca} ailesi) 6 transmembran segmente sahip tek bir por bölgesinden oluşurken, içe doğrultucu K^+ akımını oluşturan K^+ kanalları (K_{ir} ailesi) 2 transmembran segmente, çift por yapılılı K^+ kanalları (K_p ailesi) ise 4 transmembran segmente sahip K^+ kanallarıdır(122, 123). Voltaj Kapılı Kardiyak K^+ Kanallarının genel gösterimi şekil 2-10'da gösterilmiştir.



Şekil 2-10: Kardiyak K⁺ Kanallarının genel gösterimi.

A: K_v, K_{ir}, K_{2P} kanallarının genel yapısal şekilleri. VSD: Voltaj Duyarlı Domain, PD: Por Domaini. B: K_v ve K_{ir} kanallarının tetramer oluşturarak, K_{2P} kanallarının da dimer oluşturarak α alt ünitelerini oluşturmaları. C ve D: Kardiyak K⁺ Kanallarının aksesuar ünitelerinin gösterimi(51).

2.3.2.1. Kalsiyum ile Aktive Olan Potasyum Kanalları (K_{Ca}2.1–2.3):

Ca²⁺ ile aktive olan K⁺ kanalları kalp kası hücrelerinin hücre membranlarında lokalizedir. İletim büyüklüklerine göre üç gruba ayrılan K_{Ca} kanalları arasında insan kalp kası hücrelerinde elektrofizyolojik olaylarda yalnızca düşük iletim gücüne sahip K_{Ca}2 (K_{Ca}2.1, K_{Ca}2.2 ve K_{Ca}2.3) kanallarının rol aldığı tespit edilmiştir. Diğer alt tiplerin iskemi reperfüzyon ve kan basıncının düzenlenmesinde rol aldığı bildirilmiştir. K_{Ca}2 kanalları sırasıyla KCNN1, KCNN2 ve KCNN3 genleri tarafından kodlanmaktadır(124-126). Bu kanallar, her biri altı transmembran segment ve bir por bölgesi içeren K_{Ca}2 proteininden, bir başka deyişle dört α alt ünitesinden oluşmuştur. Baskın olarak atriyum hücrelerinde eksprese edilirler(127-131). Altı transmembran segment içeren yapısıyla voltaj kapılı potasyum kanallarına benzemelerine karşın voltaj duyarlı segmente sahip olmadığı için bu kanallar voltaj bağımlı değildir. Kanalın kapı

dinamikleri, hücre içi Ca^{+2} seviyesi ile düzenlenir. Hücre depolarizasyonundan hemen sonra L tipi Ca^{+2} kanalları açılır ve hücre içinde Ca^{+2} iyonu girmeye başlar. Böylece hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu artar(132, 133). Kalmoduline bağlı olan $\text{K}_{\text{Ca}2}$, bu protein aracılığıyla hücre içi artan Ca^{+2} iyonlarına bağlanmaya başlar ve aktif hale gelerek hücre dışına K^+ çıkışına olanak sağlar. Böylece repolarizasyona katkı sağlar. Repolarizasyon ile birlikte voltaj bağımlı olarak Ca^{+2} kanallarının kapısı kapanır ve hücre için Ca^{+2} girişi durur. Böylece $\text{K}_{\text{Ca}2}$ kanalları dolaylı yoldan hücre içinde Ca^{+2} girişini durdurarak eksitasyon-kontraksiyon mekanizmasının düzenlenmesine de katkı sağlar(127). $\text{K}_{\text{Ca}2}$ kanallarının aksiyon potansiyelinin morfolojisini önemli ölçüde etkileyip etkilemediği hala tartışma konusu olsa da bazı araştırmacılara göre atriyal fibrilasyonun patogenezinde rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır(134, 135).

2.3.2.2. İçeri Doğrultucu Potasyum Kanalları:

İçeri doğrultucu potasyum akımı (K_{ir}) kanalları, dinlenme potansiyelinin stabilizasyonu, uyarılma eşiğinin belirlenmesi ve aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazının düzenlenebilmesi için oldukça önemlidir(136). K_{ir} kanalları doğrultucu özellikler nedeniyle dar bir membran potansiyeli aralığında fonksiyoneldirler. K_{ir} kanallarında K^+ akımının yönü tercihli olarak dışa doğru ve tek yönlüdür. Bu, depolarizasyon sırasında hareketliliği artan Mg^{+2} ve bazı poliaminlerin dahil olduğu bir takım katyonların fiziksel olarak K_{ir} kanallarının hücre içi ağzını tıkaması ve repolarizasyon sonucu bu tıkanıklığın kaldırılması sonucu hücre dışına K^+ iyonu çıkışı ile meydana gelir(122).

K_{ir} kanalları her biri iki transmembran segmentten oluşan α alt ünitelerinin oluşturduğu tetramer yapıdaki kanallardır. Bu kanallar, K^+ iyonuna karşı seçici geçirgendir. Ancak voltaj duyarlı K^+ kanallarından farklı olarak kapı mekanizması ve voltaj duyarlılıkları bulunmaz. K_{ir} kanalları hem atriumda hem de ventriküllerde yaygın halde bulunurlar ancak ventriküllerde daha yaygın eksprese edilmektedirler. Böylece ventrikülün ekstra uyarılara karşı daha az duyarlı olduğu öne sürülmektedir. Şimdiye kadar içeri doğrultucu potasyum kanallarına ait yedi aile tanımlanmıştır ve bunlar

arasında sırasıyla I_{K1} , I_{KACh} ve I_{KATP} akımlarına aracılık eden K_{ir2} , K_{ir3} ve K_{ir6} ailelerinin alt üniteleri kalpte eksprese edilmektedir(137, 138).

K_{ir2}

K_{ir2} ailesi I_{K1} akımının meydana geldiği kanallardır. I_{K1} akımı, aksiyon potansiyelinin depolarizasyon fazında azalan, repolarizasyon fazında artan ve böylece membran potansiyelini sabit değerde tutan K^+ akımını temsil eder. K_{ir2} ailesi, $K_{ir2.1}$ - 2.6 proteinlerini içeren 6 üyesi olan bir ailedir. Ancak bu üyelerden sadece $K_{ir2.1}$ - 2.4 izoformları kalpte eksprese olurlar. Bunlardan $K_{ir2.1}$ - 2.3 izoformları miyosit hücrelerinde eksprese olurken, $K_{ir2.4}$ izoformu sadece nöron hücrelerinde eksprese olurlar(139, 140). Bu proteinler arasında ventriküler ve purkinje hücrelerinde $K_{ir2.1}$ ventriküler I_{K1} akımının ana komponentini oluştururken, $K_{ir2.3}$ ise atriyumda baskın olarak bulunur. Ayrıca I_{K1} kanallarının varlığı, sadece hücre zarının -T-tubul dışı bölgelerinde değil, hem T tubuler bölgelerinde hem de interkalantlı disklerde gösterilmişlerdir(141).

$K_{ir2.1}$ - 2.4 kanalları sırasıyla KCNJ2, KCNJ12, KCNJ4 ve KCNJ14 genleri tarafından kodlanır. K_{ir} kanalları her biri 2 transmembran domain (M1 ve M2), geniş bir stoplazmik C-terminal alt uç ve görece daha küçük N-terminal alt uç içeren iki farklı alt üniteden oluşan tetramerlerdir. M1 ve M2 domainler arasında K^+ iyonuna seçici geçirgen olan bir por yapısı bulunur. K_{ir} kanallarının kapı aktiviteleri voltaj bağımlı değildir. Ancak porun membran içindeki bölümünde bulunan ve kanalın doğrultucu özelliğini etkileyen üç farklı bölge bulunmaktadır. Bu bölgeler seçici filtre, orta kavite ve sitoplazma tarafında M2 domainlerin birbirlerine yaklaşarak oluşturduğu daralma olarak adlandırılmaktadır(140). Ayrıca porun hemen hemen tam ortasında bulunan negatif yüklü Aspartat (D172) aminoasidi ile C ve N terminal uçlar da doğrultucu akımın meydana gelmesinde önemli rol oynar(142).

I_{K1} akımı aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazında görev alırlar ve böylece dinlenme potansiyelinin stabilizasyonunu sağlarlar. Depolarizasyon esnasında K_{ir2} kanalları aracılığıyla meydana gelebilecek hücre dışına K^+ akımı, por içindeki kanalı

tıkayan magnezyum iyonları ile spermin ve spermidin gibi bazı poliaminler tarafından bloke edilir ancak repolarizasyon potansiyeli, dinlenme potansiyeli değerine yaklaştığı aksiyon potansiyelinin 4. fazında bu blokaj kalkar ve hücre dışına küçük ama önemli bir K^+ akımı gerçekleşir(136). $K_{ir2.x}$ kanallarının protein özelliklerinin yanı sıra hücre membranında bulunan bazı proteinler ve lipidler ile yaptığı etkileşimler de fonksiyonel açıdan oldukça önemlidir. Bunların başında bir membran fosfolipidi olan fosfatidilinozitol 4,5 bifosfat (PIP2) gelmektedir. PIP2, hem M1 hemde M2 transmembran segmenti üzerinde bulunan bazı hidrofobik aminoasitlerle etkileşime girerek özellikle sitoplazmik kısımda kapı özelliklerinin meydana gelmesinde etkili olur(143). Ayrıca membran assosiye guanilat siklaz (MAGUK), bazı doku iskelesi proteinleri (scaffold proteinler) ve distrofin assosiye proteinlerle olan etkileşimlerinin de aritmojenik olayların meydana gelmesinde önemli oldukları tespit edilmiştir(144).

$K_{ir2.1}$ kanalının N terminal ucu üzerinde meydana gelen ve fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar, Anderson-Tawil Sendromuna (UQT7) neden olurlar. Bu sendromda $K_{ir2.1}$ ya çok az eksprese edilir ya da hiç eksprese edilmez. Böylece hastalarda, kardiyak repolarizasyonda gecikmeye yol açarak taşikardi, senkop ve Torsades de Pointes gibi ölümcül aritmiler gözlenebilir (145). $K_{ir2.1}$ kanallarında fonksiyon kazancına neden olan mutasyonlar ise elektrokardiyogramda artmış dışa doğru akım amplitüdü ve kısa T dalgaları olarak gözlenen hızlandırılmış repolarizasyona neden olarak Kısa QT Sendromuna yol açar (146). KCNJ2 geni üzerinde meydana gelen bazı mutasyonlar $K_{ir2.1}$ kanalının hem C terminal hem de N terminal uçlarında değişikliklere neden olarak Katekolaminerjik Polimorfik Ventriükler Taşikardi Sendromuna neden olduğu da rapor edilmiştir(147).

2.3.2.2.2 $K_{ir3.1}$ ve $K_{ir3.4}$

$K_{ir3.1}$ ve $K_{ir3.4}$ kanalları, asetilkolin aracılığıyla meydana gelen K^+ akımından sorumlu kanallardır. $K_{ir3.1}$ KCNJ3 geni tarafından $K_{ir3.4}$ ise KCNJ5 geni tarafından kodlanır. $I_{K,ACh}$ kanal kompleksi, I_{K1} kanalları ile karşılaştırıldığında daha zayıf bir doğrultucu akıma neden olurlar(140, 148-150). $I_{K,ACh}$ kanalları, atriyum miyositlerinde, SA ve AV nod hücrelerinde yüksek oranda bulunurlar(151, 152). Otonom sinir

sisteminin parasempatik dalı aktive edildiğinde, postsinaptik sinir ucundan, hem atriyum miyositleri hem de SA ve AV nod hücrelerinde bir nörotransmitter olan asetilkolin (ACh) salınır. ACh, tip2 muskarinik reseptöre bağlandığında, reseptörün intrasellüler bölgesinde bulunan G proteininde ayrışma meydana gelir. Ayrışan G proteini, $K_{ir3.1/3.4}$ heteromerini direkt olarak aktive eder(153, 154). Aktive olan $I_{K,ACh}$ aracılığıyla hücre içine K^+ iyonu akışı artar. Hücre repolarize olarak nodal aksiyon potansiyelinin 4. fazında meydana gelen spontan depolarizasyonun hızı düşürülür ve maksimum diyastolik potansiyel daha negatif hale getirilir. Böylece AV nodda ileti zamanı uzatılır ve kalp hızı düşürülmüş olur. $I_{K,ACh}$ kanalında meydana gelen K^+ akımı, atriyal miyosit hücrelerinde ise aksiyon potansiyelini kısaltır(140). KCNJ5 geninde meydana gelen mutasyonlar uzun QT tip 13 ile sonuçlanır.

2.2.2.2.3. K_{ir6}

Tüm K_{ir} kanalları arasında K_{ATP} kanalları, moleküler mimarisi en ilgi çekici olanıdır. Diğer K_{ir} kanallarında olduğu gibi iyon iletim yolu poru oluşturan alt ünitelerin tetramerik düzenlenmesi ile oluşur. Ancak burada fark, kanalın fonksiyonel olarak aktif olabilmesi için gerekli olan aksesuar alt ünitelerdir. K_{ATP} kanalının por üniteleri $K_{ir6.1}$ ve $K_{ir6.2}$ proteinleri tarafından oluşturulur. $K_{ir6.1}$ proteini KCNJ8 geni, $K_{ir6.2}$ proteini ise KCNJ11 geni tarafından kodlanmaktadır. Alt üniteler ise ATP-bağlayan sülfonilüre reseptör protein (SUR) ailesinin izoformlarından meydana gelir. Bu izoformlardan ATP-bağlayan sülfonilüre reseptör protein -1 (SUR1A) ABCC8 geni tarafından kodlanırken, ATP-bağlayan sülfonilüre reseptör protein-2 (SUR2A) ABCC9 genleri tarafından kodlanmaktadır. $I_{K,ATP}$ akımı, hücre içi ATP ile inhibe edilirken, henüz tam olarak aydınlatılamamış bir mekanizma ile hücre içi AMP ve ADP tarafından aktive edilir. $I_{K,ATP}$ kanalları ventriküllerde $K_{ir6.2}$ ve alt ünite olarak SUR2A tarafından oluşturulurken, atriumda $K_{ir6.2}$ ve SUR1A alt ünitesi tarafından oluşturulur. $K_{ir6.1}$ ise daha çok SAN, AVN ve purkinje hücrelerinde $I_{K,ATP}$ kanalı oluşumuna katkıda bulunur.(155-157). $K_{ir6.2}$, K_{ir2} ve K_{ir3} kanalları ile karşılaştırıldığında içe doğrultucu akıma çok daha az katkıda bulunmaktadır. Fizyolojik şartlarda $K_{ir6.2}$

kanalları ATP nin inhibitör etkisinden dolayı ya kapalı konumdadır ya da meydana gelen $I_{K,ATP}$ akımı göz ardı edilebilecek kadar azdır. Ancak hipoksik ve iskemik durumlarda hücre içi ATP seviyesi düşeceği için $I_{K,ATP}$ kanalları açılır ve hücre dışına K^+ akımı gerçekleşir. Sonuçta erken repolarizasyona neden olarak aksiyon potansiyeli kısaltırken, hücre içine daha az Ca^{+2} girmesine neden olarak kontraksiyonların ve beraberinde enerji tüketiminin azaltılmasına yardımcı olur(140, 155).

2.3.2.3. Çift Por Yapılı Potasyum Kanalları

Çift por yapılı K^+ kanalları (K_{2p}), her biri dört transmembran domaini olan protein dimerleridir. Bir başka deyişle, bir K_{2p} alt ünitesi, birleşmiş iki K_{1r} alt ünitesi gibi tasvir edilebilir. Bugüne kadar 15 farklı K_{2p} kanalı tanımlanmıştır. Ancak şimdiye kadar bunlar arasında sadece $K_{2p2.1}$ ve $K_{2p3.1}$ kanallarının kalpte görev aldıkları tespit edilmiştir (158). Bu kanallar oksijen, pH, araşidonik asit, mekanik germe, nörotransmitterler, G- proteinleri ve protein kinazlar gibi pek çok fizyolojik faktör tarafından kontrol edilirler. Ayrıca $K_{2p2.1}$ kanalları, uçucu anestetiklere de duyarlıdır(122, 159, 160).

K_{2p} kanalları aktivasyon, inaktivasyon ve deaktivasyon kinetiği özellikleri göstermez ve kapı özellikleri voltaj bağımlı değildir. Bu özelliğinden dolayı, K_{2p} kanalları herhangi bir voltaj değişikliğinden etkilenmeden tüm membran boyunca açık konumunda ve K^+ iyonu geçişi için daima hazır durumda olduğu kabul edilmektedir. K_{2p} kanalları aracılığıyla meydana gelen akım, “arka plan (background)” ya da “sızıntı (leak)” akımı olarak adlandırılır. Bu akımın teorik olarak iki önemli özelliği olduğu düşünülmektedir. Öncelikle, K_{2p} kanallarının voltaj bağımlı olmadıkları düşünüldüğünde arka plan akımının da voltaj bağımlı olmadığı öne sürülmektedir. İkinci olarak, membran potansiyelindeki değişikliklere bağlı olarak akımın amplitüdünün anlık değişim gösterebileceği öne sürülmüştür. Bu nedenle arka plan akımının aynı zamanda zaman bağımlı olmadığı da düşünülmektedir. Hücre içi K^+ iyon konsantrasyonunun yüksek olduğu fizyolojik koşullar altında, K_{2p} kanalları aracılığıyla yalnızca hücre dışına K^+ iyonu geçişine izin verilir. Bununla birlikte hücre içi ve hücre

dışı arasında K^+ konsantrasyonunun eşitlendiği deneysel koşullarda voltaj ile doğrusal ilişkili bir akım meydana geldiği gözlenmiştir. Bu özellik, “açık, dışa doğrultucu akım” olarak isimlendirilmiştir ve karakteristik olarak K_{ir} ve K_v kanalları aracılığıyla meydana gelen doğrultucu akımlardan farklı olduğu rapor edilmiştir. Açık, dışa doğrultucu akım akışının büyük olasılıkla hücre zarı boyunca eşit olmayan potasyum konsantrasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Tüm bu deneyler sonucunda K_{2p} kanalları aracılığıyla meydana gelen K^+ akımının, membran potansiyeli, K^+ denge potansiyeline yaklaştığı durumlarda dinlenme potansiyelinin sabitlenmesi amacıyla meydana geldiği sonucuna varılmıştır(159).

2.3.2.3.1. $K_{2p2.1}$

KCNK2 geni tarafından kodlanan $K_{2p2.1}$ kanalları hem atriumda hem de ventrikül hücrelerinde eksprese olur. $K_{2p2.1}$ kanalları aynı zamanda TREK-1 (TWIK (tandem of pore domains in a weak inward rectifying potassium channel-related channel-1) olarak da adlandırılır(161).

2.3.2.3.2. $K_{2p3.1}$

$K_{2p3.1}$ kanalları, kalpte ventrikül hücrelerine göre daha çok atriyumda eksprese edilirler(161, 162). KCNK3 geni tarafından kodlanır. Bu kanallar daha çok “TASK-1 (TWIK-related acid-sensitive potassium channel-1) ” kanalları olarak bilinirler(161, 162).

2.3.2.4. Voltaj Kapılı Potasyum Kanalları

Voltaj kapılı potasyum kanalları (K_v), hücre membranında meydana gelen elektriksel yük değişikliklerine cevap olarak açılıp kapanarak membran boyunca seçici olarak potasyum (K^+) iyonu geçişlerine izin veren, kapılı por yapısına sahip oluşumlardır (163). Kalp hücreleri dinlenme potansiyelinde K^+ iyonu seçicidir. Bir başka deyişle membran potansiyeli büyük oranda K^+ dengesi ile yönetilir. Repolarizasyon, yani hücre membranının dinlenme potansiyeline dönmesi voltaj kapılı K^+ kanalları aracılığıyla hücre dışına K^+ iyonu çıkışı ile sağlanır. K^+ kanalı aktivitesi, depolarizasyon süresini ve dolayısıyla hem Ca^{+2} aracılı kontraksiyon zaman dilimini hem de refrakter periyodunu sınırladığı için aksiyon potansiyeli süresinin temel bir

belirleyicisidir. Her biri kendine özel kinetik ve voltaj bağımlı özelliklere sahip olan çok sayıda ve farklı K^+ kanalı tipleri vardır. Bunlar, repolarizasyonun farklı aşamalarında spesifik rollere sahip olan farklı akımlara sahiptir. Bunlar birlikte nispeten uzamış, ancak ince ayarlanmış repolarizasyon zamanı sürecini ve istirahat membran potansiyelinin geri kazanılmasını takiben repolarizasyon rezervini belirler. Repolarizasyon rezervi ise bu akımların kısmen örtüşen fonksiyonlarını ifade eder(164). Repolarizasyon kinetiği, kalp bölgesi ve türlerine göre büyük ölçüde değişir. Bu, farklı K^+ kanalı alt tiplerinin oluşumundaki ve yoğunluğundaki değişiklikleri yansıtır(165).

Her bir voltaj kapılı K^+ kanalının α alt ünitesi 6 transmembran segment (S1-S6) ile hücre içi yerleşimli C-karboksi terminal ve N- amino terminal uçlarını içerir. Transmembran segmentlerden S1-S4 segmentler voltaj duyarlı segmentler olarak adlandırılır ve kapı fonksiyonlarında önemli görev alırlar. S5-S6 segmentler ise por yapısına katılırlar(166). Bununla birlikte, hem K_v kanalının hem yapısına katılan hem de fonksiyonunu düzenleyen bazı yardımcı alt üniteler de tanımlanmıştır. Bunların başında β alt ünitesi, KChAP (Kv channel associated protein) protein ailesi, KChIPS (Kv channel interacting protein) ailesi proteinleri (insan miyokardında KChIPS2), MinK, MiRPs (MinK ilişkili proteinler), DPP6 (Diaminopeptidil transferaz-benzer protein-6) gibi proteinler sayılabilir. Dört α -altünitenin aksesuar üniteler ile birlikte bir araya gelerek oluşturduğu tetramer yapı ise fonksiyonel K_v kanalını oluşturmaktadır. Bu proteinlerde meydana gelen mutasyonların da uzun QT ve Brugada sendromunun alt tipleri ile ilişkileri gösterilmiştir(167-172).

Kardiyak K_v kanallarının por yapısı, sadece K^+ iyonunun geçişine izin veren seçici geçirgenlik özelliğine sahip yaklaşık 45 Å uzunluğunda 10 Å genişliğinde çok özellikli bir yapıdır. K^+ iyonunun hareketi, voltaj farkı ile K^+ 'un konsantrasyon farkı gibi elektrokimyasal kurallara bağlı olarak yönetilir. Por yapısı, dört domainin S5 ve S6 transmembran segmentlerinden oluşan ve P-loop adı verilen harici bir segmentle birbirine bağlanarak meydana gelen psödosimetrik bir düzenle oluşturulur. Seçici geçirgen filtre ise glisin-tirozin-glisin kalıntılarının katkıda bulunduğu ve treoninden yan zincirlerinin oksijenleri tarafından oluşturulan karbonil oksijen bir omurgadan oluşur. Karbonil oksijenleri, K^+ iyonları ile optimal etkileşime izin vermek için simetrik ve katı bir şekilde düzenlenir, ancak diğer kanal domeinleri bu bölgenin yapısal sertliğini modüle edebilir ve böylece kanal seçiciliğini değiştirebilir (173).

Membran potansiyeli ve K_v kanallarının kendi kinetik özellikleri kanalların açık, inaktif ve kapalı durumda olup olmadıklarını belirler. Depolarizasyon sırasında artan membran potansiyeline bağlı olarak K^+ kanalları açılarak aktif konuma geçerler. Repolarizasyon fazının başlangıcı ile bazı K_v kanalları daha sonra birkaç örtüşen moleküler mekanizmanın mevcut olduğu inaktive duruma geçerler. Membran repolarizasyonun sonunda K_v kanallarının kapalı duruma yeniden girişi gerçekleşir. Aktif kanal, potasyum iyonlarının potasyumun elektrokimyasal gradyanına göre pordan akmasına izin verir. K_v kanallarının aktive olması her bir tetramerin içindeki voltaj duyarlı segmentlerin (S1-S4) sorumluluğunda gerçekleşir. Yapılan çalışmalar, bu segmentler arasında S4 segmentin öncü bir rol oynadığını göstermiştir. Depolarizasyon sırasında S4 segmentin dışarı doğru hareketi, por yapısını oluşturan S5 ve S6 segmentlerin rotasyonuna neden olarak kanalı açık hale getirirken, repolarizasyon sırasında ise içe doğru hareketi kanalı kapalı hale getirmektedir(174). Aktivasyondan sonra bazı K_v kanalları inaktif hale gelir. Membran potansiyeli başlangıç değerine dönmeyen bu kanallar tekrar aktif konuma geçmezler. K_v kanalları için iki türlü inaktivasyon mekanizması önerilir. Bunlardan ilki “top ve zincir” (Ball-and-Chain) mekanizması olarak da adlandırılan N- tip inaktivasyon mekanizması iken, ikincisi C- tip inaktivasyon mekanizmasıdır. N- tipi inaktivasyonda, bir N-Terminal inaktivasyon domaini, aktif yapıdaki kanalın por yapısının stoplazmik bölümündeki reseptörüne bağlanarak kanalı fiziksel olarak tıkar. C-Tipi inaktivasyon mekanizması ise, kanal porunun hücre dışı girişinin adeta kollabe olması olarak tanımlanır. C-tipi inaktivasyon mekanizması N-tipi inaktivasyon mekanizmasından farklı olarak hücre dışı K^+ konsantrasyonuna duyarlıdır. K^+ iyonları por yapısının dış yüzeyine bağlanarak C-tipi inaktivasyon mekanizmasını sonlandırabilirler. Bazı K_v kanalları bu iki inaktivasyon mekanizmasından yalnız birine sahipken, bazıları ise her iki inaktivasyon mekanizmasına da sahiptirler. Membran potansiyeli dinlenme potansiyeline döndüğünde, K_v kanalları deaktive yani kapalı konumdadır. Bu aynı zamanda depolarizasyon sonrasında aktivasyon için hazır olma anlamına gelmektedir(121, 137, 175). Voltaj bağımlı kardiyak K^+ kanalları, geçirgenlik özellikleri, membran potansiyeli bağımlılığı ve açılma, kapanma, aktivasyon ve inaktivasyon kinetiklerine göre

farklılıklar gösterirler. Akımlar başlıca geçici dışa akımlar ve gecikmiş dışarı doğrultucu akımlar olmak üzere iki ana sınıfa ayrılırlar(175-178).

2.3.2.4.1. Dışarı Doğrultucu Potasyum Kanalları

Voltaj kapılı potasyum kanalı ailesinin birkaç üyesi kalp kası hücrelerinde eksprese edilir ve birlikte aksiyon potansiyel repolarizasyonundan sorumlu dış akımının büyük kısmını gerçekleştirirler. Her bir kanal alt tipinin aktivasyon ve inaktivasyon kinetiği, repolarizasyonun farklı aşamalarına sağladıkları katkıyı belirler. Katkıda bulundukları repolarizasyon aşaması için, baskın K_v kanalı por yapısı alt birimleri ve bunlara karşılık gelen akımlar:

$K_{1.4}$, $K_{v4.2}$ ve $K_{v4.3}$: Hızlı ve yavaş K^+ geçici dışa akımı (I_{to}),

$K_{v1.5}$: Çok hızlı gecikmeli doğrultucu akım (I_{Kur}),

$K_{v11.1}$: Hızlı gecikmeli doğrultucu akım (I_{Kr}),

$K_{v7.1}$: Yavaş gecikmeli doğrultulan akım (I_{KS}) olarak adlandırılmışlardır.

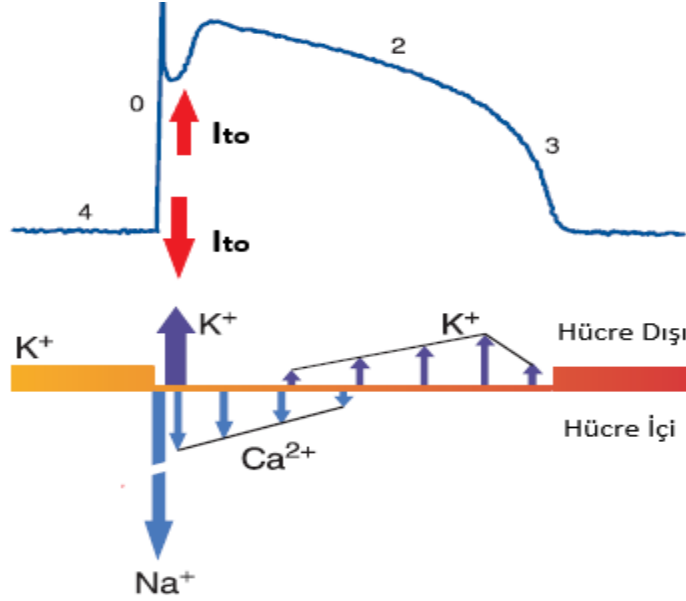
Por yapısı alt birimlerine ek olarak kanalın fonksiyonel yapısına kavuşabilmesi için kalp hücreleri, β -alt ünitesi, MinK, MinK bağlantılı proteinler gibi çeşitli aksesuar proteinler ile K^+ kanalı interaksiyon proteinleri ve K_v kanalı aksesuar proteinlerini de eksprese ederler(179, 180).

2.3.2.4.1.1 Hızlı ve yavaş K^+ geçici dışa akımı (I_{to}):

I_{to} , ventrikül ve atriumlarda aksiyon potansiyelinin erken repolarizasyon fazında görev alır (Şekil 2-11). Bu fazda, Ca^{+2} den bağımsız bir şekilde hücre dışına hızlı K^+ çıkışı gerçekleşir. Epikardiyum, sağ ventrikül ve septum gibi aksiyon potansiyel süresinin daha kısa olduğu bölgelerde I_{to} kanallarının ekspresyonu daha yoğundur.

Yapılan elektro fizyolojik ve farmakolojik çalışmalar sonucunda I_{to} kanalları hızlı (I_{tof}) ve yavaş (I_{tos}) olmak üzere iki sınıfa ayrılmıştır. Fonksiyonel ekspresyondaki heterojeniteye rağmen farklı kardiyak hücre tiplerinde bu kanalların zaman ve voltaj bağımlı özellikleri önemli ölçüde benzerlikler göstermektedir. Bu da her iki tip I_{to} kanalının moleküler alt yapılarının da önemli ölçüde benzer olduklarını göstermektedir.

Ancak, hem I_{toS} hem de I_{tof} kanalları hızlı aktive olurken, I_{toS} kanalları I_{tof} kanallarına göre hem daha uzun inaktivasyon süresine hem de görece olarak daha uzun inaktivasyondan kurtulma süresine sahiptir. Bununla birlikte, her iki kanal yapısı da diğer K^+ kanallarındaki ilgili süreçlerle karşılaştırıldığında daha hızlı aktive ve inaktive olurlar. I_{tof} ve I_{toS} kanallarının ekspresyonu arasında bölgesel farklılıklar da gözlenmektedir. Ancak genel olarak fonksiyonel özelliklerine göre I_{toS} kanallarının kalbin aksiyon potansiyelinin daha uzun olduğu bölgelerde (septum, sol ventrikül endokardı ve apeks), I_{tof} kanallarının ise epikardiyal bölgelerde ve sağ ventrikülde daha yoğun eksprese olduğu söylenebilir. I_{to} kanallarının bu heterojenik dağılımı, aksiyon potansiyeli profilinin bölgesel olarak çeşitliliğine de katkıda bulunmaktadır. Bu da ventrikülün daha senkronize repolarizasyona ve dolayısıyla kasılma fonksiyonunun bir düzen içerisinde gerçekleşmesine olanak sağlar (13, 138, 181-183). İnsan kalp kası hücrelerinde I_{to} kanalları $K_v1.4$, $K_v4.2$ ve $K_v4.3$ kanallarından oluşur. Fizyolojik özelliklerine göre kardiyak $K_v1.4$ kanallarının teorik olarak kardiyak I_{toS} kanallarının yapısına katıldığı, $K_v4.2$ ve $K_v4.3$ kanallarının ise I_{tof} kanallarının yapısına katıldığı önerilmektedir. Ancak α alt ünitelerinin heterojen tetramer yapısı, kalıtımındaki karışıklıklar, birlikte olduğu düzenleyici proteinlerle ilişkileri ve daha mümkün olabilecek pek çok hücrel ihtimallerden dolayı bu eşleşme henüz tam olarak kesinlik kazanmamıştır. Fakat yine de bu kanallar arasında I_{toS} kanallarının daha çok $K_v1.4$ 'ün $KCNA4$, I_{tof} kanallarının ise $K_v4.2$ 'nin $KCND2$ ve $K_v4.3$ 'ün $KCND3$ genleri tarafından kodlandığı konusunda ise görüş birliğine varılmıştır(120, 184).



Şekil 2-11: Erken repolarizasyon fazında hücre içine I_{to} kanalları aracılığıyla K^+ iyonlarının giriş zamanı kırmızı oklar ile gösterilmiştir.

I_{to} kanallarının yapısı incelendiğinde, genel olarak dört α alt ünitesi tetramerik bir yapıyla bir araya gelmesiyle fonksiyonel bir I_{to} kanalının meydana geldiği tespit edilmiştir. Por yapısını oluşturan α subüniteleri 6 transmembran segmentten (S1-S6) oluşur. Yüksek oranda pozitif yükü yüklenmiş olan S4 segmenti, voltaj sensör segment olarak adlandırılır. S5-S6 segmentlerin arasındaki transmembran bağlayıcı ünite olan “p-loop” ise merkezi bir yerleşimle K^+ iyonuna seçici kapı yapısını oluşturur(185, 186). α -subünitelerin oluşturduğu tetramer yapıdaki por formasyonu kanalın işlev görmesinde yeterli olmakla birlikte diğer K^+ kanallarında olduğu gibi kardiyak I_{to} kanallarının düzenlenmesinde de β alt birimi proteinleri, KChIP, KChAP, frequenin, DPP6 (Diaminopeptidil transferaz-benzer protein-6) ve MinK ilişkili proteinler (MiRP-1) gibi çok sayıda aksesuar proteinin de görev aldığı gösterilmiştir(13, 187-189). Tüm bu aksesuar ünitelerin yanı sıra I_{to} kanallarının fonksiyonları adrenerjik reseptörler aracılığıyla da düzenlenmektedir(190).

I_{to} kanallarının düzenleyici protein ailelerinden biri, bir transkripsiyon faktör bağlama ailesi olan KChAP (K_v channel associated protein) protein ailesidir. Bu

protein, kanalının diğer özelliklerini etkilemeden K_v kanalının fonksiyonel hücre yüzeyi ekspresyonunu artırır. KChAP bu özelliğini, $K_v\alpha 2$ ve $K_v\alpha 1$ alt ünitelerinin N-terminal uçları ve $K_v\beta$ alt ünitelerinin C terminal uçları ile etkileşime girerek gösterir. (172, 191, 192).

KChIP (K_v channel interacting protein) proteinleri Ca^{+2} bağlayan protein ailesinin bir üyesidir. KChIP protein ailesinin şimdiye kadar dört üyesinin bulunduğu tespit edilmiştir. Her dört üye de adeta integral bir komponentiymiş gibi özellikle K_v kanalı ile birlikte lokalizedir ancak bunlardan yalnızca KChIP2'nin spesifik olarak kalpte eksprese olduğu öne sürülmektedir(193). KChIP, K_v4 kanallarının α alt ünitelerinin sitoplazmik N terminal uçları ile etkileşime girerek I_{to} kanallarının yoğunluğunu, inaktivasyon kinetiğini ve inaktivasyondan kurtulma zamanı gibi özelliklerini düzenler(193, 194). KChIP2, K_v4 kanalları üzerindeki düzenleyici etkilerini inaktivasyonun hızlı komponentlerinin kinetiğini yavaşlatarak, inaktivasyonun yavaş komponentlerinin kinetiklerini hızlandırarak ve inaktivasyondan kurtulma sürecini hızlandırarak gösterir. Buna karşılık KChIP2 izoformlarının K_v4 kanallarının voltaj bağımlı aktivasyon kinetiği üzerine de minimal bir etkisi vardır(195, 196). Yine bu ailenin bir üyesi de “frequinin” proteindir. Frequinin K_v4 kanallarına bağlanarak Ca^{+2} bağımlı bir yolla inaktivasyonu yavaşlatır. Bununla birlikte inaktivasyondan kurtulma sürecine herhangi bir etkisi yoktur(197, 198).

DPP (Diaminopeptidil transferaz-benzer protein) ailesinin iki üyesi olan DPP6 ve DPP10 proteinlerinin K_v4 kanalları üzerine düzenleyici etkileri vardır (188). DPP6, $K_v4.3$ kanalı üzerinde yüzey ekspresyonunu ve inaktivasyondan kurtulma hızını artırarak KChIP2 ye benzer şekilde etki gösterir (170, 188). Ancak KChIP2 izoformlarından farklı olarak $K_v4.2$ 'nin inaktivasyon kinetiklerini hızlandırır (199). DPP10 ise DPP6'ya göre yeni tanımlanmış bir proteindir. DPP6'ya benzer şekilde $K_v4.1$ ve $K_v4.2$ üzerinde düzenleyici etkileri vardır (200).

I_{to} kanalları üzerinde düzenleyici etkisi olan bir başka protein ailesi ise MiRP-1 (MinK related peptide -1)'dir. MiRP-1 KCNE2 geni tarafından kodlanır(201, 202). MiRP-1'in $K_v4.2$ nin kapı kinetiklerini bildirilmiştir. MiRP-1, Na^+ kanallarının $\beta 1$ alt ünitesi ile etkileşime girerek, $K_v4.3$ 'ün akım yoğunluğunu artırdığı, inaktivasyonunu hızlandırdığı ve inaktivasyondan kurtulma sürecini yavaşlattığı rapor edilmiştir(189, 203-205). MiRP protein ailesinin bir başka üyesi olan MiRP-2 proteini ise atriumda $K_v4.3$ kanalları ile birlikte eksprese edilir. KCNE3 geni tarafından kodlanan MiRP-2 geni üzerinde meydana gelen mutasyonların Brugada Sendromu ile birliktelikleri gösterilmiştir(206).

Şimdiye kadar yüksek homoloji gösteren dört β alt ünitesi ailesi ($K_v\beta 1-4$) klonlanmıştır. Bu β alt ünitelerinden üçü ($K_v\beta 1$, $\beta 2$ ve $\beta 3$) K_v1 kanalları ile etkileşime girdiği, bunlardan da sadece $K_v\beta 1$ ve $K_v\beta 2$ alt ünitelerinin kalpte eksprese edildiği bildirilmiştir (183, 207). Bu alt ünitelerin düzenleyici özellikleri arasında şaperon etkileri, voltaj bağımlılığının modülasyonu ve inaktivasyon kinetiğinin değiştirilmesi sayılabilir (208). Her bir β alt birimi, değişken N-terminal peptidlerine sahip korunmuş bir çekirdek bölge içerir ve K^+ kanalı voltaj sensörü ile potansiyel olarak etkileşime girecek şekilde konumlandırılmış olan aktif bölgeleri ile tam bir oksidoredüktaz enzimi olarak işlev görür(209-211). Örneğin $K_v\beta 2$ alt ünitesi $K_v1.4$ kanalının oksidoredüktaz aktivitesine bağlı görünen ekspresyon düzeyini etkiler. Bununla birlikte β alt üniteleri, K^+ kanallarının alfa alt üniteleri ile spesifik olarak birleşebilir ve böylece kanalın hücre yüzeyi ekspresyonunu, stabilitesini ve bazı fonksiyonel özelliklerini etkileyebilir. Bu özelliklere örnek olarak, $K_v\beta 1$ ve $K_v\beta 2$ alt ünitelerinin spesifik olarak $K_v1.4$ kanallarının inaktivasyon süresini ve inaktivasyondan kurtulma süresini uzattığı, ayrıca $K_v\beta 1$ veya $K_v\beta 2$ alt üniteleri $K_v4.3$ ün akım yoğunluğunu ve proteinin ekspresyonunu artırdığı ancak kanal geçişi özelliklerini etkilemediğinin gösterildiği çalışmalar verilebilir(168, 212, 213). Ayrıca $K_v4.2$ kanalının $\beta 1$ alt ünitesinin N terminu ucu ile aktin proteini ile olan ilişkisi, hücre iskelet proteinlerinin I_{to} kanallarının üzerine olan etkileri açısından araştırmacıların ilgisini çekmektedir(214).

Yukarıda da değinildiği gibi I_{to} kanallarının aktivasyon, inaktivasyon ve inaktivasyondan kurtulma kinetikleri kanal yapısına göre farklılıklar göstermektedir. İnaktivasyon kinetiği adeta I_{to} kanallarının ayırt edici özelliğidir ve “N-tip”, “C-tip” ve “V-tip” olmak üzere üç farklı mekanizma ile gerçekleştirilir(177, 215). Kardiyak $K_v1.4$ kanallarında inaktivasyon birbirleriyle allosterik olarak eşleşmiş bir şekilde hem N-tip hem de C-tip mekanizma ile meydana gelirken $K_v4.2$ ve 4.3 kanallarında V-tip mekanizma ile meydana gelmektedir (216, 217). Tüm bu mekanizmalar dışında I_{to} kanallarının inaktivasyon kinetiğinin düzenlenmesinde Ca^{+2} /Kalmodulin Protein KinazII, protein kinaz A, protein Kinaz C gibi fosforilasyon enzimlerinin de etkili oldukları gösterilmiştir(218, 219).

$K_v4.3$ geni üzerinde (KCND3) Brugada Sendromu ile ilişkilendirilen pek çok mutasyonun varlığı gösterilmiştir. Bunlar, fonksiyon kazanımına neden olan mutasyonlardır ve hemen hepsi C terminal uçta bulunmaktadır(220). Bunların dışında, aksesuar alt üniteleri kodlayan KCNE3 ve KCNE5 genlerinde meydana gelen mutasyonlarında Brugada Sendromuna neden olan mutasyonlar arasında gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, hem KCNE3 hem de KCNE5 genlerinin I_{to} kanallarını baskılayan inhibitör özelliklerinin bu mutasyonlar sonrası kaybolduğu ve kanalın fonksiyon kazanarak Brugada Sendromuna yol açtığı gösterilmiştir(206).

2.3.2.4.1.2 Çok hızlı gecikmeli doğrultucu akım (I_{Kur}):

I_{to} kanallarına ilave olarak I_{Kur} kanalları da aksiyon potansiyelinin 1. fazında görev alırlar. I_{Kur} kanalları, plato alanındaki voltajlarda 10 milisaniyeden kısa süre içerisinde hızlı bir şekilde aktive olur ve aksiyon potansiyeli seyri boyunca yavaşça inaktif hale gelir (Şekil 2-14) (221-223). I_{Kur} , atriyumda baskın olan gecikmeli doğrultucu akımıdır ve bu nedenle atriyumlarda ventriküllere kıyasla daha kısa aksiyon potansiyeli süresi meydana gelir (122, 138, 221, 223). I_{Kur} , aksiyon potansiyelinin atriyal plato fazının negatif potansiyel aralığından sorumludur (224, 225). Aksiyon potansiyelinin yükselişinin ardından pozitif potansiyel aralığında I_{Kur} 'un hızlı aktivasyonu, I_{CaL} 'yi depolarize ederek dengeleyebilir ve dolayısıyla atriyumda

ventriküler kardiyomiyositdekilerle karşılaştırıldığında daha az bir pozitif plato fazına yol açabilir(226). I_{Kur} kanallarında meydana gelen mutasyonlar, fonksiyon kaybına neden olarak atriyal fibrilasyona neden olurlar(227). I_{Kur} kanalları miyosit yüzeylerinde düzenli bir şekilde dağılım göstermez, bununla birlikte bu kanallar, interkale disklerde daha yoğun bir şekilde bulunurlar. Bu nedenle iskemi esnasında oldukça zarar görürler (121, 122).

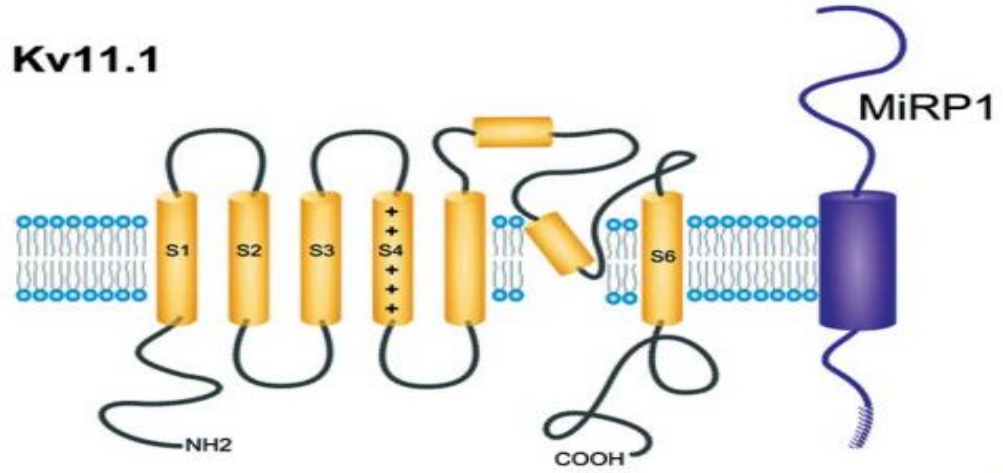
$K_v1.5$ kanalları tarafından oluşturulan I_{Kur} kanallarının protein yapısı, KCN5A geni tarafından kodlanan 4 adet α alt ünitesi, çeşitli ikincil alt üniteler ile sabit ve/veya iskelet proteinleri adı verilen ilave proteinlerden meydana gelir(225). Her bir α -alt ünitesi hücre içi C- karboksi ve N-amino ucu içeren 6 transmembran segmentten(S1-S6) oluşmuştur. Voltaj bağımlı kapı mekanizmasından ise S1-S4 segmentler sorumludur. S4 segmentinin içindeki pozitif olarak yüklenmiş dört adet arginin residüsünün membran boyunca meydana gelen elektriksel değişimler sonucu hareket etmesi ile oluşur(228, 229). $K_v1.5$ kanalları, daha yavaş bir inaktivasyon süresine sahiptir. İnaktivasyon mekanizması ise I_{to} kanallarındaki gibi ve β alt ünitelerinin de katkılarıyla C-tip ve N-tip inaktivasyon mekanizmaları ile gerçekleştirilir(175, 230).

$K_v1.5$ kanallarının en büyük ikincil üniteleri β subüniteleridir. $K_v1.5$ ile birlikte eksprese edildiğinde, kararlı durum aktivasyon ve inaktivasyon eğrilerini daha negatif potansiyellere kaydırırlar(210). $K_v\beta$ alt ünitesinin C terminal ucu α alt ünitesinin N terminal ucu ile etkileşim halindedir. $K_v\beta1$ ve $K_v\beta2$ alt ünitelerinin N terminal ucu N-tip inaktivasyon benzeri bir mekanizma ile kanalın inaktivasyonuna katkıda bulunur(175, 231). $K_v1.5$ kanallarının diğer ikincil üniteleri ise α alt ünitelerini hücre membranında stabilize eden ve aynı zamanda kanalı bazı iskelet proteinlerine yapıştıran proteinlerdir. Bu proteinler arasında ilk önce MAGUK (Membran associated guanylate kinase) ve FHL-1 (Four-and-a-half Lim protein) protein aileleri sayılabilir(232, 233). MAGUK protein ailesinin bir üyesi olan SAP97 (The synapse-associated protein 97) kalpte $K_v1.5$ proteini ile birlikte eksprese edilir(232). Yapılan çalışmalarda, SAP97 ve $K_v1.5$ in atriyal kardiyomiyositlerin lateral membranında ve connexin ile cadherin gibi

iskelet proteinlerinin hemen yanında olan interkale diskler içinde birlikte lokalize olduğu gösterilmiştir. Bu tür bir lokalizasyonunun nedeni henüz tam olarak çözülemese de hücre-hücre temas bölgelerinin kanal proteinlerini hücre iskeletine tutturmak için çok uygun bir yer olduğu düşünülmektedir(234, 235). $K_v1.5$ kanallarının aynı zamanda membran üzerinde plazma membran lipidlerinden kaveolin ile birlikte lokalize oldukları ve fonksiyonel olarak yakın ilişkide oldukları da gösterilmiştir(236).

2.3.2.4.1.3 Hızlı gecikmeli doğrultucu akım (I_{Kr}):

Gecikmeli doğrultucu akımlar, aksiyon potansiyelinin geç repolarizasyon fazından ve aksiyon potansiyelinin süresinin düzenlenmesinden sorumludur (Şekil 2-14)(237). Farmakolojik özellikleri ve kinetik özelliklerine dayandırılarak yapılan çalışmalar sonrasında hızlı gecikmeli doğrultucu akım (I_{Kr}) ve yavaş gecikmeli doğrultucu akım (I_{Ks}) olmak üzere iki ayrı komponenti tespit edilmiştir(238). Gecikmeli doğrultucu akımın hızlı komponentini oluşturan I_{Kr} kanalları, kardiyak aksiyon potansiyelinin 3. fazına katılır(239). I_{Kr} kanalları, $KCNH2$ geni tarafından kodlanır. Bu gen üzerinde meydana gelen mutasyonların Uzun QT tip 2 (UQT2) ile birlikteliği gösterilmiştir(240). I_{Kr} kanallarının terminolojisi biraz farklıdır. “hERG” kanalın protein kısmını, $K_v11.1$ ise tüm bileşenleri ile birlikte kanalın tamamını ifade etmek için kullanılır(241). I_{Kr} kanalları, atriuma göre ventrikül içerisinde daha çok eksprese edilmektedir (242). hERG proteini voltaj kapılı potasyum kanalları süper ailesinin bir üyesidir(243). Diğer voltaj kapılı kanal proteinleri gibi 6 transmembran segmente sahiptir. S1- S4 segmentler voltaj duyarlı segmentleri oluştururken, S5-6. segmentler por yapısına katılır. Fonksiyonel kanal ise her bir alt ünitenin katkıda bulunduğu por yapılı bir tetramerdir. hERG proteininin transmembran yapısına ek olarak sitoplazmik N-terminal ve C-terminal olmak üzere iki adet ucu vardır. $K_v11.1$ kanallarının aktif, inaktif ve kapalı formları bulunmaktadır (Şekil 2-12) (244).



Şekil 2-12: Kv11.1 kanalının şematik görünümü.

Yavaş aktivasyon ve deaktivasyon kinetiği ile voltaj bağımlı hızlı inaktivasyon ve inaktivasyondan kurtulma kinetiği, I_{Kr} kanallarını kalp kası hücrelerinde aksiyon potansiyelinin plato fazının süresini belirlenmesinde ve kasılma için gerekli olan sarkoplazmik retikulumdan kalsiyumun salınmasına yeterli zamanın sağlanmasında oldukça önemlidir (245, 246). Aksiyon potansiyelinin 1. ve 2. fazı boyunca I_{Kr} kanalları aktif haldedir ve hücre dışına K^+ çıkışı gerçekleşir. Ancak sahip olduğu voltaj bağımlı C tipi inaktivasyon mekanizmasına bağlı olarak kanalın inaktivasyon kinetiği, aktivasyon kinetiğinden on kat daha hızlı olması nedeniyle, aksiyon potansiyelinin 1. ve 2. fazında neredeyse iletken olmadığı şeklinde yorumlanır. Membran potansiyeli pozitif değerlerdeyken I_{Kr} kanallarının hızlı inaktivasyon kinetiği gerçekleşir ve hücre dışına K^+ çıkış büyük oranda sınırlanır. Membran voltajı tekrar 0 mV un altına düştüğünde ise I_{Kr} kanalları inaktivasyondan kurtulur ve kanal tekrar açık hale gelir. Böylece daha çok K^+ iyonu kanaldan dışarı çıkar ve repolarizasyon görece olarak daha da hızlı gerçekleşir. Bu mekanizma aynı zamanda kanalın inaktivasyondan kurtulma sürecini de bir geri bildirim etkisi ile hızlandırmış olur. Aksiyon potansiyelinin sonunda ise dışarı K^+ akımı kanal deaktivasyonuna bağlı olarak iyice azalır. Kv11.1 kanalının kapanması ise son derece yavaş gerçekleşir ve böylece membran potansiyeli istirahat değerine döndükten sonra da kanal, bir süre daha açık halde kalır. Bu nedenle Kv11.1 kanalları aracılığıyla gerçekleşen K^+ akımı, erken diyastolik fazda bir süre daha devam eder. Bu mekanizma sayesinde erken diyastol fazında beklenmeyen bir prematüre akım geldiğinde kalp hücresi bu akımdan etkilenmez. I_{Kr} kanallarının bloke edildiği ya da

mutant hale getirildiği klinik çalışılmalarda kalp hücrelerinin prematüre akımlardan etkilendiği gösterilmiştir(30, 239, 246-248). I_{Kr} kanal aktivasyonunun zaman ve voltaj bağımlı olması aksiyon potansiyelinin 2. fazı boyunca kanal aktivasyonunun derecesini etkilerken, inaktivasyondan kurtulma ve hemen sonrasında gerçekleşen deaktivasyon kinetiği ise faz 3 boyunca hücre dışına çıkan K^+ iyonu miktarını belirlemiş olur(249).

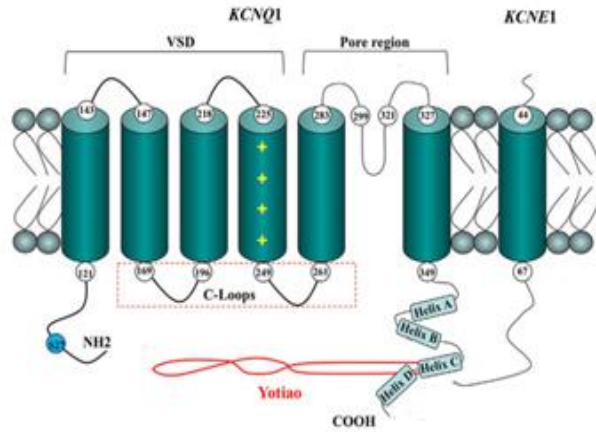
Bunula birlikte yapılan çalışmalarda, alt üniteleri ile beraber eksprese edilmeyen hERG kanallarının, kanalın doğal formuna göre daha yavaş deaktivasyon kinetiğine sahip oldukları gösterilmiştir. Bu da kanalın kinetiğinin düzenlenmesinde yardımcı ünitelerin önemini göstermektedir(250). MinK related peptitler ailesinden MiRP-1'in hERG kanallarının yardımcı alt ünitesi olduğu kabul edilmiştir. Ancak MiRP-1 ile hERG kanalı arasındaki ilişki halen kesin olarak gösterilememiştir. Bununla birlikte KCNE gen ailesinden KCNE2 geni tarafından kodlanan bu proteinde meydana gelen mutasyonların Uzun QT tip 6 (UQT6) hastalığı ile birlikteliği gösterilmiştir(240, 251).

2.3.2.4.1.4 Yavaş gecikmeli doğrultucu akım (I_{Ks}):

Yavaş gecikmeli doğrultucu akımı oluşturan I_{Ks} kanalları, por yapısını oluşturan α alt ünitesi ile β alt ünitesini oluşturan MinK proteinlerinin birleşmesiyle oluşur(171). I_{Ks} kanalları aynı zamanda KCNQ1 ve $K_v7.1$ kanalları olarak da adlandırılır. I_{Ks} kanallarının kompleks yapıdaki por ünitesini oluşturan α alt ünitesi KCNQ1 geni tarafından kodlanmaktadır. Tetramerik yapıdaki α alt ünitesi, sitoplazmik C-Karboksil ile N-Amino uçları bulunan helikal yapıdaki 6 transmembran segmentten oluşur. S1-S4 segmentler voltaj duyarlı segmentleri oluştururken, por yapısını ise S5-S6 segmentler oluşturur(252-254). Aynı zamanda I_{Ks} olarak da adlandırılan MinK proteinleri, kanalın β alt ünitesini oluşturur. Şimdiye kadar 5 alt tipi tespit edilen MinK proteinleri (MinK 1-5) KCNE (KCNE 1-5) genleri tarafından kodlanır. MinK proteinleri arasında I_{Ks} kanallarının fonksiyonuna en çok etki eden ve KCNE1 geni tarafından kodlanan MinK-1 proteini olduğu gösterilmiştir. MinK-1 proteini kanalın por formasyonuna katılmaz ancak kinetik özelliklerinin düzenlenmesinde rol oynar. MinK proteini tek bir transmembran segmentten oluşur ve bu transmembran kısım, I_{Ks} kanalının por formasyonu ile ilişki halindedir (Şekil 2-13) (255-257). KCNE-1 geni üzerinde meydana gelen mutasyonlar Uzun QT tip1 (UQT1) ve Uzun QT tip 5 (UQT5) hastalıklarına neden olduğu bildirilmiştir (258-262). Bunun yanı sıra diğer MinK

proteinlerinin de kalp hücrelerinde varlıkları ve aynı zamanda bazı kanalopati alt tipleri ile ilişkileri gösterilmiştir, ancak fonksiyonel özellikleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır(263-267).

Diğer K_V kanalları ile karşılaştırıldığında I_{K_S} kanalları, yüzlerce milisaniyelik bir zaman dilimi içerisinde yavaşça aktive ve deaktive olur(268). Membran depolarizasyonu arttığında voltaj bağımlı I_{K_S} kanalları açılır. Yukarıda da bahsedildiği gibi KCNE1 β alt ünitesi, voltaj kapılı α - alt ünitesinin fonksiyonunu etkiler. Yapılan çalışmalarda KCNQ1 ve KCNE1 proteinlerinin beraber eksprese olarak I_{K_S} kanallarını oluşturduğu gösterilmiştir(268, 269). KCNE1 proteini KCNQ1 proteininin por kısmını açık konumda stabilize ederek kanalın inaktivasyonunu ortadan kaldırır ve makroskopik olarak K^+ akımını artırır. Aynı zamanda KCNE1 proteini KCNQ1 kanalının aktivasyon ve deaktivasyonunu, üzerinde hala tartışılan belirli mekanizmalar aracılığıyla yavaşlattığı düşünülmektedir(270). Ayrıca KCNE1 proteininin miyofibriller ile olan bağlantısı aracılığıyla I_{K_S} kanalları üzerinden “gerilime bağlı K^+ akımı”nın düzenlendiği düşünülmektedir(271).

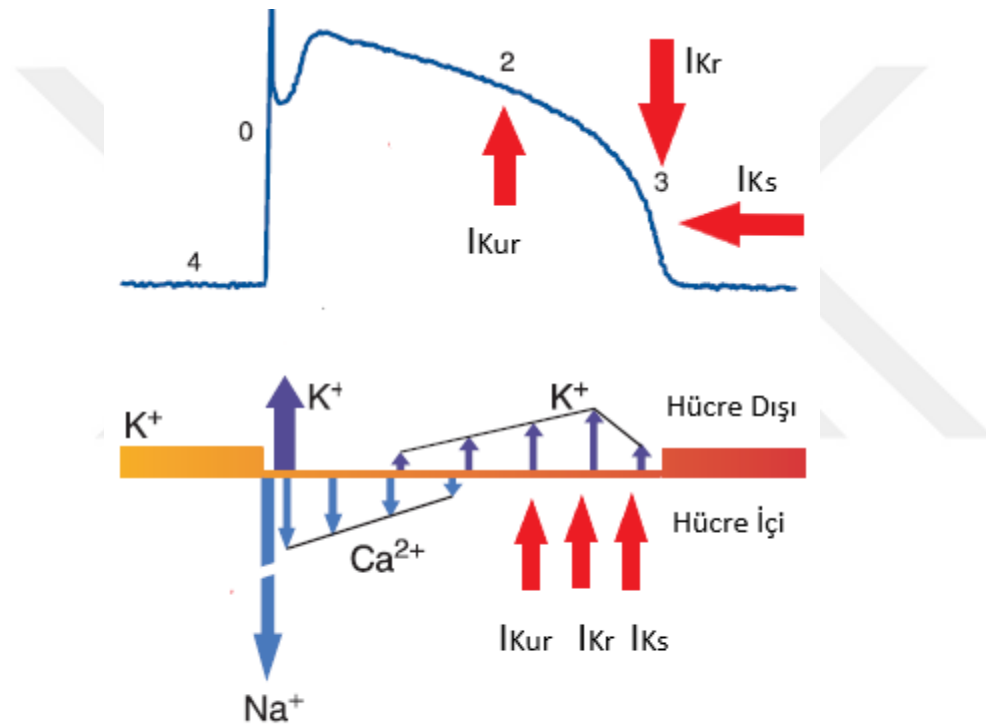


Şekil 2-13: $K_V7.1$ kanalının şematik görünümü.

Bununla birlikte, I_{K_S} kanallarının fonksiyonları sempatik aktivasyon ve membran lipidleri aracılığıyla da düzenlenmektedir. β adrenerjik reseptör aktivasyonundan sonra, artmış hücre içi cAMP, protein kinaz A (PKA) enzimini aktive ederek bazı fosforilasyon mekanizmalarını uyarır. Bu mekanizmalar sonucu, KCNQ1 proteini üzerinde bazı bölgeler fosforile edilir. Fosforile KCNQ1 proteini yotiao (AKAP-9) proteini aracılığıyla yapısal değişikliğe uğrayarak aktive olur. Hem KCNQ1 hem de

yotiao proteini üzerinde meydana gelen mutasyonların uzun QT hastalığı ilişkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(272-276).

Fosfotidilinozitol-4,5-bifosfat (PIP2) enzimi, I_{Ks} kanallarının fonksiyonunu etkileyen bir başka düzenleyici mekanizmadır. PIP2 artan membran amplitüdünde kanalı açık konumda stabilize eder. Bununla beraber kanalın deaktivasyon kinetiğini de yavaşlatır. Bu durumun önemi, mutant KCNQ1 proteinine sahip uzun QT li hastalarda azalmış PIP2 afinitesinin gösterilmesi ile ortaya konmuştur(277-280).



Şekil 2-14: Geç Plato fazında I_{Kur} kanalları aracılığıyla ve repolarizasyon fazında I_{Kr} ve I_{Ks} kanalları aracılığıyla hücre içine K^+ iyonlarının giriş zamanı kırmızı oklar ile gösterilmiştir.

2.3.3. Kardiyak Kalsiyum Kanallarının Yapısı ve Fonksiyonu:

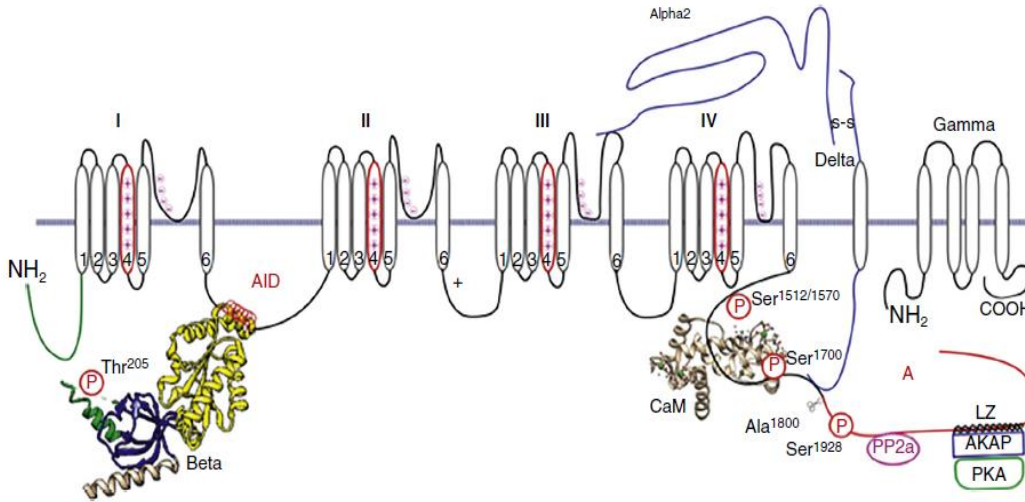
Voltaj kapılı Ca^{+2} kanalları, kardiyak fizyolojinin sağlıklı çalışabilmesi için oldukça önemlidir. Şimdiye kadar 10 farklı voltaj kapılı Ca^{+2} kanal ailesi tanımlanmıştır. Ancak biyofiziksel özellikleri ve farmokolojik dinamikleri göz önüne alındığında L-, P/Q-, T- ve R- tipi olmak üzere dört ana gruba ayırmak mümkün olmuştur. Kalp hücresinde ise bu alt gruplar arasında T- ($\text{I}_{\text{Ca,T}}$) ve L- ($\text{I}_{\text{Ca,L}}$) tipi kanal ailesi bulunmaktadır(281, 282). Kardiyak Ca^{+2} kanalları, eksprese olduğu hücre tipine bağlı olarak çeşitli fizyolojik olaylarda görev alırlar. L-tipi Ca^{+2} kanalları, $\text{Ca}_v1.1, \text{Ca}_v1.2, \text{Ca}_v1.3, \text{Ca}_v1.4$ olarak alt gruplara ayrılır. T- tipi Ca^{+2} kanalları ise $\text{Ca}_v3.1, \text{Ca}_v3.2$ ve $\text{Ca}_v3.3$ kanallarından oluşmuştur. L-tipi Ca^{+2} kanalları tüm kardiyak hücrelerde eksprese olurken, T-tipi Ca^{+2} kanalları sadece sinoatriyal ve atriyoventriküler nod hücrelerinde eksprese olurlar (283, 284). Ca^{+2} kanalları, sinoatriyal nod ve atriyoventriküler nod hücrelerinde pace-maker aktivitesine katkıda bulunurken, miyokardda depolarizasyonun fazının sonlarına doğru aktive olarak hücre içine Ca^{+2} girişini sağlarlar (Şekil 2-15). Artan hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu ise elektriksel aktivitenin devamının yanı sıra, ikinci haberci gibi davranarak miyokard hücresinde kas kontraksiyonu gibi başka mekanizmaların da başlamasına aracılık eder. Ca^{+2} iyonu, kontraksiyon mekanizmalarını doğrudan başlatmasının yanı sıra, sarkoplazmik retikulumda bulunan Ca^{+2} duyarlı ryanodin reseptörlerini uyarmak yoluyla hücre içi Ca^{+2} artışını sağlayarak dolaylı yoldan da katkıda bulunur(285, 286). Ventrikül miyosit hücresinde L-tipi Ca^{+2} kanalları çoğunlukla “t-tubulleri” adı verilen ve miyosit içerisine invajinasyon gösteren yapılar üzerinde lokalizedir. Hücrenin global yapısı göz önüne alındığında bu organizasyon Ca^{+2} kanallarını sarkoplazmik retikulum üzerinde bulunan RYR2 reseptörleri ile hücrenin her bölgesinde yakın ilişki kurmasına izin verir. Depolarizasyon esnasında hücre içine giren Ca^{+2} iyonları, global olarak hücrenin her yerinde RYR2 reseptörlerini aktifleyerek Ca^{+2} salınımına neden olur(287-289). Buna karşılık atrium hücrelerinde benzer bir mekanizmadan bahsetmek söz konusu değildir. Çünkü atrium hücrelerinde ventrikül hücrelerindeki gibi gelişmiş ve yaygın “t-tubul” yapısı bulunmamaktadır. Bunun yerine, L tipi Ca^{+2} kanalları daha çok atriyumun perifer bölgelerinde yoğunlaşmışlardır(290-292). Bu nedenle sadece hücre membranının hemen altında bulunan RYR2 reseptörleri ile L tipi Ca^{+2} kanalı arasında bir ilişki bulunmaktadır ve Ca^{+2} salınımı uyarılan RYR2 reseptörünün hemen yanındaki diğer RYR2 reseptörünü uyarması yoluyla dalga şeklinde gerçekleşmektedir(293).

2.3.3.1. L-Tipi Ca^{+2} Kanalları:

L tipi Ca^{+2} kanalları, kanalın por yapısını oluşturan α_1 alt ünitesi ile aksesuar β , $\alpha_2\delta$ ve γ alt ünitelerinden oluşur(282, 294). Şimdiye kadar Ca^{+2} seçici por kısmını oluşturan α_1 alt ünitesinin bilinen dört türü ($\text{Ca}_v1.1$, $\text{Ca}_v1.2$, $\text{Ca}_v1.3$ ve $\text{Ca}_v1.4$) tanımlanmıştır. Ancak bunlardan yalnızca $\text{Ca}_v1.2$ ve $\text{Ca}_v1.3$ proteinlerinin kalpte eksprese olduğu bilinmektedir. $\text{Ca}_v1.2$ CACNA1C, $\text{Ca}_v1.3$ ise CACNA1D genleri tarafından kodlanmaktadır(295). Ventriküllerde ana Ca^{+2} akımından sorumlu olan L tipi Ca^{+2} akımı, $\text{Ca}_v1.2$ ($\text{I}_{\text{Ca,L}}$) kanalları aracılığıyla gerçekleşirken, $\text{Ca}_v1.3$ aracılığıyla baskın olarak sinoatriyal ve atriyoventriküler nodlarda meydana gelen Ca^{+2} akımı gerçekleşir.

Voltaj kapılı Na^+ kanallarına benzer şekilde $\text{Ca}_v1.2$ ve $\text{Ca}_v1.3$ proteinleri, her birisi 6 transmembran segmentten (S1-S6) oluşan 4 adet domaine (D1-IV) sahiptir. Her bir transmembran segment çeşitli stoplazmik bağlar aracılığıyla birbirlerine bağlanmıştır. Por yapısı ve Ca^{+2} iyonuna seçici geçirgen kapı özellikleri S5 ve S6 segmentler tarafından oluşturulurken, S4 segment ise voltaj duyarlı segment olarak görev yapar (294, 296). $\text{Ca}_v1.2$ proteininin C- Karboksil ucu 300 aa içerir. Bu bölgeyi kodlayan gen bölgesinde kırılma bölgesi varyantlarını içeren 50 ekzon mevcuttur. Bu özellik, C-Karboksi terminal ucuna dokuya özgü çeşitlilik özelliği ile çeşitli protein-protein etkileşim motiflerini içeren farklı fonksiyonlarda görev alma olanağı sağlar(297, 298). Aksesuar alt ünitelerden β alt ünitesi, α_1 alt ünitesinin I ve II domainlerin arasındaki bağlayıcı ilmeğe bağlı şekilde bulunur. Kardiyak hücrelerde birkaç izoformu izole edilmiş olsa da kalpte bulunan ana izoform CACNB2 geni tarafından kodlanan β_2 izoformudur. $\text{Ca}_v1.2$ ile birlikte eksprese olan β alt ünitesi proteinin sitozolik yüzeyinde bulunur. Fonksiyonel olarak kanalın aktivasyon ve inaktivasyon kinetiğini düzenler ve kanalın dihidropiridine olan affinitesinin artırır(299-301). Ayrıca, β alt ünitesi, kanalın yanlış katlanmasını önleyen ve membrana yerleşmesini sağlayan bir şaperon olarak hareket eder(302-304). Bir diğer aksesuar ünite olan $\alpha_2\gamma$ alt ünitesinin bilinen dört izoformu vardır. Ancak kalpte $\alpha_2\gamma_1$ ve $\alpha_2\gamma_3$ izoformları bulunmaktadır. Bunlar sırasıyla CACNAD1 ve CACNAD3 genleri tarafından kodlanırlar. $\alpha_2\gamma$ alt ünitelerinin kanalın

kapı özelliklerini etkilediği, voltaj bağımlı aktivasyon ve inaktivasyon kinetiklerini daha hiperpolarize potansiyellere doğru kaydardıkları öne sürülmüştür. Aynı zamanda fonksiyonel sarkolemmal Ca^{+2} kanallarının oluşumunu kolaylaştırdıkları da düşünülmektedir(303, 305-307). Son olarak, γ alt üniteleri arasında kalpte, CACNG4, CACNG 6-7 ve 8 genleri tarafından kodlanan γ 4,6,7 ve 8 izoformları bulunmaktadır. Bu alt ünite yine kanalın aktivasyon ve inaktivasyon kinetiklerini düzenlemektedir. Fakat mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır(306, 308, 309). Ayrıca L-tipi Ca^{+2} kanalı, çeşitli kinazları, fosfatazları, iskele proteinlerini, kalmodulin(CaM), kaveolin-3, β_2 -AR, junctafilin ve BIN1 (köprü entegratör 1) gibi proteinleri içeren kompleks bir yapıdır. Bu proteinler ile kanalın farklı üniteleri arasında meydana gelen etkileşimler sonucu kanalın yapımı, hücre içindeki yolculuğu, hücre membranındaki ekspresyonu ve fonksiyonları düzenlenir(310-316).

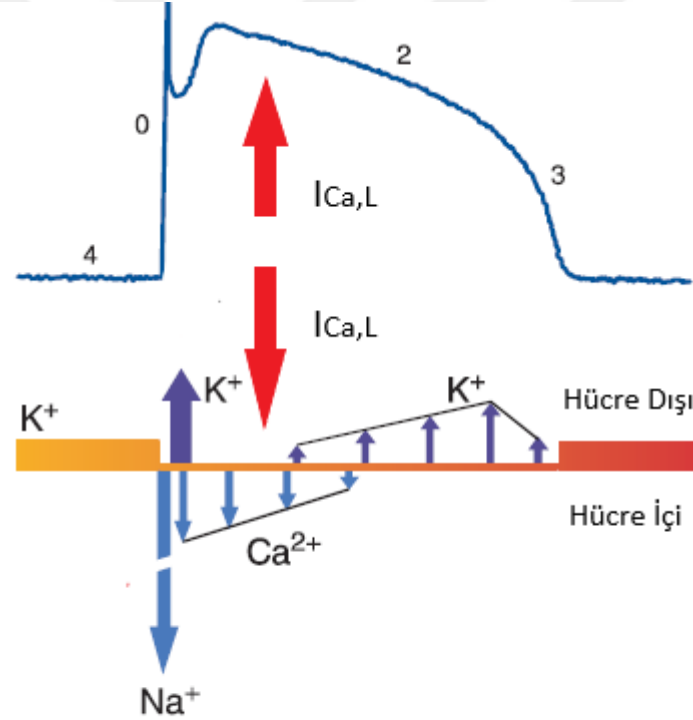


Şekil 2-15: L-tipi Ca^{+2} kanallarının şematik gösterimi (317).

Embriyolojik gelişimin erken dönemlerinde, kalpte $\text{Ca}_v1.3$ kanalları baskın olan L tipi Ca^{+2} kanallarıdır. Zaman ilerledikçe $\text{Ca}_v1.2$ kanalları baskın hale gelir. Postnatal dönemde $\text{Ca}_v1.2$ kanalları miyosit hücrelerinde hakim iken, $\text{Ca}_v1.3$ kanallarının ekspresyonu sinatriyal nod ve atriyoventriküler nod içerisinde sınırlandırılmıştır (318, 319). Dolayısıyla $\text{Ca}_v1.2$ kanalları, uyarı-kasılma mekanizmasında etkinken, $\text{Ca}_v1.3$ kalp ritminde ve kardiyak iletimde etkindir denebilir. $\text{Ca}_v1.2$ kanalları, depolarizasyon sırasında -10 mV ve -15 mV gibi yüksek voltaj değerlerinde, $\text{Ca}_v1.3$ kanalları ise yine depolarizasyon sırasında -30 mV ve -40 mV gibi daha negatif değerlerde voltaj bağımlı olarak inaktivasyondan kurtularak aktive olurlar(320). Bu fark kanal yapılarının

farklılıklarından kaynaklanmaktadır. İnaktivasyondan kurtulma süresi zaman bağımlı bir mekanizmadır ve 50 ms ile 70 ms arasında değişir. Eğer inaktivasyondan kurtulmak için yeteri kadar zaman yoksa aktive kanalların sayısı istenilen düzeye ulaşmayacak ve Ca^{+2} akımı yetersiz kalacaktır. $Ca_v1.2$ ve $Ca_v1.3$ kanallarının fonksiyonel özellikleri arasındaki bu fark, depolarizasyon boyunca zayıf ve devamlı Ca^{+2} iyonu akımına neden olarak sinoatriyal düğüm ve nöron hücrelerinde aksiyon potansiyelinin plato fazının stabilizasyonuna ve pacemaker özelliklerinin korunmasına katkıda bulunur (Şekil 2-16). Özellikle sempatik aktivasyon, $I_{Ca,L}$ kanallarının aktivasyonunun düzenlenmesinde en önemli katkıyı sağlayan mekanizmadır. β adrenerjik reseptörler ve protein kinaz A mekanizması aracılığıyla sempatik aktivite $I_{Ca,L}$ kanallarından iyon geçişini artırır. Aktivasyon mekanizması, dört domainde bulunan voltaj duyarlı S4 segmentlerinin hücre dışına doğru hareketlenmesi ile gerçekleşir. Böylece kanalın por yapısı iyon geçişi için açık konuma gelir(321-325). Ca^{+2} iyonu, hücre içi pek çok mekanizma görev alan anahtar bir iyondur. Dolayısıyla hücre içi artmış Ca^{+2} seviyesi sitotoksik etki gösterecektir. Bu nedenle, hücre içi Ca^{+2} seviyesi pek çok düzenleyici mekanizma ile kontrol altına alınmıştır. Bunların başında $I_{Ca,L}$ kanallarının inaktivasyonu gelmektedir. L- tipi Ca^{+2} kanalları, Ca^{+2} bağımlı ve voltaj bağımlı olmak üzere iki farklı mekanizma ile inaktive edilir. Depolarizasyon devam ederken, $I_{Ca,L}$ akımı, zaman, voltaj ve hücre içi Ca^{+2} seviyesine bağlı olarak yavaşlamaya başlar(326). $I_{Ca,L}$ akımının voltaj bağımlı inaktivasyon mekanizması, inaktivasyon kapısı olarak tanımlanan DI-DII arasındaki bağlayıcı peptit, S6 segmentin sitozolik ucu ve kanalın N ve C terminal uçları aracılığıyla gerçekleştirilir. Ayrıca Ca^{+2} bağımlı inaktivasyon artarken, kanalın $\beta 2$ alt ünitesi de voltaj bağımlı mekanizmaya katkıda bulunur(327). Ca^{+2} bağımlı inaktivasyonu, hücre içi yüksek Ca^{+2} iyonu varlığında, $I_{Ca,L}$ kanalının inaktivasyonunu artırarak aşırı Ca^{+2} iyonu yüklenmesini önlemek için bir geri bildirimli kontrol mekanizması olarak çalışır. Ca^{+2} bağımlı inaktivasyon mekanizmasında, “Kalmodulin” in önemli bir fonksiyonu vardır. Kalmodulin, $I_{Ca,L}$ kanalının α -alt ünitesinin C terminal ucuna yapışık halde bulunur ve adeta bir Ca^{+2} sensörü olarak çalışır. L-tipi Ca^{+2} kanalları aracılığıyla hücre giren Ca^{+2} iyonu, aynı zamanda RYR2 reseptörlerini de aktive ederek sarkoplazmik retikulumdan hücre içine Ca^{+2} salınımına neden olur. Artan Ca^{+2} iyonu bir yandan troponin C proteinine bağlanarak kasılma fonksiyonunu gerçekleştirirken öte yandan Kalmodulin’e bağlanarak, Ca^{+2} – Kalmodulin etkileşimi ile kanalın α alt ünitesinde yapısal değişikliklere ve sonuçta kanalın Ca^{+2} ’a bağlı olarak

inaktivasyonuna neden olur. Bu mekanizma ile bir yandan $I_{Ca,L}$ kanalının inaktivasyonu gerçekleşirken diğer yandan uyarılma-kasılma fonksiyonu yerine getirilmiş olur(286, 328, 329). Kalmodulinin yanı sıra $I_{Ca,L}$ kanallarının fonksiyonları RGK protein grubu ve Kalsinörin proteini gibi moleküller ile sempatik aktivasyon ile de düzenlenir(330, 331). L tipi Ca^{+2} kanallarında meydana gelen mutasyonlar çeşitli hastalıklara sebep olurlar. Bunlar arasında, kanalda fonksiyon kaybına neden olarak Brugada, erken repolarizasyon sendromu ve kısa QT sendromu sayılabilir(29, 332-334). Öte yandan L tipi Ca^{+2} kanallarında meydana gelen mutasyonlara bağlı hastalıklar arasında, aritmik bozuklukların yanı sıra multisendromik olarak sindaktili, kafatası bozuklukları ve hipoglisemi gibi başka sendromları da neden içeren Timoti Sendromu da sayılabilir(335).



Şekil 2-16: Erken repolarizasyon fazında hücre içine $I_{Ca,L}$ kanalları aracılığıyla Ca^{+2} iyonlarının giriş zamanı kırmızı oklar ile gösterilmiştir.

2.3.3.2. T-Tipi Ca^{+2} Kanalları:

T- tipi Ca^{+2} kanalları, $\text{Ca}_v3.1$, $\text{Ca}_v3.2$ ve $\text{Ca}_v3.3$ kanalları ile temsil edilirler. Bu kanallar sırasıyla, CACNA1G, CACNA1H ve CACNA1I genleri tarafından kodlanırlar. Kalpte T tipi Ca^{+2} akımı $\text{Ca}_v3.1$ ve $\text{Ca}_v3.2$ aracılığıyla sağlanır (282, 336). $\text{I}_{\text{Ca,T}}$ kanalları, SAD ve AVD hücreleri ile prukinje hücreleri ve atriyal hücrelerde bulunur(337, 338). T-tipi Ca^{+2} kanallarının α_1 alt üniteleri homoloji olarak $\text{I}_{\text{Ca,L}}$ kanalları ile %25 benzerlik gösterir ve her biri 6 transmembran segment içeren dört domainden oluşur. Öte yandan $\text{I}_{\text{Ca,T}}$ kanallarının, β alt ünitesi, calmodolin vb. gibi herhangi bir aksesuar ünite tarafından modülasyonları da henüz gösterilmemiştir(339). T- tipi Ca^{+2} kanallarının, embriyolojik dönem boyunca kalpteki ekspresyonu, pacemaker aktivitesinin embriyolojik gelişimi ile birliktelik gösterir. Embriyolojik dönem sonrasında gelişim çağına kadar $\text{I}_{\text{Ca,T}}$ ekspresyonu %80 oranında azalır ve sadece iletim sisteminde varlığına devam eder. $\text{I}_{\text{Ca,T}}$ kanalları kalpte büyük oranda nodal hücrelerde eksprese olmuşlardır ve uyarı-kasılma mekanizması üzerinde minimal bir etkiye sahiptir(337, 340).

T-Tipi Ca^{+2} kanalları ise -70 mV ile -20 mV arasındaki negatif değerlerde aktive olurlar(320). Bu kanallar, milisaniyeler içerisinde geçici, inaktivasyon mekanizması nedeniyle hızlıca duran, makroskopik akıma neden olur. Akım hızındaki en hızlı artış, aksiyon potansiyel eğrisinin eteklerine denk gelen voltaj değerlerinde meydana gelir. Kanalların açılması için -70 mV değeri yeterlidir. İnaktivasyon ise -20 mV değerlerinde meydana gelir. $\text{I}_{\text{Ca,T}}$ kanalları, görece olarak hızlı aktive olurken, oldukça yavaş inaktive olurlar. Yavaş inaktivasyon mekanizması sayesinde aksiyon potansiyelinin repolarizasyon döneminde de T- tipi Ca^{+2} akımı devam eder(336, 341). Bununla beraber, $\text{I}_{\text{Ca,T}}$ kanalları inaktive oldukları benzer potansiyellerde açılabilirlerinden, sinoatriyal düğümün diyastolik depolarizasyonuna ve kalp ritmine katkıda bulunmak için optimal bir özellik olan sabit durum koşulları altında pencere akımları üretebilirler. Tüm bunlar birlikte ele alındığında, $\text{I}_{\text{Ca,T}}$ akımının, membran depolarizasyonunu aksiyon potansiyeli eşiğine getirmek için hızlı kinetiğe sahip ritmik akım düzenleri üretmek için optimize edildiğini söylemek mümkündür(342, 343). Ca_v3 kanallarının inaktivasyon kinetiği yalnızca voltaj bağımlıdır. $\text{I}_{\text{Ca,L}}$ kanallarından farklı olarak Ca^{+2} bağımlı inaktivasyon mekanizmaları yoktur(341, 344).

2.4. Kardiyak Kanalopatiler

“Kardiyak iyon kanalopatiler” olarak sınıflandırılan ve Uzun QT Sendromu (UQT), kısa QT Sendromu (SQT), Brugada Sendromu (BrS) ve Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi Sendromunu (CPVT) içeren bu hastalık grubu, iyon kanalları ve bu kanallarla ilişkili proteinlerde görülen genetik mutasyonlardan kaynaklanan, bayımlara hatta ölüme neden olabilen malign aritmilerle karakterizedir(345). 35 yaş altı genç erişkin ölümlerinin yaklaşık %40’ında bu hastalık grubu sorumlu tutulmaktadır(346, 347). Tanı çoğunlukla EKG ile konur ancak bazı hastalarda EKG ile tanı konulması bile oldukça güçtür. Bu hastalıklar genetik geçişlidir ve etkilenen ailelerde çeşitli ekspresyonlar ve inkomplet fenotipler sık görülür. Bu hastalıkların genetik bir değişimden kaynaklandığı göz önüne alındığında, genetik test, risk altındaki asemptomatik bireylerin belirlenmesi ile hem etkilenen hastaların teşhisine hem de önlenmesine büyük ölçüde katkıda bulunabilir(348, 349). Genetik bilimindeki gelişmeler sayesinde iyon kanallarını ve onlarla ilişkili olan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonların tespit edilmesi mümkün hale gelmiştir(112). Aşağıda bu hastalıklara kısaca bir göz atılacaktır.

2.4.1. Uzun QT Sendromu:

Konjenital uzun QT sendromu, genetik kalıtım gösteren bir aritmi sendromudur. Hastalık genellikle gençlerde görülür. Hasta kişilerde herhangi bir yapısal kardiyak anomali yoktur. Bu hastalar artmış senkop ve Torsade de Pointes (multifokal ventriküler taşikardi) gibi ölümcül aritmi riski altındadır (41, 350). İlk kardiyak semptom çoğu kez ergenlik döneminde (16 +/- 10) meydana gelir. Erkeklerde semptomlar daha erken yaşlarda görülür. Bununla birlikte olguların %5-10’unda ani ölüm hastalığın ilk bulgusu olabilir(351, 352). Uzun QT sendromu, ventriküler repolarizasyonun gecikmesiyle karakterizedir. Tanı klinik öykü, EKG bulgusu ve genetik testlerden gelen bilgilerin birlikte değerlendirilmesi ile konur. EKG’de QTc intervalinin uzaması şeklinde kendini gösterir. Normal ve uzamış QTc değeri yaş ve cinsiyet bağımlıdır. 1-15 yaş arası erkeklerde EKG de QTc>450ms, kadınlarda ise QTc>460 ms olması tanı koyma kriteridir. Bununla birlikte, 2013 yılında oluşturulmuş konsensüse göre; 1) Bir bayılma atağından sonra, edinilmiş bir olaydan bağımsız olarak QT intervalinin uzaması, 2) Yine edinilmiş bir olaydan bağımsız olarak tekrarlanan 12 uçlu EKG’ de çok uzamış (>500

ms) QT intervalinin olması, 3) Semptomlara, kişisel ve ailesel öyküye, EKG bulgularına dayanarak hesaplanmış uzun QT risk skorunun 3.5 ve üzerinde olması, 4) Tüm bu bulgularla birlikte veya bağımsız bir şekilde Uzun QT hastalığına neden olduğu bilinen genlerde patojenik bir mutasyonun saptanması, kesin tanıya ulaşmak için uygulanması tavsiye edilen kriterler olarak önerilmiştir. (67, 68, 353-355). Fakat yeni çalışmalarla birlikte uzun QT hastalığının sadece elektriksel mekanizmayı ilgilendiren bir temelinin olmadığı, elektro-mekanik temelli bir hastalık olduğu yönünde artan kanıtlar da mevcuttur. Uzun QT hastalarının yaklaşık %20'sinde subklinik kardiyomiopatik değişiklikler gözlenmektedir. Bu değişiklikler arasında en sık gözlenen değişiklik sol atriumda gözlenen genişlemedir. Bu değişiklikler, ekokardiyografide yapısal olarak normal olarak gözlemlenen kalpte iyon kanalı disfonksiyonunun neden olduğu kasılma anormalliklerinden kaynaklanabileceği üzerinde tartışmalar devam etmektedir(356). Hastalığın prevalansının 1/2500 olduğu tahmin edilmektedir ancak genetik olarak tanı konmuş hastaların %37'sinin EKG'de normal QT uzunluğuna sahip olmalarından dolayı bu orandan daha fazla insanın hastalıktan etkilendiği düşünülmektedir(357-360).

Bu genetik hastalık, genetik heterojenite, inkomplet penetrans ve fenotipte farklılık gösterir. Şimdiye kadar uzun QT hastalığına neden olduğu belirlenen 17 gen üzerinde 600'den fazla patolojik mutasyon tanımlanmıştır. Genotip olarak pozitif hastaların %95'i, tüm hastaların ise %75'i tip 1, 2 ve 3 gruplarına dahildir(361). En sık kalıtım şekli otozomal dominant şeklinde görülür. Hastalığın en şiddetli formlarını oluşturan ve konjenital sağırılık ile karakterize Jervell–Lange-Nielsen sendromu ile infant ve küçük yaş grubu çocuklarda gelişim geriliği ve felçler ile karakterize 'Triadin eksikliği sendromu' olarak tanımlanan, kalmodolin proteini ile alakalı olduğu saptanan formlarının ise (Uzun QT tip 14, 15 ve 16) otozomal resesif geçişli olduğu bildirilmiştir. Mutasyonların büyük çoğunluğu tek bir aileye özgüdür ve nadiren görülür. Ailelerin yaklaşık % 5'inde iki mutasyon vardır ve her iki mutasyona sahip aile üyeleri daha ciddi şekilde etkilenme eğilimindedir. Tip 1 ve tip 5 uzun QT hastalarında, karşıt kromozomlar üzerindeki iki mutasyon, genellikle sensorinöral sağırılık, düşük gastrik asit sekresyonu ve demir eksikliği anemisi ile karakterize ve Jervell–Lange-Nielsen sendromu olarak adlandırılan ciddi bir otozomal resesif Uzun QT formuna neden olur (362-365). Uzun QT hastalığına neden olan mutasyonlar, çeşitli iyon kanalları genlerini etkiler ve fonksiyonel kayıplara ve kazançlara neden olarak hastalığın fenotipik

özelliklerini belirlerler. Çok sıklıkla bu mutasyonlar, potasyum ve sodyum kanallarını kodlayan genlerde bulunurlar veya aksiyon potansiyelinin 3. fazı boyunca potasyum akışının repolarizasyonunda azalmaya ya da uzamış depolarizasyon ile karakterize olan ve aksiyon potansiyelinin 2. fazında gerçekleşen hücre içine doğru sürekli bir sodyum akışına neden olurlar(366, 367). Hastalığın genetiği ve moleküler mekanizması klinik gidişatın belirlenmesinde önemli bir rol oynar. Hastalığın klinik gidişatı, risk sınıflandırması, kardiyak olayları tetikleyen hadiseler ve elektrokardiyografik özellikleri dahil olmak üzere klinik karakteri ile genetik temeli arasında bir ilişki olduğu artık kesin kanıtlara dayanmaktadır. EKG'deki ST-T dalga repolarizasyon paterni, hastalığın genotiplerine göre farklılık gösterebilir. Tip 1 grubundaki hastalar geniş tabanlı T dalgası paternine sahipken Tip2 grubu hastalar, düşük amplitüdlü bifid T dalgasına, tip 3 grubu hastalar ise genellikle geç başlangıçlı T dalgasına sahiptir. Uzun QT hastalarında aritmojenik olayları başlatan hadiseler de hastaların sahip olduğu genetik özelliklere göre farklılık gösterir. Tip 1 grubundaki hastalar, egzersizle indüklenen sempatik aktivasyon ile tetiklenen aritmik olaylar için daha yüksek risk altındadır. Bu egzersizler arasında aritmojenik atakların başlamasında yüzmenin diğer egzersizlere göre daha spesifik olduğu gözlenmektedir. Tip 2 grubu hastalarda ise aritmojenik olaylar korku, sinirlenme ve uyku sırasında duyulan yüksek ses gibi emosyonel faktörler ile tetiklenir. Tip 3 grubu hastalarda ise aritmojenik olaylar daha çok uyku ve dinlenme sırasında gözlemlenmektedir (368-372).

Tablo 2-2: UQT Sendromuna neden olan gen mutasyonları, kalıtım ve fonksiyonel özellikleri.

	Geçiş	Gen	Kromozom	Protein	Etki	Sıklık (%)	Kalp dışı etkiler
UQT-1	OD	KCNQ1	11p15.5	K _v 7.1 (α)	↓I _{Ks}	40-45	Sağırılık (JLNS)
UQT-2	OD	KCNH2	7q35-36	K _v 11.1 (α)	↓I _{Kr}	30-45	
UQT-3	OD	SCN5A	3p21-23	Na _v 1.5 (α)	↑I _{Na}	5-10	
UQT-4		ANK2	4q25-27	Ankyrin B	↓I _{Na-Ca}	0-1	
UQT-5		KCNE1	21q22.1-22.2	MinK (β)	↓I _{Ks}	1-2	Sağırılık (JLNS)
UQT-6		KCNE2	21q22.1-22.2	MiRP1 (β)	↓I _{Kr}	0.5-1.5	
UQT-7		KCNJ2	17q23.1-24.2	Kir2.1 (α)	↓I _{K1}	0-1	Anderson-Tawil sendromu
UQT-8		CACNA1C	12p13.3	Ca _v 1.2 (α_{1c})	↑I _{Ca-L}	0-1	Timothy Sendromu
UQT-9		CAV3	3p25	Caveolin-3	↑I _{Na}	0-1	
UQT-10		SCN4B	11q23.3	Na _v 1.5 (β 4)	↑I _{Na}	0-1	
UQT-11		AKAP9	7q21-22	Yotiao	↓I _{Ks}	0-1	
UQT-12		SNTA1	20q11.2	α 1-Syntrophin	↑I _{Na}	0-1	
UQT-13		KCNE3	11q13-14	MiRP2 (β)	↓I _{Ks}	0-1	
UQT-14		CALM1	14q32.11	Kalmodulin 1	↑I _{Ca-L}	Bilinmiyor	Nöbet ve gelişim geriliği
UQT-15		CALM2	2p21	Kalmodulin 2	↑I _{Ca-L}	Bilinmiyor	Nöbet ve gelişim geriliği
UQT-16		CALM3	19q13.32	Kalmodulin 3	↑I _{Ca-L}	Bilinmiyor	Nöbet ve gelişim geriliği
UQT-17	OR	TRDN	6q22.31	Triadin	↑I _{Ca-L}	Bilinmiyor	

2.4.1.1. Uzun QT Tip 1:

1996 yılında Wang ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Kalpte yaygın bir şekilde eksprese edilen ve voltaj bağımlı K^+ kanallarının yapısal özellikleri ile ilgili bir proteini kodlayan KCNQ1 genindeki mutasyonlardan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Şimdiye kadar tanımlanan 17 uzun QT alt tipleri içerisinde en sık görülen gruptur. Genotipi belirlenmiş hastaların yaklaşık %40-50'si bu gruba dahildir. Otozomal dominant olarak kalıtılır (373-376). Bazı formlarında işitme kaybı da gözlenir. İşitme kaybı gözlenmeyen formları aynı zamanda “Romano-Ward Sendromu” olarak da adlandırılır(377).

K akımının yavaş (I_{Ks}) bileşenini düzenleyen K kanalının ($K_v7.1$) α alt ünitesini kodlayan KCNQ1 geninde meydana gelen mutasyonlar, $K_v7.1$ kanalının açılmasında gecikmeye ya da açık kalma süresinde kısalmaya neden olurlar. Böylece repolarizasyonu sağlayan K^+ akımında bir azalma ve kardiyak aksiyon potansiyelinin 3. fazında fonksiyon kaybına neden olarak QT intervalinin uzamasına ve ölümcül aritmilere neden olmaktadır (378-380). Mutasyonun tipi, lokalizasyonu, hastaların etnik grupları, yaşı ve cinsiyeti hastalığın patofizyolojisini etkileyen kritik faktörlerdir. $K_v7.1$ kanalında meydana gelen fonksiyon bozukluğunun şiddetine bağlı olarak hastalarda gözlenen klinik belirtiler asemptomatik hastalardan ani ölüme kadar geniş bir yelpazede dağılmıştır. Yapılan çalışmalarda, tip 1 uzun QT hastalarında emosyonel stres ve fiziksel egzersizler gibi adrenerjik uyarıların semptomları ortaya çıkardığı gözlenmiştir. Fiziksel egzersizler arasında yüzme ve dalış sporları ilginç bir şekilde öne çıkmaktadır. Normal fizyolojik durumlarda, adrenerjik uyarılar ile birlikte L tipi Ca iyonu akışına karşı olarak K kanalları uyarılarak ventriküler repolarizasyon kısaltılır ve böylece Ca bağımlı bir aritmojenik olaydan kalp korunmuş olunur. KCNQ1 deki mutasyondan dolayı defektif olan bir K kanalı varlığında, ventriküler repolarizasyon ya da QT intervali kısalmasında problem yaşar ve böylece aritmojenik bir ortam oluşur. (368, 372, 379, 381).

Yapılan çalışmalarda, KCNQ1 geni üzerinde tip 1 uzun QT sendromu ile ilgili 250'den fazla mutasyon tespit edilmiştir ve hala daha yeni mutasyonlar tespit edilmeye devam etmektedir. Bu mutasyonların büyük çoğunluğu, tek nükleotid değişimi (missense) ya da domainlerin S1-S6 segmentlerinde bulunan küçük insertion/deletion mutasyonlarından oluşmaktadır(378, 382, 383). Tip 1 uzun QT tip tanısı alan 600

olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, KCNQ1 mutasyonlarının %66.2'sinin transmembran bölge üzerinde (bunların 1/3 ününde por bağlantıları ve transmembran bölgenin hemen yanı başında olduğu), %31.2'sinin C terminal bölge üzerinde, %2.6'sının da N terminal bölge üzerinde olduğu saptanmıştır(384, 385). Mutasyonların bulunduğu bölge ile hastalığın şiddeti arasında yüksek oranda bir ilişki mevcuttur. Kanalin transmembran bölgesinde, bağlantılar üzerinde ve por bölgesinde meydana gelen mutasyonların, karboksi terminal ucunda meydana gelen mutasyonlara göre yüksek oranda hastalıkla ilişkili mutasyonlar olduğu tespit edilmiştir (386-388). Schimuzu'nun çalışmasında, transmembran bölgede mutasyonlara sahip hastalarda, karboksi uçta mutasyonlara sahip hastalara göre EKG de daha uzun QT intervali, daha yüksek T dalgası ve daha fazla kardiyak semptom gözlemlendiği rapor edilmiştir. Yine aynı çalışmada, transmembran mutasyonlara sahip hastalarda kardiyak semptomlar 15 yaşından önce, karboksi terminal uçta mutasyonlara sahip hastalarda ise semptomların 15 yaşından sonra başladığı rapor edilmiştir(386). Buna karşılık, farklı bölgelerde mutasyonlara sahip 40 yaş altı tip 1 uzun QT hastalarında, klinik başvuruda, EKG parametrelerinde ve kardiyak başvuruda herhangi bir önemli farklılığın olmadığını ifade eden çalışmalar da mevcuttur(389). Sessiz ve bileşik mutasyonlar da tip1 uzun QT hastalarının fenotiplerinin belirlenmesinde oldukça önemli bir rol oynar. Genetik kanal mutasyonuna sahip olan uzun QT tip 1 hastalarının %25-36'sı herhangi bir EKG bulgusu vermez ve bu hastalar, günlük hayat standartlarında klinik olarak asemptomatik seyrederler. Fakat bu onların kardiyak olaylar açısından risk altında olmadıkları anlamına gelmez. Asemptomatik ve EKG açısından normal bulgulara sahip bu sessiz mutasyon taşıyıcılarında da emosyonel stres ve fiziksel aktivite esnasında ölümcül aritmilerin meydana geldiği gözlenmiştir(359, 390). Bununla beraber bileşik mutasyonlar gözlenen kişilerde QTc intervalinin daha uzun, kardiyak olayların ise daha erken ve daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir(355).

2.4.1.2. Uzun QT Tip 2:

Uzun QT Tip 2 sendromu, KNCH2 geninde bulunan mutasyonların neden olduğu I_{Kr} akımından sorumlu olan $K_{v11.1}$ potasyum kanallarında oluşan fonksiyon kayıpları sonucu meydana gelir(391). Tip 2 uzun QT hastalarında, kardiyak olayların pek çoğu emosyonel stres sırasında veya yüksek bir ses ile uyarılmaya cevap olarak meydana gelir. Bu hastalar, egzersiz sırasında uzun QT 1 hastalarına kıyasla daha az

kardiyak olay yaşarlar. Uzun QT hastalarının %30-45'inden sorumludur. EKG, geniş tabanlı, düşük amplitüdlü ve bifid T dalgası ile karakterizedir(381).

KCNH2 geni üzerinde homolog mutasyonlar oldukça nadirdir. Bu hastaların büyük kısmı intrauterin dönemde ya da hayatın ilk yılı içerisinde kaybedilirler. Heterolog mutasyonlar ise daha sık görülmektedir. Şimdiye kadar KCNH2 geni üzerinde 500'den fazla mutasyon tanımlanmıştır(377). Mutasyonların %40'ının nonsense, çerçeve kayması, insertion, delesyon, duplikasyon oldukları, %60'ının ise molekülün kapı mekanizmasını ya da por yapısını etkileyen missense mutasyonlar olduğu bildirilmiştir(392, 393).

2.4.1.3. Uzun QT Tip 3:

Otozomal dominant geçişlidir. Na kanallarının α alt ünitesini kodlayan SCN5A genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişir. Uzun QT tiplerinin %7-10'unu oluşturur. Mutasyona sahip erkek hastalar arasında risk, kadın hastalara göre daha yüksektir. Kardiyak olayların görülmesi ise puberte döneminde erkek hastalarda, genç erişkin dönemde ise kadın hastalarda daha siktir. Uzun QT tip 3 lokusunda mutasyonu olan hastalarda ani ölüm görülme sıklığı erkeklerde daha yüksektir. Uzamış QTc aralığı ve senkop sıklığı, tip 3 Uzun QT hastalarında ölümcül kardiyak olaylara yatkınlık yaratır(394). 40 yaş üstü uzun QT sendromu hastaları değerlendirildiğinde, Tip 3 hastalarında, tip 1 (% 14), tip 2 (% 24) ve genotip negatif hastalara (% 10) göre anlamlı derecede daha fazla ölümcül aritmik olay (% 35) gözlenmektedir. Tip 3 hastalarında 10 yaşın altında kardiyak olaylara nadiren rastlanmaktadır(394, 395). Klinik olarak kendini bayılma nöbetleri ve ani ölüm olarak gösterebilir. Olguların %65'i gibi büyük çoğunluğunda aritmik olaylar hastalar uykudayken ya da dinlenme halindeyken meydana gelebilir. Bu nöbetler esnasında herhangi bir emosyonel faktör gözlenmemektedir(367). Elektrokardiyodrafi bulgusu olarak, uzamış QT/QTc intervali (478 ± 52 ms) , geç başlangıçlı T dalgası, U dalgalarının sık gözlenmesi ve yaşa bağlı olarak gözlenen bradikardi eğilimi görülür.

Hastalığın, kardiyak Nav1.5 kanallarını kodlayan SCN5A geninde meydana gelen ve fonksiyon kazancına sebep olan mutasyonların aksiyon potansiyelinin 2. fazı ya da plato fazı boyunca artmış geç Na (I_{NaL}) akımına neden olması ile meydana geldiği düşünülmektedir. Geç Na akımının büyüklüğü faz 0 da meydana gelen hızlı Na akımına göre görece olarak küçüktür fakat aksiyon potansiyelinin süresine ve EKG'nin

şekillenmesine önemli katkıda bulunur. Bu komponentin, hipoksemi, oksidatif stres, kalp yetmezliği ve mineral metabolizmasında bazı bozukluklar gibi edinilmiş ve Na kanalının yapısını ve fonksiyonunu düzenleyen proteinleri kodlayan genlerde gözlenen mutasyonlar gibi konjenital bazı durumlarda uzadığı gözlenmiştir. Artmış geç Na akımına sahip hastalar, hayatı tehdit eden atriyal fibrilasyon ve Torsades de Pointes gibi ölümcül aritmik ataklarla karakterize olan Uzun QT Sendromunun tip 3 varyantını gösterirler. Geç Na akımına bağlı meydana gelen aritmik atakların farklı oluşum mekanizmaları vardır. Bunlar arasında, hem erken hem de geç gecikmiş depolarizasyon sonrası indüklenen aktiviteler, anormal otomatiseler ve transmural ventriküler repolarizasyonun bozulması sayılabilir (367, 396).

2.4.1.4. Uzun QT Tip 4:

Başlangıçta 2003 yılında Mohler ve arkadaşları tarafından Ankirin B proteinini kodlayan ANK2 genindeki fonksiyon kaybı yaratan mutasyonlar Uzun QT tip 4 olarak tanımlandı(397). Ancak ilerleyen çalışmalarda şiddetli sinüs nod disfonksiyonu, atriyal fibrilasyon, şiddetli bradikardi, izoritmik atriyoventriküler disfonksiyon, gecikmiş kardiyak iletim, iletim blokları gibi çok çeşitli klinik bulguları içermesiyle artık Uzun QT sendromlarının bir alt tipi olarak sayılmamaktadır(398, 399).

2.4.1.5. Uzun QT Tip 5 (Jervell ve Lange-Nielsen Sendromu):

“Jervell ve Lange-Nielsen Sendromu” (JLNS) olarak da adlandırılır. Konjenital sağırılık ve uzamış QTc intervali ile kendini gösteren, uzun QT hastalığının şiddetli bir formudur. Otozomal resesif geçişli olan bu hastalık, hem KCNQ1 hem de KCNE1 genlerindeki homozigot ve birleşik heterozigot mutasyonlardan kaynaklanır. Hastaların %90’ında semptomlar gözlenir ve çok erken yaşlarda, ani kardiyak ölüm meydana gelebilir(400). Hastalığın prevalansı toplumdan topluma değişmekle birlikte, 1.000.000 kişide 1 – 6 kişiyi etkilediği bildirilmektedir. Bununla birlikte İskandinav ülkelerinde sık gözlenmektedir (1/200.000). Tedavi edilmeyen hastalarda 15 yaşından önce ölüm sık gözlenmektedir(401). JLNS hastalarında, kardiyak olayların görülme sıklığı erkek hastalarda daha fazla iken bu farkın erken çocukluk döneminde daha belirgin olduğu bildirilmiştir(402). JLNS hastalarındaki patojenik mekanizma, I_{Ks} kanalını oluşturan makromoleküler yapının KCNQ1 tarafından kodlanan α -alt ünitesi ile KCNE1 tarafından kodlanan alt ünitenin arasındaki ilişkinin bozulmasından kaynaklanmaktadır(256, 403).

2.4.1.6. Uzun QT Tip 7 (Andersen Tawil Sendromu):

1971 yılında Andersen tarafından tanımlanan ancak daha sonra Tawil tarafından karakterize edilen Andersen-Tawil Sendromu, başlangıçta Uzun QT tip 7 olarak adlandırılrsa da günümüzde Andersen Tawil Sendromu olarak bilinmektedir(404, 405). Hastalığın nedeni olarak Kir1.2 kanalının α alt ünitesini kodlayan KCNJ2 genindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır(406). Bu mutasyona sahip aynı ailedeki bireylerde bile fenotip açısından çok farklı çeşitlilikler gözlenmektedir. Ventriküler aritmilerin yanı sıra kısa boy, düşük kulak, geniş gözler, geniş alın, küçük çene, sindaktili, bilateral pitozis, zayıf saçlar ve nadir de olsa skolyoz gibi klinik özellikler taşımaktadır(406, 407).

2.4.1.7. Uzun QT Tip 8 (Timoty Sendromu) :

Timoti Sendromu, kardiyak, nöron ve iskelet sistemlerinin tutulumu ve gelişim geriliği ile karakterize multisendromik bir hastalıktır. İlk kez 1995 yılında Marks ve arkadaşları tarafından EKG’de ani ölüme neden olabilecek önemli QT uzaması ve sindaktili ile karakterize bir klinik olarak rapor edilmiştir(408). Bundan 10 yıl sonra ise Splawski, Timoti Sendromunu otizmden, kognitif gelişim geriliğine, immün sistem defektlerinden intermittant hipoglisemiye, kas hastalıklarından iskelet problemlerine kadar geniş bir spektrumda ekstra kardiyak semptomları da içerebilen uzun QT’nin malign bir varyantı olarak tanımlamıştır(335, 409). Hastaların %70’inde, foramen ovale, patent duktus arteriosus, Ventriküler septal defekt ve fallot tetralojisi gibi konjenital kardiyak defektler ile hipertrofik ve dilate kardiyomiyopati bulguları gözlenebilmektedir(409, 410). Yapılan çalışmalarda $Ca_v1.2$ Ca^{+2} kanalının α_{1c} alt ünitesini kodlayan CACNA1C geninde meydana gelen mutasyonların neden olduğu gösterilmiştir. Bu gende meydana gelen mutasyonların kanalın inaktivasyonunu engelleyerek aksiyon potansiyelinin plato fazında sürekli bir Ca^{+2} akımına neden olarak plato fazını uzattığı ve böylece ölümcül aritmilerin kaynağı olduğu öne sürülmektedir(335, 411). Bununla beraber bu gen üzerinde meydana gelen bütün mutasyonların Timoti Sendromu’nun ekstra kardiyak bulgularının ortaya çıkmasına neden olmadığı, sadece belirli bölgelerde meydana gelen belirli mutasyonların diğer bulgulara neden olduğu bildirilmiştir(412).

Tanı, hastalığa ait tipik klinik özelliklerle başvuran hastalarda yapılan EKG’de, küçük bir T dalgasına sahip uzun bir ST segmenti, ancak buna karşılık prekordiyal

derivasyonlarda dev negatif T dalgaları ve 2:1 fonksiyonel AV blok ile karakterize görünümün saptanması ile konur. QTc intervali 480-700 msc aralığında değişir ve makroskopik T-dalgası alternansları Holter izleme sırasında da görülebilir. Kardiyak ritim bozuklukları genellikle yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkar ve yaşamın ilk birkaç günü içinde teşhise neden olur. Timoti Sendromu hastaları genellikle yaşamlarının 14-15. yıllarında gelişen ölümcül ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon nedeniyle kaybedilirler(335, 409, 413).

2.4.1.8. Uzun QT Tip 11:

Uzun QT Tip 11, A-kinase anchor protein-9 ya da Yotiao proteini olarak da bilinen AKAP-9 proteini ile bağlantılıdır. AKAP-9 bir doku iskelesi (scaffold) proteindir ve I_{Ks} makromoleküler kompleksinin bir parçasıdır. AKAP-9, β -adrenerjik uyarılar sonucu I_{Ks} makromoleküler kompleksinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. AKAP-9 proteini üzerinde meydana gelen mutasyonların I_{Ks} akımında bozulmalara ve bunun sonucu olarak da aksiyon potansiyelinin süresinde uzamaya neden olduğu yapılan çalışmalarda ortaya çıkarılmıştır. AKAP-9 proteini üzerinde meydana gelen mutasyonlar, I_{Ks} akımında bozulmaya neden olduğu için Tip 1 Uzun QT hastalarına benzer aritmilere yol açarlar ancak mekanizmadaki farklılıklar nedeniyle ayrı bir grup olarak sınıflandırılmışlardır(276, 414).

2.4.1.9. Uzun QT Tip 14-15-16 (Kalmodulinopati):

2013 yılında Crotti ve arkadaşları yeni bir Uzun qt Sendromu alt tipi tanımladılar. Sağlıklı bir anne babadan doğan ve yapısal olarak normal bir kalbe sahip bir infantta tekrar eden kardiyak arrest nöbetlerinden sonra yapılan EKG'de 600 ms den uzun QT intervali, 2:1 AV blok ve T dalgı alternansları tespit ettiler. Majör uzun QT genlerini taradıklarında herhangi bir mutasyona rastlamadılar. Bunun üzerine tüm genom analizi yaptılar ve Kalmodulin genlerinde CALM1 (Uzun QT Tip 14) ve CALM2 (Uzun QT Tip 15) genlerinde mutasyona rastladılar(415). Benzer bir klinik ile başvuran bir başka hastada ise CALM3 (Uzun QT Tip 17) geninde mutasyona rastlanmıştır(416). Kalmodulin proteini, vücutta çok yaygın bir şekilde bulunan, çok işlevli bir Ca^{+2} bağlayıcı proteindir. Bu genlerdeki mutasyonların L tipi Ca^{+2} kanalının inaktivasyon mekanizmasını bozarak aksiyon potansiyelinin plato fazı boyunca hücre içerisine Ca^{+2} akımında artışa ve repolarizasyonun uzamasına neden olduğu bildirilmiştir (417).

2.4.1.10. Uzun QT Tip 17:

2015 yılında tanımlanan bir başka Uzun QT hastalığı alt tipi ise Uzun QT tip17 dir. Triadin proteinini kodlayan TRDN geninde meydana gelen homozigot ve bileşik heterozigot çerçeve kayması mutasyonları sonucu meydana geldiği tespit edilmiştir. Hastalarda efor sonrası senkop ve kardiyak arrest öyküleri bildirilmektedir. EKG de uzamış QTc intervali ile tanı konulmaktadır(363).

2.4.1.11. Na⁺ ve K⁺ Kanalları ile Bağlantılı Diğer Uzun QT Tipleri:

Yukarda klinik ve moleküler özelliklerine kısaca değinilen Uzun QT Sendromları alt tiplerinin yanı sıra oldukça nadir gözlenen alt tipleri de vardır. Bunlardan K_v11.1 K⁺ kanalının β alt ünitesini kodlayan KCNE2 geni Uzun QT Tip 6 ile ilişkilendirilmiştir(251). Na akımı sırasında Na⁺ kanallarının fonksiyonlarını etkileyen ve hücre membranında Na⁺ kanalı ile birlikte lokalize olduğu gösterilen Kaveolin proteinini kodlayan CAV-3 geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşan fenotip Uzun QT tip 9 olarak sınıflandırılmıştır(114). Öte yandan Na⁺ kanalının β4 alt ünitesini kodlayan SCN4B genindeki mutasyonlar Uzun QT Tip 10 (418), yine Na⁺ kanalının α alt ünitesinin etkileşim içinde olduğu α-sintrofin proteinini kodlayan SNTA1 genindeki mutasyonlar Uzun QT Tip 12 (419) ve son olarak içe doğrultucu K⁺ akımından sorumlu Kir3.4 kanalının alt ünitesini kodlayan KCNJ5 genindeki mutasyonlar ise Uzun QT Tip 13 ile ilişkilendirilmiştir(420).

2.4.2. Kısa QT Sendromu:

Kısa QT sendromu (KQT) henüz 2000 yılında Gussak ve arkadaşları tarafından tanımlanmış çok yeni bir sendromdur(421). Hasta sayısının az olması nedeniyle klinik belirtileri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır ancak moleküler teknolojiye ilerlemeler sayesinde genetik alt yapısı hakkında bilgi elde edilmiştir (422). Yapılan çalışmalarda klinik başvuru esnasında daha önce hiç sağlık problemi yaşamamış asemptomatik hastalar bildirildiği gibi baş dönmesi, çarpıntı, senkop atakları ve ventriküler fibrilasyona bağlı olarak kardiyak arrest öyküsü ile başvuran hastalar da bildirilmiştir. Ayrıca KQT hastalarında ani ölüm olguları da oldukça sık gözlenmektedir. Henüz çok yeni tanımlanmış bir sendrom olması ve hasta sayısının az olması gibi nedenlerle tanı kriterleri üzerinde tam olarak bir konsensüs oluşturulamamışsa da, klinik öykü ile 40 yaş altı aile bireylerinde kardiyak arrest ve ani ölüm öyküsünün olmasının yanı sıra, yapısal olarak normal bir kalpte EKG’de 340 ms

den az QTc intervali, uzun ve sivri T dalgası ve QT aralığının zayıf hız adaptasyonu tanı kriterleri olarak tanımlanmıştır. Ayrıca aile öyküsünün yanı sıra QTc aralığının 341 ile 360 ms olması ile beraber patolojik bir mutasyonun saptanması da KQT sendromunda tanı kriterleri olarak kabul edilmiştir(423, 424). Henüz 100 civarı hasta tanımlanmış olsa da mevcut bilgilere göre KQT hastalığının prevalansı %0,02 ile %0.1 arasında bildirilmiştir(425). Hastalığın başlangıç yaşı in utero dönemden 70 yaşına kadar geniş bir aralık bildirilmiştir. Bununla birlikte hayatı tehdit eden aritmilerin 1 yaş altı ile 14-40 yaş arası gözlemlendiği tespit edilmiştir(423, 424). Çalışmalarda erkeklerde daha çok gözlemlendiği bildirilmiştir. Bununla birlikte kardiyak arrest olaylarının ilk yılda her iki cinsten eşit görüldüğü ancak 14-40 yaş arasında erkeklerde %90 oranında daha sık görüldüğü bildirilmiştir(423). Kardiyak arrestlerin %83'ü dinlenme anında ya da uyku esnasında, çok az bir kısmı ise sempatik aktivasyona bağlı olarak meydana gelmiştir(424).

Kısa QT sendromu otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Şimdiye kadar hastalıktan sorumlu olduğu düşünülen üç gen tanımlanmıştır. Bunlar KCNH2, KCNQ1 ve KCNJ2 genleridir. Fonksiyon kaybı mutasyonlarında Uzun QT hastalığına neden olan bu genler, fonksiyon kazancına neden olan mutasyonlarında aksiyon potansiyelini kısaltarak Kısa QT hastalığına neden olmaktadır(422, 426, 427). Ayrıca, QT intervalini kısaltan ancak çoğunlukla Brugada fenotipine sahip ve kalsiyum kanal proteinlerinde fonksiyon kaybına neden olan Ca^{+2} kanallarının α ve $\beta 2$ alt ünitelerini kodlayan genlere (CACNA1C, CACNB2 ve CACNA2D1) ait mutasyonlar da bildirilmiştir(428). Kısa QT sendromuna ait genler ile bilgiler aşağıdaki Tablo 2-3 de özetlenmiştir.

Tablo 2-3: Kısa QT Sendromuna neden olan gen mutasyonları, kalıtsal ve fonksiyonel özellikleri

KQT Tipi	Gen	Kromozom	Protein	Fonksiyon	Sıklığı
KQT1	KCNH2	7q35-36	Kv11.1	$\uparrow I_{Kr}$	bilinmiyor
KQT2	KCNQ1	11p15.5	Kv7.1	$\uparrow I_{Ks}$	bilinmiyor
KQT3	KCNJ2	17q23.1-24.2	Kir2.1	$\uparrow I_{K1}$	bilinmiyor

2.4.3. Brugada Sendromu:

1992 yılında Brugada ve Brugada, EKG’de sağ prekardiyal derivasyonlarda ST segment yüksekliğini takip eden negatif T dalgası, kendi kendini sonlandıran ventriküler taşikardi/fibrilasyon ya da senkop hatta kardiyak arreste neden olan kötü prognozlu ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gibi farklı klinik bulgularla müracaat eden 8 hasta tanımlandı. Daha sonrasında bu klinik durum “Brugada Sendromu” olarak tanımlandı(429). Hastaların büyük kısmının asemptomatik olmaları ve bir kısım hastalarda ilk klinik bulgunun ani ölüm olmasından dolayı, BrS’nun prevalansı hakkında kesin bir bilgiye sahip olmak oldukça zordur. Bununla birlikte EKG bulgularına dayandırılabilmektedir yapılan çalışmalar genel olarak incelendiğinde hastalığın insidensinin dünya genelinde 10.000 de 30, prevalansının da 10.000 de 5-20 arasında olabileceği ileri sürülmektedir (430-433). Hastalık daha çok güneydoğu Asya ülkelerinde görülmektedir. Ancak Japonya ve Tayland’da yayginken, Çin ve Kore’de daha az sıklıkta görülmektedir(434-437). Avrupa’da ise İskandinav ülkelerinde daha sık görüldüğü bildirilmiştir(438).

Her ne kadar hemen her yaş grubunda görüldüğü bildirilmişse de, Brugada hastalarının büyük çoğunluğu 20-40 yaş arasında tanı alır. Çünkü aritmik olaylar 3. ve 4. dekatta görülme sıklığı açısından pik yapar(111, 439, 440). Dünya genelinde hastalığın ani kardiyak ölümlerin %4-12’sinden sorumlu oldukları ve ani ölüm gözlenen Brugada Sendromu tanımlı hastaların en az %20’sinde herhangi bir kardiyak yapısal anomali saptanmamıştır(3, 111, 441). Pek çok hasta tanı alana kadar asemptomatik olarak yaşayabilir. Öyle ki, yukarıda tanımlanan Brugada Sendromuna özel EKG paternine sahip hastaların büyük çoğunluğu genellikle asemptomatiktir ve hayat boyu asemptomatik kalır. Yine bu hasta grubundaki bazı kişilerde aritmik olaylar ilerleyen yaşlarda ortaya çıkabilir. Hastaların yaklaşık %58’inin rutin EKG tetkikleri esnasında, yaklaşık %37’sinin ise aile taramaları esnasında tanı aldıkları bildirilmiştir. Bununla birlikte ani ölüm, hastalığın ilk klinik göstergesi de olabilir(67, 441, 442). Küçük bir grupta ise, uykuda gelen solunum durma nöbetleri, çarpıntı (atriyal ve ventriküler fibrilasyon/taşikardi), bayılma gibi semptomlar görülebilir(443, 444). Semptomatik kişilerde aritmi görülme sıklığının yaklaşık %0,5 olduğu bildirilmiştir. Bu aritmilerin büyük çoğunluğunun dinlenme esnasında ya da uyurken görüldüğü rapor edilmiştir. Bununla birlikte ağır yemek ve ateşli hastalıkların da aritmi semptomlarını artırdıkları

yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Aritmi riski, 4. ve 5. dekatlarda en yüksektir ve erkekler daha büyük risk altındadır(430, 441, 445). Brugada Sendromu hastalarında supraventriküler taşikardiler daha yaygın gözlenir(446-448). Atriyal fibrilasyon ve flutter ise hastaların %10-30'unda tanımlanmıştır(449, 450). Semptomatik hasta grubunda, taşikardiye bağlı gelişen senkop atakları oldukça sık görülür. VT /VF atakları yaşayan hastaların %80'i ise senkop öyküsüne sahiptir(111, 434). Ani ölüm ise sağ ventrikül çıkışından (Right Ventricular Outflow Tract,=RVOT) kaynaklanan ventriküler taşikardiler sonucu meydana gelir ve sıklıkla geceleri vagal tonusun arttığı durumlarda görülür(434, 450-453)

Brugada Sendromu'nun etyolojisinde iyon kanallarına ait mutasyonların olduğu düşünülmektedir. Hastalık yüksek genetik çeşitliliğe sahiptir ve inkomplet penetransa sahip otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. Erkeklerde kızlardan 10 kat daha sık gözlenir. Şimdiye kadar hastalıktan sorumlu 19 farklı gen tanımlanmıştır. Ancak bu genler arasında en çok mutasyon, $Na_v1.5$ kanallarının alfa alt ünitesini kodlayan SCN5A geni (%11-%28) üzerinde saptanmıştır. Brugada Sendromu tanısı almış hastalar üzerinde şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, SCN5A geni üzerinde 300'den fazla mutasyon saptanmıştır. Hastalığın endemik olduğu bölgelerde erkek hastalarda on kat daha fazla görülmektedir. Ayrıca hastalığın klinik şiddeti yine erkek hastalarda daha sıktır. Bu durumun altında erkek cinsiyet hormonlarının neden olduğu düşünülmektedir(434, 439, 454). Kalpte yapısal değişikliklerin olmaması Brugada Sendromu için karakteristiktir. Ancak bazı olgularda, özellikle sağ ventrikül çıkışında (Right Ventricular Outflow Tract,=RVOT) fibrotik yapısal değişikliklerin olabileceği ifade edilmektedir. Henüz tartışmalar devam etse de bu yapısal değişikliklerin elektriksel uyarıda gecikmelere neden olarak aritmilerin ve aynı zamanda Brugada Sendromu'na ait karakteristik EKG özelliklerinin kaynağının da olabileceği ifade edilmektedir. Bu açıdan bakıldığında bir kanalopati olarak tanımlanan Brugada Sendromu bazı ekoller tarafından aynı zamanda bir kardiyomiyopati olarak da tanımlanmaktadır(3, 111, 355, 455-457). Fonksiyonel çalışmalarla Brugada hastalarındaki Na^+ kanalını oluşturan proteinleri kodlayan SCN5A, SCN1B, SCN2B ve SCN3B genlerinde meydana gelen mutasyonlarının, kanalın ekspresyonunu azaltmak, kanalın kapı özelliklerini değiştirmek (aktivasyonun geciktirilmesi, erken inaktivasyon, daha hızlı inaktivasyon, uzatılmış yavaş inaktivasyon, inaktivasyondan kurtulma fazının

geciktirilmesi vb.) ya da fonksiyonel olmayan ekspresyonları artırmak gibi farklı mekanizmalarla fonksiyon kaybına neden oldukları tespit edilmiştir. Bunlara ek olarak nöronal Na^+ ($\text{Na}_v1.8$) kanallarını kodlayan SCN10A geninin, SCN5A ekspresyonunun ve kardiyak elektrofizyolojideki rolünün düzenlenmesindeki etkisinin ortaya çıkarılmasıyla, bu gendeki mutasyonların da Brugada Sendromunun oluşmasında rolü olduğu rapor edilmiştir. Sonuç olarak, Na^+ kanallarındaki fonksiyon kaybı, Na^+ akımındaki azalmaya ve aksiyon potansiyelinin depolarizasyon fazının bozulmasına neden olarak kardiyak iletinin yavaşlamasına yol açmaktadır(458-465). Ayrıca, Na^+ kanalının membran yüzeyinde ekspresyonunu, hücre içerisindeki işleme mekanizmasını etkileyen GPD1-L (gliserol-3-fosfat dehidrogenaz1-like), RANGRF (RAN guanin nükleotid release faktör), SLMAP (sarkolemmal membrane-associated protein) ve PKP2 (Plakofilin) gibi genlerde meydana gelen mutasyonlarında Brugada Sendromu ile olan ilişkileri bildirilmiştir(116, 466-468). Buna karşın farklı K^+ kanallarını ve bunların alt ünitelerini kodlayan KCND3, KCNE3, KCNE5, KCNJ8, ABCC9 gibi genlerde meydana gelen mutasyonlarda K^+ akımı üzerinde fonksiyon kazanımına neden olarak Brugada Sendromuna ait morfolojinin ortaya çıkmasına neden olur(220, 469-471). Ayrıca L tip Ca^{+2} kanallarının alt ünitelerini kodlayan CACNA1C, CACNB2B ve CACNA2D1 genlerinde meydana gelen mutasyonların da Ca^{+2} kanallarında fonksiyon kaybına neden olarak Brugada Sendromunun ortaya çıkmasında rol oynadıkları bildirilmiştir(29, 333). Brugada Sendromu'nun aynı zamanda Hiperpolarizasyon ile aktive olan siklik nükleotid kapılı kanalları kodlayan HCN4 genindeki ve Ca^{+2} ile aktive olan, seçici olmayan katyon kanallarını kodlayan TRMP4 genindeki mutasyonlar ile de birlikteliği gösterilmiştir(472, 473). Brugada Sendromundan sorumlu diğer genler ve fonksiyonları tablo 2-4 de gösterilmiştir.

Tablo 2-4: Brugada Sendromuna neden olan gen mutasyonları, fonksiyonları ve kalıtsal özellikleri

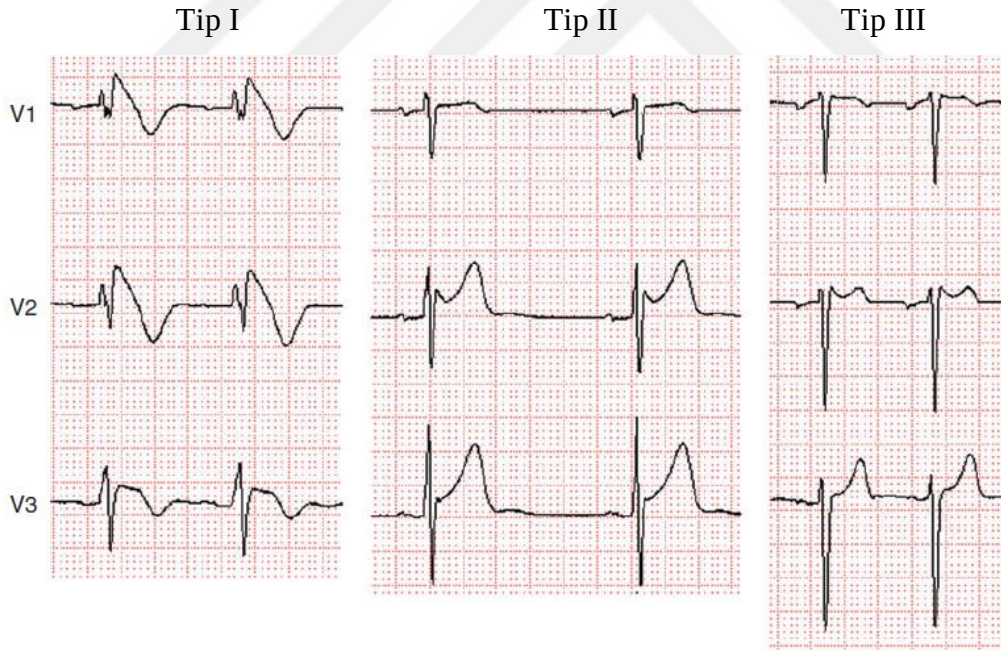
	Lokus	Gen	Protein	Etkisi	Sıklığı
Na⁺ Kanalı Genleri OD geçiş gösterir.	3p21-24	SCN5A	Na _v 1.5	↓I Na ⁺	%11-28
	3p22.3	GPDL-1	Gliserol-3-P-DH-1	↓ I Na ⁺	Nadir
	19q13.1	SCN1B	Na _v β1	↓ I Na ⁺	%1.1
	11q23.3	SCN2B	Na _v β2	↓ I Na ⁺	Nadir
	11q24.1	SCN3B	Na _v β3	↓ I Na ⁺	Nadir
	3p22.2	SCN10A	Na _v 1.8	↓ I Na ⁺	%5-16.7
	17p13.1	RANGRF	RAN-G-release factor (MOG1)	↓ I Na ⁺	Nadir
	12p11.21	PKP2	Plakofilin-2	↓ I Na ⁺	Nadir
	3p14.3	SLMAP	Sarcolemma-associated protein	↓ I Na ⁺	Nadir
K⁺ Kanalı Genleri OD geçiş ya da X kromozomuna bağlı geçiş gösterir	12p12.1	ABCC9	SUR2A	↑K _{ATP}	Nadir
	11q13-q14	KCNE3	MiRP2	↑Ito	Nadir
	12p11.23	KCNJ8	Kir6.1	↑K _{ATP}	%2
	15q24.1	HCN4	Hyperpolarization cyclic nucleotide – gated- 4		
	1p13.2	KCND3	Kv4.3	↑Ito	Nadir
	Xq22.3	KCNE5	Potassium voltage–gated channel subfamily E member 1		Nadir
Ca⁺² Kanalı Genleri OD geçiş gösterir.	2p13.3	CACNA1C	Ca _v 1.2	↓ICa ⁺²	%6.6
	10p12.33	CACNB2B	Ca _v β-2	↓ICa ⁺²	%4.8
	7q21-q22	CACNA2D1	Ca _v α2/δ1	↓ICa ⁺²	%1.8
	19q13.33	TRPM4	Transient receptor potential M4	↓ICa ⁺²	Nadir

Brugada Sendromu hastalarında tanı, klinik kriterlerin yanı sıra yapısal olarak tamamen normal olan kalpte karakteristik EKG bulgularının varlığı ve Brugada Sendromunu taklit eden diğer etiyolojilerin dışlanması ile yapılmaktadır (111, 474). Bu hastalığa özgü EKG bulgusu, ST karakteristik segment yükselmesi olarak tanımlanmıştır. Ancak Brugada hastalarında gözlenen ST segment yüksekliği günden güne hatta vurumdan vuruma değişen amplitüdde ve morfolojide olabilen oldukça dinamik bir yapı gösterebilir. Bu nedenle EKG özelliğine göre Brugada Sendromu 3 alt tipe ayrılır (Şekil 2-17):

Tip 1: ST segmentte konkav görünüme neden olan 2 mm'den daha fazla ST segment elevasyonu ve bunu takip eden negatif T dalgası,

Tip2: Ortası semer gibi, eyer şeklinde çökük olan ST yüksekliği, pozitif ya da bifazik T dalgası,

Tip 3: Tip 2 ye benzer ancak 1 mm'den daha az görülen ST segment elevasyonu olarak sınıflandırılmıştır.



Şekil 2-17: Brugada Sendromunda V1, V2 ve V3 derivasyonlarında gözlenen spesifik EKG patternleri.

Tip 1 ST segment morfolojisi hastalığa tanı koydururken, Tip 2 ve 3 morfolojisi görülen olgularda, sodyum kanal blokerleri, ajmaline, procainamide ve flecainide gibi kimyasallar uygulanarak maskelenmiş EKG bulgularının ortaya çıkarılması önerilmektedir (111, 475, 476). EKG patterni daha çok V1-V3 derivasyonlarında

saptanmaktadır ancak nadir de olsa inferior ve lateral derivasyonlarda da gözlenebilmektedir(477). Son yıllarda yapılan araştırmalar ile yukarıda tanımlanan sağ ventrikül çıkışı bölgesinde meydana gelen fibrotik değişikliklerin kalbin elektriksel aksında kaymalara neden olarak hem aritmiler için bir kaynak oluşturduğu hem de Brugada Sendromuna tanı koydurucu olan tip-1 EKG patterninin oluşumunda rol oynadığı öne sürülmüştür(431, 478, 479). Bu bölge aynı zamanda, kalbin ikinci ve üçüncü interkostal aralığa denk gelen bölgesidir. Bu da EKG’de bu bölgelere denk gelen derivelerde (V1-V3) meydana gelen değişikliklerin tanısal değerini artırmaktadır(480, 481). Bununla birlikte hastalığın sağ dal bloğu ve SA nod disfonksiyonu ile birliktelikleri de rapor edilmiştir(482-484). QTc ise genellikle normal sürede olup nadir vakalarda genişlediği bildirilmiştir(429, 475, 485). Yukarıda tanımlanan EKG bulgularının yanı sıra, hastalarda spontan VT/VF atakları, kardiyak arrest öyküsü, ailede 45 yaş altı ani ölüm öyküsü, aile bireylerinde tipik EKG bulgularının varlığı, uyku sırasında gözlenen agonal respirasyon öyküsü ya da programlanmış elektriksel uyaran ile VF/VT ataklarının başlatılması Brugada Sendromu tanısının konulması, prognozunun belirlenmesi ve tedavi stratejisinin geliştirilebilmesi için gerekli kriterler olarak tanımlanmıştır(355). Bununla birlikte Brugada Sendromunun erken repolarizasyon sendromu, tip 3 uzun QT ve hasta sinüs sendromu gibi bazı sendromlarla ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir(3).

Ailesel ve medikal özgeçmiş hikâyesi ve EKG bulgularına göre Brugada Sendromu tanısının konulmasında ciddi şüphe olan durumlarda genetik tarama yardımcı olabilir(486). Ancak Brugada Sendromunun bir monogenetik hastalık değil, başka iyon kanallarını ve bunların düzenleyici proteinlerini kodlayan birden fazla genetik faktörün dahil olduğu bir oligogenetik hastalık olduğuna dair kanıtlar da artmaktadır(487-489). Brugada Sendromunun etiyolojisine, SCN5A dışındaki diğer genlerin katılımı düşük düzeydedir. Ancak bu genlerde saptanan nadir varyantların hastalarda görülme sıklığı ile yine bu varyantları taşıyan sağlıklı bireylerin oranının benzer olması, tek başına bu genleri, hastalığın kaynağı olmaları konusunda şüphede bırakmaktadır(487). Öte yandan, bazı araştırmacılar tarafından SCN5A geninde tespit edilen mutasyonların da hastalığın nedensel kökeni olmaktan çok bir düzenleyicisi olarak hareket ettiği önerilmiştir. Brugada Sendromunun genetik temellerinin ve prognozunun tek bir majör genetik mutasyondan kaynaklanmadığı buna karşın, bir veya daha fazla mekanik

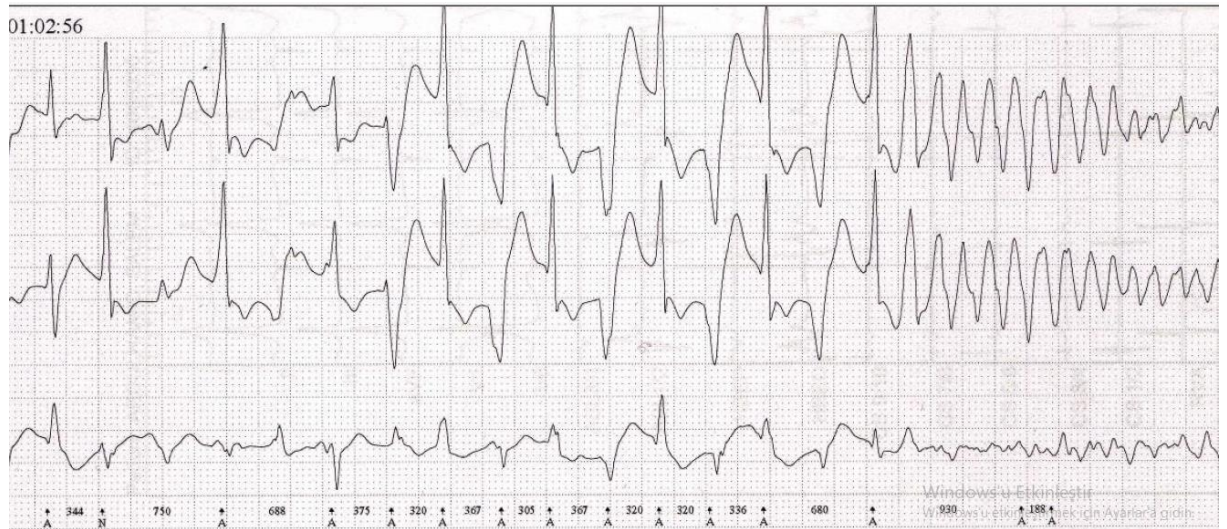
yolakta görev alan pek çok şüpheli genetik varyantın kalıtımıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir(488, 490, 491). Hastalığın genetik mekanizmasındaki karışıklıklardan dolayı, genetik tanı yöntemleri monogenetik geçişli diğer kardiyak kanalopatilere kıyasla Brugada hastalığında çok yardımcı değildir. Brugada Sendromu tanılı hastalarda yapılan genetik test, tanımlayıcı olmaktan ziyade olasılık tayini yapmaktadır. Genetik testlerin rolü, hastalığın risk değerlendirmesinde de henüz açık değildir. Bu nedenle test sonuçları yorumlanırken mutlaka klinik veriler ile birlikte değerlendirilmelidir. Ayrıca normal popülasyonda da saptanan nadir varyantların varlığı yanlış pozitif sonuçlara neden olmaktadır (486, 492, 493). Bununla birlikte Brugada Sendromunda görülen mutasyonların büyük çoğunluğunun SCN5A geni üzerinde olması, diğer genlerde gözlenen patolojik varyantların düşük oranda olması ve ekonomik nedenler göz önüne alındığında yapılacak genetik tarama testinin SCN5A geni ile sınırlandırılmasının yeterli olacağı yönünde görüşler çoğunlukta olsa da diğer genleri de içeren kapsamlı bir test yapılması gerektiği konusunda henüz görüş birliği oluşmamıştır(3, 486, 493-495). Patolojik varyant saptanmış hastanın ailesi mutlaka genetik olarak taranmalıdır. Patolojik varyantı taşıdığı saptanan aile bireyleri klinik olarak yakın takibe alınmalıdır. Ancak unutulmamalıdır ki, genetik varyantın saptandığı aile bireyleri, Brugada Sendromunun inkomplet kalıtım özelliğinden dolayı hasta olarak adlandırılmamalıdır. Bununla birlikte, patojenik varyantı taşımadığı saptanan aile üyelerinin ise bu varyanttan dolayı Brugada Sendromuna yakalanmayacağı ancak başka genetik varyantlardan dolayı hastalığa sahip olabileceği bu nedenle takipten çıkarılmaması önerilmektedir(3).

2.4.4. Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi:

Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler taşikardi (KPVT) kendisini klinik olarak fiziksel ya da duygusal bir stres sonrası bayılma ve ani ölüm ile gösteren kalıtsal, adrenerjik sistem bağlantılı aritmojenik bir hastalıktır(496). Hastalığın etyopatogenezinde kalp hücresinde Ca^{+2} iyonunun hücre içi trafiğinde bozukluk yatmaktadır. Her ne kadar hastalığın prevalansı 1:10.000 olarak bildirilse de, birçok hastada ilk bulgunun ani ölüm olması hastalığın gerçek prevalansını belirlemeyi oldukça güçleştirmektedir(355). KPVT diğer kalıtsal aritmojenik hastalıklara göre daha ağır seyreden bir kliniğe sahiptir. Takip ve tedavi edilmeyen 40 yaş altı hastaların yaklaşık %60-80'i mutlaka hayatı tehdit eden aritmilere maruz kalırlar(497). Bunun

yanı sıra semptomatik hastaların %30'undan fazlasında ani ölüme neden olan ventriküler fibrilasyonların varlığı da bildirilmiştir(498). Ayrıca hastaların akrabalarında 40 yaş altı ani öyküsü prevalansının %30 civarında olduğu, 20 yaş öncesinde ise %50 oranında olduğu bildirilmiştir(496, 499). Hastalığın tipik başvuru nedenleri, fiziksel ya da duygusal bir stres sonrası gerçekleşen bayılma ve kardiyak arrest öyküsü ile olmaktadır. Bunun yanı sıra yukarıda da belirtildiği gibi KPVT hastalarında önemli oranda ani ölüm de gözlenmektedir(500). Hastalığın başlangıç yaşı ise 10-12 yaş arası olduğu bildirilmiştir(501).

KPVT tanısı yapısal olarak normal ve normal dinlenme EKG bulgularına sahip kalpte fiziksel ya da emosyonel stresle uyarılan ventriküler taşikardi ile konulur. Hastaların dinlenme EKG'si normal bulgulara sahiptir. Ancak nadir de olsa bazı hastalarda bradikardi ve belirgin “U” dalgasının gözlemlendiği bildirilmiştir. Egzersizle birlikte kalp atımı hızlanır ve dakikalar ilerledikçe ve kalbin yükü arttıkça aritmilerin kompleksitesi izole prematüre vurumlardan bigemine yapıya doğru kötüleşir ve sıklığı da ventriküler taşikardi oluşturacak şekilde artar. Egzersiz durdurulduğunda aritmiler yaklaşık 2 dk içerisinde büyük oranda kaybolur. Bu tipik EKG yapısına “çift yönlü ventriküler taşikardi” adı verilir. Bu tablo, atımdan atıma 180°'lik bir rotasyon ile birbirini takip eden QRS aksları olarak resmedilebilir (Şekil 2-18)(496, 497, 502).



Şekil 2-18: Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi hastasına ait çift yönlü taşikardiye gösteren EKG görünümü.

Yapılan alışmalar ile KPVT hastalığının etyopatogenezinde hücre içinde Ca^{+2} taşınması yolağında rol alan proteinleri kodlayan genlerde gözlenen mutasyonlar sorumlu tutulmuştur. Bugüne kadar edindiğimiz bilgilere göre bu hastalıkta büyük oranda rıyanodin 2 resptrleri (RYR2) ve Kalsekuestrin (CASQ2) proteinleri sorumlu tutulmuştur. RYR2 geni üzerindeki mutasyonlar, KPVT hastalarında en sık gözlenen mutasyonlardır ve hastaların %60'ından fazlasında tespit edilmişlerdir. Otozomal dominant bir kalıtım özelliği göstermektedirler. şimdiye kadar RYR2 geni üzerinde 150'si kesin patojenik olmakla birlikte 500'den fazla mutasyonun varlığı bildirilmiştir. Bu mutasyonların protein üzerindeki etkilerinin fonksiyon kazandırıcı özellikte oldukları düşünülmektedir. Ancak hala daha bu alanda yapılacak pek çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Etyopatogeneizde sorumlu tutulan bir diğer gen ise CASQ2 genidir. Otozomal resesif kalıtım gösterirler. Bu gen üzerinde KPVT hastalığı ile ilişkili 24 mutasyon tanımlanmıştır. RYR2 ve CASQ2 genlerinin yanı sıra, KPVT sendromuna benzer adrenerjik sistem bağlantılı aritmilere neden olan mutasyonlara sahip dört gen daha tanımlanmıştır. Bu genler, Kalmodulin 1 (Calm1), Triadin (TRDN), Ankirin (ANK2) ve KCNJ2 genleridir. Ancak bu genler aracılığı ile meydana gelen aritmilerin uzun QT sendromu ile karışabileceği de bildirilmiştir. KPVT sendromlu hastalarda genetik taramanın hastalığın tanısında önemli bir rolü vardır ancak tedavi seçeneklerini değerlendirmede ve prognoz belirlemede herhangi bir rolü yoktur (147, 362, 503, 504). KPVT sendromuna neden olan genler ve etkileri aşağıda Tablo 2-5 de özetlenmiştir.

Tablo 2-5: Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi Sendromuna neden olan gen mutasyonları, kalıtsal ve fonksiyonel özellikleri

Gen	Kromozom	Protein	Kalıtım	Sıklık
RYR2	1q43	Kardiyak Riyanodin Reseptör	OD	60-70%
CASQ2	1p13.1	Kalsekuetrin	OR	3-5%
CALM 1, CALM2, CALM3	14q32.11, 2p21, 19q13.32	Kalmodulin	OD	Nadir
ANK2	4q25-q26	Ankirin	OR	Nadir
TRDN	6q22.31	Triadin	OR	<%5
KCNJ2	17q24.3	İçe doğrultucu K ⁺ Akımı	OD	Nadir

Özellikle RYR2 ve CASQ genlerindeki mutasyonlar sonucunda Ca⁺² iyonunun sarkoplasmik retikulumdan sızarak hücre içersine girmesi ve hücrede aşırı bir Ca⁺² yüküne neden olması aritmojeniyeye neden olan mekanizmanın başlangıcı olarak tanımlanmaktadır. Sarkoplasmik retikulumdaki Ca⁺² depolanması ve salınımı adrenerjik sistem tarafından kolaylaştırılır. Bu nedenle KPVT hastalarındaki aritmiler adrenerjik sistem bağlantılı olarak adlandırılır. Artmış hücre için Ca⁺² yükünü hücre transmembran Na⁺-Ca⁺² pompasını çalıştırarak düzenlemeye çalışır. Bu yolla hücre dışarı bir Ca⁺² hücre atarken, hücre içine buna karşılık üç Na⁺ iyonu alır. Hücre depolarizasyonunu artıran bu Na⁺ akımına “geçici içe doğru akım (I_{Ti})” adı verilir. Bu akım, kardiyak diyastol fazında gecikmiş depolarizasyona neden olarak aritmojenik bir zemin oluşumuna neden olur(505).

3. MATERYAL METOT

3.1. Hasta Ve Kontrol Grubunun Seçimi:

Çalışmamız kalıtsal aritmojenik kanalopati tanısına sahip 81 hasta grubu ile 15 sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktadır. Hastaların tanıları klinik anamnez, tıbbi öz geçmişi, aile öz geçmişi bilgisi ve EKG, EKO vb labortatuvar bulgularına göre Uzun QT, Kısa QT, Brugada Sendromu ve Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi tanılarını almışlardır. Kontrol gurubu ise genç, sağlıklı, aile öyküsünde ani ölüm ve kardiyak rahatsızlık öyküsü bulunmayan ve aktif spor yaşamı olan yetişkinlerden oluşturulmuştur. Çalışmamızda SeqCap EZ Solution-Based Enrichment strategy Sudden Cardiac Death (Roche NimbleGen Madison, Wisconsin, USA) paneli kullanılmıştır. Bu panelde bulunan genler Tablo 3-1 de gösterilmiştir.

Tablo 3-1: Tez çalışmasında kullanılan SeqCap EZ Solution-Based Enrichment strategy Sudden Cardiac Death (Roche NimbleGen Madison, Wisconsin, USA) panelinde bulunan genler

	Gen	Lokus	Kodladığı Protein
1	ABCC9	12p12.1	ATP Binding Casette Subfamily C Member 9 (Sulfonylurea Receptor 2)
2	ACTC1	15q14	Actin Alpha Cardiac Muscle 1
3	ACTN2	1q43	Actinin Alpha 2
4	ALPK3	15q25.3	Alpha Kinase 3
5	ANKRD1	10q23.31	Ankyrin Repeat Domain 1 (Cardiac Muscle)
6	ANO5	11p14.3	Anoctamin 5 (Transmembrane Protein 16E)
7	BAG3	10q26.11	BAG Family Molecular Chaperone Regulator 3
8	CALR3	19p13.11	Calreticulin 3
9	CASQ2	1p13.1	Calsequestrin 2 (Cardiac Muscle)
10	CAV3	3p25.3	Caveolin 3
11	CTF1	16p11.2	Cardiotrophin 1
12	CRYAB	11q23.1	Crystallin Alpha B

Tablo 3-1 (Devamı): Tez çalışmasında kullanılan SeqCap EZ Solution-Based Enrichment strategy Sudden Cardiac Death (Roche NimbleGen Madison, Wisconsin, USA) panelinde bulunan genler

	Gen	Lokus	Kodladığı Protein
13	CSRP3	11p15.1	Cysteine And Glycine-Rich Protein 3 (Cardiac LIM Protein)
14	CTNNA3	10q21.3	Catenin Alpha 3
15	DES	2q35	Desmin
16	DMD	Xp21.2- p21.1	Dystrophin
17	DSC2	18q12.1	Desmocollin 2 (Cadherin Family Member 2)
18	DSG2	18q12.1	Desmoglein 2 (Cadherin Family Member 5)
19	DSP	6p24.3	Desmoplakin
20	DTNA	18q12.1	Dystrobrevin Alpha (Dystrophin-Related Protein 3)
21	EMD	Xq28	Emerin (LEM Domain Containing 5)
22	EYA4	6q23.2	EYA Transcriptional Coactivator And Phosphatase 4
23	FHL1	Xq26.3	Four And A Half LIM Domains 1
24	FHL2	2q12.2	Four And A Half LIM Domains 2
25	FLNC	7q32.1	Filamin C (Actin Binding Protein 280)
26	FKTN	9q31.2	Fukutin (Fukuyama Type Congenital Muscular Dystrophy Protein)
27	GATA4	8p23.1	GATA Binding Protein 4 (Transcription Factor GATA-4)
28	GATAD1	7q21.2	GATA Zinc Finger Domain Containing 1
29	GLA	Xq22.1	Galactosidase Alpha
30	HCN4	15q24.1	Hyperpolarization Activated Cyclic Nucleotide Gated Potassium Channel 4
31	ILK	11p15.4	Integrin Linked Kinase
32	JPH2	20q13.12	Junctophilin 2
33	JUP	17q21.2	Junction Plakoglobin (Desmoplakin-3) (Catenin Gamma)

Tablo 3-1 (Devamı): Tez çalışmasında kullanılan SeqCap EZ Solution-Based Enrichment strategy Sudden Cardiac Death (Roche NimbleGen Madison, Wisconsin, USA) panelinde bulunan genler

	Gen	Lokus	Kodladığı Protein
34	KRIT1	7q21.1	KRIT1 Ankyrin Repeat Containing
35	LAMA4	6q21	Laminin Subunit Alpha 4
36	LAMP2	Xq24	Lysosomal Associated Membrane Protein 2
37	LDB3	10q23.2	LIM Domain Binding 3
38	LMNA	1q22	Lamin A/C
39	MIB1	18q11.2	Mindbomb E3 Ubiquitin Protein Ligase 1
40	MYBPC3	11p11.2	Myosin Binding Protein C3
41	MYH6	14q11.2	Myosin Heavy Chain 6
42	MYH7	14q11.2	Myosin Heavy Chain 7
43	MYL2	12q24.11	Myosin Light Chain 2
44	MYL3	3p21.31	Myosin Light Chain 3
45	MYLK2	20q11.21	Myosin Light Chain Kinase 2
46	MYOT	5q31.2	Myotilin (Titin Immunoglobulin Domain Protein)
47	MYOZ1	10q22.2	Myozenin 1 (Filamin-,Actinin- And Telethonin-Binding Protein)
48	MYOZ2	4q26	Myozenin 2
49	MYPN	10q21.3	Myopalladin (Sarcomeric Protein Myopalladin)
50	NEBL	10p12.31	Nebulette (Actin-Binding Z-Disk Protein)
51	NEXN	1p31.1	Nexilin F-Actin Binding Protein
52	PDLIM3	4q35.1	PDZ And LIM Domain 3 (Alpha-Actinin-2-Associated LIM Protein)
53	PKP2	12p11.21	Plakophilin 2
54	PLN	6q22.31	Phospholamban
55	PRDM16	1p36.32	PR/SET Domain 16 (Transcription Factor MEL1)

Tablo 3-1 (Devamı): Tez çalışmasında kullanılan SeqCap EZ Solution-Based Enrichment strategy Sudden Cardiac Death (Roche NimbleGen Madison, Wisconsin, USA) panelinde bulunan genler

	Gen	Lokus	Kodladığı Protein
56	PRKAG2	7q36.1	Protein Kinase AMP-Activated Non-Catalytic Subunit Gamma 2
57	RANGRF	17p13.1	RAN Guanine Nucleotide Release Factor
58	RBM20	10q25.2	RNA Binding Motif Protein 20
59	RYR2	1q43	Ryanodine Receptor 2
60	SCN5A	3p22.2	Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 5
61	SGCD	5q33.2-q33.3	Sarcoglycan Delta (Dystrophin Associated Glycoprotein, Delta Sarcoglycan)
62	TAZ	Xq28	Tafazzin
63	TBX20	7p14.2	T-Box Transcription Factor 20
64	TCAP	17q12	Titin-Cap (Telethonin)
65	TGFB3	14q24.3	Transforming Growth Factor Beta 3
66	TMEM43	3p25.1	Transmembrane Protein 43
67	TMPO	12q23.1	Thymopoietin
68	TNNC1	3p21.1	Troponin C1
69	TNNI3	19q13.42	Troponin I3, Cardiac Type
70	TNNT2	1q32.1	Troponin T2, Cardiac Type
71	TPM1	15q22.2	Tropomyosin 1
72	TTN	2q31.2	Titin
73	TRIM63	1p36.11	Tripartite Motif Containing 63 (Muscle-Specific RING Finger Protein 1)
74	TTR	18q12.1	Transthyretin (Prealbumin)
75	TXNRD2	22q11.21	Thioredoxin Reductase 2
76	VCL	10q22.2	Vinculin

Tablo 3-1 (Devamı): Tez çalışmasında kullanılan SeqCap EZ Solution-Based Enrichment strategy Sudden Cardiac Death (Roche NimbleGen Madison, Wisconsin, USA) panelinde bulunan genler

	Gen	Lokus	Kodladığı Genler
77	AKAP9	7q21.2	A-Kinase Anchoring Protein 9 (Protein Kinase A Anchoring Protein 9)
78	ANK2	4q25-q26	Ankyrin 2
79	ASPH	8q12.3	Aspartate Beta-Hydroxylase (Junctin)
80	CACNA1C	12p13.33	Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 C
81	CACNA1D	3p21.1	Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 D
82	CACNA2D1	7q21.11	Calcium Voltage-Gated Channel Auxiliary Subunit Alpha-2/Delta-1
83	CALM1	14q32.11	Calmodulin 1
84	CALM2	2p21	Calmodulin 2
85	CALM3	19q13.32	Calmodulin 3
86	CACNB2	10p12	Calcium Voltage-Gated Channel Auxiliary Subunit Beta 2
87	GJA5	1q21.2	Gap Junction Protein Alpha 5 (Connexin 40)
88	GPD1L	3p22.3	Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase 1 Like
89	KCNA5	12p13.32	Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily A Member 5
90	KCND3	1p13.2	Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily D Member 3
91	KCNE1	21q22.12	Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily E Regulatory Subunit 1
92	KCNE2	21q22.11	Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily E Regulatory Subunit 2
93	KCNE3	11q13.4	Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily E Regulatory Subunit 3
94	KCNE5	Xq23	Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily E Regulatory Subunit 5
95	KCNH2	7q36.1	Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily H Member 2
96	KCNJ2	17q24.3	Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 2

Tablo 3-1 (Devamı): Tez çalışmasında kullanılan SeqCap EZ Solution-Based Enrichment strategy Sudden Cardiac Death (Roche NimbleGen Madison, Wisconsin, USA) panelinde bulunan genler

	Gen	Lokus	Kodladığı Genler
97	KCNJ5	11q24.3	Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 5
98	KCNJ8	12p12.1	Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 8
99	KCNQ1	11p15.5- p15.4	Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily Q Member 1
100	LMNB2	19p13.3	Lamin B2
101	NPPA	1p36.22	Natriuretic Peptide A
102	SCN1B	19q13.11	Sodium Voltage-Gated Channel Beta Subunit 1
103	SCN2B	11q23.3	Sodium Voltage-Gated Channel Beta Subunit 2
104	SCN3B	11q24.1	Sodium Voltage-Gated Channel Beta Subunit 3
105	SCN4B	11q23.3	Sodium Voltage-Gated Channel Beta Subunit 4
106	SCN10A	3p22.2	Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 10
107	SLMAP	3p14.3	Sarcolemma Associated Protein
108	SNTA1	20q11.21	Syntrophin Alpha 1
109	TRDN	6q22.31	Triadin
110	TRPM4	19q13.33	Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 4 (Calcium-Activated Non-Selective Cation Channel)
111	ACTA2	10q23.31	Actin Alpha 2, Smooth Muscle
112	ADAMTS2	5q35.3	A Disintegrin-Like And Metalloprotease With Thrombospondin Type 1 Motif 2
113	B4GALT7	5q35.3	Beta-1,4-Galactosyltransferase 7
114	BGN	Xq28	Biglycan (Dermatan Sulphate Proteoglycan I)
115	CBS	21q22.3	Cystathionine Beta-Synthase
116	CCM2	7p13	Cerebral Cavernous Malformations 2 Protein
117	CHST14	15q15.1	Carbohydrate Sulfotransferase 14

Tablo 3-1 (Devamı): Tez çalışmasında kullanılan SeqCap EZ Solution-Based Enrichment strategy Sudden Cardiac Death (Roche NimbleGen Madison, Wisconsin, USA) panelinde bulunan genler

	Gen	Lokus	Kodladığı Genler
118	COL1A2	7q21.3	Collagen Type I Alpha 2 Chain
119	COL3A1	2q32.2	Collagen Type III Alpha 1 Chain
120	COL5A1	9q34.3	Collagen Type V Alpha 1 Chain
121	COL5A2	2q32.2	Collagen Type V Alpha 2 Chain
122	DSE	6q22.1	Dermatan Sulfate Epimerase
123	ELN	7q11.23	Elastin
124	FBN1	15q21.1	Fibrillin 1
125	FBN2	5q23.3	Fibrillin 2
126	FKBP14	7p14.3	FKBP Prolyl Isomerase 14
127	HTRA1	10q26.13	High-Temperature Requirement Serine Peptidase 1
128	MYH11	16p13.11	Myosin Heavy Chain 11
129	MYLK	3q21.1	Myosin Light Chain Kinase
130	NOTCH1	9q34.3	Notch Receptor 1
131	PLOD1	1p36.22	Procollagen-Lysine,2-Oxoglutarate 5-Dioxygenase 1
132	PRKG1	10q11.23-q21.1	Protein Kinase CGMP-Dependent 1
133	SLC2A10	20q13.12	Solute Carrier Family 2 Member 10 (GLUT10)
134	SLC8A1	2p22.1	Solute Carrier Family 8 Member A1 (Sodium/Calcium Exchanger)
135	SMAD3	15q22.33	SMAD Family Member 3
136	SMAD4	18q21.2	SMAD Family Member 4
137	TGFB2	1q41	Transforming Growth Factor Beta 2
138	TGFBR1	9q22.33	Transforming Growth Factor Beta Receptor 1

Tablo 3-1 (Devamı): Tez çalışmasında kullanılan SeqCap EZ Solution-Based Enrichment strategy Sudden Cardiac Death (Roche NimbleGen Madison, Wisconsin, USA) panelinde bulunan genler

	Gen	Lokus	Kodladığı Genler
139	TGFBR2	3p24.1	Transforming Growth Factor Beta Receptor 2
140	TNXB	6p21.33- p21.32	Tenascin XB

3.2. Dna İzolasyon Aşaması

EDTA'lı tüpte alınan kan örneklerinden 300 µl alınarak 1.5 ml santrifüj tüpüne aktarıldı. Üzerine 900 µl kırmızı kan hücresi lizis tamponu eklendi. Birkaç kez alt-üst edilerek karıştırılması sağlandı. 5 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi ve vortekslenerek karıştırıldı. Bu aşama iki kez tekrarlandı. 12000 g'de 30 saniye boyunca santrifüj edildi. Süpernatant atıldı. Pellet dipte kalan çok az süpernatant ile vortekslenerek karıştırıldı. Üzerine 450 µl doku ve hücre lizis tamponu eklendi ve pipetlenerek karıştırıldı. Üzerine 1.5 µl RNaz eklendi ve pipetlenerek karıştırıldı. Tüpler ısı bloğunda 37°C'de 30 dakika boyunca inkübe edildi. Inkübasyon sonunda tüpler 5 dakika buzda inkübe edildi. Üzerine 263 µl MPC protein çöktürme solüsyonu eklendi ve tüp alt-üst edildikten sonra 30 saniye süreyle vortekslenerek karıştırıldı. 13000 g'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Süpernatant yeni tüpe aktarıldı. Üzerine 750 µl izopropanol eklendi ve tüpler alt-üst edilerek DNA'nın toparlanıp görünür hale gelmesi sağlandı. 13000 g'de 2 dakika boyunca santrifüj edildi. Süpernatant atılarak üzerine 100 µl %70'lik etanol eklendi ve pipetlenerek karıştırıldı. 13000 g'de 2 dakika boyunca santrifüj edildi. Süpernatant atılarak pellet kurutuldu. Pellet üzerine 100 µl 1X TE tamponu eklenerek çözüldü. Elde edilen DNA örnekleri %1 agaroz jelde yürütüldü ve spektrofotometrik ölçüm ile konsantrasyon ve saflık analizi yapıldı. Uygun saflık ve konsantrasyonda olan DNA izolatları yeni nesil dizileme işlemine kadar -20°C'de saklandı.

3.3. Seqcap Ez Hypercap Çalışma Protokolü:

Seqcap Ez Hypercap Çalışma Protokolü kapsamında kullanılan cihazlar Tablo 3-2 de gösterilmiştir.

Tablo 3-2: Seqcap Ez Hypercap Çalışma Protokolü kapsamında kullanılan cihazlar

Cihaz	Marka / Model	Katalog No
DynaMag-2 Magnet (16 x 0.2 ml)	Thermo	12321D
DynaMag-96 Side Magnet	Thermo	12331D
Microfuge16 + Plate santrifüj	Beckman Coulter	
Nanodrop 2000	Thermo	ND-2000
Qubit	Thermo	
Bioanalyzer 2100	Agilent	
Thermal cycler (47 °C’de programlanabilen, kapak sıcaklığı ayarlanabilen)		
Vortex		
Spin		
Multichannel (opsiyonel)		
Pipet (10ul-100ul-1000ul)		

Seqcap Ez Hypercap Çalışma Protokolü kapsamında kullanılan sarf malzemeleri Tablo 3-3 de gösterilmiştir.

Tablo 3-3: Seqcap Ez Hypercap Çalışma Protokolü kapsamında kullanılan sarf malzemeleri

Komponent	Paket / İçerik	Katalog No
LC480 SYBR Green I Master (Kütüphane kantitasyonu için)	500 rxn	04707516001
LC480 Multiwell Plate 96	50 plate + 50 foil	04729692001
KAPA Dual-Indexed Adapter Set (15 uM)	96 adap x 20 ul	08278555702
HyperCap Bead Kit	24 rxn	08286418001
	96 rxn	08286400001
HyperCap Target Enrichment Kit	24 rxn	08286370001
	96 rxn	08286345001
KAPA HyperPlus Library Preparation Kit	8 rxn	07962380001
	24 rxn	07962401001
	96 rxn	07962428001
High Sensitivity DNA Kit		AGT-5067-4626
Bioanalyzer DNA Kits		BIOACONSDNA

Tablo 3-3 (Devamı): Seqcap Ez Hypercap Çalışma Protokolü kapsamında kullanılan sarf malzemeleri

Komponent	Paket / İçerik	Katalog No
Elution Buffer		
Qubit dsDNA HS Assay Kit	100 rxn	Q32851
	500 rxn	Q32854
Absolute Ethanol (%80 EtOH hazırlanacak) Su, PCR Grade		
0.2 ul PCR tüpleri / 8li strip		
0.5 ul PCR tüpleri	1000 adet	PCR-05-C
1.5 ml PCR tüpleri		
15 ml falcon		
Filtreli pipet uçları (10ul-100ul-1000ul)		
Illumina'ya yükleme öncesi		
1.0 N NaOH (taze hazırlanacak)		
10 mM Tris-Cl, pH 8.5 with 0.1% Tween		
20		
Illumina PhiX Control	FC-110-3001	

Örnek kütüphanesi'nin hazırlanması için öncelikle KAPA HyperPlus Library Kit ve HyperCap Bead Kit içerisindeki AMPure XP beadler kullanılmak üzere hazırlandı. 35 ul'de 100 ng DNA olacak şekilde DNA'lar 0,2 ul tüplere hazırlandı. Daha sonra örneklerin üzerine 5 ul KAPA Frag Buffer (10X) ve 10 ul KAPA Frag Enzim eklenerek karışım 50 ul ye tamamlandı. Vorteks yapıldı. Tüpler Thermal Cyclers'a alındı. 37° C'de 20 dk inkübe edildikten sonra +4° C'de beklemeye alındı. Bu aşamada KAPA Dual-Index Adapter -20'den çıkartıldı. Oda ısısına geldikten sonra plate santrifüj yapıldı. Daha sonra tüpler buza alınır ve 50 ul fragmente örnek üzerine 7ul KAPA End Repair & A-Tailing Buffer ile 3ul KAPA End Repair & A-Tailing Enzim eklenerek karışım 60 ul ye tamamlandı. Tüpler vortekslenerek Thermal Cyclarda 65°C de 30 dk bekletildi. İçerisinde 60 ul karışım bulunan tüplerin üzerine 5 ul PCR-grade water, 30 ul KAPA Ligation Buffer, 10 ul KAPA DNA Ligase ve 5 ul KAPA Dual-Index Adapter eklenerek karışım 110 ul ye tamamlandı. Dual-Index adaptör kombinasyonları not

edildikten sonra vorteks yapıldı. Daha sonra tüpler Thermal cycler'a alındı ve kapağı açık halde 20° C de 15 dk bekletildi.

“Ligasyon Sonrası Temizlik” aşamasına geçildi. Bu aşamada öncelikle tüplere 88 ul AMPure XP Beads eklenerek karışım 198 ul tamamlandı. Tüpler vortekslelendikten sonra oda sıcaklığında 5 dk inkübe edildi. Sonrasında tüpler magnetik standda alındı rengi açılana kadar yaklaşık 2-3 dk bekletildi. Oluşan süpernatant atıldı ve örnekler üzerlerine 200 ul %80 EtOH eklendi. 30 sn oda sıcaklığında inkübasyon sonrası süpernatant atıldı. Örnekler ikinci kez üzerlerine 200 ul %80 EtOH eklendi. Yine oda sıcaklığında 30 sn inkübe edildi ve süpernatant atıldı. Beadleri bozmadan tüm etanol tüplerden uzaklaştırıldı ve beadlerin kuruması beklendi. Örnekler kuruduktan sonra tüpler manyetik standtan alındı ve üzerlerine 53 ul PCR-grade water eklendi. Oda sıcaklığında 2 dk inkübasyon aşamasından sonra tüpler standda alındı ve açık renk elde edilene kadar beklendi. Daha sonra karışım temiz bir tüpe 50 ul olarak aktarıldı.

“Çift Taraflı Boyut Seçimi” aşamasına geçildi. 50 ul karışım üzerine 35 ul AMPure XP Beads eklendi. Karışım 5 dk inkübe edilerek 450 bp'den büyük kütüphane fragmanlarının beadlere bağlanması sağlandı ve 450 bp'den küçük fragmanları içeren 80 ul süpernatant dikkatlice temiz tüpe aktarıldı. 80 ul süpernatant üzerine 10 ul AMPure XP Beads eklendi ve 5 dk inkübe edilerek 250 bp'den büyük fragmanların beadlere bağlanması sağlandı. Bağlama işlemi tamamlandıktan sonra süpernatant atıldı ve tüplere 200 ul %80 EtOH eklendi. Süpernatant atıldı ve ikinci kez 200 ul %80 EtOH eklendi. 30 sn inkübasyon sonrasında EtOH tüplerden uzaklaştırıldı ve beadlerin kuruması beklendi. Kuruma işlemi tamamlandıktan sonra tüplere 23 ul PCR-grade water eklendi. 2 dk inkübasyon işleminden sonra karışımdan 20 ul temiz bir tüpe aktarıldı.

“LM-PCR ile Library Amplifikasyonu” aşamasına geçildi. 20 ul lik karışım üzerine 25 ul KAPA Hifi HS Ready Mix (2X) ve 5 ul Library Amplification Primer Mix (10X) eklenerek tüplerdeki karışım 50 ul ye tamamlandı. Vorteks işleminden sonra tüpler Thermal Cycler'a yerleştirildikten sonra öncelikle 98° C de 45 sn bekletildikten sonra ikinci aşamada tam 7 kez sırasıyla 98° C'de 15 sn, 60° C'de 30 sn ve 72° C'de 30 sn bekletildi. İkinci aşama sonrasında tüpler 72°C'de 1 dk boyunca bekletildi. Sonrasında tüpler manyetik standda alındı ve standdayken üzerlerine 200 ul %80 EtOH eklendi ve 30 sn inkübasyon sonrasında süpernatant atıldı. Örnekler standdayken üzerlerine ikinci kez 200 ul %80 EtOH eklendi ve yine 30 sn inkübasyon sonrasında süpernatant atıldı.

Beadleri bozmadan tüm etanol tüplerden uzaklaştırıldı ve beadler kurumaya bırakıldı. Kuruma işlemi tamamlandıktan sonra tüpler magnetik standdan alındı ve üzerlerine 53 ul PCR-grade water eklendi. 2 dk inkübasyondan sonra karışım temiz bir tüpe 50 ul aktarıldı. Daha sonra Biyanalyzer ve Qubit ile ölçüm yapıldı.

Ölçümlerden sonra “Hibridizasyon aşamasına geçildi. 8 örnek, 1 ug/8:125 ng oranında olacak şekilde hesaplanarak tek bir tüp içerisinde birleştirildi. 96 örnek için 12 tüp hazırlandı. 0,2 ul yeni tüpe 5 ul COT Human DNA eklendi. Üzerine 50 ul Multiplex DNA Sample Library ve 5 ul 5 ul HyperCap Universal Blocking Oligos eklenir ve karışım 60 ul ye tamamlandı. Bu karışımın üzerine 120 ul AMPure XP Beads eklendi. Oda ısısında 10 dk kadar inkübe edildi. İnkübasyondan sonra örnekler manyetik standda alındı, oluşan süpernatant atıldı ve burada 190 ul %80 EtOH eklendi. 30 sn inkübasyondan sonra süpernatant atıldı. Tüm EtOH uzaklaştırıldıktan sonra beadler kurumaya bırakıldı. Aynı zamanda 7.5 ul 2X Hybridization Buffer ile 3 ul Hybridization Component A içeren 10.5 ul lik bir karışım da ayrı bir tüpte hazırlandı. Üzerine 4.5 ul SeqCap EZ probe pool eklendi ve örnekler kapak ısı 50°C ye ayarlanan Thermal Cyclera alındı. Thermal Cyclada öncelikle 95°C’de 5 dk bekletildikten sonra 47°C’de 20 saat bekletilmeye alındı. İnkübasyon tamamlandıktan sonra HyperCap Bead kit kullanılmak üzere Bead WB bufferlar aracılığıyla dilüe edildi. Dilüsyondan sonra biotinli solüsyon içerisinde bulunan beadler kendi solüsyonundan ayrılarak kullanılır hale gelmiş oldu. 50 ul Beadli solüsyonların üzerine hibridize edilmiş örneklerden 15 ul konuldu. Tüpler kapak sıcaklığı 57°C olan thermal cyclarda 47°C’de 15 dk kadar bekletildi. Tüpler manyetik stand üzerinde 1X Stringent Buffer ve WB Bufferlar kullanılarak tekrar yıkandı ve son aşamada 15 ul PCR-grade su eklendi.

Daha sonra mültipleks DNA örneklerinin LM-PCR ile amplifikasyon aşamasına geçildi. Bu aşama için HyperCap Target Enrichment kit kullanıldı. Bu kit içerisinde çıkan liyofilize ‘Post LM-PCR Oligos 1 & 2’ vortekslendikten sonra üzerine 480 ul PCR-grade su eklendi ve 20 ul örnek +bead, 25 ul KAPA Hifi HS Ready Mix (2X) ve 5 ul Post LM-PCR Oligos 1 & 2 kit içeren 50 ul lik LM-PCR Master Karışım hazırlandı. Karışım Vorteks işleminden sonra tüpler Thermal Cyclers’a yerleştirildikten sonra öncelikle 98° C de 45 sn bekletildikten sonra ikinci aşamada tam 14 kez sırasıyla 98° C’de 15 sn, 60° C’de 30 sn ve 72° C’de 30 sn bekletildi. İkinci aşama sonrasında tüpler 72°C’de 1 dk boyunca bekletildi. Beadler iyice vortekslendikten sonra 50 ul amplifiye edilmiş Multiplex DNA örnek kütüphanesi üzerine 90 ul AMPure XP Beads eklendi.

Örnekler manyetik standa alındı ve üzerlerine 200 ul %80 EtOH eklendi. 30 sn inkübasyondan sonra süpernetant atıldı ve aynı işlem tekrarlandı. Daha sonra kurumaya bırakıldı. Kurumu işlemi tamamlandıktan sonra üzerine 53 ul PCR-grade su eklendi ve karışımından 50 ul temiz bir tüpe alındı. Daha sonra tekrar örneklerin Biyanalyzer ve Qubit ile ölçümleri yapıldıktan sonra yükleme aşamasına geçildi.

Son olarak MiSeq Reagent Kit v3 ile MiSeq Reagent Kit v2 kitleri kullanılarak Illumina MiSeq cihazına yükleme işlemi gerçekleştirilmiştir.

3.4. Biyoinformatik Analiz Aşaması

Okuma yürütmesi başlatılırken her bir pool için çıktı dosyası olarak FastQ ve ardından hizalanıp, haritalanmış datayı içeren BAM dosyası oluşturulacak şekilde gerekli seçimler yapıldı. Dizileme sonucunda elde edilen FASTQ dosyalarındaki dizi okumaları, BWA (Burrows Wheeler Aligner) aracı MiSeq cihazındaki dahili yazılım kullanılarak referans genoma (GRCh38/hg38) hizalandı ve BAM dosyası haline çevrilerek, analizin ilerleyen adımlarında işletimsel hız ve zaman kazanımı için kullanışlı hale getirildi. BAM dosyasındaki PCR duplikasyonları Picard paketi dahilindeki Mark Duplicates aracı ile işaretlenir ve analizin yanlış ya da eksik bilgi vermesi engellenmek üzere bu PCR duplikasyon sekansları BAM dosyasından silindi. Son halini almış BAM dosyasında referans genoma hizalanmış ve kayıt altına alınmış her nükleotidin Kalite (Q) skoru bulundu fakat sistematik hataların sifra indirgenmesi ve tutarlı veriler elde edilmesi amacıyla yine GATK paketi içerisinde bulunan BaseRecalibrator aracı ile kalite skorları rekaliibrasyona tabi tutuldu ve yine GATK 4.0'da dahil edilmiş olan ApplyBQSR aracı ile gerekli düzenlemeler işlendikten sonra nihai dosya elde edilmiş oldu. Ardından bu BAM dosyası kullanılarak GATK dahilinde bulunan HaplotypeCaller aracı ile ham ve son halini almamış varyant listesi dosyası (VCF) elde edildi. Elde edilen VCF dosyasındaki varyantlar, Varyasyon türüne göre Select Variants aracı ile tek nokta mutasyonları (SNP) ve insersiyon-delesyon (Indel) mutasyonları olarak iki sınıfa ayrıldı. Bu iki dosya Variant Filtration aracı kullanılarak tutarlı varyant filtrelemesi yapıldı ve bu işlemler sonucunda oluşan iki ayrı dosya birleştirilerek son ve toplu VCF oluşturuldu. VCF dosyası DNAnalyzer Annotation

Pipeline'ının anotasyon basamaklarında kullanılmak üzere açıldı. Annovar, SnpEFF, VEP anotasyon araçları, veritabanları ve in house oluşturulmuş veritabanları kullanılarak varyantlar anlamlandırıldıktan sonra gerekli filtrelerden geçilerek ilgili hastanın klasörüne incelenmek üzere kaydedildi. Oluşan sonuç excelindeki hedef genler ve ekzonlar filtrelendikten sonra ilgili ve anlamlı varyantlar nihai listesine erişildi.

Çalışmanın kapsanma oranı 10x anlamlı değer olarak alındı. Genotip Kalite değerleri olarak ise % 99 en yüksek değerdir ve bu değer düştükçe genotip tayin belirleme tutarlılığı azalmaktadır. Baz okuma kalitesi ise Q30 değerleri baz alındı.

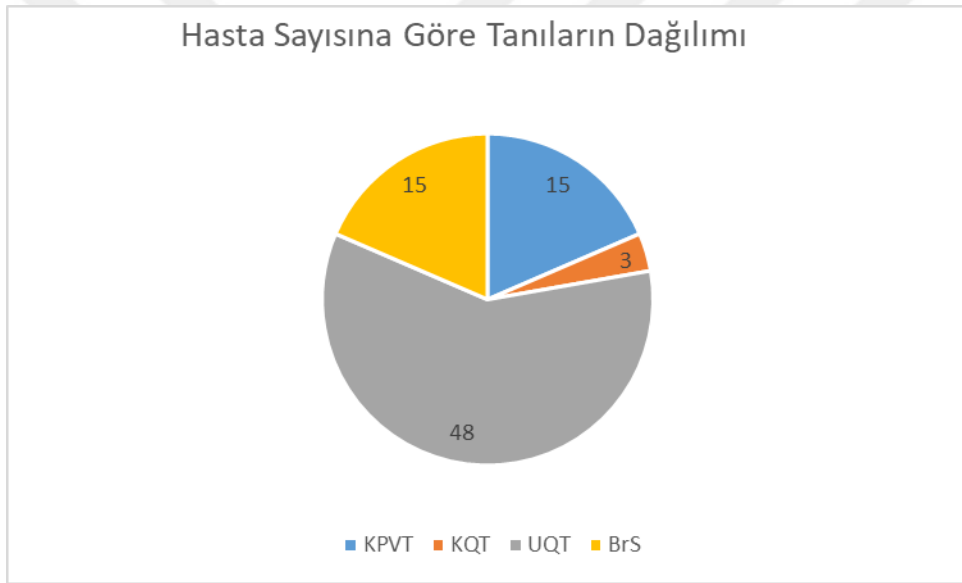
In house filtreleme basamakları sonucunda elenmemiş, anlamlı ve şüpheli varyantlara denk gelindiği takdirde BAM dosyası ve .bai uzantılı index dosyası IGV programında açıldı ve VCF de saptanan varyant, IGV ile doğrulandı. IGV programı BAM dosyasındaki okumaların görsel olarak seçilen referans genomla bağlantılı şekilde gösterilmesini sağlandı. Böylelikle varyantların doğruluğu ve okuma sayıları bu şekilde kontrol edilebilir oldu. IGV açılıp Soldaki sekmeden öncelikle çalışmanın yapıldığı manifestodaki ilgili referans genom "Human hg38" olarak yüklendi. Referans genom yüklendikten sonra çalışılan hastanın .bam ve .bai uzantılı dosyaları "File" > "Load From File" seçeneği seçilerek dosya konumundan yüklendi. Daha sonra İlgili gen ya da locus "Go" kısmının yanındaki boşluğa yazılarak Go tıklandı ve ilgili nokta ve bölge görüntülendi. Böylelikle varyant görüldü, doğrulandı ve kalite kontrol bilgilerine erişilmiş oldu. Hasta Bazlı ve Gen bazlı bu analizler sonucunda bulunan ve varsa endikasyon ile örtüşen varyantlar, raporlanmak ya da diğer çalışmalara yol göstermek ve ileri çalışmalara yöneltmek üzere listelendi.

4. BULGULAR

4.1. Bulgulara Genel Yaklaşım:

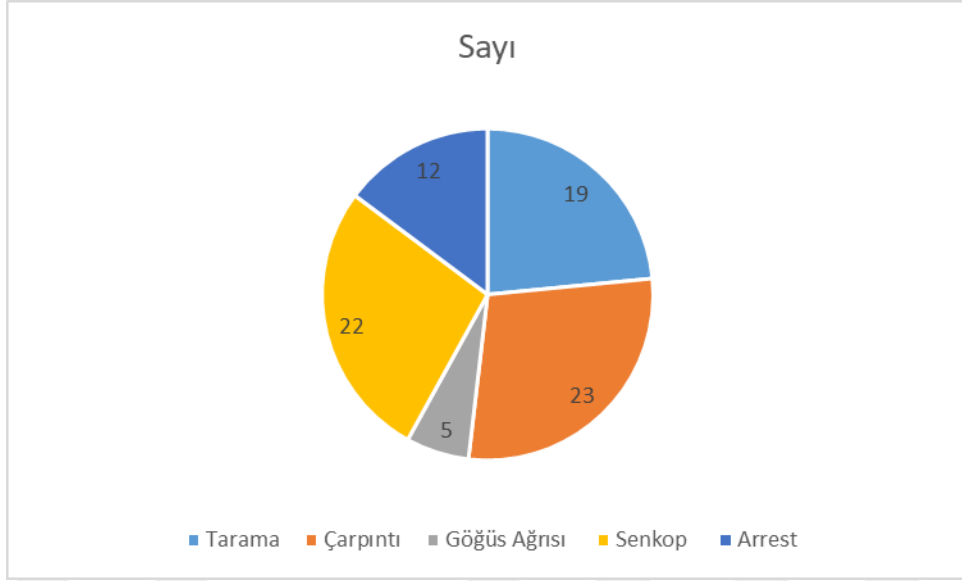
Çalışmamız kalıtsal aritmojenik kanalopati tanısına sahip 81 hasta grubu ile 15 sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 16.28 ± 7.74 olarak hesaplanmıştır. Hastaların 42'si (%51.9) kadın 39'u (%48.1) erkekti.

Hastaların tanılarına göre dağılımı ise Şekil 4-1 de gösterilmiştir. Buna göre en fazla hasta sayısı UQT grubunda olup bu hastaların 7'si ise hastalığın doğumsal sağırlıkla birlikte görülen formu olan JLN hastasıydı.



Şekil 4-1: Hastaların tanı dağılımı.

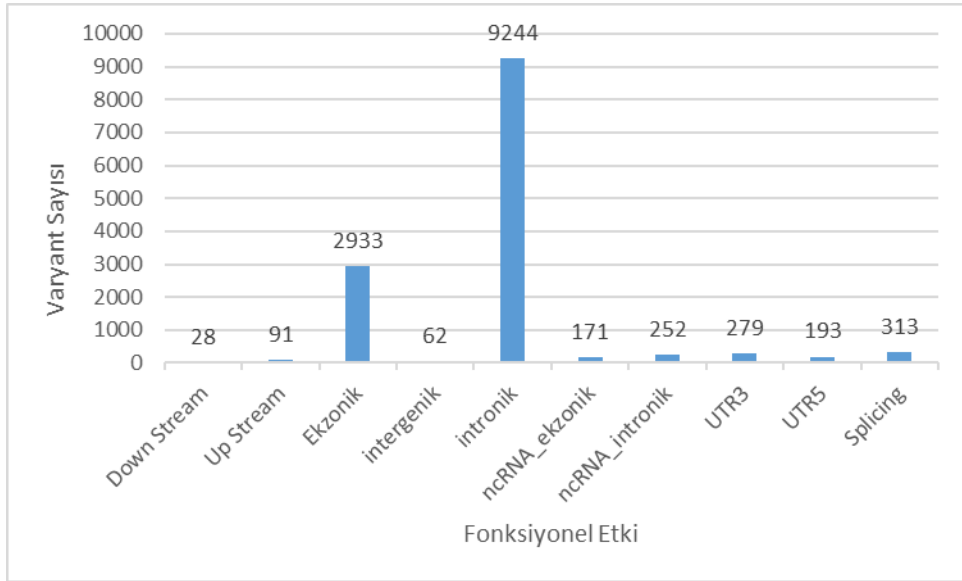
Çalışmamızdaki hastalarının kliniğe geliş öyküleri Şekil 4-2 'de gösterilmiştir.



Şekil 4-2: Hastaların kliniğe geliş öyküleri.

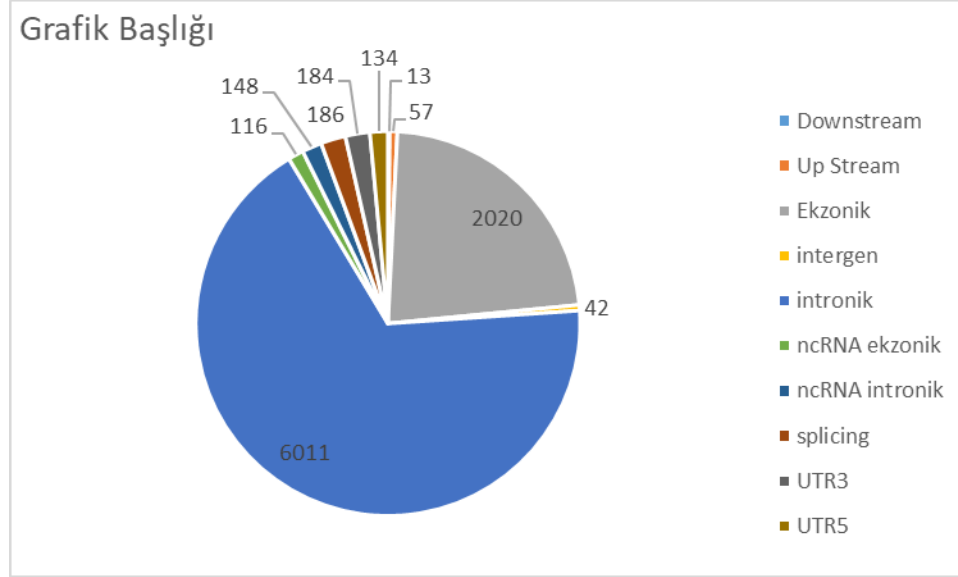
Hastaların %72.8'inde (n=59) ailede tanı öyküsü yoktu. Hastaların %24.7'sinde (n=20) anne, baba ya da kardeş gibi birince derece akrabalarında hastalık öyküsü mevcuttu. Hastaların %2.5'inde (n=2) ise hala ve dayı gibi 2. derece akrabalarında hastalık öyküsü mevcuttu.

Çalışmamızdaki tüm hasta grubu ve kontrol grubu dahil edildiğinde 96 olguda 13556 farklı varyant saptanmıştır. Bu varyantların fonksiyonel etkilerine göre dağılımı Şekil 4-3 de gösterilmiştir.



Şekil 4-3: Çalışmamızda elde edilen varyantların fonksiyonel etkilerine göre dağılımı.

Ancak kontrol grubunda bulunan varyantlar çıkarıldıktan sonra çalışmamızda saptanan varyant sayısı 8911 olarak tespit edildi. Bu varyantların fonksiyonel etkilerine göre dağılımı ise Şekil 4-4 de gösterilmiştir.



Şekil 4-4: Kontrol grubu çıkarıldıktan sonra varyantların fonksiyonel etkilerine göre dağılımı.

Elde edilen varyantlar arasında Clinvar sayfasında patojenik ve olası patojenik olarak tanımlanmış 25 farklı varyant saptandı. Ancak bu varyantlar 31 farklı hastada mevcuttu. Patojenik ve olası patojenik varyantların detaylı dökümü Tablo 4-1 de gösterilmiştir.

Tablo 4-1: Çalışmamızda saptanan patojenik ve olası patojenik varyantlar

Gen	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	dB SNP ID	ClinVar Etkisi
KCNQ1	splicing	.	c.96+1G>A	rs762814879	Patojenik
KCNQ1	ekzonik	stopgain	c.513C>A:p.Y171X	rs139042529	Patojenik
KCNQ1	ekzonik	Yanlış Anlamli	c.674C>T:p.S225L	rs199473456	Patojenik/
KCNQ1	ekzonik	Yanlış Anlamli	c.940G>A:p.G314S	rs120074184	Olası_Patojenik
KCNQ1	ekzonik	Yanlış Anlamli	c.965C>T:p.T322M	rs199472755	Patojenik
KCNQ1	ekzonik	Yanlış Anlamli	c.973G>A:p.G325R	rs199472756	Patojenik
KCNQ1	ekzonik	Yanlış Anlamli	c.1031C>T:p.A344V	rs199472763	Patojenik
KCNQ1	ekzonik	frameshift	c.1258dupA:p.K419fs	rs397508084	Olası Patojenik
KCNQ1	ekzonik	insertion	c.1768G>A:p.A590T	rs199472813	Olası Patojenik

Tablo 4-1(Devamı): Çalışmamızda saptanan patojenik ve olası patojenik varyantlar.

Gen	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	dB SNP ID	ClinVar Etkisi
KCNQ1	ekzonik	frameshift insertion	c.1887dupC:p.G629fs	rs397508105	Patojenik/ Olası Patojenik
ANO5	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1733T>C:p.F578S	rs137854526	Patojenik/ Olası Patojenik
MYH7	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4772T>C:p.L1591P	rs730880808	Patojenik/ Olası Patojenik
SCN5A	ekzonik	Yanlış Anlamlı nonframeshift	c.5347G>A:p.E1783K	rs137854601	Patojenik/ Olası Patojenik
SCN5A	ekzonik	deletion	c.4516_4524del:p.1506_1508del	rs397514251	Olası Patojenik
KCNJ2	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.224C>T:p.T75M	rs104894585	Patojenik
KCNH2	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1933A>G:p.M645V	rs199472974	Patojenik/ Olası Patojenik
KCNH2	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1682C>T:p.A561V	rs121912504	Patojenik/ Olası Patojenik
TTN	ekzonik	frameshift deletion	c.103360delG:p.E34454fs	rs760768093	Olası Patojenik
RYR2	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.12533A>G:p.N4178S	rs794728787	Olası Patojenik
RYR2	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.14311G>A:p.V4771I	rs794728804	Patojenik/ Olası Patojenik
KCNQ1	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1772G>A:p.R591H	rs199472814	Patojenik
KCNQ1	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1097G>A:p.R366Q	rs199473410	Patojenik
KCNQ1	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.760G>A:p.V254M	rs120074179	Patojenik
TTN	ekzonik	stopgain	c.52009C>T:p.R17337X	.	Olası Patojenik
KCNQ1	Mutasyon		c.1732+1G>A		Olası Patojenik

ANO, MYH7 ve TTN genlerinin klasik kanalopati genleri arasında gösterilmediğinden bu genlerdeki patolojik varyantlara sahip hastalar çıkartıldığında, çalışmamızdaki hastalarımızın %35.29 (n=30)'ine genetik olarak sonuç verebilmekteyiz. Buna göre patojenik/olası patojenik hastaların %3,33'ü BrS (n=1), %20'si JLN (n=6), %10 KPVT (n=3), %66,66'sı (n=20) UQT hastası olduğu saptandı. Bu varyantların hastalara göre dağılımı ise Tablo 4-2 de gösterilmiştir.

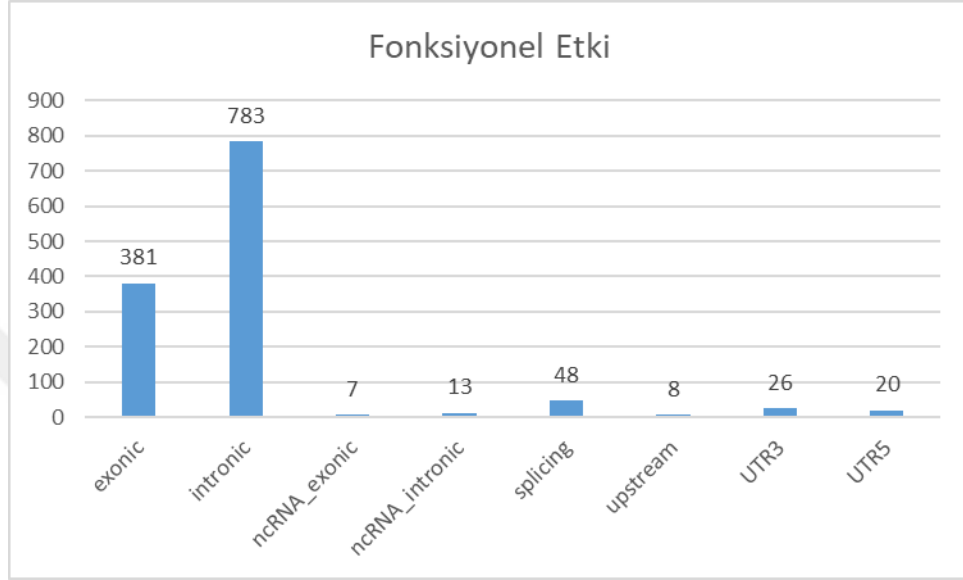
Tablo 4-2: Çalışmamızda saptanan patojenik ve olası patojenik varyantların hastalara göre dağılımı

Hasta No:	Tanı	Gen	Genotip	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid ve Aa Değişimi	dB SNP ID
7	KPVT	RYR2	het	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.14311G>A:p.V4771I	rs794728804
16	UQT	KCNH2	het	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1933A>G:p.M645V	rs199472974
18	KPVT	KCNJ2	het	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.224C>T:p.T75M	rs104894585
21	UQT	KCNQ1	het	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1097G>A:p.R366Q	rs199473410
23	JLN	KCNQ1	hom	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1097G>A:p.R366Q	rs199473410
24	KPVT	RYR2	het	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.12533A>G:p.N4178S	rs794728787
25	JLN	KCNQ1	hom	ekzonik	frameshift insertion	c.1258dupA:p.K419fs	rs397508084
27	UQT	KCNQ1	het	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.940G>A:p.G314S	rs120074184
28	UQT	KCNQ1	het	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1097G>A:p.R366Q	rs199473410
29	UQT	KCNH2	het	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1682C>T:p.A561V	rs121912504
31	UQT	KCNQ1	het	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.973G>A:p.G325R	rs199472756
32	JLN	KCNQ1	hom	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1097G>A:p.R366Q	rs199473410
37	UQT	KCNQ1	het	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1772G>A:p.R591H	rs199472814
38	UQT	KCNQ1	het	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1097G>A:p.R366Q	rs199473410
40	UQT	KCNQ1	het	Splice Mutasyon		c.1732+1G>A	
41	JLN	KCNQ1	hom	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1097G>A:p.R366Q	rs199473410
42	UQT	KCNQ1	het	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.674C>T:p.S225L	rs199473456
43	UQT	KCNQ1	het	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1097G>A:p.R366Q	rs199473410
44	UQT	KCNQ1	het	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1772G>A:p.R591H	rs199472814
45	UQT	KCNQ1	het	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1768G>A:p.A590T	rs199472813
46	UQT	SCN5A	het	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5347G>A:p.E1783K	rs137854601
47	JLN	KCNQ1	hom	ekzonik	frameshift insertion	c.1887dupC:p.G629fs	rs397508105

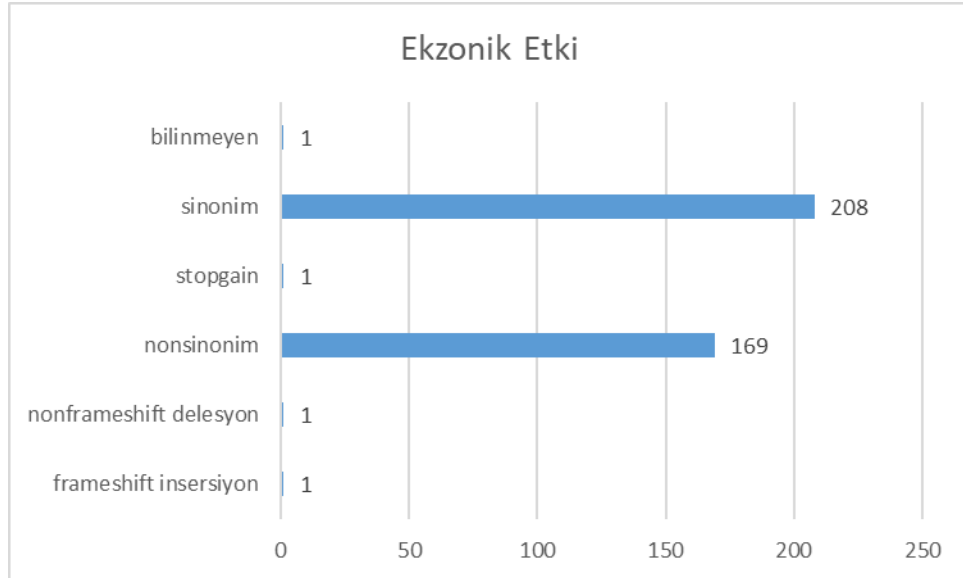
Tablo 4-2 (Devamı): Çalışmamızda saptanan patojenik ve olası patojenik varyantların hastalara göre dağılımı.

Hasta No:	Tanı	Gen	Genotip	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid ve Aa Değişimi	dB SNP ID
59	UQT	KCNQ1	het	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.965C>T:p.T322M	rs199472755
60	UQT	KCNQ1	hom	ekzonik	Yanlış Anlamlı SNV	c.1031C>T:p.A344V	rs199472763
62	UQT	KCNQ1	het	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1772G>A:p.R591H	rs199472814
69	BrS	SCN5A	het	ekzonik	nonframeshift deletion	c.4516_4524del:p.1506_1508del	rs397514251
70	UQT	KCNQ1	het	Splice Mutasyon		c.96+1G>A	rs762814879
71	UQT	KCNQ1	Het	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.760G>A:p.V254M	rs120074179
73	UQT	KCNQ1	het	ekzonik	stopgain	c.513C>A:p.Y171X	rs139042529
75	UQT	KCNQ1	het	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1772G>A:p.R591H	rs199472814
83	JLN	KCNQ1	HOM	Splice Mutasyon		c.1732+1G>A	

Clinvar sayfasında çalışmamızda saptanan 1286 varyantın Benign ya da Olası Benign varyant olarak tanımlandığı saptanmıştır. Benign ya da Olası Benign olarak saptanan varyantların fonksiyonel etkisine göre dağılımı Şekil 4-5 de, ekzonik bölgelerde bulunan benign ya da olası benign varyantların ise ekzonik etkilerine göre dağılımı Şekil 4-6 de gösterilmiştir.



Şekil 4-5: Benign ve Olası Benign varyantların fonksiyonel etkilerine göre dağılımı.



Şekil 4-6: Benign ve Olası Benign varyantların ekzonik etkilerine göre dağılımı.

Clinvar sayfasında çalışmamızda saptanan 110 varyantın Değeri Belirlenememiş varyant (VUS: Variant of Uncertain Significance) olarak tanımlandığı saptanmıştır. 110

VUS varyantının 59 farklı gende dağıldığı tespit edildi. Bu varyantların 80 tanesinin yanlış anlamlı mutasyonlara neden olduğu, 6'sı splice mutasyonlara, 2 tanesinin sinonim, 4 tanesinin de çerçeve kayması mutasyonlarına sebep olduğu tespit edildi. VUS varyantlarına ait detaylar Tablo 4-3 de gösterilmiştir



Tablo 4-3: Çalışmamızda saptanan VUS varyantlara ait detaylı gösterimi

Gen	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Dönüşümü	dbSNP ID	Hasta Sayısı
LMNB2	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1351G>A:p.V451I	rs551737995	1
CACNA1C	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2566G>A:p.G856S	rs145549773	1
CACNA1C	intronik	.	.	rs748926089	1
CACNA1C	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5456G>A:p.R1819Q	rs764212214	1
DSP	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1103T>C:p.I368T	rs141163578	1
DSP	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5324G>T:p.R1775I	rs34738426	1
DSP	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.8374T>A:p.S2792T	rs727504570	1
PLOD1	UTR3	.	.	rs886045209	3
TMEM43	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.520G>A:p.A174T	rs397517385	1
TMEM43	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.778G>A:p.V260M	rs758872772	1
CACNB2	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.675G>T:p.K225N	rs199539261	1
CSRP3	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.472A>G:p.N158D	.	1
NEBL	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1258A>G:p.I420V	rs761905318	1
KCNJ8	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.263C>G:p.A88G	rs117808169	1
ABCC9	splicing	.	.	rs199640712	1
ABCC9	splicing	.	.	rs769869371	1
MYH6	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4629G>C:p.Q1543H	.	1
MYH6	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4313A>G:p.N1438S	.	1
MYH7	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4775G>A:p.R1592Q	.	1
MYH7	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4219G>A:p.V1407I	rs730880795	1
MYH7	intronik	.	.	rs483352965	1
TGFBR2	Ekzonik	frameshift insertion	c.374dupA:p.E125fs	rs756007977	1
DSC2	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2138C>T:p.T713M	rs180863872	1
DSG2	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.928T>G:p.F310V	.	1
TTR	UTR5	.	.	rs770403822	1

Tablo 4-3(Devamı): Çalışmamızda saptanan VUS varyantlara ait detaylı gösterimi.

Gen	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Dönüşümü	dbSNP ID	Hasta Sayısı
MYLK2	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1105G>A:p.E369K	rs371807668	1
SNTA1	UTR3	.	.	rs565582070	1
SCN1B	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.782G>A:p.R261Q	rs766204907	1
SCN5A	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3080G>A:p.R1027Q	rs763891399	1
CHST14	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.275G>T:p.G92V	rs754720949	1
JUP	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.352G>A:p.E118K	rs149004293	1
JPH2	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.838G>A:p.E280K	rs748282723	1
SLC2A10	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1331G>A:p.R444Q	rs148324236	1
MYL3	UTR5	.	.	rs372094875	2
MYBPC3	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2210C>T:p.T737M	rs199893357	1
MYBPC3	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1775T>C:p.V592A	rs876661364	1
TRPM4	Upstream	.	.	rs112085495	2
TRPM4	ekzonik	nonframeshift deletion	c.956_958del:p.319_320del	rs764918057	1
TRPM4	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3034G>A:p.V1012I	rs182262420	1
TNNC1	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.442A>G:p.I148V	rs397516848	1
SLMAP	splicing	.	.	rs199881493	2
CTNNA3	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1823A>T:p.D608V	rs138314889	1
ELN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.460G>A:p.V154M	rs145669576	1
ELN	intronik	.	.	rs782441301	5
VCL	splicing	.	.	rs201020802	1
ALPK3	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1621C>T:p.R541C	rs141449225	1
LDB3	UTR5	.	.	rs34972863	4
AKAP9	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2762A>G:p.K921R	.	1
AKAP9	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5468A>T:p.Q1823L	rs147772200	1
COL1A2	intronik	.	.	rs767990110	1
TMPO-AS1	ncRNA_ekzonik	.	.	rs865996291	1
TMPO	UTR3	.	.	rs541571206	3
FKTN	UTR3	.	.	rs749100291	1

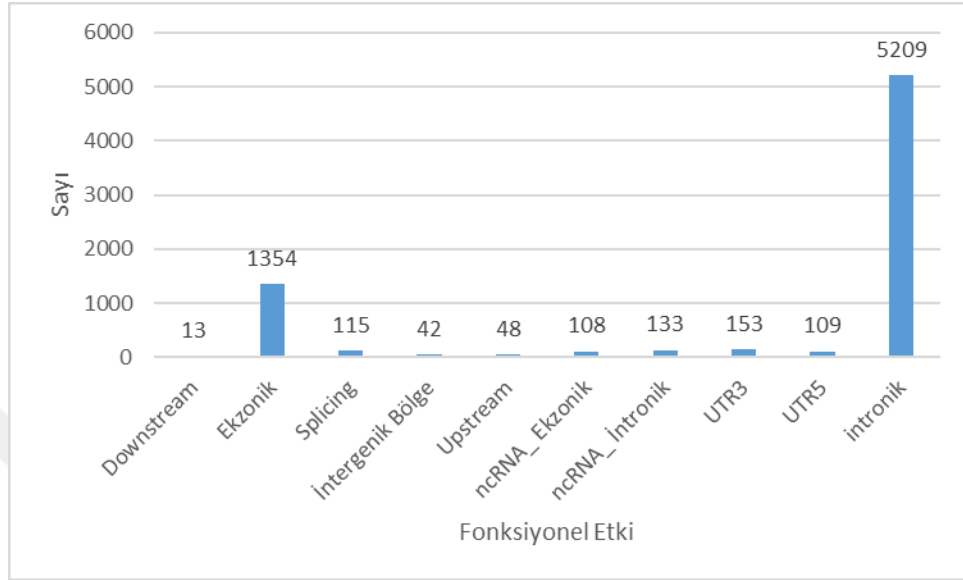
Tablo 4-3 (Devamı): Çalışmamızda saptanan VUS varyantlara ait detaylı gösterimi.

Gen	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Dönüşümü	dbSNP ID	Hasta Sayısı
RBM20	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1027C>T:p.H343Y	rs112226602	1
LAMA4	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1843G>A:p.G615R	rs377499201	1
ANK2	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.56G>A:p.S19N	rs369260005	3
ANK2	ekzonik	nonframeshift deletion	c.6526_6528del:p.2176_2176del	rs749429192	1
DSE	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1004G>A:p.R335H	rs371480627	1
HTRA1	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.245C>G:p.P82R	rs541204010	1
TRDN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.826A>G:p.I276V	rs150412658	1
TRDN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.85G>A:p.G29R	rs763469367	1
MYLK-AS1	ncRNA_intronik	.	.	rs758094502	1
FLNC	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.925G>A:p.E309K	rs781212262	1
FLNC	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1898C>T:p.T633M	.	1
FLNC	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4744G>A:p.E1582K	rs753022721	1
FLNC	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.6595G>A:p.G2199R	rs368977589	1
COL5A1	ekzonik	nonframeshift deletion	c.66_68del:p.22_23del	rs773994971	2
COL5A1	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3247C>T:p.P1083S	rs370321707	1
COL5A1	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3887C>T:p.P1296L	rs771130127	1
NOTCH1	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4049G>A:p.R1350H	rs150343794	1
NOTCH1	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1972A>G:p.K658E	.	1
EMD	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.671C>T:p.P224L	rs782559230	1
LMNA	intronik	.	.	rs727504932	1
LMNA	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1871G>A:p.R624H	rs13768	1
SGCD	UTR3	.	.	rs187465743	2
TTN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.96406C>T:p.P32136S	.	1
TTN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.95270T>C:p.I31757T	rs72648259	1
TTN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.77035A>C:p.N25679H	rs770512378	1
TTN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.76858A>G:p.I25620V	rs773656560	1
TTN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.65629G>T:p.A21877S	rs72646866	1
TTN	ekzonik	sinonim	c.60984G>A:p.L20328L	.	1

Tablo 4-3(Devamı): Çalışmamızda saptanan VUS varyantlara ait detaylı gösterimi

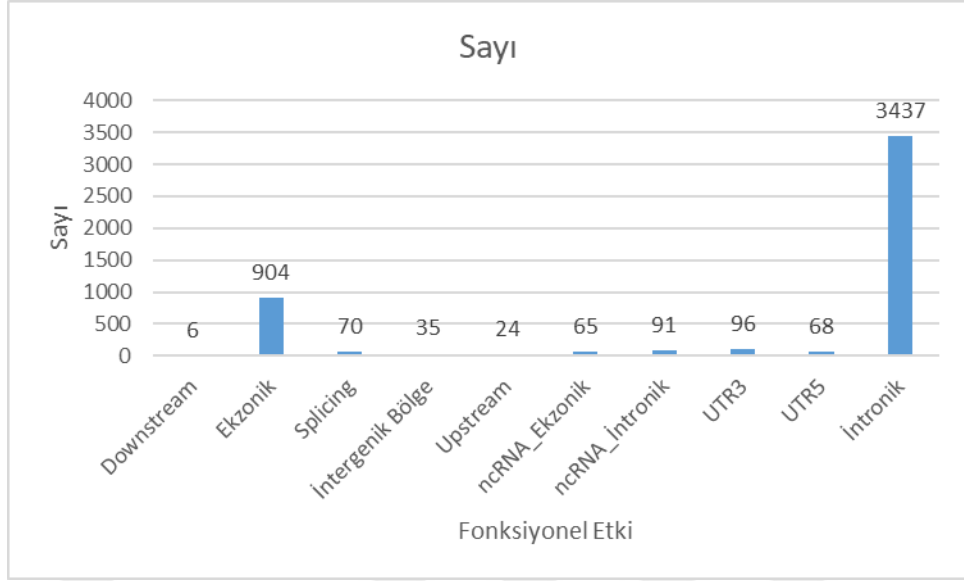
Gen	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Dönüşümü	dbSNP ID	Hasta Sayısı
TTN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.60298G>A:p.A20100T	rs748929812	1
TTN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.59402G>A:p.G19801D	rs202206216	1
TTN	splicing	.	.	rs368265962	1
TTN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.50869A>G:p.I16957V	rs372013419	1
TTN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.44366A>G:p.Y14789C	rs397517577	1
TTN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.44273G>A:p.R14758Q	rs770389312	1
TTN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.44191C>T:p.L14731F	rs771361227	1
TTN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.31643C>T:p.P10548L	rs753460621	1
TTN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.30994C>G:p.P10332A	rs757869762	1
TTN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.25226C>A:p.S8409Y	rs764182857	1
TTN	splicing	.	.	rs761542135	1
TTN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.19036G>A:p.V6346M	rs537966944	1
TTN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.14533G>A:p.D4845N	rs373378672	1
TTN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.12416A>G:p.H4139R	rs72648920	1
TTN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.13589T>G:p.I4530R	rs200066725	1
TTN	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2083G>T:p.V695F	rs747479318	1
ADAMTS2	ekzonik	sinonim	c.1278C>T:p.G426G	rs746088783	1
COL5A2	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4451G>A:p.G1484D	rs761481937	1
COL5A2	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5T>C:p.M2T	rs762874073	1
TNNT2	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.815A>G:p.N272S	rs397516483	1
DES	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.250G>A:p.G84S	rs200545412	1
DES	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.709G>A:p.A237T	rs397516697	1
DES	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.728A>G:p.H243R	.	1
ACTN2	UTR5	.	.	rs886046203	2
ACTN2	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.983G>A:p.R328Q	rs774046373	1
RYR2	UTR5	.	.	rs778527185	1
RYR2	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1699G>C:p.A567P	rs753758467	1
RYR2	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.8314C>T:p.R2772C	rs754379518	1
RYR2	ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.14422G>A:p.D4808N	rs777414943	1

Çalışmamızda saptanan 7284 varyantın patojenitesi hakkında ise Clinvar sayfasında henüz bir bilgi bulunmamaktadır. Bu varyantların fonksiyonel etkilerine göre dağılımı Şekil 4.7’ de gösterilmiştir.



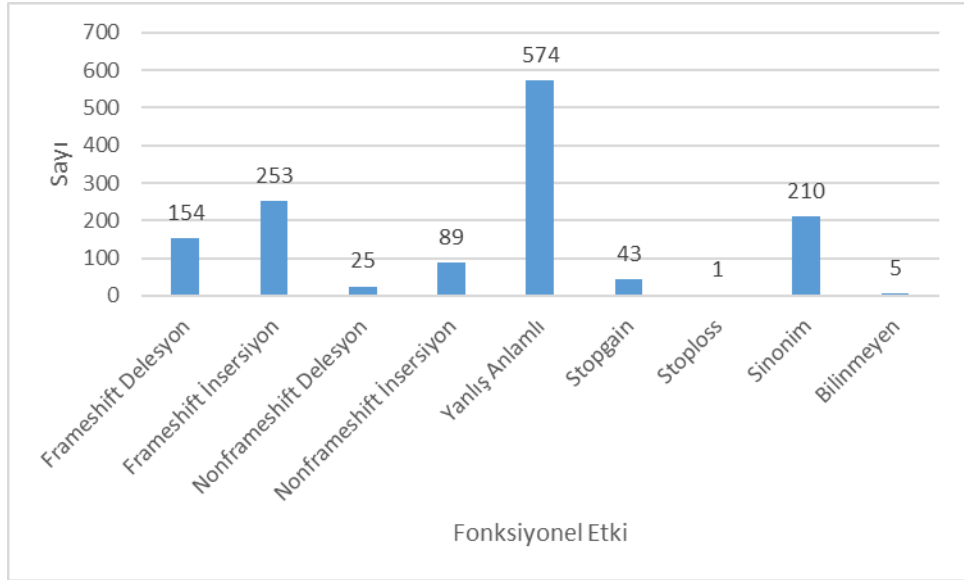
Şekil 4-7: Clinvar sayfasında etkisi henüz gösterilememiş varyantların fonksiyonel etkilerine göre dağılımı.

Bu varyantların 4796 tanesi sadece tek hastada mevcuttu. Clinvar sayfasında etkisi henüz gösterilmemiş ve çalışmamızda sadece bir hastada bulunan varyantların fonksiyonel etkilerine göre dağılımı Şekil 4-8 de gösterilmiştir.



Şekil 4-8: Clinvar sitesinde etkisi henüz gösterilememiş ve çalışmamızda sadece tek hastada mevcut olan varyantların fonksiyonel etkilerine göre dağılımı.

Clinvar sayfasında etkisi gösterilemeyen ve ekzonik bölgelerde bulunan 1354 varyantın ekzonik etkilerine göre dağılımı grafi 4-9 da gösterilmiştir.

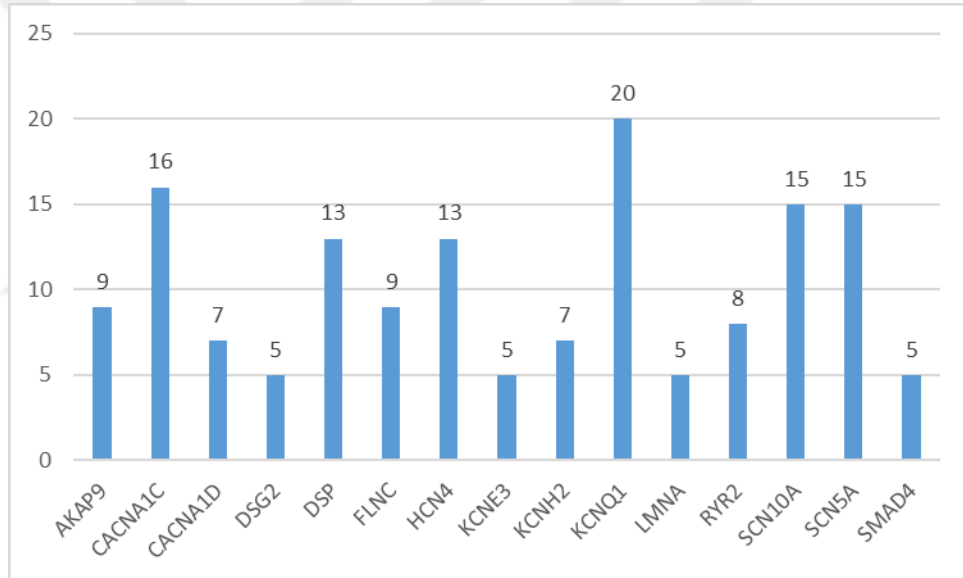


Şekil 4-9: Clinvar sayfasında etkisi gösterilemeyen ve ekzonik bölgelerde bulunan 1354 varyantın ekzonik etkilerine göre dağılımı.

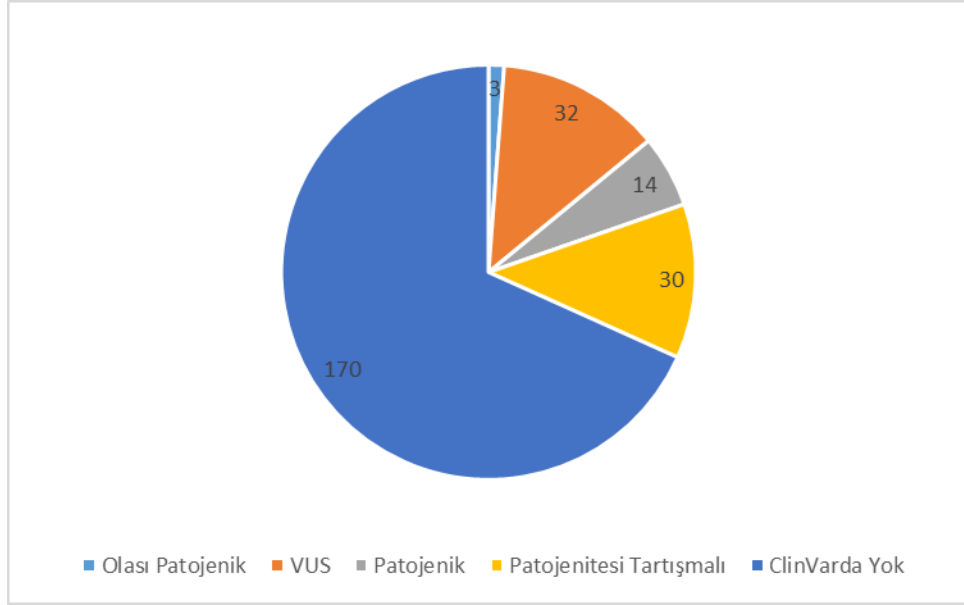
4.2. Uzun Qt Sendromu Hastaları

Çalışmamızda fenotipik olara 48 hastaya UQT Sendromu tanısı konulmuştur. Bunlar arasında 7 hastada UQT nin beraberinde işitme kaybı da mevcut olup JLN sendromu tanısını almışlardır. Hastaların tanı aldıkları yaş ortalaması 13.56 ± 5.32 olup, hastaların 31'i erkek 17'si kadındı.

Çalışmamızda UQT Sendromu hastaları üzerinde 73 farklı gende toplam 249 farklı varyant saptanmıştır. Bu varyantların 5 ve daha fazla sayıda farklı varyant içeren genlerin dağılımı Şekil 4-10 da gösterilmiştir. UQT Sendromu hastalarının ClinVar sitesine göre patojenitelerinin dağılımı Şekil 4-11 de gösterilmiştir.



Şekil 4-10: UQT hastalarında 5 ve daha üstü farklı varyant saptanan genlerin dağılımı.



Şekil 4-11: UQT Hastalarında tespit edilen varyantların ClinVar sitesine göre patojenitelerinin dağılımı.

Patojenik varyantların 11 tanesi KCNQ1 geninde, 2 tanesi KCNH2 geninde 1 tanesi SCN5A geninde saptanmıştır. Olası patojenik olarak tespit edilen 3 varyant ise KCNQ1 geninde tespit edilmiştir. KCNQ1 geni üzerinde saptanan p.R366Q varyantı çalışmamızda en sık olarak görülen patojenik varyant olup 7 ayrı hastada tespit edilmiştir. Bu hastaların 4 ünde kalıtım heterozigot, 3 ünde ise homozigot olup homozigot kalıtlımlı olanlar Jervell Lange Nielsen Sendromu olarak tanı almışlardır. Çalışmamızda UTQ Sendromu hastalarında saptanan tüm varyanlatlara ait detaylar ile bu varyantların hastalardaki dağılımı Tablo 4-4 de gösterilmiştir

Tablo 4-4: UQT tanılı hastalarda saptanan varyantlar

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
1	AKAP9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2762A>G	p.K921R	.	VUS
	KCNH2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2412C>G	p.I804M	.	
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.179G>A	p.R60Q	.	
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Stopgain	c.187A>T	p.K63X	.	
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.193A>C	p.M65L	.	
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.194T>C	p.M65T	.	
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.199A>T	p.S67C	.	
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5683C>G	p.R1895G	.	
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5698C>G	p.H1900D	.	
	MYH7	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3595A>G	p.S1199G	.	
	MYH7	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3593A>T	p.D1198V	.	
	SCN10A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1469T>A	p.L490Q	.	
	FBN1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1814C>A	p.A605E	.	
	MYOZ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.567G>T	p.E189D	.	
	MYOZ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.566A>C	p.E189A	.	
	FLNC	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4199A>T	p.N1400I	.	
	FLNC	HET	Ekzonik	Stopgain	c.4201A>T	p.K1401X	.	
	FLNC	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4202A>T	p.K1401M	.	
	LMNB2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1127A>T	p.E376V	.	
	LMNB2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1126G>C	p.E376Q	rs370443310	
15	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1179G>T	p.K393N	rs12720457	Patojenitesi Tartışmalı
16	KCNH2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1933A>G	p.M645V	rs199472974	Patojenik

Tablo 4-4(Devamı): UQT tanılı hastalarda saptanan varyantlar

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
16	CACNA1C	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2566G>A	p.G856S	rs145549773	VUS
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5081A>T	p.D1694V		
	CACNA1C	HET	Ekzonik	İnversiyon	c.5090_5091insAA	p.R1697fs	.	
	AKAP9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.11229G>A	p.M3743I	rs143306820	
	TRDN	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.85G>A	p.G29R	rs763469367	VUS
	CACNB2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1602C>G	p.N534K	rs946681094	
	MIB1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.326G>A	p.C109Y	.	
	MIB1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.331G>C	p.V111L	.	
19	KCNJ8	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.507C>G	p.I169M	.	
	KCNJ8	HET	Ekzonik	İnversiyon	c.509_510insAA	p.N170fs	.	
	CALM1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.294T>A	p.N98K	.	
	DSP	HET	Ekzonik	İnversiyon	c.7547_7548insGACCACCCT	p.R2516delinsRTTL	.	
	DSP	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.7553T>A	p.V2518D	.	
	CALR3	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.13T>A	p.L5M	.	
20	KCNH2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2336T>C	p.L779P	.	
	SCN5A	HET	Ekzonik	İnversiyon	c.1689_1690insGCTGT	p.P564fs	.	
	SCN10A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2623G>T	p.V875L	rs965694242	
	DSP	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.550A>C	p.T184P	.	
	DSP	HET	Ekzonik	Delesyon	c.559delG	p.V187fs	.	
	DSP	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.565A>G	p.S189G	rs754038223	
	DSP	HET	Ekzonik	İnversiyon	c.569_570insC	p.E190fs	.	

Tablo 4-4(Devamı): UQT tanılı hastalarda saptanan varyantlar

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
					c.926_927insATGAAACCTT CCCCAGGAGTCTGCTCCT GG	p.G309delinsGX	.	
21	GJA5	HET	Ekzonik	Stopgain				
	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1097G>A	p.R366Q	rs199473410	Patojenik
	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2837A>C	p.N946T	.	
	CACNA1D	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2179A>G	p.I727V	.	
	CACNA1D	HET	UTR3		.	.	rs754273979	
23	KCNQ1	HOM	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Frameshift	c.1097G>A	p.R366Q	rs199473410	Patojenik
	SCN5A	HET	Ekzonik	İnsersiyon	c.1704_1705insACTGGTC	p.R569fs	.	
	MYH6	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4313A>G	p.N1438S	.	VUS
	MYH6	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4314T>G	p.N1438K	.	
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5150C>G	p.A1717G	rs201492706	
	LMNA	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Frameshift	c.1201C>T	p.R401C	rs61094188	Patojenitesi Tartışmalı
25	KCNQ1	HOM	Ekzonik	İnsersiyon	c.1258dupA	p.K419fs	rs397508084	Olası Patojenik Patojenitesi Tartışmalı
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.6272A>G	p.N2091S	rs201090446	
	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Frameshift	c.4976T>G	p.I1659S	.	
	CACNA1D	HET	Ekzonik	İnsersiyon	c.5331_5332insGAG	p.L1777delinsLE	.	
	AKAP9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.11519T>C	p.I3840T	rs145675748	Patojenitesi Tartışmalı
27	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.940G>A	p.G314S	rs120074184	Patojenik
	CSRP3	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.472A>G	p.N158D		VUS
	ABCC9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.620A>G	p.D207G	rs182537028	

Tablo 4-4(Devamı): UQT tanılı hastalarda saptanan varyantlar

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
28	ABCC9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Frameshift	c.617A>G	p.E206G	.	
	ABCC9	HET	Ekzonik	İnseriyon Nonframeshift	c.611_612insCAGA c.744_745insAACTCCCCCTC	p.P204fs	.	
	KCNJ5	HET	Ekzonik	İnseriyon	T	p.E248delinsENSPS	.	
	FBN1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2938T>A	p.C980S	.	
	SLMAP	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1169C>T	p.A390V	rs757740736	.
	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1097G>A	p.R366Q	rs199473410	Patojenik
	TMEM43	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.778G>A	p.V260M	rs758872772	VUS
	CTNNA3	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1823A>T	p.D608V	rs138314889	VUS
	TNNT2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.815A>G	p.N272S	rs397516483	VUS
	RYR2	HET	Ekzonik	Stopgain	c.2271C>A	p.C757X		
	RYR2	HET	Ekzonik	Stopgain Frameshift	c.2269_2270insCTTAACA	p.C757_C758delinsSX	.	
	SCN5A	HET	Ekzonik	Delesyon Frameshift	c.5147delT	p.L1716fs,		
	SCN5A	HET	Ekzonik	İnseriyon Frameshift	c.5143_5144insA	p.L1715fs		
	SCN5A	HET	Ekzonik	Delesyon	c.5139delT	p.D1713fs		
	SCN5A	HET	Ekzonik	Stopgain Frameshift	c.5135_5136insA	p.W1712_D1713delinsX		
29	SCN5A	HET	Ekzonik	Delesyon	c.5129_5130del	p.A1710fs		
	DSP	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.8541A>C	p.R2847S		
	KCNH2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1682C>T	p.A561V	rs121912504	Patojenik
	KCNE3	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Nonframeshift	c.304A>G	p.M102V	rs556647231	
	SMAD4	HET	Ekzonik	İnseriyon	c.1343_1344insGCTTGT	p.Q448delinsQLV	.	
	SMAD4	HET	Ekzonik	Stopgain	c.1348C>T	p.Q450X	.	

Tablo 4-4(Devamı): UQT tanılı hastalarda saptanan varyantlar

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
31	SMAD4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Nonframeshift	c.1351G>C	p.A451P	.	
	SMAD4	HET	Ekzonik	İnsersiyon	c.1353_1354insCCT	p.A451delinsAP	.	
	SMAD4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Nonframeshift	c.1357A>G	p.T453A	rs768086109	
	MYPN	HET	Ekzonik	İnsersiyon	c.664_665insGGG:	p.N222delinsRD,	.	
	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.973G>A	p.G325R	rs199472756	Patojenik Patojenitesi
	SCN1B	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.632G>A	p.C211Y	rs150721582	Tartışmalı
	HCN4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1367T>A	p.M456K	.	.
	RYR2	HET	UTR5	UTR5	.	.	rs778527185	VUS
32	KCNH2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.442C>T	p.R148W	rs139544114	Patojenitesi Tartışmalı
	NEXN	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.995A>C:	p.E332A	rs201763096	Patojenitesi Tartışmalı
	KCNQ1	HOM	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1097G>A	p.R366Q	rs199473410	Patojenik
	COL5A1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3247C>T	p.P1083S	rs370321707	VUS
	SCN3B	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Frameshit	c.272G>T	p.R91L	.	
	SCN3B	HET	Ekzonik	Delesyon	c.250_257del	p.V84fs	.	
	TMEM43	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.440A>T	p.Y147F	rs766312977	Patojenitesi
33	AKAP9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Frameshif	c.8286A>C	p.K2762N	rs144875383	Tartışmalı
	SCN10A	HET	Ekzonik	İnsersiyon Frameshift	c.4764_4765insT	p.A1589fs	.	
	SCN10A	HET	Ekzonik	Delesyon	c.4761_4762del	p.I1587fs	.	

Tablo 4-4(Devamı): UQT tanılı hastalarda saptanan varyantlar

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
35	SCN10A	HET	Ekzonik	Frameshift İnserisyon	c.4750_4751insGA	p.L1584fs	.	
	SCN10A	HET	Ekzonik	Frameshift Delesyon	c.4747delA	p.I1583fs	.	
	SCN10A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4760T>G	p.I1587S	.	
	SCN10A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4755A>T	p.R1585S	.	
	SCN10A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4750C>G	:p.L1584V	.	
	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4726G>A	p.V1576I	.	
	CALM1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.402C>A	p.D134E	.	
	SCN2B	HET	UTR3		.	.	rs1024185033	
37	RYR2	HET	Ekzonik	Frameshift Delesyon Frameshift	c.7944_7948del	p.I2648fs		
	RYR2	HET	Ekzonik	İnserisyon	c.7948_7949insCAAAA	p.D2650fs		
	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1772G>A	p.R591H	rs199472814	Patojenik
	KCNJ8	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.263C>G	p.A88G	rs117808169	VUS
38	MYLK2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.430C>G	p.P144A	rs34396614	Patojenitesi Tartışmalı
	NOTCH1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2734C>T	p.R912W	rs201620358	Patojenitesi Tartışmalı
	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1097G>A	p.R366Q	rs199473410	Patojenik
	SCN10A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3674T>C	p.I1225T	rs139638446	
	AKAP9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.6176A>G	p.E2059G	rs73226383	Patojenitesi
	LAMA4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1999G>T	p.D667Y	rs397516720	Tartışmalı

Tablo 4-4(Devamı): UQT tanılı hastalarda saptanan varyantlar

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
39	KCNE3	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Frameshift	c.55A>C	p.K19Q	rs754379518	VUS
	KCNE3	HET	Ekzonik	İnsersiyon Frameshift	c.52_53insA	p.L18fs		
	KCNE3	HET	Ekzonik	Delesyon Frameshift	c.50delT	p.V17fs		
	KCNE3	HET	Ekzonik	İnsersiyon	c.47_48insA	p.A16fs		
	RYR2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.8314C>T	p.R2772C		
40	HCN4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3182C>T	p.P1061L	rs149253719 rs200525962	Patojenitesi Tartışmalı Patojenitesi Tartışmalı
	CACNB2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.641G>C	p.S214T		
	RYR2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3380A>G	p.E1127G		
	KCNQ1	HET	Splice Mutasyon		c.1732+1G>A	.	.	
41	ACTN2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2275A>G	p.R759G	.	Patojenik Patojenitesi Tartışmalı Patojenitesi Tartışmalı Patojenitesi Tartışmalı
	KCNQ1	HOM	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1097G>A	p.R366Q	rs199473410	
	KCNA5	HOM	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1733G>A	p.R578K	rs12720445	
	PLOD1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1495C>T	p.R499W	rs149124387	
	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Frameshift	c.2074C>A	p.Q692K	rs45553235	
	HCN4	HET	Ekzonik	İnsersiyon Frameshift	c.1779_1780insGAGG	p.P594fs	.	
	HCN4	HET	Ekzonik	Delesyon Nonframeshift	c.1773_1776del	p.A591fs	.	
	HCN4	HET	Ekzonik	İnsersiyon	c.1767_1768insCAAACA	p.V590delinsQTV	.	

Tablo 4-4(Devamı): UQT tanılı hastalarda saptanan varyantlar

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
42	SCN10A	HET	Ekzonik	Nonframeshift İnsersiyon	c.2907_2908insGCCTCTGGG	p.S970delinsASGS	.	Patojenik
	ILK	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.26G>T	p.R9L	.	
	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.674C>T	p.S225L	rs199473456	
	SCN1B	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.782G>A	p.R261Q	rs766204907	
	TRDN	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.826A>G	p.I276V	rs150412658	
43	SLC8A1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.723C>G	p.F241L	.	Patojenik
	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1097G>A	p.R366Q	rs199473410	
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Nonframeshift İnsersiyon	c.5811_5813del	p.1937_1938del	rs758451142	
44	SLC2A10	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.526G>A	p.V176I	rs769177320	Patojenik
	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1772G>A	p.R591H	rs199472814	
45	CASQ2	HET	Mutasyon		.	.	.	Olası Patojenik
	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1768G>A	p.A590T	rs199472813	
	ALPK3	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3032G>A	p.S1011N	.	
	FLNC	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.491G>C	p.R164P	.	
	LMNA	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.511A>G	p.K171E	.	
46	CACNA1D	HET	Ekzonik	Stopgain	c.5857delC	p.L1953X	.	Patojenik
	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5347G>A	p.E1783K	rs137854601	
	TMEM43	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.520G>A	p.A174T	rs397517385	
	LAMA4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1475T>A	p.L492H	rs3752579	
	RBM20	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1384G>A	p.A462T	.	
47	KCNQ1	HOM	Ekzonik	Frameshift İns	c.1887dupC	p.G629fs	rs397508105	Patojenik

Tablo 4-4(Devamı): UQT tanılı hastalarda saptanan varyantlar

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
49	DSP	HET	Ekzonik Splice	Yanlış Anlamlı	c.5324G>T	p.R1775I	rs34738426	VUS
	CACNA1C	HET	Mutasyon		c.3049-10C>T	.	rs186741807	Patojenitesi Tartışmalı
	DMD	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1095A>C	p.Q365H	rs1800266	Patojenitesi Tartışmalı
	HCN4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2637C>G	p.S879R	rs769042435	
	KCNH2	HET	HET	Yanlış Anlamlı	c.442C>T	p.R148W	rs139544114	
	DSC2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1813G>A	p.G605S	.	
	DSP	HET	Ekzonik	Frameshift	c.8539_8540insGC	p.R2847fs	.	
	FLNC	HET	Ekzonik	Frameshift	c.857_858insT	p.E286fs	.	
	FLNC	HET	Ekzonik	frameshift	c.860_861insT	p.P287fs	.	
	FLNC	HET	Ekzonik	insersiyon	c.863A>G	p.Q288R	.	
50	PDLIM3	HET	Splice Mutasyon		.	.	.	
	MYLK2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1105G>A	p.E369K	rs371807668	VUS
	DES	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.709G>A	p.A237T	rs397516697	VUS
	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1538C>A	p.T513N	.	
51	AKAP9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.166A>G	p.N56D	rs747011533	
	SLC2A10	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1331G>A	p.R444Q	rs148324236	VUS
								Patojenitesi Tartışmalı
	COL5A2	HOM	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.851C>T	p.P284L	rs540573303	
	LMNB2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.468C>G	p.F156L	.	

Tablo 4-4(Devamı): UQT tanılı hastalarda saptanan varyantlar

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
54	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.488T>G	p.L163R	.	VUS
	RYR2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1699G>C	p.A567P	rs753758467	
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.6062A>T	p.Q2021L	.	
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Frameshift				
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Delesyon	c.6067delG	p.G2023fs	.	VUS
	CACNA1D	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2839A>G	p.K947E	.	
	TRDN	HET	Ekzonik	Frameshift				
	TRDN	HET	Ekzonik	İnsersiyon	c.889dupT	p.S297fs	rs770690921	
55	DSG2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.930T>A	p.F310L	.	VUS
	DSG2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.932C>A	p.T311K	.	
	RBM20	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1027C>T	p.H343Y	rs112226602	
	KCNH2	HET	Ekzonik	exonic	c.476G>A	p.R159H	rs1016201425	
	CACNA1D	HET	Splice Mutasyon	splicing	.	.	.	VUS
	KCNA5	HET	UTR5		.	.	.	
	KCNA5	HET	UTR5		.	.	.	
	KCNA5	HET	UTR5		.	.	.	
56	KCNJ8	HET	UTR3		.	.	rs970553383	VUS
	LMNA	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1871G>A	p.R624H	rs13768	
	LMNA	HET	Ekzonik	Frameshift				
	KCNQ1	HET	Ekzonik	Delesyon	c.1196delC	p.A399fs	rs754934906	
59	DSG2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.685A>G	p.R229G	.	Patojenik
	DSG2	HET	Splice Mutasyon	splicing	.	.	.	
	MYBPC3	HET	UTR5		.	.	.	
	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.965C>T	p.T322M	rs199472755	

Tablo 4-4(Devamı): UQT tanılı hastalarda saptanan varyantlar

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
60	TGFB2	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	c.374dupA	p.E125fs	rs756007977	VUS
	KCNQ1	HOM	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1031C>T	p.A344V	rs199472763	Patojenik
	SCN10A	HET	Ekzonik Splice	Yanlış Anlamlı	c.4034A>G	p.N1345S	rs767609550	
62	FLNC	HET	Mutasyon	Yanlış Anlamlı	c.1898C>T	p.T633M	.	VUS
	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1772G>A	p.R591H	rs199472814	Patojenik
	ANK2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5965T>G	p.S1989A	.	
	VCL	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.404T>C	p.I135T	rs373744314	Patojenitesi Tartışmalı
	SCN10A	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	c.5453_5454insCCCC	p.L1818fs	.	
	SLC8A1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2075A>T	p.E692V	rs5557	
63	FBN1	HET	Ekzonik	Nonframeshift Delesyon	c.6067_6069del	p.2023_2023del	.	
	KCNQ1	HET	Ekzonik	Nonframeshift İnsersiyon	c.1067_1068insGCAGAAGCA GAG	p.Q356delinsQQKQR	.	
	DSP	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5249T>G	p.L1750W	.	
66	DSE	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1004G>A	p.R335H	rs371480627	VUS Patojenitesi Tartışmalı
	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3908C>T	p.T1303M	rs199473603	
	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3110G>T	p.G1037V	rs201831535	
	TRPM4	HET	Ekzonik	Nonframeshift Delesyon	c.956_958del	p.319_320del	rs764918057	VUS
	KCNJ5	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1085G>C	p.C362S,	.	
	CACNA2D1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.68C>T	p.S23L	rs532261094	
	MYH6	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3595G>A	p.A1199T	rs369942086	

Tablo 4-4(Devamı): UQT tanılı hastalarda saptanan varyantlar

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
68	NEXN	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.77T>G	p.L26R	.	VUS
	LAMA4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4622A>C	p.K1541T	.	
	DSP	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.8374T>A	p.S2792T	rs727504570	
	TTN	HET	Splice Mutasyon		.	.	rs761542135	
	HCN4	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon Frameshift	c.2811_2812insCCTGCGGGG AGCGG	p.A938fs	.	
	HCN4	HET	Ekzonik	İnsersiyon	c.2808_2809insGG	p.Q937fs	.	
	HCN4	HET	Ekzonik	Nonframeshift İnsersiyon Frameshift	c.533_534insGCAGGAGGCG GAGGCCGG:	p.S178delinsSQEAEAG	.	
	RBM20	HET	Ekzonik	Delesyon	c.1407_1413del	p.V469fs	.	
	RBM20	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Frameshift	c.2051G>A	p.R684K	rs529262759	
	LMNA	HET	Ekzonik	İnsersiyon	c.107dupC	p.S36fs	.	
70	LMNA	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Nonframeshift	c.109C>G	p.P37A	.	Patojenik Patojenitesi Tartışmalı
	PRDM16	HET	Ekzonik	İnsersiyon	c.1967_1968insAAACTT	p.P656delinsPNL	.	
	KCNQ1	HET	Splice Mutasyon		c.477+1G>A	.	rs762814879	
	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1604G>A	p.R535Q	rs199473121	
71	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.760G>A	p.V254M	rs120074179	Patojenik Patojenitesi Tartışmalı
	DSG2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2906C>T	p.A969V	rs373598034	
	FBN2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3767A>G	p.Q1256R	rs139052603	

Tablo 4-4(Devamı): UQT tanılı hastalarda saptanan varyantlar

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
73	KCNQ1	HET	Ekzonik	Stopgain	c.513C>A	p.Y171X	rs139042529	Patojenik
	AKAP9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.7115T>C	p.M2372T	rs749716365	
75	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1772G>A	p.R591H	rs199472814	Patojenik
	TRIM63	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.285C>G	p.N95K	.	
	SCN10A	HET	Splice Mutasyon		.	.	rs746031362	
	CACNA1D	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3486G>C	p.E1162D	.	
76	JPH2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.838G>A	p.E280K	rs748282723	VUS
	KCNH2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3155T>G	p.L1052R		
	TRPM4	HET	Ekzonik	Stopgain	c.1575G>A	p.W525X	rs71352737	Patojenitesi Tartışmalı
	FLNC	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.6595G>A	p.G2199R	rs368977589	VUS
77	HCN4	HET	Ekzonik	İnversiyon Frameshift	c.416_417insT	p.P139fs		
	HCN4	HET	Ekzonik	İnversiyon Frameshift	c.413_414insG	p.S138fs		
	HCN4	HET	Ekzonik	Delesyon Frameshift	c.405delC	p.G135fs		
	HCN4	HET	Ekzonik	Delesyon	c.401delA	p.E134fs		
80	RANGRF	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.430C>G	p.Q144E		
	DSP	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1103T>C	p.I368T	rs141163578	VUS
	AKAP9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4190A>G	p.Q1397R	rs139612565	Patojenitesi Tartışmalı
	AKAP9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.6067G>T	p.V2023L	.	
	SCN10A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3509C>T	p.A1170V	rs267599801	
	DSG2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1783C>G	p.H595D	.	

Tablo 4-4(Devamı): UQT tanılı hastalarda saptanan varyantlar

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
83	KCNQ1	HOM	Splice Mutasyon		c.1732+1G>A	.	.	Olası Patojenik
	ANK2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Stopgain	c.8977A>T	p.I2993L	.	
84	KCNE1B	HOM	Ekzonik		c.21dupT	p.N8_T9delinsX	.	.
								Patojenitesi
	CAV3	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.233C>T	p.T78M	rs72546668	Tartışmalı
	MYH7	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4219G>A	p.V1407I	rs730880795	VUS
85	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.688A>T	p.I230F		
	DSP	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1778A>G	p.N593S	rs34239595	Patojenitesi Tartışmalı
	DMD	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.7397T>C	p.M2466T	rs764330616	Patojenitesi Tartışmalı
	JUP	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1348G>A	p.D450N	rs782165604	

Tablo 4-5 de alışmamızdaki UQT hastalarında klinik değeri henüz tespit edilmemiş yanlış anlamlı varyantların patojenitelerinin İn Silico olarak değerleri gsterilmiştir.



Tablo 4-5: UQT hastalarında klinik değeri henüz tespit edilmemiş yanlış anlamlı varyantların patojenitelerinin İn Silico olarak değeri

Hasta No	Gen	Protein Değişimi	Db SNP ID	SIFT	Polyphen	Mutation		FATHMM	PROVEAN	MetaSVM	DANN	fathmm-MKL
						Taster						
1	KCNH2	p.I804M	.	D	D	D	D	D	D	D	993	D
	CACNA1C	p.R60Q	.	D	D	D	D	D	D	D	999	D
	CACNA1C	p.M65L	.	D	P	D	D	D	D	D	951	D
	CACNA1C	p.M65T	.	D	D	D	D	D	D	D	982	D
	CACNA1C	p.S67C	.	D	P	N	D	D	D	D	988	D
	CACNA1C	p.R1895G	.	D	D	D	T	D	T	D	998	D
	CACNA1C	p.H1900D	.	D	P	D	T	D	T	D	990	D
	MYH7	p.S1199G	.	D	D	D	T	N	D	D	998	D
	MYH7	p.D1198V	.	D	D	D	T	D	D	D	995	D
	SCN10A	p.L490Q	.	T	B	D	D	N	D	D	904	D
	FBN1	p.A605E	.	D	B	D	D	D	D	D	988	D
	MYOZ1	p.E189D	.	T	B	D	T	N	T	D	992	D
	MYOZ1	p.E189A	.	D	P	D	T	D	T	D	996	D
	FLNC	p.N1400I	.	D	D	D	D	D	D	D	995	D
	FLNC	p.K1401M	.	D	D	D	D	D	D	D	995	D
	LMNB2	p.E376V	.	D	D	D	D	D	T	D	994	D
	LMNB2	p.E376Q	rs370443310	D	P	D	D	D	T	D	996	D
15	KCNQ1	p.K393N	rs12720457	T	B	D	D	N	D	D	961	D
16	CACNA1C	p.D1694V	.	D	B	D	D	D	D	D	993	D
	AKAP9	p.M3743I	rs143306820	D	B	D	T	D	T	D	994	D
	CACNB2	p.N534K	rs946681094	T	B	D	D	N	T	D	996	D
	MIB1	p.C109Y	.	D	P	D	D	D	D	D	997	D
	MIB1	p.V111L	.	T	B	D	D	N	T	D	993	D
19	KCNJ8	p.I169M	.	D	D	D	D	N	D	D	997	D

Tablo 4-5 (Devamı): UQT hastalarında klinik değeri henüz tespit edilmemiş yanlış anlamlı varyantların patojenitelerinin İn Silico olarak değerleri

Hasta No	Gen	Protein Değişimi	Db SNP ID	SIFT	Polyphen	Mutation Taster	FATHMM	PROVEAN	MetaSVM	DANN	fathmm- MKL
20	CALM1	p.N98K	.	.	D	D	T	D	T	975	N
	DSP	p.V2518D	.	D	D	D	T	D	D	981	D
	CALR3	p.L5M	.	T	P	N	T	N	T	930	N
	KCNH2	p.L779	.	D	D	D	D	D	D	999	D
	SCN10A	p.V875L	rs965694242	D	B	D	D	D	D	995	D
	DSP	p.T184P	.	D	D	D	T	D	T	997	D
21	DSP	p.S189G	rs754038223	T	B	N	D	N	T	980	D
	SCN5A	p.N946T	.	D	D	D	D	D	D	997	D
	CACNA1D	p.I727V	.	T	B	D	D	N	D	984	D
23	MYH6	p.N1438K	.	D	P	D	D	D	D	995	D
	CACNA1C	p.A1717G	rs201492706	T	B	N	D	N	T	994	D
	LMNA	p.R401C	rs61094188	D	D	D	D	D	D	999	D
25	CACNA1C	p.N2091S	rs201090446	D	B	D	T	D	T	998	D
	SCN5A	p.I1659S	.	D	D	D	D	D	D	996	D
	AKAP9	p.I3840T	rs145675748	T	B	N	T	N	T	883	N
27	ABCC9	p.D207G	rs182537028	D	D	D	D	D	D	999	D
	ABCC9	p.E206G	.	T	P	D	D	D	D	999	D
	FBN1	p.C980S	.	D	D	D	D	D	D	996	D
28	SLMAP	p.A390V	rs757740736	T	B	D	T	N	T	781	N
	DSP	p.R2847S		D	D	D	T	D	T	991	D
29	KCNE3	p.M102V	rs556647231	T	B	N	D	N	T	680	D
	SMAD4	p.A451P	.	D	D	D	D	D	D	997	D
	SMAD4	p.T453A	rs768086109	T	D	D	D	D	D	968	D
31	SCN1B	p.C211Y	rs150721582	D	D	D	D	D	D	997	D

Tablo 4-5 (Devamı): UQT hastalarında klinik değeri henüz tespit edilmemiş yanlış anlamlı varyantların patojenitelerinin İn Silico olarak değerleri

Hasta No	Gen	Protein Değişimi	Db SNP ID	SIFT	Polyphen	Mutation Taster	FATHMM	PROVEAN	MetaSVM	DANN	fathmm- MKL
	HCN4	p.M456K	.	D	D	D	D	D	D	977	D
	KCNH2	p.R148W	rs139544114	D	B	D	D	D	D	0.999	D
	NEXN	p.E332A	rs201763096	D	B	D	T	D	T	992	D
32	SCN3B	p.R91L	.	D	D	D	T	D	D	999	D
	TMEM43	p.Y147F	rs766312977	T	D	D	T	D	T	989	D
33	AKAP9	p.K2762N	rs144875383	D	B	N	T	N	T	217	N
	SCN10A	p.I1587S	.	D	D	D	D	D	D	0.996	D
	SCN10A	p.R1585S	.	D	D	D	D	D	D	0.995	N
	SCN10A	p.L1584V	.	D	D	D	D	D	D	0.998	D
35	SCN5A	p.V1576I	.	D	B	D	D	N	T	742	N
	CALM1	p.D134E	.	.	P	D	T	N	T	767	D
37	MYLK2	p.P144A	rs34396614	D	D	N	T	N	T	992	N
	NOTCH1	p.R912W	rs201620358	D	D	D	D	D	D	999	D
38	SCN10A	p.I1225T	rs139638446	D	D	D	D	D	D	998	D
	AKAP9	p.E2059G	rs73226383	D	D	D	T	D	T	998	D
	LAMA4	p.D667Y	rs397516720	D	D	N	T	N	T	994	D
	KCNE3	p.K19Q		T	P	N	D	N	T	971	D
39	RYR2	p.R2772C	rs754379518	D	P	D	D	D	D	999	D
	HCN4	p.P1061L		D	B	D	D	N	D	998	D
40	CACNB2	p.S214T	rs149253719	D	B	D	D	N	T	977	D
	RYR2	p.E1127G	rs200525962	D	D	D	T	D	T	999	D
	ACTN2	p.R759G	.	D	D	D	T	D	D	997	D
41	KCNA5	p.R578K	rs12720445	D	B	N	D	N	T	966	D
	PLOD1	p.R499W	rs149124387	D	D	D	D	D	D	999	D

Tablo 4-5 (Devamı): UQT hastalarında klinik değeri henüz tespit edilmemiş yanlış anlamlı varyantların patojenitelerinin İn Silico olarak değerleri

Hasta No	Gen	Protein Değişimi	Db SNP ID	SIFT	Polyphen	Mutation Taster	FATHMM	PROVEAN	MetaSVM	DANN	fathmm- MKL
	SCN5A	p.Q692K	rs45553235	T	B	N	D	N	D	0.939	D
	ILK	p.R9L	.	D	D	D	T	D	T	997	D
42	SLC8A1	p.F241L	.	D	D	D	T	D	T	998	D
43	SLC2A10	p.V176I	rs769177320	T	B	N	T	N	T	848	N
45	ALPK3	p.S1011N	.	T	B	N	T	N	T	604	N
	FLNC	p.R164P	.	D	D	D	D	D	D	998	D
	LMNA	p.K171E	.	T	D	D	D	N	D	996	D
46	LAMA4	p.L492H	rs3752579	D	D	D	T	D	T	983	D
	RBM20	p.A462T	.	T	B	N	D	N	T	934	N
47	DMD	p.Q365H	rs1800266	D	D	D	T	D	T	993	D
49	HCN4	p.S879R	rs769042435	D	B	N	T	N	T	969	D
	KCNH2	p.R148W	rs139544114	D	B	D	D	D	D	0.999	D
	DSC2	p.G605S	.	T	P	N	T	D	T	995	D
	FLNC	p.Q288R	.	T	B	N	D	N	T	924	N
50	KCNQ1	p.T513N	.	D	B	D	D	N	D	994	D
	AKAP9	p.N56D	rs747011533	T	D	N	T	N	T	881	N
51	COL5A2	p.P284L	rs540573303	T	B	D	D	D	D	995	D
	LMNB2	p.F156L	.	.	B	D	T	.	T	804	D
	KCNQ1	p.L163R	.	D	D	D	D	D	D	998	D
54	CACNA1C	p.Q2021L	.	T	B	N	T	N	T	893	N
	CACNA1D	p.K947E	.	T	B	D	D	D	D	998	D
	DSG2	p.F310L	.	D	D	D	T	D	T	997	D
	DSG2	p.T311K	.	T	D	D	T	N	T	989	D
55	KCNH2	p.R159H	rs1016201425	D	D	N	D	N	D	999	D

Tablo 4-5 (Devamı): UQT hastalarında klinik değeri henüz tespit edilmemiş yanlış anlamlı varyantların patojenitelerinin İn Silico olarak değerleri

Hasta No	Gen	Protein Değişimi	Db SNP ID	SIFT	Polyphen	Mutation Taster	FATHMM	PROVEAN	MetaSVM	DANN	fathmm- MKL
56	DSG2	p.R229G	.	D	D	D	T	D	D	922	D
60	SCN10A	p.N1345S	rs767609550	D	P	D	D	D	D	999	D
62	ANK2	p.S1989A	.	D	D	D	D	N	D	997	D
	VCL	p.I135T	rs373744314	D	D	D	T	D	T	998	D
	SLC8A1	p.E692V	rs5557	D	P	D	T	N	T	990	D
63	DSP	p.L1750W	.	D	P	N	T	N	T	789	N
66	SCN5A	p.T1303M	rs199473603	D	D	D	D	D	D	999	D
	SCN5A	p.G1037V	rs201831535	D	P	D	D	N	T	996	D
	KCNJ5	p.C362S	.	D	P	D	D	D	D	992	D
	CACNA2D1	p.S23L	rs532261094	D	D	D	T	N	T	998	N
	MYH6	p.A1199T	rs369942086	D	D	D	T	D	D	999	D
	NEXN	p.L26R	.	D	D	D	T	N	T	997	D
	LAMA4	p.K1541T	.	D	D	N	T	D	T	998	D
68	RBM20	p.R684K	rs529262759	D	D	D	T	N	T	997	D
	LMNA	p.P37A	.	T	B	D	T	N	T	977	N
70	SCN5A	p.R535Q	rs199473121	T	D	D	D	N	D	1000	D
71	DSG2	p.A969V	rs373598034	D	D	D	T	D	D	999	D
	FBN2	p.Q1256R	rs139052603	T	P	N	D	N	T	976	D
73	AKAP9	p.M2372T	rs749716365	T	B	N	T	N	T	240	N
75	TRIM63	p.N95K	.	D	D	D	T	D	T	996	D
	CACNA1D	p.E1162D	.	D	P	D	D	D	D	998	D
76	KCNH2	p.L1052R	.	D	D	D	D	D	D	998	D
77	RANGRF	p.Q144E		T	B	D	T	N	T	923	N
80	AKAP9	p.Q1397R	rs139612565	T	B	N	T	N	T	860	N

Tablo 4-5 (Devamı): UQT hastalarında klinik değeri henüz tespit edilmemiş yanlış anlamlı varyantların patojenitelerinin İn Silico olarak değerleri

Hasta No	Gen	Protein Değişimi	Db SNP ID	SIFT	Polyphen	Mutation Taster	FATHMM	PROVEAN	MetaSVM	DANN	fathmm- MKL
	AKAP9	p.V2023L	.	T	D	D	T	N	T	995	D
	SCN10A	p.A1170V	rs267599801	T	B	D	D	D	D	997	D
	DSG2	p.H595D	.	T	B	N	T	N	T	602	N
83	ANK2	p.I2993L	.	T	B	N	T	N	T	186	N
84	CAV3	p.T78M	rs72546668	T	D	D	D	N	D	998	D
85	KCNQ1	p.I230F		T	D	D	D	D	D	988	D
	DSP	p.N593S	rs34239595	T	B	D	T	N	T	999	D
	DMD	p.M2466T	rs764330616	T	B	N	T	N	T	815	D
	JUP	p.D450N	rs782165604	D	D	D	T	D	T	999	D

4.3. Jervell ve Lange-Nielsen Sendromu Hastaları

Çalışmamızdaki Jervell ve Lange-Nielsen Sendromu hastalarına ait mutasyonlar Tablo 4-6 da gösterilmiştir.



Tablo 4-6: JLN Sendromu hastalarına ait varyantların dağılımı

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
23	KCNQ1	HOM	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Frameshift	c.1097G>A c.1704_1705insACT	p.R366Q	rs199473410	Patojenik
	SCN5A	HET	Ekzonik	İnsersiyon	GGTC	p.R569fs	.	
	MYH6	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4313A>G	p.N1438S	.	VUS
	MYH6	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4314T>G	p.N1438K	.	
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5150C>G	p.A1717G	rs201492706	
	LMNA	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Frameshift	c.1201C>T	p.R401C	rs61094188	Patojenitesi Tartışmalı Olası
25	KCNQ1	HOM	Ekzonik	İnsersiyon	c.1258dupA	p.K419fs	rs397508084	Patojenik Patojenitesi Tartışmalı
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.6272A>G	p.N2091S	rs201090446	
	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Frameshift	c.4976T>G	p.I1659S	.	
	CACNA1D	HET	Ekzonik	İnsersiyon	c.5331_5332insGAG	p.L1777delinsLE	.	Patojenitesi Tartışmalı
	AKAP9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.11519T>C	p.I3840T	rs145675748	
32	KCNQ1	HOM	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1097G>A	p.R366Q	rs199473410	Patojen
	COL5A1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3247C>T	p.P1083S	rs370321707	VUS
	SCN3B	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Frameshit	c.272G>T	p.R91L	.	
	SCN3B	HET	Ekzonik	Delesyon	c.250_257del	p.V84fs	.	
	TMEM43	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.440A>T	p.Y147F	rs766312977	
41	KCNQ1	HOM	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1097G>A	p.R366Q	rs199473410	Patojenik Patojenitesi Tartışmalı
	KCNA5	HOM	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1733G>A	p.R578K	rs12720445	Patojenitesi Tartışmalı
	PLOD1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1495C>T	p.R499W	rs149124387	

Tablo 4-6(Devamı): JLN Sendromu hastalarına ait varyantların dağılımı

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Frameshift	c.2074C>A	p.Q692K	rs45553235	Patojenitesi Tartışmalı
	HCN4	HET	Ekzonik	İnseriyon Frameshift	c.1779_1780insGAG G	p.P594fs	.	
	HCN4	HET	Ekzonik	Delesyon	c.1773_1776del	p.A591fs	.	
	HCN4	HET	Ekzonik	Nonframeshift	c.1767_1768insCAA	p.V590delinsQTV	.	
	SCN10A	HET	Ekzonik	İnseriyon	c.2907_2908insGCCT	p.S970delinsASGS	.	
	ILK	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Frameshift	c.26G>T	p.R9L	.	
47	KCNQ1	HOM	Ekzonik	İnseriyon	c.1887dupC	p.G629fs	rs397508105	Patojen
	DSP	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5324G>T	p.R1775I	rs34738426	VUS
	CACNA1C	HET	Mutasyon		c.3049-10C>T	.	rs186741807	Patojenitesi Tartışmalı
	DMD	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1095A>C	p.Q365H	rs1800266	Patojenitesi Tartışmalı
83	KCNQ1	HOM	Mutasyon	Splice Mutasyon	c.1732+1G>A	.	.	Olası Patojenik
	ANK2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.8977A>T	p.I2993L	.	
84	KCNE1B	HOM	Ekzonik	Stopgain	c.21dupT	p.N8_T9delinsX	.	.
	CAV3	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.233C>T	p.T78M	rs72546668	Patojenitesi Tartışmalı
	MYH7	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4219G>A	p.V1407I	rs730880795	VUS

4.4. Kısa Qt Hastaları

Çalışmamızda fenotipik olarak 3 hastaya KQT Sendromu tanısı konulmuştur. Hastaların tanı aldıkları yaş ortalaması 12.00 ± 6.25 olup hastaların üçüde erkek cinsiyetteydi. KQT hastalarında 13 farklı gen üzerinde 33 farklı varyant saptanmıştır. Çalışmamızda klinik ve EKG bulgularına göre Kısa QT Sendromu hastası olarak belirlenen olgularda saptanan varyantlar Tablo 4-7 de gösterilmiştir



Tablo 4-7: KQT hastalarında saptanan varyantlar

Hasta No	GEN	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Amino Asit Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
4	AKAP9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.7488T>G	p.N2496K	rs201977551	Patojenitesi Tartışmalı
	KCNH2	HET	Ekzonik	Frameshift Delesyon	c.1352_1355del	p.P451fs	.	
	KCNH2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1345T>A	p.C449S	.	
	KCNH2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1343C>A	p.A448D	.	
	KCNH2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1342G>C	p.A448P	.	
	KCNH2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1339T>C	p.Y447H	.	
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5510A>C	p.Y1837S	.	
	SCN10A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5428A>G	p.N1810D	.	
	SCN10A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5423C>A	p.T1808N	.	
	SCN10A	HET	Ekzonik	Frameshift Delesyon	c.5418_5421del	p.A1806fs	.	
	SCN10A	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	c.5416_5417insAAAAG	p.A1806fs	.	
	SCN10A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5414T>G	p.F1805C	.	
	SCN10A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5413T>G	p.F1805V	.	
	SCN10A	HET	Ekzonik	Stopgain	c.5402T>A	p.L1801X	.	
	LMNB2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1351G>A	p.V451I	rs551737995	VUS Patojenitesi Tartışmalı
	JUP	HET	Splice Mutasyon		.	.	rs193922705	VUS
	MYBPC3	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2210C>T	p.T737M	rs199893357	VUS
	MYBPC3	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.460A>T	p.I154F		
5	SCN5A	HET	Ekzonik	yanlış Anlamlı	c.841G>A	p.V281M	rs776363986	
	TRPM4	HET	Ekzonik	yanlış Anlamlı	c.3034G>A	p.V1012I	rs182262420	VUS Patojenitesi Tartışmalı
	PKP2	HET	Ekzonik	yanlış Anlamlı	c.1114G>C	p.A372P	rs200586695	
	MYH7	HET	Ekzonik	yanlış Anlamlı	c.4067A>C	p.E1356A	.	

Tablo 4-7(Devamı): KQT hastalarında saptanan varyantlar.

Hasta No	GEN	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Amino Asit Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
9	MYH7	HET	Ekzonik	yanlış Anlamlı	c.4064C>A	p.A1355D	.	
	CACNA1D	HET	Ekzonik	Frameshift Delesyon	NM_001128840.3	wholegene	rs754722878	
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Nonframeshift İnsersiyon	c.6344_6345insCACACAGC CCGCGTC	p.G2115deli nsGTQPAS	.	
	DMD	HOM	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1070C>A	p.S357Y	.	
	SCN10A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4760T>G	p.I1587S		
	SCN10A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4755A>T	p.R1585S		
	SCN10A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4750C>G	p.L1584V		
	SCN10A	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	c.4764_4765insT	p.A1589fs		
	SCN10A	HET	Ekzonik	Frameshift Delesyon	c.4761_4762del	p.I1587fs		
	SCN10A	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	c.4750_4751insGA	p.L1584fs		
	SCN10A	HET	Ekzonik	Frameshift Delesyon	c.4747delA	p.I1583fs		

Tablo 4-8 de ise alışmamızdaki KQT hastalarında klinik değeri henüz tespit edilmemiş yanlış anlamlı varyantların patojenitelerinin İn Silico olarak değeri gösterilmiştir.

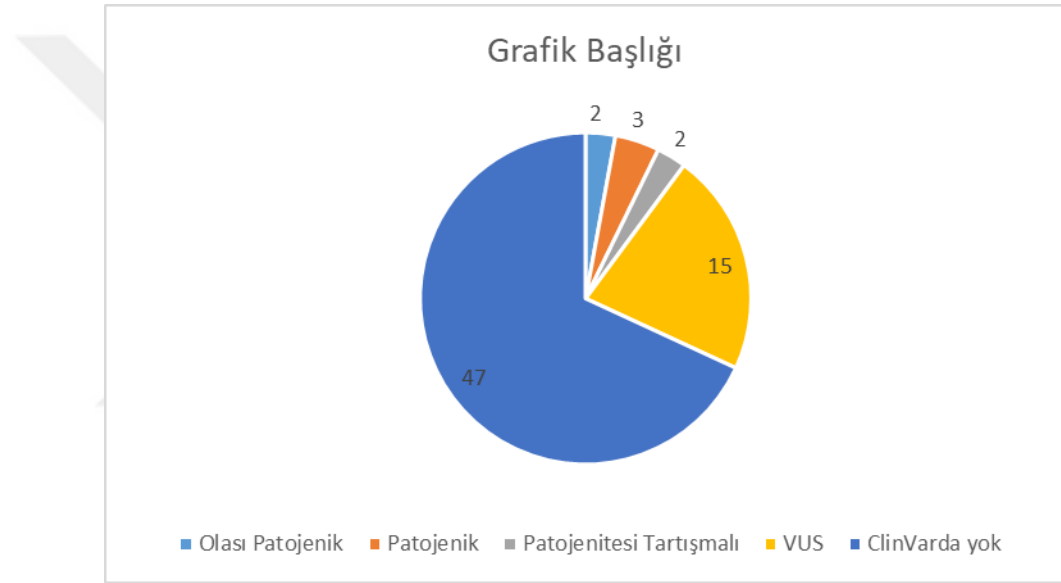


Tablo 4-8: KQT hastalarında klinik değeri henüz tespit edilmemiş yanlış anlamlı varyantların patojenitelerinin İn Silico olarak değeri

Hasta No	Gen	Amino Asit Dönüşümü	dbSNP ID	SIFT	Polyphen	Mutation Taster	FATHMM	PROVEAN	MetaSVM	DANN	fathmm-MKL
4	AKAP9		rs201977551	T	B	N	T	N	T	601	N
	KCNH2	p.P451fs	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	KCNH2	p.C449S	.	T	D	D	D	D	D	993	D
	KCNH2	p.A448D	.	D	P	D	D	N	D	994	D
	KCNH2	p.A448P	.	D	D	D	D	N	D	997	D
	KCNH2	p.Y447H	.	D	D	D	D	D	D	998	D
	CACNA1C	p.Y1837S	.	T	B	D	D	D	T	707	D
	SCN10A	p.N1810D	.	D	B	N	D	N	T	984	N
	SCN10A	p.T1808N	.	D	D	D	D	D	D	992	D
	SCN10A	p.F1805C	.	D	D	D	D	D	D	993	D
	SCN10A	p.F1805V	.	D	D	D	D	D	D	991	D
	SCN10A	p.L1801X	.	.	.	D	.	.	.	992	D
	LMNB2	p.V451I	rs551737995	.	B	N	D	.	T	589	N
	MYBPC3	p.T737M	rs199893357	D	P	D	T	N	T	998	D
	MYBPC3	p.I154F	.	D	D	D	T	N	T	986	D
5	SCN5A	p.V281M	rs776363986	D	D	D	D	N	D	999	D
	TRPM4	p.V1012I	rs182262420	T	B	N	T	N	T	873	N
	PKP2	p.A372P	rs200586695	T	P	N	T	N	T	994	D
	MYH7	p.E1356A	.	D	P	D	T	D	D	994	D
	MYH7	p.A1355D	.	D	P	D	T	D	D	998	D
9	SCN10A	p.I1587S	.	D	D	D	D	D	D	0.996	D
	SCN10A	p.R1585S	.	D	D	D	D	D	D	0.995	N
	SCN10A	p.L1584V	.	D	D	D	D	D	D	0.998	D

4.5. Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi Sendromu Hastaları

Çalışmamızda fenotipik olarak 15 hastaya KPVT Sendromu tanısı konulmuştur. Hastaların tanı aldıkları yaş ortalaması 16.13 ± 4.09 olup 7 hasta erkek, 8 hasta kız cinsiyetteydi. KPVT hastalarında 33 farklı gen üzerinde 69 farklı varyant saptanmıştır. Bu varyantların 3 tanesi Clinvar sitesinde patojenik, 2 tanesi ise olası patojenik olarak bildirilmiştir. KPVT Sendromu hastalarının ClinVar sitesine göre patojenitelerinin dağılımı Şekil 4-12 de gösterilmiştir.



Şekil 4-12: KPVT Hastalarında saptanan varyantların ClinVar Sitesine göre patojenitesinin dağılımı.

KPVT hastalarında saptanmış varyantların detaylı dağılımı Tablo 4-9 da gösterilmiştir.

Tablo 4-9: KPVT Hastalarında saptanan varyantlar

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
2	DSC2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2138C>T	p.T713M	rs180863872	VUS
	CASQ2	HOM	intronik		.	.	rs199939582	VUS
	CASQ2	HOM	Ekzonik	frameshift insersiyon	c.862_863insAGGA	p.L288fs	.	
	CASQ2	HET	Ekzonik	frameshift insersiyon	c.861_862insGTAGGATT	p.L288fs	.	
	CASQ2	HET	Ekzonik	Sinonim frameshift	c.861C>T	p.I287I	rs143718767	
	CASQ2	HET	Ekzonik	insersiyon frameshift	c.859_860insAT	p.I287fs	.	
	CASQ2	HET	Ekzonik	insersiyon	c.857_858insATTCGTAG	p.E286fs	.	
	CASQ2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı frameshift	c.854T>A	p.L285Q	.	
7	CASQ2	HET	Ekzonik	insersiyon	c.852_853insTC	p.L285fs	.	
	RYR2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.14311G>A	p.V4771I	rs794728804	Patojenik
8	ANO5	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1733T>C	p.F578S	rs137854526	Patojenik
	DES	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.728A>G	p.H243R	.	VUS
	LDB3	HET	UTR5	UTR5	.	.	rs34972863	VUS
	TRDN	HOM	Ekzonik	Frameshift delesyon	c.537delA	p.K179fs	.	
10	MYH7	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4772T>C	p.L1591P	rs730880808	Olası Patojenik
	CACNA1C	HOM	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5456G>A	p.R1819Q	rs764212214	VUS
	MYH7	HET	Ekzonik Splice	Yanlış Anlamlı	c.4775G>A	p.R1592Q	.	VUS
	VCL	HOM	Mutasyon		.	.	rs201020802	VUS
	LDB3	HOM	UTR5		.	.	rs34972863	VUS
	CASQ2	HOM	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.781T>G	p.W261G		

Tablo 4-9(Devamı): KPVT Hastalarında saptanan varyantlar

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
11	CALM3	HOM	UTR3		.	.		
	RYR2	HET	Ekzonik	Stopgain	c.2269_2270insCTTAACA	p.C757_C758delinsS X	.	
	ADAMTS2	HET	Ekzonik Splice	Sinonim	c.1278C>T	p.G426G	rs746088783	VUS
12	TRDN	HET	Mutasyon		c.1672+8G>T		rs372811049	
	ALPK3	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1621C>T	p.R541C	rs141449225	VUS
	RYR2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.12065A>C	p.K4022T	.	
18	KCNH2	HET	Upstream				rs6947561	
	KCNJ2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.224C>T	p.T75M	rs104894585	Patojenik
	DES	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.250G>A	p.G84S	rs200545412	VUS
	SCN10A	HET	Ekzonik	Stopgain Nonframeshift	c.58_59insAAAGCGACGGAGT	p.S20_L21delinsX		
24	SCN3B	HET	Ekzonik	insersiyon	c.248_249insCCTCCT	p.E83delinsDLL		
	RYR2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.12533A>G	p.N4178S	rs794728787	Olası Patojenik
	FKTN	HET	UTR3		.	.	rs749100291	VUS
	CACNA1D	HET	Ekzonik Splice	Yanlış Anlamlı	c.6347A>T	p.N2116I	.	
26	KCNQ1	HET	Mutasyon		.	.	.	
	HCN4	HET	Ekzonik	Nonframeshift insersiyon	c.3563_3564insCTC	p.P1188delinsPS	.	
	HCN4	HET	Ekzonik	frameshift insersiyon	c.3568_3569insT	p.A1190fs	.	
	MYLK	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1360G>A	p.V454M	rs746226982	
	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Nonframeshift	c.2074C>A	p.Q692K	rs45553235	Patojenitesi Tartışmalı
	TRPM4	HET	Ekzonik	insersiyon	c.333_334insACGGAAGCCCCA	p.G111delinsGTEAP	.	

Tablo 4-9(Devamı): KPVT Hastalarında saptanan varyantlar

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
	TRPM4	HET	Ekzonik	frameshift insersiyon	c.334_335insG	p.F112fs	.	
	TRPM4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamalı	c.336C>G	p.F112L	.	
	CACNA1C	HOM	UTR3		.	.	.	
	ABCC9	HET	Ekzonik	Frameshift delesyon	c.745_748del	p.G249fs	.	
	ABCC9	HET	Ekzonik	insersiyon	c.744_745insTTCC	p.G249fs	.	
	KCNE1B	HET	Ekzonik	Stopgain	c.295_296insGGGCCTGGACAT	p.Q99delinsRAWTX	.	
	CAV3	HET	UTR3	UTR3	.	.	.	
	CAV3	HET	UTR3	UTR3	.	.	.	
	CAV3	HET	UTR3	UTR3	.	.	rs1004456230	
	CAV3	HET	UTR3	UTR3	.	.	rs753819211	
34	ELN	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamalı	c.460G>A	p.V154M	rs145669576	VUS
	RYR2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamalı	c.13625C>G	p.A4542G		
48	RYR2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamalı	c.14422G>A	p.D4808N	rs777414943	VUS
52								Patojenitesi
	KCNJ2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamalı	c.277G>A	p.V93I	rs147750704	Tartışmalı
58	RYR2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamalı	c.14009T>C	p.L4670P		
	AKAP9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamalı	c.5468A>T	p.Q1823L	rs147772200	VUS
61	MYLK2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamalı	c.1631C>T	p.A544V	rs868117451	
	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamalı	c.3794A>G	p.Y1265C		
	MYPN	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamalı	c.2389T>C	p.F797L	rs749206570	
				Frameshift				
	KCNE3	HET	Ekzonik	delesyon	c.280delG	p.V94fs	rs786205809	
	LDB3	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamalı	c.1550G>A	p.G517E	.	
	RYR2	HET	UTR3	UTR3	.	.	rs373132792	

Tablo 4-9(Devamı): KPVT Hastalarında saptanan varyantlar

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
67	FBN1	HET	Splice Mutasyon		.	.		
	FBN1	HET	Splice Mutasyon		.	.		
	RYR2	HET	Ekzonik	Nonframeshift insertion frameshift	c.12279_12281del	p.4093_4094del		
	RYR2	HET	Ekzonik	insertion	c.12285_12286insGACG	p.G4095fs		
	RYR2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamli Frameshift	c.12288C>G	p.F4096L		
	RYR2	HET	Ekzonik	deletion Nonframeshift	c.12291_12294del	p.N4097fs		
	RYR2	HET	Ekzonik	insertion	c.12297_12298insGAT	p.A4099delinsAD		

Tablo 4-10 da çalışmamızdaki KPVT hastalarında klinik değeri henüz tespit edilmemiş yanlış anlamlı varyantların patojenitelerinin İn Silico olarak değeri gösterilmiştir.

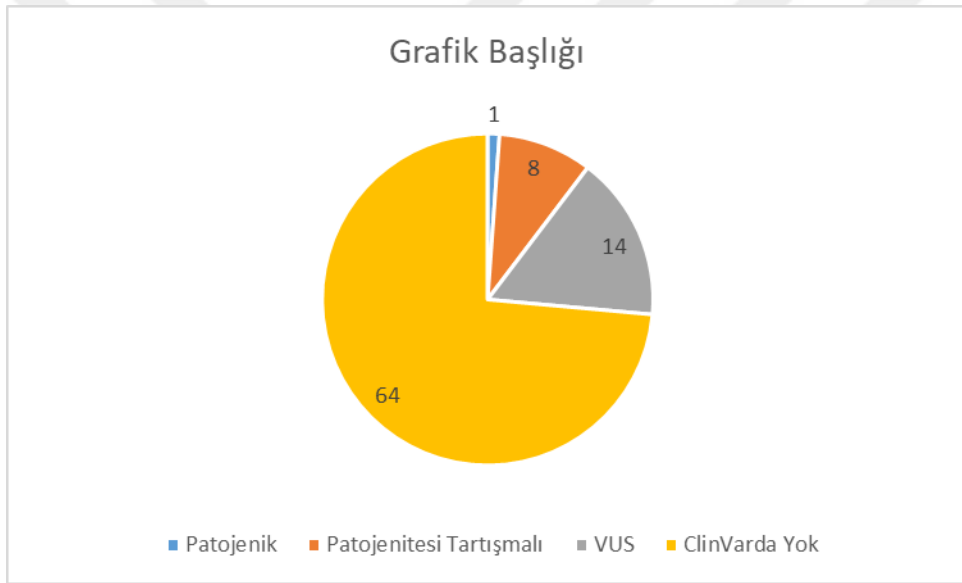


Tablo 4-10: KPVT hastalarında klinik değeri henüz tespit edilmemiş yanlış anlamlı varyantların patojenitelerinin İn Silico olarak değerleri

Hasta No	Gen	Protein Değişimi	dB SNP ID	SIFT	Polyphen	MutationTaster	FATHMM	PROVEAN	MetaSVM	DANN	fathmm-MKL
2	DSC2	p.T713M	rs180863872	D	D	D	T	D	T	999	D
	CASQ2	p.L285Q	.	D	D	D	T	D	D	994	D
10	CASQ2	p.W261G		D	D	D	T	D	D	979	D
12	RYR2	p.K4022T	.	D	D	D	D	D	D	998	D
24	CACNA1D	p.N2116I	.	D	D	N	T	D	T	990	N
	MYLK	p.V454M	rs746226982	D	P	D	T	N	T	992	N
26	TRPM4	p.F112L	.	T	B	D	T	N	T	875	N
34	RYR2	p.A4542G		T	B	N	D	N	T	587	N
58	RYR2	p.L4670P		D	D	D	D	D	D	999	D
61	MYLK2	p.A544V	rs868117451	D	P	D	T	N	T	999	D
	SCN5A	p.Y1265C		D	D	D	D	D	D	999	D
	MYPN	p.F797L	rs749206570	T	B	N	T	N	T	233	N
	LDB3	p.G517E	.	D	B	D	T	N	T	992	D
67	RYR2	p.F4096L		D	D	D	D	D	D	998	D

4.6. Brugada Sendromu Hastaları

Çalışmamızda fenotipik olarak 15 hastaya Brugada Sendromu tanısı konulmuştur. Hastaların tanı aldıkları yaş ortalaması 25.80 ± 9.84 olup 8 hasta erkek, 7 hasta kadın cinsiyetteydi. Brugada hastalarında 37 farklı gen üzerinde 87 farklı varyant saptanmıştır. Bu varyantların 1 tanesi Clinvar sitesinde patojenik olarak bildirilmiştir. Brugada Sendromu hastalarında saptanan varyantların ClinVar sitesine göre patojenitelerinin dağılımı Şekil 4-13 de gösterilmiştir.



Şekil 4-13: Brugada Sendromu Hastalarında saptanan varyantların ClinVar Sitesine göre patojenitesinin dağılımı.

Brugada Sendromu hastalarında saptanmış varyantların detaylı dağılımı Tablo 4-11 de gösterilmiştir.

Tablo 4-11: Brugada Sendromu hastalarında saptanmış varyantların detaylı dağılımı

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
6	CACNA1C	HET	Ekzonik	Nonframeshift Delesyon	c.147_149del:	p.49_50del		
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	c.153_154insA	p.S51fs		
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.158A>C	p.Q53P		
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.160G>C	p.A54P		
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Frameshift Delesyon	c.167delT	p.I56fs		
	CACNA1C	HET	Ekzonik	Nonframeshift İnsersiyon	c.171_172insAGG	p.D57delinsDR		
	TRPM4	HET	Ekzonik	Nonrameshift İnsersiyon	c.1576_1577insTGAGGGTCCC	p.D526fs		
13	JUP	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1366G>A	p.V456I	rs78437817	Patojenitesi Tarışmalı
	FLNC	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4744G>A	p.E1582K	rs753022721	VUS
	NOTCH1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1972A>G	p.K658E		VUS
	KCND3	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.866T>G	p.L289R		
	KCND3	HET	Ekzonik	Frameshit İnsersiyon	c.863_864insCCGGAGCGTGACG AAG	p.T288fs		
	SCN3B	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.131G>T	p.R44L		
	SCN4B	HET	Ekzonik	Stopgain	c.113_114insGTAGATGTCGGTG GCCTTTCC	p.A38delinsAX		
	MYH6	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4748A>G	p.E1583G		
	TRIM63	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.271G>A	p.G91S		
	KCNE5	HET	Ekzonik	Frameshift Delesyon	c.85_89del	p.L29fs		
	KCNE5	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	c.82_83insCCCAA	p.G28fs		
	KCNE5	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.75T>A	p.N25K	rs768419377	
	KCNE5	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.74A>G	p.N25S		
	AKAP9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5554G>A	p.A1852T	.	

Tablo 4-11(Devamı): Brugada Sendromu hastalarında saptanmış varyantların detaylı dağılımı

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
22	PKP2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2299C>A	p.R767S	rs139734328	Patojenitesi Tartışmalı
	CACNA1C	HET	UTR3				rs374635690	
	TRPM4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.530G>C	p.S177T		
	TRPM4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.539G>C	p.G180A	rs944752792	
	TRPM4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.541A>C	p.T181P		
	TRPM4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.550G>C	p.V184L		
	TRPM4	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	c.533_534insCT	p.T178fs		
	TRPM4	HET	Ekzonik	Frameshift Delesyon	c.545_546del	p.K182fs		
30	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1336G>A	p.E446K	rs199473339	Patojenitesi Tartışmalı
	JUP	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.352G>A	p.E118K	rs749429192	
	ANK2	HET	Ekzonik	Nonframeshift Delesyon	c.6526_6528del	p.2176_2176del	rs749429192	VUS
	ANK2	HET	Splice Mutasyon				rs776783690	
	ANK2	HET	Ekzonik	Frameshift Delesyon	c.8009_8013del	p.L2670fs		
	ANK2	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	c.8017_8018insACCTTTT	p.L2673fs		
	ANK2	HET	Ekzonik	Frameshift Delesyon	c.8022_8028del	p.K2674fs		
	ANK2	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	c.8032_8033insTGCCA	p.D2678fs		
	DSP	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.7852C>T	p.P2618S	rs376005629	
	CACNA2D1	HET	Ekzonik	Sinonim	c.15C>T	p.C5C		
36	ABCC9	HET	Splice Mutasyon				rs199640712	VUS
	TRPM4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.308A>G	p.Y103C	rs144781529	Patojenitesi Tartışmalı
	MYH6	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.831G>T	p.Q277H	rs140660481	Patojenitesi Tartışmalı

Tablo 4-11(Devamı): Brugada Sendromu hastalarında saptanmış varyantların detaylı dağılımı

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
53	AKAP9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2240A>T	p.E747V		
	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.52C>T	p.R18W	rs199473044	VUS
	TMEM43	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.662G>A	p.R221H	rs774735646	
	HCN4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2063A>G	p.N688S	rs778801845	
	AKAP9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.5840G>A	p.R1947H	rs762609050	
	AKAP9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.8783G>C:	p.R2928P	rs141103974	
	MYLK	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1946A>T	p.N649I		
64	CACNB2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.675G>T	p.K225N	rs199539261	VUS
	ANO5	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.155A>G	p.N52S	rs143777403	
65	CACNA1C	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4000G>A	p.D1334N	rs41276706	Patojenitesi Tartışmalı
	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.647C>T	p.S216L	rs41276525	Patojenitesi Tartışmalı
	MYH6	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4629G>C	p.Q1543H		VUS
69	SCN5A	HET	Ekzonik	Nonframeshift Delesyon	c.4516_4524del	p.1506_1508del	rs397514251	Patojenik
	CACNB2	HET	UTR5	UTR5	.	.	rs189082354	
	SCN10A	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	c.2064dupC	p.M689fs	.	
	SCN10A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2057A>T	p.H686L	.	
	SCN10A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2054A>T	p.E685V	.	
	CCM2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1292A>C	p.D431A	.	.
			Splice					
72	ABCC9	HET	Mutasyon		.	.	rs769869371	VUS
	MYH6	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4361T>A	p.I1454N	rs746342054	
	MYBPC3	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1775T>C	p.V592A	rs876661364	VUS
	TRPM4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1033G>A	p.E345K		
	TRPM4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3428G>A	p.S1143N		

Tablo 4-11(Devamı): Brugada Sendromu hastalarında saptanmış varyantların detaylı dağılımı

Hasta No	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	Clinvar Etkisi
74	KCNH2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1049C>G	p.A350G		
	KCNH2	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	c.1050_1051insGGGCGAAGCCAAGAAGGGG	p.S351fs		
	MYH7B	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2998A>G	p.K1000E	.	
	KCNE3	HET	UTR3		.	.	rs41312923	
	PLOD1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1999G>T	p.A667S	.	
	MYH6	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.4778A>C	p.Q1593P	.	
78	NEBL	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1258A>G	p.I420V	rs761905318	VUS
	SNTA1	HET	UTR3				rs565582070	VUS
	LDB3	HOM	UTR5				rs34972863	VUS
	DSG2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3270A>C	p.L1090F		
79	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2693A>T	p.E898V		
	SCN1B	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.773T>C	p.I258T		
	SCN1B	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.758T>C:	p.L253P	.	
	SCN1B	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.763T>A	p.L255M	.	
	SCN1B	HET	Ekzonik	stopgain	c.764T>A	p.L255X	.	
	SCN1B	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.769G>A	p.G257R p.L567delinsW AL	rs72558028	
81	SCN5A	HET	Ekzonik	Nonframeshift İnsersiyon	c.1698_1699insTGGGCA			
82	LAMA4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1843G>A	p.G615R	rs377499201	VUS
	SCN1B	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.641G>A	p.R214Q	rs66876876	Patojenitesi Tartışmalı
	KCNH2	HOM	Upstream Splice		.	.	rs763796999	
	MYBPC3	HET	Mutasyon		.	.		
	KCND3	HET	Ekzonik	Sinonim	c.432C>T	p.A144A		

Tablo 4-12 de alışmamızdaki Brugada Sendromu hastalarında klinik değeri henüz tespit edilmemiş yanlış anlamlı varyantların patojenitelerinin İn Silico olarak değeri gösterilmiştir.



Tablo 4-12: BrS hastalarında klinik değeri henüz tespit edilmemiş yanlış anlamlı varyantların patojenitelerinin İn Silico olarak değeri

Hasta No	GEN	Protein Değişimi	Db SNP ID	SIFT	Polyphen	Mutation Taster	FATHMM	PROVEAN	MetaSVM	DANN	fathmm-MKL
6	CACNA1C	p.Q53P		D	D	D	D	D	D	990	D
	CACNA1C	p.A54P		D	D	D	D	D	D	998	D
13	KCND3	p.L289R		D	D	D	D	D	D	997	D
	SCN3B	p.R44L		T	B	D	T	N	T	993	D
	MYH6	p.E1583G		D	D	D	D	D	D	999	D
	TRIM63	p.G91S		T	D	D	T	D	T	999	D
	KCNE5	p.N25K	rs768419377	T	B	N	T	N	T	976	N
	KCNE5	p.N25S		D	P	N	T	N	T	995	D
	AKAP9	p.A1852T	.	T	P	D	T	N	T	998	D
22	TRPM4	p.S177T		D	P	D	T	N	T	989	D
	TRPM4	p.G180A	rs944752792	T	B	N	T	N	T	888	D
	TRPM4	p.T181P		T	P	N	T	N	T	979	N
	TRPM4	p.V184L		T	P	D	T	N	T	997	D
30	DSP	p.P2618S	rs376005629	D	D	D	T	D	T	999	D
36	AKAP9	p.E747V		D	P	N	T	D	T	974	D
53	TMEM43	p.R221H	rs774735646	T	D	N	T	N	T	922	D
	HCN4	p.N688S	rs778801845	T	P	D	D	D	T	975	D
	AKAP9	p.R1947H	rs762609050	T	B	N	T	N	T	888	D
	AKAP9	p.R2928P	rs141103974	T	B	N	T	N	T	756	N
	MYLK	p.N649I		T	D	D	T	D	T	991	D
64	ANO5	p.N52S	rs143777403	T	D	D	T	N	T	993	D
69	SCN10A	p.H686L	.	D	B	D	D	D	D	968	D
	SCN10A	p.E685V	.	D	D	D	D	D	D	993	D
	CCM2	p.D431A	.	D	D	D	T	D	T	995	D

Tablo 4-12(Devamı): BrS hastalarında klinik değeri henüz tespit edilmemiş yanlış anlamlı varyantların patojenitelerinin İn Silico olarak değerleri

Hasta No	GEN	Protein Değişimi	Db SNP ID	SIFT	Polyphen	Mutation Taster	FATHMM	PROVEAN	MetaSVM	DANN	fathmm-MKL
72	MYH6	p.I1454N	rs746342054	D	P	D	D	D	D	993	D
	TRPM4	p.E345K		T	P	D	T	N	T	998	D
	TRPM4	p.S1143N		T	D	D	T	N	T	998	D
74	KCNH2	p.A350G		D	P	D	D	N	D	997	D
	MYH7B	p.K1000E	.	D	D	D	D	D	D	999	D
	PLOD1	p.A667S	.	D	P	D	T	N	T	998	D
	MYH6	p.Q1593P	.	D	P	N	T	D	T	966	D
78	DSG2	p.L1090F		T	B	N	T	N	T	976	N
79	SCN5A	p.E898V		D	D	D	D	D	D	994	D
	SCN1B	p.I258T		D	B	N	D	N	T	986	N
	SCN1B	p.L253P	.	D	B	N	D	N	T	0.975	N
	SCN1B	p.L255M	.	D	B	N	D	N	T	0.380	N
	SCN1B	p.G257R	rs72558028	D	B	N	D	N	T	0.220	N

Çalışmamızda Hasta No:6,8,12,19,23,25,26,66,67,68,81 ve 82 olguların kliniğe kardiyak arrest ile başvurmuşlardı. Bu olgulardan 3'ü UQT (Hasta No:19,66,68), 2'si JLN (Hasta No:23,25), 4'ü KPVT (Hasta No:8,12,26,67), 3'ü BrS (Hasta No:6, 81 ve 82) tanısı almışlardı. Bu hastalarda hastalıklarla ilgili olabilecek genler Tablo 4-13' te gösterilmiştir.



Tablo 4-13: Kliniğe kardiyak arrest ile başvuran hastalarda saptanan mutasyonlar

Hasta No	Tanı	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	ClinVar Etki
6	BrS	CACNA1C	HET	Ekzonik	Nonframeshift Delesyon	c.147_149del:	p.49_50del		
	BrS	CACNA1C	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	c.153_154insA	p.S51fs		
	BrS	CACNA1C	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.158A>C	p.Q53P		
	BrS	CACNA1C	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.160G>C	p.A54P		
	BrS	CACNA1C	HET	Ekzonik	Frameshift Delesyon	c.167delT	p.I56fs		
	BrS	CACNA1C	HET	Ekzonik	Nonframeshift İnsersiyon	c.171_172insAGG	p.D57delinsDR		
	BrS	CACNA1C	HET	Ekzonik	Nonframeshift İnsersiyon	c.1576_1577insTGAGGGTCC C	p.D526fs		
8	KPVT	ANO5	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1733T>C	p.F578S	rs137854526	Patojenik
	KPVT	DES	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.728A>G	p.H243R	.	VUS
	KPVT	LDB3	HET	UTR5	UTR5	.	.	rs34972863	VUS
	KPVT	TRDN	HOM	Ekzonik	Frameshift delesyon	c.537delA	p.K179fs	.	
12	KPVT	ALPK3	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1621C>T	p.R541C	rs141449225	VUS
	KPVT	RYR2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.12065A>C	p.K4022T	.	
	KPVT	KCNH2	HET	Upstream				rs6947561	
19	UQT	KCNJ8	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.507C>G	p.I169M		
	UQT	KCNJ8	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	c.509_510insAA	p.N170fs		
	UQT	CALM1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.294T>A	p.N98K		
	UQT	DSP	HET	Ekzonik	Nonframeshift İnsersiyon	c.7547_7548insGACCACCCT	p.R2516delinsRTTL		
	UQT	DSP	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.7553T>A	p.V2518D		
	UQT	CALR3	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.13T>A	p.L5M		
23	JLN	KCNQ1	HOM	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1097G>A	p.R366Q	rs199473410	Patojenik Olası
25	JLN	KCNQ1	HOM	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	c.1258dupA	p.K419fs	rs397508084	Patojenik

Tablo 4-13(Devamı): Kliniğe kardiyak arrest ile başvuran hastalarda saptanan mutasyonlar

Hasta No	Tanı	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	ClinVar Etki
26	KPVT	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Nonframeshift	c.2074C>A	p.Q692K	rs45553235	Patojenitesi Tartışmalı
	KPVT	TRPM4	HET	Ekzonik	insersiyon	c.333_334insACGGAAGCCCCA	p.G111delinsGTEAP	.	
	KPVT	TRPM4	HET	Ekzonik	frameshift insersiyon	c.334_335insG	p.F112fs	.	
	KPVT	TRPM4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.336C>G	p.F112L	.	
	KPVT	CACNA1C	HOM	UTR3		.	.	.	
	KPVT	ABCC9	HET	Ekzonik	Frameshift delesyon	c.745_748del	p.G249fs	.	
	KPVT	ABCC9	HET	Ekzonik	frameshift insersiyon	c.744_745insTTCC	p.G249fs	.	
	KPVT	KCNE1B	HET	Ekzonik	Stopgain	c.295_296insGGGCCTGGACAT	p.Q99delinsRAWTX	.	
	KPVT	CAV3	HET	UTR3	UTR3	.	.	.	
	KPVT	CAV3	HET	UTR3	UTR3	.	.	.	
	KPVT	CAV3	HET	UTR3	UTR3	.	.	rs1004456230	
	KPVT	CAV3	HET	UTR3	UTR3	.	.	rs753819211	
	KPVT	CAV3	HET	UTR3	UTR3	.	.	.	
66	UQT	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3908C>T	p.T1303M	rs199473603	Patojenitesi Tartışmalı
	UQT	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Nonframeshift	c.3110G>T	p.G1037V	rs201831535	
	UQT	TRPM4	HET	Ekzonik	Delesyon	c.956_958del	p.319_320del	rs764918057	
	UQT	KCNJ5	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1085G>C	p.C362S,	.	
	UQT	CACNA2D1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.68C>T	p.S23L	rs532261094	
	UQT	MYH6	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.3595G>A	p.A1199T	rs369942086	
	UQT	NEXN	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.77T>G	p.L26R	.	
	UQT	LAMA4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı Nonframeshift	c.4622A>C	p.K1541T	.	
67	KPVT	RYR2	HET	Ekzonik	insersiyon	c.12279_12281del	p.4093_4094del		

Tablo 4-13(Devamı): Kliniğe kardiyak arrest ile başvuran hastalarda saptanan mutasyonlar

Hasta No	Tanı	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Protein Değişimi	Db SNP ID	ClinVar Etki
68	KPVT	RYR2	HET	Ekzonik	Frameshift insersiyon	c.12285_12286insGACG	p.G4095fs		
	KPVT	RYR2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.12288C>G	p.F4096L		
	KPVT	RYR2	HET	Ekzonik	Frameshift delesyon	c.12291_12294del	p.N4097fs		
	KPVT	RYR2	HET	Ekzonik	Nonframeshift insersiyon	c.12297_12298insGAT	p.A4099delinsAD		
	UQT	DSP	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.8374T>A	p.S2792T	rs727504570	VUS
	UQT	TTN	HET	Splice Mutasyon		.	.	rs761542135	VUS
	UQT	HCN4	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	c.2811_2812insCCTGCGGGG AGCGG	p.A938fs	.	
	UQT	HCN4	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	c.2808_2809insGG	p.Q937fs	.	
	UQT	HCN4	HET	Ekzonik	Nonframeshift İnsersiyon	c.533_534insGCAGGAGGCG GAGGCCGG:	p.S178delinsSQEAE AG	.	
	UQT	RBM20	HET	Ekzonik	Frameshift Delesyon	c.1407_1413del	p.V469fs	.	
	UQT	RBM20	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.2051G>A	p.R684K	rs529262759	
	UQT	LMNA	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	c.107dupC	p.S36fs	.	
	UQT	LMNA	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.109C>G	p.P37A	.	
	UQT	PRDM16	HET	Ekzonik	Nonframeshift İnsersiyon	c.1967_1968insAAACTT	p.P656delinsPNL	.	
81	BrS	SCN5A	HET	Ekzonik	İnsersiyon	c.1698_1699insTGGGCA	p.L567delinsWAL		
82	BrS	LAMA4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.1843G>A	p.G615R	rs377499201	VUS
	BrS	SCN1B	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	c.641G>A	p.R214Q	rs66876876	Patojenitesi Tartışmalı
	BrS	KCNH2	HOM	Upstream Splice		.	.	rs763796999	
	BrS	MYBPC3	HET	Mutasyon		.	.		
	BrS	KCND3	HET	Ekzonik	Sinonim	c.432C>T	p.A144A		

Ele aldığımız bir başka kriter ise ailelerinde ani ölüm gözlenen olgulardı. Çalışmamızda Hasta No: 5,10,13,21,22,23,27,31,48,49,50,53,69,71,83 ve 84 no'lu hastalarda aile içerisinde ya da dede, amca, dayı, teyze hala, kuzen gibi yakın akrabalarında ani ölüm olguları gözlenmişti. Bu hastalardan 1'i KQT, 2'si KPVT (Hasta No: 10 ve 48) 4 'ü Brugada Sendromu (Hasta No:13,22,53 ve 69), 9'u ise UQT (Hasta No:21,23,27,31,49,50,71,83 ve 84) hastasıydı. Hastaların ailelerinde gözlenen ani ölüm olguları ve saptanan mutasyonlar Tablo 4-14 de detaylı olarak gösterilmiştir.



Tablo 4-14: Ailesinde ani ölüm öyküsü olan hastalarda saptanan mutasyonlar

Hasta No:	Tanı	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Aa Değişimi	Db SNP ID	ClinVar Etki	Ani Ölüm
5	KQT	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.V281M	rs776363986		Baba,Kardeş
	KQT	TRPM4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.V1012I	rs182262420	VUS	
	KQT	PKP2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.A372P	rs200586695	Patojenitesi Tartışmalı	
	KQT	MYH7	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.E1356A			
	KQT	MYH7	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.A1355D			
10	KPVT	MYH7	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.L1591P	rs730880808	Olası Patojenik	Kardeş
	KPVT	CACNA1C	HOM	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.R1819Q	rs764212214	VUS	
	KPVT	MYH7	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.R1592Q	.	VUS	
	KPVT	VCL	HOM	Splice Mutasyon		.	rs201020802	VUS	
	KPVT	LDB3	HOM	UTR5		.	rs34972863	VUS	
	KPVT	CASQ2	HOM	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.W261G			
	KPVT	CALM3	HOM	UTR3		.			
	KPVT	RYR2	HET	Ekzonik	Stopgain	p.C757_C758delinsSX	.		
								Patojenitesi Tartışmalı	
13	BrS	JUP	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.V456I	rs78437817		Baba
	BrS	FLNC	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.E1582K	rs753022721	VUS	
	BrS	NOTCH1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.K658E		VUS	
	BrS	KCND3	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.L289R			
	BrS	KCND3	HET	Ekzonik	Frameshit	p.T288fs			
	BrS	SCN3B	HET	Ekzonik	İnserisyon	p.R44L			
	BrS	SCN4B	HET	Ekzonik	Stopgain	p.A38delinsAX			
	BrS	MYH6	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.E1583G			
	BrS	TRIM63	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.G91S			

Tablo 4-14(Devamı): Ailesinde ani ölüm öyküsü olan hastalarda saptanan mutasyonlar

Hasta No:	Tanı	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Aa Değişimi	Db SNP ID	ClinVar Etki	Anı Ölüm
21	BrS	KCNE5	HET	Ekzonik	Frameshift Delesyon	p.L29fs	rs768419377	Patojenik	Kardeş
	BrS	KCNE5	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	p.G28fs			
	BrS	KCNE5	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.N25K			
	BrS	KCNE5	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.N25S			
	BrS	AKAP9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.A1852T	.		
	UQT	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.R366Q	rs199473410		
	UQT	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.N946T	.		
	UQT	CACNA1D	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.I727V	.		
22	UQT	CACNA1D	HET	UTR3		.	rs754273979	Patojenitesi Tartışmalı	Kuzen
	BrS	PKP2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.R767S	rs139734328		
	BrS	CACNA1C	HET	UTR3			rs374635690		
	BrS	TRPM4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.S177T	rs944752792		
	BrS	TRPM4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.G180A			
	BrS	TRPM4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.T181P			
	BrS	TRPM4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.V184L			
	23	BrS	TRPM4	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	p.T178fs	rs199473410	
BrS		TRPM4	HET	Ekzonik	Frameshift Delesyon	p.K182fs			
UQT		KCNQ1	HOM	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.R366Q			
UQT		SCN5A	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	p.R569fs	.		
	UQT	MYH6	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.N1438S	.	VUS	

Tablo 4-14(Devamı): Ailesinde ani ölüm öyküsü olan hastalarda saptanan mutasyonlar

Hasta No:	Tanı	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Aa Değişimi	Db SNP ID	ClinVar Etki	Ani Ölüm
27	UQT	MYH6	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.N1438K	.	Patojenitesi Tartışmalı Patojenik VUS	Dede, Hala
	UQT	CACNA1C	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.A1717G	rs201492706		
	UQT	LMNA	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.R401C	rs61094188		
	UQT	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.G314S	rs120074184		
	UQT	CSRP3	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.N158D			
	UQT	ABCC9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.D207G	rs182537028		
	UQT	ABCC9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.E206G	.		
	UQT	ABCC9	HET	Ekzonik	Frameshift İnsers Nonframeshift	p.P204fs	.		
	UQT	KCNJ5	HET	Ekzonik	İnseriyon	p.E248delinsENSPS	.		
	UQT	FBN1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.C980S	.		
31	UQT	SLMAP	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.A390V	rs757740736	.	Kardeş
	UQT	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.G325R	rs199472756	Patojenik Patojenitesi Tartışmalı	
	UQT	SCN1B	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.C211Y	rs150721582	.	
	UQT	HCN4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.M456K	.	.	
	UQT	RYR2	HET	UTR5	UTR5	.	rs778527185	VUS Patojenitesi Tartışmalı	
	UQT	KCNH2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.R148W	rs139544114	Patojenitesi Tartışmalı	
	UQT	NEXN	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.E332A	rs201763096	Patojenitesi Tartışmalı	
	KPVT	RYR2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.D4808N	rs777414943	VUS	
48	UQT	HCN4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.S879R	rs769042435		Kardeş
49	UQT	KCNH2	HET	HET	Yanlış Anlamlı	p.R148W	rs139544114		
	UQT	DSC2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.G605S	.		
	UQT	DSP	HET	Ekzonik	Frameshift insersiy	p.R2847fs	.		

Tablo 4-14(Devamı): Ailesinde ani ölüm öyküsü olan hastalarda saptanan mutasyonlar

Hasta No:	Tanı	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Aa Değişimi	Db SNP ID	ClinVar Etki	Ani Ölüm
50	UQT	FLNC	HET	Ekzonik	Frameshift insersiyon frameshift	p.E286fs	.		
	UQT	FLNC	HET	Ekzonik	insersiyon	p.P287fs	.		
	UQT	FLNC	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.Q288R	.		
	UQT	PDLIM3	HET	Splice Mutasyon		.	.		
	UQT	MYLK2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.E369K	rs371807668	VUS	Kardeş
	UQT	DES	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.A237T	rs397516697	VUS	
	UQT	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.T513N	.		
53	UQT	AKAP9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.N56D	rs747011533		
	BrS	SCN5A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.R18W	rs199473044	VUS	Dayı - Teyze
	BrS	TMEM43	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.R221H	rs774735646		
	BrS	HCN4	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.N688S	rs778801845		
	BrS	AKAP9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.R1947H	rs762609050		
	BrS	AKAP9	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.R2928P	rs141103974		
	BrS	MYLK	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.N649I			
69	BrS	SCN5A	HET	Ekzonik	Nonframeshift Delesyon	p.1506_1508del	rs397514251	Patojenik	Kuzenler
	BrS	CACNB2	HET	UTR5	UTR5	.	rs189082354		
	BrS	SCN10A	HET	Ekzonik	Frameshift İnsersiyon	p.M689fs	.		
	BrS	SCN10A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.H686L	.		
	BrS	SCN10A	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.E685V	.		
	BrS	CCM2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.D431A	.	.	
	UQT	KCNQ1	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.V254M	rs120074179	Patojenik	Kuzenler
71	UQT	DSG2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.969V	Rs373598034	Patojenitesi Tartışm	

Tablo 4-14(Devamı): Ailesinde ani ölüm öyküsü olan hastalarda saptanan mutasyonlar

Hasta No:	Tanı	Gen	Kalıtım	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Aa Değişimi	Db SNP ID	ClinVar Etki	Ani Ölüm
	UQT	FBN2	HET	Ekzonik Splice	Yanlış Anlamlı	p.Q1256R	Rs139052603	Patojenitesi Tartışmalı	
83	UQT	KCNQ1	HOM	Mutasyon		.	.	Olası Patojenik	Kardeş
	UQT	ANK2	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.I2993L	.		
84	UQT	KCNE1B	HOM	Ekzonik	Stopgain	p.N8_T9delinsX			
	UQT	CAV3	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.T78M	rs72546668	Patojenitesi Tartışmalı	
	UQT	MYH7	HET	Ekzonik	Yanlış Anlamlı	p.V1407I	rs730880795	VUS	

5. TARTIŞMA

Kardiyak iyon kanallarını ve onların fonksiyonlarını düzenleyen proteinleri kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşan kalıtsal aritmik kardiyak hastalıkların etiyojisine dair bilgi birikimi genetik bilimindeki ilerlemelere paralel olarak artarak devam etmektedir. Genomik bilimindeki ilerlemeler sayesinde hastalıkların karmaşık yapısı aydınlanmaya başlamıştır. Sanger yöntemi gibi geleneksel dizileme yöntemleri tek gen üzerinde meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşan aritmik hastalıkların açıklanmasında başarılı olmuştur. Ancak daha karmaşık genetik alt yapıya sahip olgularda teknolojinin getirdiği olanaksızlıklardan dolayı aynı başarının yakalandığı söylenememektedir(506). Geleneksel dizileme yöntemlerindeki sınırlamalar, daha geniş kapsamlı dizileme yöntemlerine olan ihtiyacı ortaya çıkarmıştır. Yeni nesil dizileme yöntemi, aynı anda çok fazla sayıda DNA örneği hızlı bir biçimde dizilemeye olanak sağlayan yeni bir teknolojidir. Bu teknoloji sayesinde, bütün bir insan genomu birkaç gün içerisinde dizilenebilmekte ve birçok kalıtsal kardiyak aritmojenik hastalığın altında yatan genetik varyasyonları taramak için eşi görülmemiş bir fırsat ortaya çıkmıştır.(507). Ortaya çıkan bilgi birikimi ile hastalığın tanılma açısından klinisyen hekime yardımcı olmakla beraber aynı zamanda etkilenen hastalar için prognostik ve tedavi seçeneklerine rehberlik etmeye de yardımcı olunabileceğini gösterilmiştir. Bu nedenle 2011 yılında Kalp Ritim Topluluğu (AHA) ve Avrupa Kalp Ritim Derneği (EHRA) ortak bir bildiri yayınlarak, kardiyak kanalopatilerinde içinde olduğu bir grup hastalık için tanı amaçlı olarak genetik testlerin yapılmasını önermiştir(486). Günümüzde yeni nesil dizileme teknolojisi sayesinde ulaştığımız sofistike genetik testler, fenotip olarak birbiriyle örtüşen hastalıklarda tanının aydınlatılmasına, olgunun hastalık açısından risk altında olan diğer akrabalarının tespit edilmesinde ve uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesinde oldukça yardımcı olmaktadır(508). Bununla beraber doğru genetik analiz için yeni nesil dizileme yöntemlerinde de aşılması gereken bazı sorunlar mevcuttur. Bunlar; fonksiyonel özellikleri henüz bilinmeyen sahip birçok "kişisel" mutasyonun varlığı; aynı mutasyonları taşıyan hastalarda bile görülen değişken hastalık şiddeti ve genetik ve alelik heterojenite olarak sıralanabilir(506).

Çalışmamızda kardiyak kanalopatiler arasında en sık olarak gözlenen uzun qt, kısa qt, Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi ve Brugada Sendromu hastalarına ait varyantları saptamaya çalıştık. Bu kapsamda, daha önce kardiyak kanalopatilerle ilişkilendirilmiş 21 olası patojenik ya da patojenik varyant saptanmıştır. Bu varyantlar toplamda 31 hastada bulunmaktaydı. Bu hastalar arasında 27 hasta UQT, 3 hasta KPVT, 1 hasta ise Brugada Sendromu hastasıydı. Bunun yanı sıra UQT Sendromu ile birlikteliği en sık olduğu bildirilen KCNQ1, KCNH2 ve SCN5A genlerine ait yeni varyantların yanı sıra daha önce UQT Sendromu ile birlikteliği daha az gösterilen CACNA1C, SCNA10A, HCN4, AKAP9, RYR2 ve CACNA1D genlerine ait varyantlar da saptanmıştır. Tablo 4-4 de görüleceği gibi bu hastalar içerisinde hasta no 1,20,35,50,51,55,56,63,76 ve 85 numaralı hastalarda KCNQ1 (p.T513N, p.L163R, p.A399fs, p.Q356delinsQQKQR, p.I230F), KCNH2 (p.I804M, p.L779P, p.L1052R, p.R159H) ve SCN5A (p.P564fs, p.V1576I) genleri üzerinde daha önce literatürde bildirilmeyen ve hastalık nedeni olabileceğini düşündüğümüz yeni varyantlar saptanmıştır. Bununla birlikte 19,33,39,49,54,66,68,77,80 ve 84 no'lu hastalarda UQT sendromu ile birlikteliği daha nadir olarak gösterilen genlerde varyantlar tespit edilmiştir.

3 yaşında kardiyak arrest öyküsü ile acil servise başvuran hastanın yapılan EKG'sinde QT aralığının 500ms olması üzerine UQT Sendromu tanısı konularak takip altına alınan 19 no'lu hastada yapılan analizde UQT ile birlikteliği bilinen CALM1 geni üzerinde daha önce literatürde saptanmayan (NM_006888.6:exon5:c.294T>A, p.N98K) mutasyonu saptanmıştır. Kalmodulin (CALM1,2 ve 3) genlerindeki mutasyonların bebeklik döneminde veya erken çocukluk döneminde yaşamı tehdit eden kardiyak aritmilerin ortaya çıkmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir(415). Katekolaminerjik Polimorfik ventriküler taşikardi, İdiyopatik Ventriküler Fibrilasyon ve ani kardiyak ölümler gibi farklı aritmojenik hastalıklarla da birlikteliği bildirilen Kalmodulin geni varyantlarının en sık birlikte görüldüğü aritmojenik hastalık grubu UQT hastalarıdır. Kalmodulin geni mutasyonuna sahip UQT hastalarının %58'inde QTc >600ms, 2:1 atriyoventriküler blok ve T dalgası değişiklikleri ile birlikte kötü prognozlu bir aritmojenik fenotipine sahip olduğu gözlenmiştir. UQT hastalarında saptanan Kalmodulin mutasyonlarının sıklıkla proteininin Ca⁺² bağlanma bölgesinde görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca bu mutasyonlar, heterozigot kalıtmı olup sıklıkla de novo

mutasyonlar olduğu, ancak çok az bir kısmının hastalıktan etkilenmemiş germline mozaizmine sahip ebeveynlerden kalıtıldığı rapor edilmiştir(509). Olgumuzda CALM1 geni üzerinde saptanan p.Asn98Lys varyantının literatürde bildirildiği gibi Ca^{+2} bağlanma bölgesinde olması ve hastada erken yaşta meydana gelen kardiyak arrest fenotipi göz önüne alındığında bu varyantın hastalık etkeni olduğunu düşünmekteyiz. Olgumuzda ayrıca Brugada Sendromu ile ilişkili olduğu bildirilen KCNJ8 geni üzerinde ve aritmojenik kardiyomiyopatilerle ilişkili olduğu bildirilen DSP geni üzerinde varyantlar da saptanmıştır. Ancak bu varyantların UQT hastalarında patojenik etkilerine dair şu ana kadar literatürde herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Çalışmamızda iki olguda RYR2 genine ait mutasyonlar saptanmıştır. Bu olgulardan ilki olan hasta 39, okul taraması sırasında EKG de QTC:470 msn saptanması üzerine takibe alınmıştır. 17 yaşında kadın cinsiyette olan olgu, öyküsünde ayda birkaç kez olan ve yaklaşık 5 sn süren çarpıntı şikayeti dışında herhangi bir şikayeti bulunmamaktaydı. Babasının QTC:402 ms annesinin QTC ise normal sınırlarda ölçülmüştü. Kardeşlerinin QTC ise sırasıyla 425 ve 440 msn ölçülmüştü. Aile öyküsünde ise herhangi bir ani ölüm öyküsü bulunmamaktaydı. Yapılan genetik analizde RYR2 geni üzerinde p.Arg2772Cys (NM_001035.3:exon56:c.8314C>T, rs754379518) varyantı ile HCN4 geni üzerinde p.Pro1061Leu (NM_005477.3:exon8:c.3182C>T, rs1010963303) varyantı saptanmıştır. RYR2 geninde mutasyona sahip bir diğer hasta ise 54 no'lu hasta idi. 15 yaşında kadın cinsiyette hasta okulda merdivenden inerken kısa süreli bayılma şikayeti ile başvurması sonrası çekilen EKG sinde QTC:440 msn çıkması sonrasında takibe alındı. Hastanın EKG lerinde VES atağı yoktu. Çalışmamızda hastada RYR2 geninde p.Ala567Pro (NM_001035.3:exon17:c.1699G>C, rs753758467) mutasyonu saptandı. Bu mutasyon daha önce literatürde VUS olarak bildirilmiştir(510, 511). Hastada ayrıca CACNA1C (p.Gln2021Leu, p.Gly2023fs), CACNA1D (p.Lys947Glu), TRDN (p.Ser297fs), DSG2 (p.Phe310Leu, p.Thr311Lys) genlerinde mutasyonlar saptanmıştır. RYR2 geni KPVT hastalarında en sık olarak gözlenen gen olsa da UQT Sendromunun çok az bir kısmında bulunabileceği bazı araştırmacılar tarafından önerilmiştir. Tester ve arkadaşlarının 269 genotip negatif UQT hastasını incelediği araştırmasında hastaların %6'sının RYR2 mutasyonuna sahip olduğu (512), bir başka çalışmada ise 36 genotip negatif UQT hastasının %8'inin RYR2 mutasyonuna sahip olduğu rapor etmiştir(513). Medeiros-

Domingo ve arkadaşları ise efor sonrası senkop şikayeti ile gelen ve QTC intervalinin 480 ms'nin altında olan olası/atipik UQT hastalarının üçte birinde RYR2 geni mutasyonlarına rastlamışlardır(514). Ayrıca henüz 2018 yılında yayınlanmış bir çalışmada da 104 UQT hastasının 8'inde RYR2 geni mutasyonu saptanmıştır(515). Ohno ve arkadaşları ise 160 UQT hastası arasından 6 hastada RYR2 mutasyonu saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada hastaların 3 ünde sadece RYR2 varyantına UQT ile ilişkili farklı varyantların eşlik etmesi söz konusuydu. Ancak 3 uzun qt ye sahip 3 hasta ise sadece RYR2 mutasyonuna sahipti(516). Son olarak 2013 yılınca Boczek ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmadan sonra CACNA1C geni üzerindeki mutasyonların sadece Timothy Sendromu ile ilişkili olmadıkları aynı zamanda izole bir şekilde UQT Sendromuna da neden olabilecekleri gösterilmiştir(517). Bu şaşırtıcı gelişme, sonrasında 2 farklı merkez tarafından yapılan kohort çalışma ile de desteklenmiştir(518, 519). Öte yandan TRDN geni üzerindeki bileşik heterozigot ya da homozigot kalıtılmış bazı varyantların da UQT Sendromunun otozomal resesif bir formunu oluşturabileceği bildirilmiştir(363). Her iki hastamızda saptadığımız RYR2 geni üzerindeki mutasyonların ve 54 no'lu hastada bulunan CACNA1C geni üzerindeki mutasyonların henüz literatürde tanımlanmamış varyant olmaları nedeniyle hastalardaki uzamış qt aralığına olan etkilerini bilememekteyiz. Yukarıda tartıştığımız bilgiler ışığında bu varyantlar, izole olarak yalnızca kendilerinin qt aralığına olan etkileri gibi birbirleriyle ve hastalardaki diğer aritmojenik varyantlarla olan etkileşimlerinin de qt aralığına olan etkileri araştırılmaya değer bir konu olarak karşımızda durmaktadır.

Çalışmamızdaki UQT grubu içerisindeki 7 hasta JLN Sendromu hastasıydı. JLN Hastalarının 6'sında KCNQ1 geni üzerinde 1 hastada ise KCNE1B geni üzerinde homozigot geçişli mutasyonlar saptanmıştır. 23,32 ve 41 no'lu hastalarda KCNQ1 geni üzerinde saptanan p.Arg366Gln (rs199473410) mutasyonu bu grupta gözlenen en sık mutasyondur ve ClinVar sitesinde patojenik olarak raporlanmıştır. ClinVar'da patojenik olarak raporlanan bir diğer mutasyon ise 47 no'lu hastada saptanan p.Gly629fs (rs397508105, NM_000218.2:exon16:c.1887dupC) frameshift insersiyon mutasyonuydu. 25 no'lu hastada saptanan p.Lys419fs (rs397508084, NM_000218.2:exon10:c.1258dupA) frameshift insersiyon mutasyonu ise ClinVar sitesinde olası patojenik olarak raporlanmıştır. Hasta No 84 te KCNE1B geni üzerinde literatürde daha önce tanımlanmamış p.N8* (NM_001330065.1:exon3:c.21dupT)

mutasyonu saptanmıştır. KCNE1B geni GRCH37 de bulunmayan ancak yeni versiyon olan GRCH38 de tanımlanmış bir gendir. Kodlama bölgeleri KCNE1 geni ile %98.45 oranında benzerlik göstermesi ile üzerinde tartışmalar devam etmektedir(520). JLN Sendromu, tanı alamayan ya da tanı aldığı halde tedavi edilmeyen hastalarının önemli bir bölümünün 15 yaşından önce hayatlarını kaybetmelerine neden olan kötü prognozlu bir hastalıktır(401). Hastalığın altında yatan genetik ve moleküler mekanizmasının aydınlatılması özellikle mevcut tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde ve yeni tedavi olanaklarının keşfedilmesine imkan yaratacaktır.

Çalışmamızda KQT olarak tanı almış üç hasta bulunmaktaydı. 4, 5 ve 9 no'lu hastalarda KQT sendromu ile ilişkilendirilmiş KCNH2 (frameshift delesyon, yanlış anlamlı), CACNA1C (yanlış anlamlı ve nonframeshift insersiyon), SCN5A (yanlış anlamlı) varyantlar saptanmıştır. Bu varyantların hiçbirisi daha önce literatürde ve ClinVar sitesinde tanımlanmamışlardı. Çalışmamızdaki üç KQT hastası da erkek cinsiyetteydi ve başvuru esnasındaki yaşları sırasıyla 17, 14 ve 5 ti. Çalışmamızdaki KQT Sendromu hastaların ilki olan 4 no'lu hasta iki kez bayılma öyküsü ile acil servise getirilmiştir. Hastanın yapılan EKG sinde QTC aralığının 357 ms ölçüldüğü, T pik değeri 200 ms den fazla olduğu, erken repolarizasyon gözlemlendi. Ailesin öyküsünde ise herhangi bir ani ölüm ya da kardiyak öykü yoktu. Aile bireylerinin incelemesinde; anne ve babası ile kardeşlerinden birisinin EKG sinin normal sınırlarda olduğu tespit edildi. Bir kardeşinde EKG de sivri T dalgası ile 359-370 ms arasında QTC aralığı, bir diğer kardeşinde ise hafif sivri T dalgası ile 387 msn QTC aralığı mevcuttu. Hastaya tedavi olarak ICD uygulandı. Yapılan genetik analizde ise KCNH2 geni üzerinde her biri heterozigot olarak kalıtılmış ve henüz literatürde ve ClinVar sitesinde tanımlanmamış p.P451fs, p.C449S, p.A448D, p.A448P, p.Y447H varyantları ile CACNA1C geni üzerinde p.Y1837S varyantları saptanmıştır. Tablo 4-8 de detaylı olarak görüldüğü gibi özellikle KCNH2 geni üzerinde saptanan yanlış anlamlı mutasyonların in Silico analizlerde hastalık nedeni olabileceği değerlendirilmiştir. Ayrıca Tablo 4-7 de detaylı olarak gösterildiği gibi aritmojenik hastalıklarla AKAP9 ve SCN10A genleri üzerinde de varyantlar saptanmıştır. AKAP9 üzerinde tespit edilen (rs201977551, p.N2496K) varyantı ClinVar sitesinde VUS olarak raporlanmıştır. SCN10A üzerinde saptanan varyantlar ise literatürde ve ClinVar sitesinde daha önce tanımlanmamış varyantlardır. Bununla birlikte özellikle p.F1805C ve p.F1805V yanlış anlamlı varyantlarının in Silico

analizlerde hastalık nedeni olabileceği raporlanmıştır. Bu genlerin yanı sıra daha çok miyopati hastalıkları ile ilişkili olan ancak kalpte aritmojenik bir alt yapı oluşturabilecek JUP, LMNB2, MYBPC3 genlerinde de varyantlar saptanmıştır. Bir başka KQT hastası olan 14 No'lu hastasının öyküsünde ise hem babasında hem de bir kardeşinde ani ölüm öyküsü mevcuttu. Hasta kliniğe bayılma öyküsü ile başvurmuştu. Çekilen EKG de QTC 316 msn ölçüldü. Yapılan genetik analizde hastada SCN5A geni üzerinde rs776363986, p.V281M varyantı saptanmıştır. ClinVar sitesinde patojenitesi hakkında herhangi bir bilgi bulunmayan bu varyantın çalışmamızda değerlendirdiğimiz in Silico ölçeklerde Provean ölçeği haricinde tüm ölçeklerde “hastalık nedeni olabileceği” olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca aritmik hastalıklarla ilişkili olan TRPM4, PKP2 ve MYH7 genleri üzerinde de yanlış anlamlı mutasyonlar saptanmıştır. KQT Sendromlu son hastamız olan 9 No'lu hasta ise doğum sonrası rutin takipleri esnasında EKG de QTC intervalinin 312ms saptanması üzerine takibe alınmıştır. Aile öyküsünde babasının iki kardeşinde “ani bebek ölümü sendromu” mevcuttu. Aile taramasında babasının EKG sinde QTC:330 msn ölçülmüştür ve erken repolarizasyon bulgusu saptanmıştır. Kız kardeşinin EKG sinde ise QTC: 361 msn ölçülmüştür. Yapılan genetik analizde KQT ile ilişkili olduğu bildirilen CACNA1C geni üzerinde heterozigot geçişli nonframeshift insersiyon mutasyonu p.G2115delinsGTQPAS mutasyonu gözlenmiştir. Ayrıca Tablo 4-7 de görülebileceği gibi CACNA1D ve DMD genleri üzerinde de mutasyonlar saptanmıştır. Brugada ve arkadaşlarının KCNH2 geni üzerinde tanımladığı ilk mutasyondan sonra KQT hastalarında hastalıkla doğrudan ilişkili ve hepsi otozomal dominant kalıtmı 14 mutasyon bildirilmiştir. Bununla beraber hastalıkla ilişkisi henüz kesinleşmemiş varyantlarla beraber şimdiye kadar toplamda 32 mutasyon bildirilmiştir(146, 426, 521-523). Bu mutasyonların 8 tanesi KCNH2 geni, 3 tanesi KCNJ2 geni, 2 tanesi KCNQ1 geni ve bir tanesi ise SLC4A3 geni üzerinde tespit edilmiştir(524). KQT sendromu hastalarında tanımlanan diğer mutasyonlar ise CACNA2D1, CACNA1C, CACNB2 ve SCN5A genleri üzerinde bildirilmiştir(428, 525). Ancak Ca⁺² kanalı ile ilişkili genlerde ve SCN5A geninde tespit edilen nadir varyantlara sahip olan hastalarda belirgin bir Brugada Sendromu fenotipi ile birlikte olan hafifçe kısalmış QT intervalinin varlığının söz konusu olduğu, bu nedenle bu varyantların kesin olarak KQT Sendromu ile ilişkilendirilemeyeceği öne sürülmektedir(524). KQT Sendromu hakkında yapılan çalışmaların ve mevcut bilgi

birikiminin azlığı dikkate alındığında çalışmamızda tespit edilen yeni varyantların önemi artmaktadır.

Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi hastalarına ait çalışmalar, bize hastalığa neden olan genlerin hücre içi Ca^{+2} düzeyini ve fonksiyonlarını düzenleyen genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucu oluştuğunu göstermiştir. Bu genler RYR2, KCNJ2, CASQ2, CAML1 ve TRDN olarak özetlenebilir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda hastaların yarısından fazlasında RYR2 geni üzerindeki otozomal dominant kalıtım gösteren mutasyonlar sorumlu olarak gösterilmiştir(147). Çalışmamızda 15 CPVT hastasının 3'ünde KPVT ile ilişkili genlerde ClinVar sitesinde patojenik ya da olası patojenik olarak bildirilmiş mutasyonlara saptanmıştır. Patojenik mutasyonlar, 7 no'lu hastada RYR2 geninde p.Val4771Ile (rs794728804, NM_001035.3:exon100:c.14311G>A), 18 no'lu hastada KCNJ2 p.Thr75Met (rs104894585, KCNJ2:NM_000891.2:exon2:c.224C>T) mutasyonlarıdır. 24 no'lu hastada ise RYR2 geni üzerinde p.N4178S (rs794728787, NM_001035.3:exon90:c.12533A>G) olası patojenik mutasyon olarak bildirilmiş mutasyon saptanmıştır.

KPVT Sendromu hastalarının üçte ikisinde tespit edilen RYR2 geni üzerinde saptanan mutasyonlar, p.Lys4022Thr (Hasta No:12), p.Ala4542Gly (Hasta No:34), p.Leu4670Pro (Hasta No:58) ve p.Phe4096Leu (Hasta No:67) mutasyonlarıdır. 67 no'lu hastada ayrıca RYR2 geni üzerinde frameshift insersiyon, delesyon ve nonframeshift insersiyon mutasyonlarına da rastlanmıştır. Hasta No:48 de RYR2 geni üzerinde saptanan p.Asp4808Asn (rs777414943, NM_001035.3:exon100:c.14422G>A) mutasyonu ise ClinVar'da VUS olarak bildirilmiştir.

KPVT Sendromuna neden olduğu bildirilen bir diğer mutasyon ise Kalsekuestrin (CASQ2) geni üzerindeki mutasyonlarıdır. CASQ2 genindeki mutasyonlar hastaların %3-5'inde görülmektedir ve otozomal resesif kalıtıma sahiptir(147). Çalışmamızda 2 ve 10 no'lu hastalarda CASQ2 genine ait mutasyonlar saptanmıştır. 2 No'lu hastada intronik bölgede homozigot kalıtlı ve ClinVar da VUS olarak bildirilmiş CASQ2 (NM_001232.3):c.421-15C>T (rs199939582) mutasyonu ile ekzonik bölgede homozigot kalıtlı p.Leu288fs (NM_001232.3:exon9:c.862_863insAGGA) ve heterozigot kalıtlı p.Leu285Gln mutasyonları saptanmıştır. Ayrıca yine CASQ2 geni üzerinde literatürde bildirilmemiş heterozigot geçişli frameshift insersiyon ve sinonim

mutasyonlar tespit edilmiştir. 10 no'lu hastada ise homozigot kalıtlı p.Trp261Gly mutasyonları saptanmıştır. 10 no'lu hastada RYR2 geni üzerinde saptanan p.C757_C758delinsSX stopgain mutasyonu aynı zamanda çalışmamızda KCNQ1 geni üzerinde patojenik mutasyona sahip olan 28 no'lu hastada saptanmıştır. Bu hastada uzun qt yi açıklayan patojenik bir mutasyon olması ve EKG de herhangi bir polimorfik atım saptanmaması nedeniyle RYR2 geni üzerindeki bu mutasyon bize benign özellikli olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle 10 numaralı hastada saptanan KPVT fenotipi için homozigot geçişli CASQ2 geninin sorumlu olduğunu düşünmekteyiz. 10 numaralı hastada aynı zamanda MYH7 geni üzerinde ClinVar sitesinde olası patojenik olduğu bildirilen p.Leu1591Pro (rs730880808, NM_000257.4:exon34:c.4772T>C) mutasyonu ile VUS olduğu bildirilen p.Arg1592Gln (NM_000257.4:exon34:c.4775G>A) mutasyonları tespit edilmiştir. Ancak hastada bu genin neden olduğu kardiyomiyopatilere ait fenotipe rastlamadık. Yine bu hastada ayrıca CACNA1C geni üzerinde ClinVar da VUS olarak bildirilmiş, homozigot kalıtlı p.Arg1819Gln (rs764212214, NM_000719.7:exon43:c.5456G>A) mutasyonu ile VCL geni üzerinde homozigot kalıtlı (NM_014000.3:c.622+4C>A) splice mutasyonları saptanmıştır.

KPVT hastalarında Triadin genine ait mutasyonlar ilk kez 2012 (526) ve 2015 (527) yıllarında yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Çalışmamızda 2 hastada TRDN mutasyonlarının varlığı saptanmıştır. Hasta No:8, 13 yaşında bayılma sonrası gelişen kardiyak arrest şikayeti ile acil ünitesine getirilmişti. EKG'sinde bigemine ventriküler taşikardi görülmesi üzerine KPVT tanısı konularak hasta takibe alındı. Hastanın aile öyküsünde herhangi bir özellik yoktu. Hastaya zaman içerisinde sepmatektomi ve ICD işlemleri yapıldı. Yapılan genetik analizde TRDN geninde literatürde daha önce belirtilmemiş, homozigot kalıtlı p.Lys179fs frameshift mutasyonu saptandı. Bu hastada aynı zamanda ANO5 geni üzerinde p.Phe578Ser patojenik mutasyonu ile DES geni üzerinde p.His243Arg VUS mutasyonları saptanmıştır. Ancak hastanın yapılan incelemelerinde bu mutasyonlarla ilişkili fenotipe ait bulgu rastlanmamıştır. TRDN mutasyonu saptanan bir diğer hasta ise 11 no'lu hasta idi. Hasta 10 yaşında kardiyak arrest öyküsü ile başvurmuştu. Aile öyküsünde özellik yoktu. Hastaya ICD takılmıştı. Hastada TRDN geni üzerinde heterozigot geçişli NM_006073.4:c.1672+8G>T splice mutasyonu saptandı. Ancak hastada TRDN geni üzerinde eleme kriterlerimizden dolayı

bulgularımızda bildirmediğimiz ve literatürde benign olarak bildirilmiş farklı mutasyonlarda saptandı. Bu nedenle hastanın fenotipinde TRDN geni üzerinde belirlenen mutasyonların ortak etkisi ile oluştuğunu düşünmekteyiz. Her iki hastada literatürde bildirilen diğer TRDN hastalarına benzer olarak hastaneye başvuru kardiyak arrest ile olmuştu. Ancak bu hastalardan farklı olarak hastaların tamı yaşı daha büyük yaşıyordu(527, 528).

Son olarak KPVT ile ilişkili genlerden KCNJ2 geni üzerinde 2 hastada mutasyonlar saptadık. HastaNo:18'de tespit edilen p.Thr75Met mutasyonu (rs104894585, NM_000891.2: exon2: c.224C>T) ClinVar sitesinde patojenik olarak bildirilmiştir. Diğer KCNJ2 mutasyonu ise 52 No'lu hastada saptanan ve ClinVar sitesinde Uzun QT sendromu için VUS olarak bildirilen p.Val93Ile (rs147750704, NM_000891.2: exon2: c.277G>A) mutasyonudur. Her iki mutasyon hakkında da daha önce KPVT hastalarında görüldüğüne dair herhangi bir literatür bilgisine rastlanmadı. Her iki mutasyonda daha önce Anderson Tawil Sendromu ile ilişkili gösterilmiş olsa da, çalışmamızdaki kadın cinsiyetli her iki hastada da kardiyak bulgular dışında sendromik herhangi bir bulgu yoktu. Her iki hastada egzersiz ile ortaya çıkan arrest ile başvuruda bulunmuşlardı. Hastaların her ikisi de normal QTc aralığına sahipti ve egzersiz testinde bigemine ventriküler taşikardilerin ortaya çıkması ile KPVT tanısı almışlardı. Aile öykülerinin sorgulanmasında 18 no'lu hastada herhangi bir aile öyküsü bulunmaz iken 52 no'lu hastanın kız kardeşinde de benzer semptomlar ile birlikte aynı mutasyon bulunmaktaydı. Takipleri sonucunda her iki hastaya da ICD takılmıştı. KCNJ2 geni daha önce Anderson Tawil Sendromu (ATS) (529) ve Kısa QT Sendromu(146) ile ilişkili olarak gösterilmiştir. KCNJ2 geni üzerinde KPVT ile ilişkili varyantlar ilk kez Tester ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır(530). Ancak KCNJ2 ile ilişkili aritmi sendromlarının, KPVT fenotipini taklit eden bir ATS spektrumu olup olmadığı veya bunların daha kötü klinik sonuçlara ve altta yatan farklı moleküler ve hücresel mekanizmalara sahip gerçek KPVT olup olmadığı tartışmalıdır(531). KCNJ2 mutasyonları ile ilişkili aritmi sendromları hakkında bir başka yorum da, bu sendromlar için daha iyi bir tanımın olmaması nedeniyle olarak yanlış sınıflandırılmış olmasıdır(532).

Çalışmamızda SCN5A mutasyonuna sahip iki KPVT tanılı hastayı tartışmaya uygun bulduk. Hasta No:26, 11 yaşında efor esnasında kardiyak arrest ile acil servise

götürülmüştü. İlke başvuru esnasında çekilen EKG sinde uzun qt aralığı saptanmıştı. Ancak efor testinde polimorfik ventriküler taşikardi görülmesi üzerine hastanın KPVT olabileceği düşünüldü. Yapılan genetik analizde ise ClinVar sitesinde “patojenitesi tartışmalı” olarak belirlenen SCN5A geninde p.Gln692Lys (rs45553235, NM_000335.4:exon14:c.2074C>A) mutasyonu saptanmıştır. Bu mutasyonlar birlikte hastada tablo 4-9 da gösterildiği gibi TRPM4, CACNA1C, ABCC9, KCNE1B ve CAV3 genleri üzerinde mutasyonlar saptanmıştır. SCN5A geni mutasyonuna sahip bir diğer hasta ise 61 numaralı hasta idi. Kadın cinsiyette hasta, 9 yaşından itibaren non kompakt kardiyomiyopati şüphesi ve mitral yetmezlik tanıları ile takip altındaydı. Ancak son bir yıldır özellikle efor esnasında olan çarpıntı şikayeti ile acil servise başvurmuştu. Efor EKG de yoğun ventriküler ekstrasistoller ve efor sonunda bigemine ventriküler ekstrasistoller görülmesi üzerine hasta KPVT açısından da takip altına alındı. Hasta ilaçla takibe alındı. İlaç kontrolü altında ventriküler ekstra sistollerinin kaybolduğu saptandı. Yapılan genetik analizde non kompakt kardiyomiyopati ile ilişkili olarak MYLK2 ve LDB3 geninde saptanan mutasyonların yanı sıra SCN5A geni üzerinde daha önce literatürde bildirilmemiş p.Tyr1265Cys (NM_000335.4:exon21:c.3794A>G) mutasyonu saptandı. Ayrıca hastada ClinVar sitesinde olası benign olarak bildirilen RYR2 geni üzerinde UTR bölgesinde c.*218T>G (rs373132792) mutasyonu saptanmıştır. Daha önce uzun qt, Brugada Sendromu gibi aritmojenik hastalıklara ilişkisi gösterilen SCN5A geninde üzerindeki bazı varyantların, Swan ve arkadaşları ile Lieve ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada egzersiz ile indüklenmiş polimorfik karakterde ventriküler aritmilere de neden olabileceği öne sürülmüştür(533, 534). Her iki hastada da efor esnasında ortaya çıkan bigemine ventriküler ekstrasistollerini açıklayacak bir varyantın bulunmaması ve SCN5A genine ait varyantlara sahip olmaları, bu iki varyantın hastada ortaya çıkan aritmik fenotipin sorulmuşu olabileceğini düşündürmektedir. KPVT Sendromu, hakkında çok fazla çalışma olan ciddi bir kalıtsal aritmojenik kalp hastalığıdır. Son yıllarda yapılan tanı ve tedavi geliştirmeye yönelik çalışmalarla ölümcül durumlar azaltılmaya çalışılsa da bu konuda hala alınacak çok yol olduğu görülmektedir. Bu nedenle hastalığın etyopatogenez mekanizmasını tam olarak açıklayabilmek ve prognozunu tanımlayabilmek amacıyla daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Brugada Sendromu, genetik olarak oldukça heterojen bir gruptur. Otozomal dominant kalıtım paterni ile çeşitli kardiyak iyon kanallarını etkiler ve değişken ekspresyon miktarı, inkomplet penetrasyon ve farklı fenotipler gibi özelliklere sahiptir(493). Brugada Sendromuna neden olan genler arasında en sık olarak SCN5A geni gösterilse de SCN5A genindeki mutasyonların hastalığın sadece %20 sinden sorumlu oldukları bildirilmiştir(490). Çalışmamızda 30,53,65,69,79 ve 81 no'lu hastalarda SCN5A genine ait varyantlar saptanmıştır. Bu varyantlar arasında 69 no'lu hastada bulunan p.1506_1508del (rs397514251, NM_000335.4:exon26:c.4516_4524del) varyantı ClinVar sitesinde patojenik olarak bildirilmiştir. 30 no'lu hastada saptanan p.Glu446Lys (rs199473339,NM_000335.4: exon10:c.1336G>A) varyantının ise çeşitli kardiyomiyopati hastalıklarında patojenik bir varyant olduğu bildirilmiş olup bizim yaptığımız literatür aramasına göre Brugada hastalığı ile henüz birlikteliği gösterilmemiştir(535, 536). 53 No'lu hastada saptanan p.Arg18Trp (rs19947304479, NM_000335.4: exon2:c.52C>T) varyantı ClinVar sitesinde VUS olarak bildirilmiştir(490). 65no'lu hastada saptanan p.Ser216Leu (rs41276525,NM_000335.4: exon6:c.647C>T) varyantı ise ClinVar sitesinde patojenitesi tartışmalı olarak bildirilmiştir(490). 79 no'lu hastada saptanan p.Glu898Val varyantı ile 81 no'lu hastada saptanan p.Leu567delinsWAL varyantı yeni varyant olarak saptanmıştır. Son yıllarda, kanalopatilerle ilişkili genlerde varyantları barındıran hastaların "kardiyomiyopati fenotipi" geliştirebileceği ya da kardiyomiyopatiler ile ilgili genlerde mutasyonlara sahip hastaların sıklıkla kanalopatilere benzeyen "aritmik fenotipler" geliştirebileceği, bir başka deyişle kanalopatiler ve kardiyomiyopatilerin örtüşebileceği görüşü öne çıkmaktadır(537-539). Pappone ve arkadaşları, aynı SCN5A mutasyonunu taşıyan bir ailede babanın Noncompaction sol ventrikül hipertrofi kardiyomyopati fenotipine sahipken, kızının BrS fenotipine sahip olduğunu bildirdiler(539). Yine Pappone ve arkadaşları, MYBPC3 geni üzerinde aynı mutasyona sahip bir ailede babanın hipertrofik kardiyomyopati, erkek ve kız çocuğunun ise BrS fenotipi gösterdiğini saptadıklarını bildirdiler(539). Benzer bir sonuca Mango ve arkadaşları da ulaşmışlardır. Mango ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, TPM1 geni üzerinde aynı varyanta sahip aile bireylerinde hipertrofik kardiyomyopati ve BrS fenotiplerinin örtüşüklerini göstermişlerdir(506).

Herne kadar ani kardiyak ölüm, tamamen sağlıklı bir kişide, semptomların başlamasından sonraki 1 saat içinde meydana gelen ve travmatik olmayan, beklenmedik ölümcül olay olarak tanımlanmış olsa da, olguların yaklaşık yarısında, göğüs ağrısı, hırıltılı solunum ve nefes darlığı, çarpıntı, baş dönmesi veya bayılma gibi semptomlardan sonra ölümün meydana geldiği bildirilmiştir. Kardiyak kanalopatili hastalarda aritmik ataklar, özellikle ventriküler fibrilasyon (VF), ani kardiyak ölümün ana nedenidir çünkü VF riski ani kardiyak ölüm riskinin bir vekili olarak kabul edilmektedir(497). Yapılan pek çok çalışma, aile öyküsü olduğunda ani kardiyak ölüm riskinin arttığını göstererek ani kardiyak ölüm için genetik bir yatkınlık olabileceğini öne sürmektedir(497, 540). Bu nedenle çalışmamızda hem kardiyak arrest ile başvuran hastaları hem de ailesinde ani ölüm olgusu görülen hastaları, ani ölüm riski barındırması açısından ayrı bir şekilde değerlendirdik. Çalışmamızda Hasta No:6,8,12,19,23,25,26,66,67,68,81 ve 82 olguların kliniğe kardiyak arrest ile başvurmuşlardı. Ayrıca, Hasta No:10,13,21,22,23,27,31,48,49,50,53,69 ve 83 no'lu hastalarda aile içerisinde ya da yakın dede, amca, dayı, teyze hala, kuzen gibi yakın akrabalarında ani ölüm olguları gözlenmişti. Bu hastalardan Hasta No: 13,22 ve 53 numaralı hastalar dışında tüm hastalara ICD takılmıştı. Hastalara ait mutasyonlar detaylı bir şekilde Tablo 4-13 ve Tablo 4-14 de özetlenmiştir. Bu hastalar içerisinde kardiyak arrest ile başvuran 23 'no'lu hastanın ailesinde ani ölüm olguları mevcuttu. Bu hastanın annesinin erkek kardeşinde 20 li yaşlarda ani futbol oynarken ani ölüm öyküsü mevcuttu. Hastada KCNQ1 geni üzerinde, klinik olarak patojenik olduğu bildirilen rs199473410 (p.R366Q, c.1097G>A) mutasyonu saptanmıştır.

6. SONUÇ

Yeni nesil dizileme teknolojisinin sunduğu imkanlar “muazzam” olarak tanımlanmaktadır. Yeni nesil dizileme teknolojisinin yanı sıra biyoinformatik alanında da yaşanan gelişmeler sayesinde kalıtsal kardiyak hastalıkları da kapsayan pek çok genetik hastalığın tanısında adeta yeni bir çağa girmiş bulunmaktayız. Bu teknoloji sayesinde, birçok konjenital kardiyak aritminin altında yatan genetik varyasyonları hızlı, doğru ve uygun maliyetli bir şekilde saptamak mümkün olmaktadır(541). Ancak tüm gelişmelere rağmen inkomplet penetrans, düşük ekspresyon düzeyi ve fenotipik örtüşme gibi karmaşık yapıları nedeniyle UQT hastalarının %75-80’inde Brugada Sendromu hastalarının ise %20’sine genetik olarak tanı konabilmektedir(540). Her ne kadar kalıtsal aritmojenik kardiyak hastalarında risk altındaki kişileri saptayabilmekte bir miktar yol alınmış olsa da hastalığın prognozunu belirlemede aynı seviyede olduğumuzu söylemek mümkün görünmemektedir(542). Bununla birlikte yürütülen pek çok çalışmaya rağmen hastalarda gözlenen birçok genetik varyant, hastalık ile ilişkisi tam olarak ortaya konamadığından ve gelecek nesiller için etkisi bilinemediğinden dolayı hala “değeri bilinmeyen varyant (VUS)” olarak sınıflandırılmaktadır. Bu belirsizliği gidermenin yolları ise farklı toplumlarda hasta bireyler ile bu bireylerin ailelerinin ve sağlıklı kişilerin değerlendirildiği geniş katılımlı çalışmaların yanı sıra hayvan deneyleri, insan kaynaklı indüklenebilir kök hücre (hiPSC) ve patch clamp gibi teknolojileri içeren hücresel boyutta yürütülen fonksiyonel çalışmalardır.

Genetik çalışmalardan çıkan sonuçların değerlendirilmesi de oldukça önemlidir. Öncelikle kardiyolog hekim, hastanın öz geçmişini, aile öyküsünü içeren detaylı bir anamnez almalıdır. Ardından eksiksiz bir fizik muayene ve laboratuvar testlerinden sonra doğru tanıyı koymak çok önemlidir. Genetik çalışmada tespit edilen gen mutasyonunun kardiyak aritmi ile ilişkisine dair yanlış bir sonuca varmaktan kaçınmak için istatistiksel veya popülasyon genetiği uzmanlarına danışmalı ve aile geçmişinin kalıtım hastalığı modu ile tutarlı olduğundan emin olmalıdır.

Bu tespitle elde ettiğimiz bulguları değerlendirdiğimiz çalışmamız; aritmojenik kalp hastalıklarının tanısının detaylı klinik gözlemler, DNA dizilimi ve biyoinformatik verilerden elde edilen verileri bütünleştiren disiplinler arası bir yaklaşımı gerektirdiğini doğrulamaktadır. Sonuç olarak, Türk toplumunda 5-40 yaş arası ani aritmojenik

kardiyak ölümlere neden olan aritmik hastalıkların ilgili genler açısından araştırıldığı çalışmamızda tanımlanan mutasyonların aritmojenik kalp hastalıklarının genetik temelleri hakkında kapsamlı bir katkıda bulunduğunu düşünüyoruz.



7. KAYNAKLAR:

1. Ackerman MJ, Zipes DP, Kovacs RJ, Maron BJ. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 10: The Cardiac Channelopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(21):2424-8.
2. George AL, Jr. Inherited disorders of voltage-gated sodium channels. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(8):1990-9.
3. Sarquella-Brugada G, Campuzano O, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Brugada syndrome: clinical and genetic findings. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2016;18(1):3-12.
4. Imbrici P, Liantonio A, Camerino GM, De Bellis M, Camerino C, Mele A, et al. Therapeutic Approaches to Genetic Ion Channelopathies and Perspectives in Drug Discovery. *Frontiers in pharmacology*. 2016;7:121.
5. Boineau JP, Schuessler RB, Hackel DB, Miller CB, Brockus CW, Wylds AC. Widespread distribution and rate differentiation of the atrial pacemaker complex. *The American journal of physiology*. 1980;239(3):H406-15.
6. Waller BF, Gering LE, Branyas NA, Slack JD. Anatomy, histology, and pathology of the cardiac conduction system: Part I. *Clinical cardiology*. 1993;16(3):249-52.
7. Garson A, Jr. The science and practice of pediatric cardiology in the next decade. *American heart journal*. 1987;114(2):462-8.
8. Anderson RH, Becker AE, Tranum-Jensen J, Janse MJ. Anatomico-electrophysiological correlations in the conduction system--a review. *British heart journal*. 1981;45(1):67-82.
9. Katz. AM. *Physiology of the heart*. Lippincott Williams & Wilkins. 2011;5.
10. Anderson RH, Ho SY. The architecture of the sinus node, the atrioventricular conduction axis, and the internodal atrial myocardium. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1998;9(11):1233-48.
11. Goldstein MA SJ. Ultrastructure of the heart. In: Page E, Fozzard HA, Solara RJ, eds. *The cardiovascular system, Vol:1. The heart* Oxford: Oxford University Press. 2002:3-74.
12. Balse E, Eichel C. The Cardiac Sodium Channel and Its Protein Partners. *Handbook of experimental pharmacology*. 2018;246:73-99.
13. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiological reviews*. 2005;85(4):1205-53.
14. Rudy Y. Molecular basis of cardiac action potential repolarization. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1123:113-8.
15. Cohen CJ, Fozzard HA, Sheu SS. Increase in intracellular sodium ion activity during stimulation in mammalian cardiac muscle. *Circulation research*. 1982;50(5):651-62.
16. Wang DW, Yazawa K, George AL, Jr., Bennett PB. Characterization of human cardiac Na⁺ channel mutations in the congenital long QT syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(23):13200-5.
17. Sakmann BF, Spindler AJ, Bryant SM, Linz KW, Noble D. Distribution of a persistent sodium current across the ventricular wall in guinea pigs. *Circulation research*. 2000;87(10):910-4.
18. Antzelevitch C., Dumaine R. Electrical heterogeneity in the heart: physiological, pharmacological and clinical implications. In: *Handbook of Physiology The Cardiovascular System The Heart* Bethesda, MD: Am Physiol Soc., 2002;sect. 2, vol. I, :p. 654-92.

19. Findlay I. Physiological modulation of inactivation in L-type Ca^{2+} channels: one switch. *The Journal of physiology*. 2004;554(Pt 2):275-83.
20. Iost N, Virag L, Opincariu M, Szecsi J, Varro A, Papp JG. Delayed rectifier potassium current in undiseased human ventricular myocytes. *Cardiovascular research*. 1998;40(3):508-15.
21. Wang Z, Fermini B, Nattel S. Delayed rectifier outward current and repolarization in human atrial myocytes. *Circulation research*. 1993;73(2):276-85.
22. Katz AM. *Physiology of the Heart*: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
23. Wang Z, Fermini B, Nattel S. Rapid and slow components of delayed rectifier current in human atrial myocytes. *Cardiovascular research*. 1994;28(10):1540-6.
24. Nichols CG, Lopatin AN. Inward rectifier potassium channels. *Annual review of physiology*. 1997;59:171-91.
25. Eisner DA, Dibb KM, Trafford AW. The mechanism and significance of the slow changes of ventricular action potential duration following a change of heart rate. *Experimental physiology*. 2009;94(5):520-8.
26. Spear JF, Moore EN. Supernormal conduction in the canine bundle of His and proximal bundle branches. *The American journal of physiology*. 1980;238(3):H300-6.
27. Varró A, Tomek J, Nagy N, Virág L, Passini E, Rodriguez B, et al. Cardiac transmembrane ion channels and action potentials: cellular physiology and arrhythmogenic behavior. *Physiological reviews*. 2021;101(3):1083-176.
28. Janse MJ, Wit AL. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. *Physiological reviews*. 1989;69(4):1049-169.
29. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*. 2007;115(4):442-9.
30. Lu Y, Mahaut-Smith MP, Varghese A, Huang CL, Kemp PR, Vandenberg JI. Effects of premature stimulation on HERG K^{+} channels. *The Journal of physiology*. 2001;537(Pt 3):843-51.
31. Luo CH, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. II. Afterdepolarizations, triggered activity, and potentiation. *Circulation research*. 1994;74(6):1097-113.
32. van Oort RJ, McCauley MD, Dixit SS, Pereira L, Yang Y, Respress JL, et al. Ryanodine receptor phosphorylation by calcium/calmodulin-dependent protein kinase II promotes life-threatening ventricular arrhythmias in mice with heart failure. *Circulation*. 2010;122(25):2669-79.
33. Voigt N, Li N, Wang Q, Wang W, Trafford AW, Abu-Taha I, et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak and increased Na^{+} - Ca^{2+} exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125(17):2059-70.
34. Thomas D, Christ T, Fabritz L, Goette A, Hammwöhner M, Heijman J, et al. German Cardiac Society Working Group on Cellular Electrophysiology state-of-the-art paper: impact of molecular mechanisms on clinical arrhythmia management. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2019;108(6):577-99.
35. Namadurai S, Yereddi NR, Cusdin FS, Huang CL, Chirgadze DY, Jackson AP. A new look at sodium channel beta subunits. *Open biology*. 2015;5(1):140192.
36. Remme CA, Bezzina CR. Sodium channel (dys)function and cardiac arrhythmias. *Cardiovascular therapeutics*. 2010;28(5):287-94.

37. Yoo S, Dobrzynski H, Fedorov VV, Xu SZ, Yamanushi TT, Jones SA, et al. Localization of Na⁺ channel isoforms at the atrioventricular junction and atrioventricular node in the rat. *Circulation*. 2006;114(13):1360-71.
38. Remme CA, Verkerk AO, Hoogaars WM, Aanhaanen WT, Scicluna BP, Annink C, et al. The cardiac sodium channel displays differential distribution in the conduction system and transmural heterogeneity in the murine ventricular myocardium. *Basic research in cardiology*. 2009;104(5):511-22.
39. Ashamalla SM, Navarro D, Ward CA. Gradient of sodium current across the left ventricular wall of adult rat hearts. *The Journal of physiology*. 2001;536(Pt 2):439-43.
40. Yu FH, Catterall WA. Overview of the voltage-gated sodium channel family. *Genome biology*. 2003;4(3):207.
41. Veerman CC, Wilde AA, Lodder EM. The cardiac sodium channel gene SCN5A and its gene product Nav1.5: Role in physiology and pathophysiology. *Gene*. 2015;573(2):177-87.
42. Brackenbury WJ, Isom LL. Na Channel beta Subunits: Overachievers of the Ion Channel Family. *Frontiers in pharmacology*. 2011;2:53.
43. Maier SK, Westenbroek RE, McCormick KA, Curtis R, Scheuer T, Catterall WA. Distinct subcellular localization of different sodium channel alpha and beta subunits in single ventricular myocytes from mouse heart. *Circulation*. 2004;109(11):1421-7.
44. Chen-lzu Y, Shaw RM, Pitt GS, Yarov-Yarovoy V, Sack JT, Abriel H, et al. Na⁺ channel function, regulation, structure, trafficking and sequestration. *The Journal of physiology*. 2015;593(6):1347-60.
45. Yu EJ, Ko SH, Lenkowski PW, Pance A, Patel MK, Jackson AP. Distinct domains of the sodium channel beta3-subunit modulate channel-gating kinetics and subcellular location. *The Biochemical journal*. 2005;392(Pt 3):519-26.
46. Patino GA, Isom LL. Electrophysiology and beyond: multiple roles of Na⁺ channel beta subunits in development and disease. *Neuroscience letters*. 2010;486(2):53-9.
47. Abriel H, Kass RS. Regulation of the voltage-gated cardiac sodium channel Nav1.5 by interacting proteins. *Trends in cardiovascular medicine*. 2005;15(1):35-40.
48. London B, Michalec M, Mehdi H, Zhu X, Kerchner L, Sanyal S, et al. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na⁺ current and causes inherited arrhythmias. *Circulation*. 2007;116(20):2260-8.
49. Wu L, Yong SL, Fan C, Ni Y, Yoo S, Zhang T, et al. Identification of a new co-factor, MOG1, required for the full function of cardiac sodium channel Nav 1.5. *The Journal of biological chemistry*. 2008;283(11):6968-78.
50. Amin AS, Verkerk AO, Bhuiyan ZA, Wilde AA, Tan HL. Novel Brugada syndrome-causing mutation in ion-conducting pore of cardiac Na⁺ channel does not affect ion selectivity properties. *Acta physiologica Scandinavica*. 2005;185(4):291-301.
51. Zipes DP, Jalife J, Stevenson WG. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2017.
52. Yellen G. The moving parts of voltage-gated ion channels. *Quarterly reviews of biophysics*. 1998;31(3):239-95.
53. Kleber AG, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiological reviews*. 2004;84(2):431-88.
54. Rook MB, Evers MM, Vos MA, Bierhuizen MF. Biology of cardiac sodium channel Nav1.5 expression. *Cardiovascular research*. 2012;93(1):12-23.
55. Long SB, Campbell EB, Mackinnon R. Voltage sensor of Kv1.2: structural basis of electromechanical coupling. *Science (New York, NY)*. 2005;309(5736):903-8.
56. Chanda B, Bezanilla F. Tracking voltage-dependent conformational changes in skeletal muscle sodium channel during activation. *The Journal of general physiology*. 2002;120(5):629-45.

57. Yarov-Yarovoy V, Baker D, Catterall WA. Voltage sensor conformations in the open and closed states in ROSETTA structural models of K(+) channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(19):7292-7.
58. Kontis KJ, Rounaghi A, Goldin AL. Sodium channel activation gating is affected by substitutions of voltage sensor positive charges in all four domains. *The Journal of general physiology*. 1997;110(4):391-401.
59. Sheets MF, Hanck DA. Voltage-dependent open-state inactivation of cardiac sodium channels: gating current studies with Anthopleurin-A toxin. *The Journal of general physiology*. 1995;106(4):617-40.
60. Kim J, Ghosh S, Liu H, Tateyama M, Kass RS, Pitt GS. Calmodulin mediates Ca²⁺ sensitivity of sodium channels. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279(43):45004-12.
61. Cormier JW, Rivolta I, Tateyama M, Yang AS, Kass RS. Secondary structure of the human cardiac Na⁺ channel C terminus: evidence for a role of helical structures in modulation of channel inactivation. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(11):9233-41.
62. Chagot B, Potet F, Balser JR, Chazin WJ. Solution NMR structure of the C-terminal EF-hand domain of human cardiac sodium channel NaV1.5. *The Journal of biological chemistry*. 2009;284(10):6436-45.
63. Goldin AL. Mechanisms of sodium channel inactivation. *Current opinion in neurobiology*. 2003;13(3):284-90.
64. Kellenberger S, West JW, Catterall WA, Scheuer T. Molecular analysis of potential hinge residues in the inactivation gate of brain type IIA Na⁺ channels. *The Journal of general physiology*. 1997;109(5):607-17.
65. McPhee JC, Ragsdale DS, Scheuer T, Catterall WA. A critical role for the S4-S5 intracellular loop in domain IV of the sodium channel alpha-subunit in fast inactivation. *The Journal of biological chemistry*. 1998;273(2):1121-9.
66. Smith MR, Goldin AL. Interaction between the sodium channel inactivation linker and domain III S4-S5. *Biophysical journal*. 1997;73(4):1885-95.
67. Amin AS, Asghari-Roodsari A, Tan HL. Cardiac sodium channelopathies. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2010;460(2):223-37.
68. Glaaser IW, Osteen JD, Puckerin A, Sampson KJ, Jin X, Kass RS. Perturbation of sodium channel structure by an inherited Long QT Syndrome mutation. *Nature communications*. 2012;3:706.
69. Poulet C, Wettwer E, Grunnet M, Jespersen T, Fabritz L, Matschke K, et al. Late Sodium Current in Human Atrial Cardiomyocytes from Patients in Sinus Rhythm and Atrial Fibrillation. *PloS one*. 2015;10(6):e0131432.
70. Maltsev VA, Sabbah HN, Higgins RS, Silverman N, Lesch M, Undrovinas AI. Novel, ultraslow inactivating sodium current in human ventricular cardiomyocytes. *Circulation*. 1998;98(23):2545-52.
71. Miyamoto K, Kanaori K, Nakagawa T, Kuroda Y. Solution structures of the inactivation gate particle peptides of rat brain type-IIA and human heart sodium channels in SDS micelles. *The journal of peptide research : official journal of the American Peptide Society*. 2001;57(3):203-14.
72. Motoike HK, Liu H, Glaaser IW, Yang AS, Tateyama M, Kass RS. The Na⁺ channel inactivation gate is a molecular complex: a novel role of the COOH-terminal domain. *The Journal of general physiology*. 2004;123(2):155-65.
73. Mantegazza M, Yu FH, Catterall WA, Scheuer T. Role of the C-terminal domain in inactivation of brain and cardiac sodium channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(26):15348-53.
74. Kass RS. Sodium channel inactivation in heart: a novel role of the carboxy-terminal domain. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2006;17 Suppl 1:S21-s5.

75. Liu CJ, Dib-Hajj SD, Renganathan M, Cummins TR, Waxman SG. Modulation of the cardiac sodium channel Nav1.5 by fibroblast growth factor homologous factor 1B. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(2):1029-36.
76. Musa H, Kline CF, Sturm AC, Murphy N, Adelman S, Wang C, et al. SCN5A variant that blocks fibroblast growth factor homologous factor regulation causes human arrhythmia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(40):12528-33.
77. Vassilev P, Scheuer T, Catterall WA. Inhibition of inactivation of single sodium channels by a site-directed antibody. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1989;86(20):8147-51.
78. Kass RS. Sodium channel inactivation goes with the flow. *The Journal of general physiology*. 2004;124(1):7-8.
79. Tomaselli GF, Chiamvimonvat N, Nuss HB, Balser JR, Perez-Garcia MT, Xu RH, et al. A mutation in the pore of the sodium channel alters gating. *Biophysical journal*. 1995;68(5):1814-27.
80. Silva JR, Goldstein SA. Voltage-sensor movements describe slow inactivation of voltage-gated sodium channels I: wild-type skeletal muscle Na(V)1.4. *The Journal of general physiology*. 2013;141(3):309-21.
81. Russ U, Balser C, Scholz W, Albus U, Lang HJ, Weichert A, et al. Effects of the Na⁺/H⁺-exchange inhibitor Hoe 642 on intracellular pH, calcium and sodium in isolated rat ventricular myocytes. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 1996;433(1-2):26-34.
82. Vilin YY, Makita N, George AL, Jr., Ruben PC. Structural determinants of slow inactivation in human cardiac and skeletal muscle sodium channels. *Biophysical journal*. 1999;77(3):1384-93.
83. Vilin YY, Ruben PC. Slow inactivation in voltage-gated sodium channels: molecular substrates and contributions to channelopathies. *Cell biochemistry and biophysics*. 2001;35(2):171-90.
84. Featherstone DE, Richmond JE, Ruben PC. Interaction between fast and slow inactivation in Skm1 sodium channels. *Biophysical journal*. 1996;71(6):3098-109.
85. West JW, Patton DE, Scheuer T, Wang Y, Goldin AL, Catterall WA. A cluster of hydrophobic amino acid residues required for fast Na⁺-channel inactivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89(22):10910-4.
86. Hayward LJ, Sandoval GM, Cannon SC. Defective slow inactivation of sodium channels contributes to familial periodic paralysis. *Neurology*. 1999;52(7):1447-53.
87. Bendahhou S, Cummins TR, Hahn AF, Langlois S, Waxman SG, Ptacek LJ. A double mutation in families with periodic paralysis defines new aspects of sodium channel slow inactivation. *The Journal of clinical investigation*. 2000;106(3):431-8.
88. Bendahhou S, Cummins TR, Tawil R, Waxman SG, Ptacek LJ. Activation and inactivation of the voltage-gated sodium channel: role of segment S5 revealed by a novel hyperkalaemic periodic paralysis mutation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1999;19(12):4762-71.
89. Takahashi MP, Cannon SC. Enhanced slow inactivation by V445M: a sodium channel mutation associated with myotonia. *Biophysical journal*. 1999;76(2):861-8.
90. Townsend C, Horn R. Effect of alkali metal cations on slow inactivation of cardiac Na⁺ channels. *The Journal of general physiology*. 1997;110(1):23-33.
91. Cummins TR, Sigworth FJ. Impaired slow inactivation in mutant sodium channels. *Biophysical journal*. 1996;71(1):227-36.
92. Richmond JE, Featherstone DE, Hartmann HA, Ruben PC. Slow inactivation in human cardiac sodium channels. *Biophysical journal*. 1998;74(6):2945-52.

93. Ruben PC, Starkus JG, Rayner MD. Steady-state availability of sodium channels. Interactions between activation and slow inactivation. *Biophysical journal*. 1992;61(4):941-55.
94. Kontis KJ, Goldin AL. Sodium channel inactivation is altered by substitution of voltage sensor positive charges. *The Journal of general physiology*. 1997;110(4):403-13.
95. Boland LM, Jurman ME, Yellen G. Cysteines in the Shaker K⁺ channel are not essential for channel activity or zinc modulation. *Biophysical journal*. 1994;66(3 Pt 1):694-9.
96. Cha A, Bezanilla F. Characterizing voltage-dependent conformational changes in the Shaker K⁺ channel with fluorescence. *Neuron*. 1997;19(5):1127-40.
97. Loots E, Isacoff EY. Molecular coupling of S4 to a K(+) channel's slow inactivation gate. *The Journal of general physiology*. 2000;116(5):623-36.
98. Cha A, Ruben PC, George AL, Jr., Fujimoto E, Bezanilla F. Voltage sensors in domains III and IV, but not I and II, are immobilized by Na⁺ channel fast inactivation. *Neuron*. 1999;22(1):73-87.
99. Groome JR, Fujimoto E, George AL, Ruben PC. Differential effects of homologous S4 mutations in human skeletal muscle sodium channels on deactivation gating from open and inactivated states. *The Journal of physiology*. 1999;516 (Pt 3):687-98.
100. Huxley HE, Kendrick JC. Extractability of the Lotmar-Picken material from dried muscle. *Nature*. 1952;170(4334):882.
101. Kuo CC, Bean BP. Na⁺ channels must deactivate to recover from inactivation. *Neuron*. 1994;12(4):819-29.
102. Capes DL, Goldschen-Ohm MP, Arcisio-Miranda M, Bezanilla F, Chanda B. Domain IV voltage-sensor movement is both sufficient and rate limiting for fast inactivation in sodium channels. *The Journal of general physiology*. 2013;142(2):101-12.
103. Hanck DA, Sheets MF. Site-3 toxins and cardiac sodium channels. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*. 2007;49(2):181-93.
104. Armstrong CM. Na channel inactivation from open and closed states. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(47):17991-6.
105. Fahmi AI, Patel M, Stevens EB, Fowden AL, John JE, 3rd, Lee K, et al. The sodium channel beta-subunit SCN3b modulates the kinetics of SCN5a and is expressed heterogeneously in sheep heart. *The Journal of physiology*. 2001;537(Pt 3):693-700.
106. Zimmer T, Benndorf K. The human heart and rat brain IIA Na⁺ channels interact with different molecular regions of the beta1 subunit. *The Journal of general physiology*. 2002;120(6):887-95.
107. Nakano Y, Shimizu W. Genetics of long-QT syndrome. *Journal of human genetics*. 2016;61(1):51-5.
108. Fernandez-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada R, Campuzano O. Cardiac Channelopathies and Sudden Death: Recent Clinical and Genetic Advances. *Biology*. 2017;6(1).
109. Makita N, Yagihara N, Crotti L, Johnson CN, Beckmann BM, Roh MS, et al. Novel calmodulin mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2014;7(4):466-74.
110. Makielski JC, Farley AL. Na(+) current in human ventricle: implications for sodium loading and homeostasis. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2006;17 Suppl 1:S15-s20.
111. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005;111(5):659-70.
112. Campuzano O, Beltran-Alvarez P, Iglesias A, Scornik F, Perez G, Brugada R. Genetics and cardiac channelopathies. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2010;12(5):260-7.

113. Abriel H, Rougier JS, Jalife J. Ion channel macromolecular complexes in cardiomyocytes: roles in sudden cardiac death. *Circulation research*. 2015;116(12):1971-88.
114. Vatta M, Ackerman MJ, Ye B, Makielski JC, Ughanze EE, Taylor EW, et al. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation*. 2006;114(20):2104-12.
115. Cerrone M, Delmar M. Desmosomes and the sodium channel complex: implications for arrhythmogenic cardiomyopathy and Brugada syndrome. *Trends in cardiovascular medicine*. 2014;24(5):184-90.
116. Cerrone M, Lin X, Zhang M, Agullo-Pascual E, Pfenniger A, Chkourko Gusky H, et al. Missense mutations in plakophilin-2 cause sodium current deficit and associate with a Brugada syndrome phenotype. *Circulation*. 2014;129(10):1092-103.
117. Ruan Y, Liu N, Priori SG. Sodium channel mutations and arrhythmias. *Nature reviews Cardiology*. 2009;6(5):337-48.
118. MacKinnon R. Pore loops: an emerging theme in ion channel structure. *Neuron*. 1995;14(5):889-92.
119. Bezanilla F, Stefani E. Gating currents. *Methods in enzymology*. 1998;293:331-52.
120. Coetzee WA, Amarillo Y, Chiu J, Chow A, Lau D, McCormack T, et al. Molecular diversity of K⁺ channels. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999;868:233-85.
121. Snyders DJ. Structure and function of cardiac potassium channels. *Cardiovascular research*. 1999;42(2):377-90.
122. Tamargo J, Caballero R, Gomez R, Valenzuela C, Delpon E. Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovascular research*. 2004;62(1):9-33.
123. Yellen G. The voltage-gated potassium channels and their relatives. *Nature*. 2002;419(6902):35-42.
124. Litt M, LaMorticella D, Bond CT, Adelman JP. Gene structure and chromosome mapping of the human small-conductance calcium-activated potassium channel SK1 gene (KCNN1). *Cytogenetics and cell genetics*. 1999;86(1):70-3.
125. Xu Y, Tuteja D, Zhang Z, Xu D, Zhang Y, Rodriguez J, et al. Molecular identification and functional roles of a Ca²⁺-activated K⁺ channel in human and mouse hearts. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(49):49085-94.
126. Sun G, Tomita H, Shakkottai VG, Gargus JJ. Genomic organization and promoter analysis of human KCNN3 gene. *Journal of human genetics*. 2001;46(8):463-70.
127. Berkefeld H, Fakler B, Schulte U. Ca²⁺-activated K⁺ channels: from protein complexes to function. *Physiological reviews*. 2010;90(4):1437-59.
128. Tuteja D, Xu D, Timofeyev V, Lu L, Sharma D, Zhang Z, et al. Differential expression of small-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels SK1, SK2, and SK3 in mouse atrial and ventricular myocytes. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2005;289(6):H2714-23.
129. Skibsbjerg L, Poulet C, Diness JG, Bentzen BH, Yuan L, Kappert U, et al. Small-conductance calcium-activated potassium (SK) channels contribute to action potential repolarization in human atria. *Cardiovascular research*. 2014;103(1):156-67.
130. Tuteja D, Rafizadeh S, Timofeyev V, Wang S, Zhang Z, Li N, et al. Cardiac small conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel subunits form heteromultimers via the coiled-coil domains in the C termini of the channels. *Circulation research*. 2010;107(7):851-9.
131. Vergara C, Latorre R, Marrion NV, Adelman JP. Calcium-activated potassium channels. *Current opinion in neurobiology*. 1998;8(3):321-9.
132. Grunnet M, Kaufmann WA. Coassembly of big conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels and L-type voltage-gated Ca²⁺ channels in rat brain. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279(35):36445-53.

133. Lu L, Zhang Q, Timofeyev V, Zhang Z, Young JN, Shin HS, et al. Molecular coupling of a Ca²⁺-activated K⁺ channel to L-type Ca²⁺ channels via alpha-actinin2. *Circulation research*. 2007;100(1):112-20.
134. Ravens U, Odening KE. Atrial fibrillation: Therapeutic potential of atrial K(+) channel blockers. *Pharmacology & therapeutics*. 2017;176:13-21.
135. Zhang XD, Lieu DK, Chiamvimonvat N. Small-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels and cardiac arrhythmias. *Heart rhythm*. 2015;12(8):1845-51.
136. Lopatin AN, Nichols CG. Inward rectifiers in the heart: an update on I(K1). *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2001;33(4):625-38.
137. Gutman GA, Chandy KG, Grissmer S, Lazdunski M, McKinnon D, Pardo LA, et al. International Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. *Pharmacological reviews*. 2005;57(4):473-508.
138. Grant AO. Cardiac ion channels. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2009;2(2):185-94.
139. Melnyk P, Zhang L, Shrier A, Nattel S. Differential distribution of Kir2.1 and Kir2.3 subunits in canine atrium and ventricle. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2002;283(3):H1123-33.
140. Hibino H, Inanobe A, Furutani K, Murakami S, Findlay I, Kurachi Y. Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles. *Physiological reviews*. 2010;90(1):291-366.
141. Cheng LF, Wang F, Lopatin AN. Metabolic stress in isolated mouse ventricular myocytes leads to remodeling of t tubules. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2011;301(5):H1984-95.
142. Kubo Y, Baldwin TJ, Jan YN, Jan LY. Primary structure and functional expression of a mouse inward rectifier potassium channel. *Nature*. 1993;362(6416):127-33.
143. Hansen SB, Tao X, MacKinnon R. Structural basis of PIP2 activation of the classical inward rectifier K⁺ channel Kir2.2. *Nature*. 2011;477(7365):495-8.
144. Leonoudakis D, Conti LR, Radeke CM, McGuire LM, Vandenberg CA. A multiprotein trafficking complex composed of SAP97, CASK, Veli, and Mint1 is associated with inward rectifier Kir2 potassium channels. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279(18):19051-63.
145. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, Canun S, Bendahhou S, Tsunoda A, et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell*. 2001;105(4):511-9.
146. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, Berenfeld O, Ronchetti E, Dhamoon A, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circulation research*. 2005;96(7):800-7.
147. Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Sudden cardiac death and genetic ion channelopathies: long QT, Brugada, short QT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation*. 2012;125(16):2027-34.
148. Anumonwo JM, Lopatin AN. Cardiac strong inward rectifier potassium channels. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2010;48(1):45-54.
149. Stoffel M, Espinosa R, 3rd, Powell KL, Philipson LH, Le Beau MM, Bell GI. Human G-protein-coupled inwardly rectifying potassium channel (GIRK1) gene (KCNJ3): localization to chromosome 2 and identification of a simple tandem repeat polymorphism. *Genomics*. 1994;21(1):254-6.
150. Spauschus A, Lentjes KU, Wischmeyer E, Dissmann E, Karschin C, Karschin A. A G-protein-activated inwardly rectifying K⁺ channel (GIRK4) from human hippocampus associates with other GIRK channels. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1996;16(3):930-8.

151. Calloe K, Goodrow R, Olesen SP, Antzelevitch C, Cordeiro JM. Tissue-specific effects of acetylcholine in the canine heart. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2013;305(1):H66-75.
152. Sakmann B, Noma A, Trautwein W. Acetylcholine activation of single muscarinic K⁺ channels in isolated pacemaker cells of the mammalian heart. *Nature*. 1983;303(5914):250-3.
153. Logothetis DE, Kurachi Y, Galper J, Neer EJ, Clapham DE. The beta gamma subunits of GTP-binding proteins activate the muscarinic K⁺ channel in heart. *Nature*. 1987;325(6102):321-6.
154. Krapivinsky G, Krapivinsky L, Wickman K, Clapham DE. G beta gamma binds directly to the G protein-gated K⁺ channel, IKACH. *The Journal of biological chemistry*. 1995;270(49):29059-62.
155. Zhang H, Flagg TP, Nichols CG. Cardiac sarcolemmal K(ATP) channels: Latest twists in a questing tale! *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2010;48(1):71-5.
156. Inagaki N, Gonoi T, Clement JPt, Namba N, Inazawa J, Gonzalez G, et al. Reconstitution of IKATP: an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science (New York, NY)*. 1995;270(5239):1166-70.
157. Inagaki N, Gonoi T, Clement JP, Wang CZ, Aguilar-Bryan L, Bryan J, et al. A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP-sensitive K⁺ channels. *Neuron*. 1996;16(5):1011-7.
158. Schmidt C, Wiedmann F, Schweizer PA, Katus HA, Thomas D. [Cardiac two-pore-domain potassium channels (K2P): Physiology, pharmacology, and therapeutic potential]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2012;137(33):1654-8.
159. Goldstein SA, Bockenhauer D, O'Kelly I, Zilberberg N. Potassium leak channels and the KCNK family of two-P-domain subunits. *Nature reviews Neuroscience*. 2001;2(3):175-84.
160. Goldstein SA, Bayliss DA, Kim D, Lesage F, Plant LD, Rajan S. International Union of Pharmacology. LV. Nomenclature and molecular relationships of two-P potassium channels. *Pharmacological reviews*. 2005;57(4):527-40.
161. Ellinghaus P, Scheubel RJ, Dobrev D, Ravens U, Holtz J, Huetter J, et al. Comparing the global mRNA expression profile of human atrial and ventricular myocardium with high-density oligonucleotide arrays. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005;129(6):1383-90.
162. Gaborit N, Le Bouter S, Szuts V, Varro A, Escande D, Nattel S, et al. Regional and tissue specific transcript signatures of ion channel genes in the non-diseased human heart. *The Journal of physiology*. 2007;582(Pt 2):675-93.
163. Bezanilla F. The voltage sensor in voltage-dependent ion channels. *Physiological reviews*. 2000;80(2):555-92.
164. Schmitt N, Grunnet M, Olesen SP. Cardiac potassium channel subtypes: new roles in repolarization and arrhythmia. *Physiological reviews*. 2014;94(2):609-53.
165. Jeevaratnam K, Chadda KR, Huang CL, Camm AJ. Cardiac Potassium Channels: Physiological Insights for Targeted Therapy. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2018;23(2):119-29.
166. Freitas JA, Schow EV, White SH, Tobias DJ. Microscopic origin of gating current fluctuations in a potassium channel voltage sensor. *Biophysical journal*. 2012;102(11):L44-6.
167. Gulbis JM, Zhou M, Mann S, MacKinnon R. Structure of the cytoplasmic beta subunit-T1 assembly of voltage-dependent K⁺ channels. *Science (New York, NY)*. 2000;289(5476):123-7.
168. Majumder K, De Biasi M, Wang Z, Wible BA. Molecular cloning and functional expression of a novel potassium channel beta-subunit from human atrium. *FEBS letters*. 1995;361(1):13-6.

169. Rosati B, Pan Z, Lypen S, Wang HS, Cohen I, Dixon JE, et al. Regulation of KChIP2 potassium channel beta subunit gene expression underlies the gradient of transient outward current in canine and human ventricle. *The Journal of physiology*. 2001;533(Pt 1):119-25.
170. Nadal MS, Ozaita A, Amarillo Y, Vega-Saenz de Miera E, Ma Y, Mo W, et al. The CD26-related dipeptidyl aminopeptidase-like protein DPPX is a critical component of neuronal A-type K⁺ channels. *Neuron*. 2003;37(3):449-61.
171. Barhanin J, Lesage F, Guillemare E, Fink M, Lazdunski M, Romey G. K(V)LQT1 and Isk (minK) proteins associate to form the I(Ks) cardiac potassium current. *Nature*. 1996;384(6604):78-80.
172. Wible BA, Yang Q, Kuryshev YA, Accili EA, Brown AM. Cloning and expression of a novel K⁺ channel regulatory protein, KChAP. *The Journal of biological chemistry*. 1998;273(19):11745-51.
173. Doyle DA, Morais Cabral J, Pfuetzner RA, Kuo A, Gulbis JM, Cohen SL, et al. The structure of the potassium channel: molecular basis of K⁺ conduction and selectivity. *Science (New York, NY)*. 1998;280(5360):69-77.
174. Blunck R, Batulan Z. Mechanism of electromechanical coupling in voltage-gated potassium channels. *Frontiers in pharmacology*. 2012;3:166.
175. Kurata HT, Fedida D. A structural interpretation of voltage-gated potassium channel inactivation. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006;92(2):185-208.
176. Morales MJ, Wee JO, Wang S, Strauss HC, Rasmusson RL. The N-terminal domain of a K⁺ channel beta subunit increases the rate of C-type inactivation from the cytoplasmic side of the channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(26):15119-23.
177. Rasmusson RL, Morales MJ, Wang S, Liu S, Campbell DL, Brahmajothi MV, et al. Inactivation of voltage-gated cardiac K⁺ channels. *Circulation research*. 1998;82(7):739-50.
178. Lopez-Barneo J, Hoshi T, Heinemann SH, Aldrich RW. Effects of external cations and mutations in the pore region on C-type inactivation of Shaker potassium channels. *Receptors & channels*. 1993;1(1):61-71.
179. Aimond F, Kwak SP, Rhodes KJ, Nerbonne JM. Accessory Kvbeta1 subunits differentially modulate the functional expression of voltage-gated K⁺ channels in mouse ventricular myocytes. *Circulation research*. 2005;96(4):451-8.
180. Abbott GW, Xu X, Roepke TK. Impact of ancillary subunits on ventricular repolarization. *Journal of electrocardiology*. 2007;40(6 Suppl):S42-6.
181. Nerbonne JM. Molecular Basis of Functional Myocardial Potassium Channel Diversity. *Cardiac electrophysiology clinics*. 2016;8(2):257-73.
182. Volk T, Nguyen TH, Schultz JH, Ehmke H. Relationship between transient outward K⁺ current and Ca²⁺ influx in rat cardiac myocytes of endo- and epicardial origin. *The Journal of physiology*. 1999;519 Pt 3:841-50.
183. Deal KK, England SK, Tamkun MM. Molecular physiology of cardiac potassium channels. *Physiological reviews*. 1996;76(1):49-67.
184. Kalman K, Nguyen A, Tseng-Crank J, Dukes ID, Chandy G, Hustad CM, et al. Genomic organization, chromosomal localization, tissue distribution, and biophysical characterization of a novel mammalian Shaker-related voltage-gated potassium channel, Kv1.7. *The Journal of biological chemistry*. 1998;273(10):5851-7.
185. Pongs O. Structural basis of voltage-gated K⁺ channel pharmacology. *Trends in pharmacological sciences*. 1992;13(9):359-65.
186. Jan LY, Jan YN. Structural elements involved in specific K⁺ channel functions. *Annual review of physiology*. 1992;54:537-55.

187. Zicha S, Xiao L, Stafford S, Cha TJ, Han W, Varro A, et al. Transmural expression of transient outward potassium current subunits in normal and failing canine and human hearts. *The Journal of physiology*. 2004;561(Pt 3):735-48.
188. Radicke S, Cotella D, Graf EM, Ravens U, Wettwer E. Expression and function of dipeptidyl-aminopeptidase-like protein 6 as a putative beta-subunit of human cardiac transient outward current encoded by Kv4.3. *The Journal of physiology*. 2005;565(Pt 3):751-6.
189. Zhang M, Jiang M, Tseng GN. minK-related peptide 1 associates with Kv4.2 and modulates its gating function: potential role as beta subunit of cardiac transient outward channel? *Circulation research*. 2001;88(10):1012-9.
190. van der Heyden MA, Wijnhoven TJ, Ophhof T. Molecular aspects of adrenergic modulation of the transient outward current. *Cardiovascular research*. 2006;71(3):430-42.
191. Kuryshev YA, Gudz TI, Brown AM, Wible BA. KChAP as a chaperone for specific K(+) channels. *American journal of physiology Cell physiology*. 2000;278(5):C931-41.
192. Abriel H, Motoike H, Kass RS. KChAP: a novel chaperone for specific K(+) channels key to repolarization of the cardiac action potential. Focus on "KChAP as a chaperone for specific K(+) channels". *American journal of physiology Cell physiology*. 2000;278(5):C863-4.
193. Holmqvist MH, Cao J, Hernandez-Pineda R, Jacobson MD, Carroll KI, Sung MA, et al. Elimination of fast inactivation in Kv4 A-type potassium channels by an auxiliary subunit domain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(2):1035-40.
194. An WF, Bowlby MR, Betty M, Cao J, Ling HP, Mendoza G, et al. Modulation of A-type potassium channels by a family of calcium sensors. *Nature*. 2000;403(6769):553-6.
195. Patel SP, Parai R, Parai R, Campbell DL. Regulation of Kv4.3 voltage-dependent gating kinetics by KChIP2 isoforms. *The Journal of physiology*. 2004;557(Pt 1):19-41.
196. Patel SP, Campbell DL, Strauss HC. Elucidating KChIP effects on Kv4.3 inactivation and recovery kinetics with a minimal KChIP2 isoform. *The Journal of physiology*. 2002;545(1):5-11.
197. Guo W, Malin SA, Johns DC, Jeromin A, Nerbonne JM. Modulation of Kv4-encoded K(+) currents in the mammalian myocardium by neuronal calcium sensor-1. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(29):26436-43.
198. Nakamura TY, Pountney DJ, Ozaita A, Nandi S, Ueda S, Rudy B, et al. A role for frequenin, a Ca²⁺-binding protein, as a regulator of Kv4 K⁺-currents. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(22):12808-13.
199. Kaulin YA, De Santiago-Castillo JA, Rocha CA, Nadal MS, Rudy B, Covarrubias M. The dipeptidyl-peptidase-like protein DPP6 determines the unitary conductance of neuronal Kv4.2 channels. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2009;29(10):3242-51.
200. Jerng HH, Qian Y, Pfaffinger PJ. Modulation of Kv4.2 channel expression and gating by dipeptidyl peptidase 10 (DPP10). *Biophysical journal*. 2004;87(4):2380-96.
201. McCrossan ZA, Abbott GW. The MinK-related peptides. *Neuropharmacology*. 2004;47(6):787-821.
202. Roepke TK, Kontogeorgis A, Ovanez C, Xu X, Young JB, Purtell K, et al. Targeted deletion of *kcne2* impairs ventricular repolarization via disruption of I(K,slow1) and I(to,f). *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2008;22(10):3648-60.
203. Deschenes I, Tomaselli GF. Modulation of Kv4.3 current by accessory subunits. *FEBS letters*. 2002;528(1-3):183-8.
204. Liu WJ, Wang HT, Chen WW, Deng JX, Jiang Y, Liu J. Co-expression of KCNE2 and KChIP2c modulates the electrophysiological properties of Kv4.2 current in COS-7 cells. *Acta pharmacologica Sinica*. 2008;29(6):653-60.

205. Radicke S, Cotella D, Graf EM, Banse U, Jost N, Varro A, et al. Functional modulation of the transient outward current I_{to} by KCNE beta-subunits and regional distribution in human non-failing and failing hearts. *Cardiovascular research*. 2006;71(4):695-703.
206. Delpon E, Cordeiro JM, Nunez L, Thomsen PE, Guerchicoff A, Pollevick GD, et al. Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2008;1(3):209-18.
207. Morales MJ, Castellino RC, Crews AL, Rasmusson RL, Strauss HC. A novel beta subunit increases rate of inactivation of specific voltage-gated potassium channel alpha subunits. *The Journal of biological chemistry*. 1995;270(11):6272-7.
208. Patel SP, Campbell DL. Transient outward potassium current, 'I_{to}', phenotypes in the mammalian left ventricle: underlying molecular, cellular and biophysical mechanisms. *The Journal of physiology*. 2005;569(Pt 1):7-39.
209. Pongs O, Leicher T, Berger M, Roeper J, Bähring R, Wray D, et al. Functional and molecular aspects of voltage-gated K⁺ channel beta subunits. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999;868:344-55.
210. Martens JR, Kwak YG, Tamkun MM. Modulation of Kv channel alpha/beta subunit interactions. *Trends in cardiovascular medicine*. 1999;9(8):253-8.
211. Gulbis JM, Mann S, MacKinnon R. Structure of a voltage-dependent K⁺ channel beta subunit. *Cell*. 1999;97(7):943-52.
212. Peri R, Wible BA, Brown AM. Mutations in the Kv beta 2 binding site for NADPH and their effects on Kv1.4. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(1):738-41.
213. Yang EK, Alvira MR, Levitan ES, Takimoto K. Kvbeta subunits increase expression of Kv4.3 channels by interacting with their C termini. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(7):4839-44.
214. Nakahira K, Matos MF, Trimmer JS. Differential interaction of voltage-gated K⁺ channel beta-subunits with cytoskeleton is mediated by unique amino terminal domains. *Journal of molecular neuroscience : MN*. 1998;11(3):199-208.
215. Wissmann R, Bildl W, Oliver D, Beyermann M, Kalbitzer HR, Bentrop D, et al. Solution structure and function of the "tandem inactivation domain" of the neuronal A-type potassium channel Kv1.4. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(18):16142-50.
216. Jerng HH, Shahidullah M, Covarrubias M. Inactivation gating of Kv4 potassium channels: molecular interactions involving the inner vestibule of the pore. *The Journal of general physiology*. 1999;113(5):641-60.
217. Comer MB, Campbell DL, Rasmusson RL, Lamson DR, Morales MJ, Zhang Y, et al. Cloning and characterization of an I_{to}-like potassium channel from ferret ventricle. *The American journal of physiology*. 1994;267(4 Pt 2):H1383-95.
218. Tessier S, Karczewski P, Krause EG, Pansard Y, Acar C, Lang-Lazdunski M, et al. Regulation of the transient outward K(+) current by Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinases II in human atrial myocytes. *Circulation research*. 1999;85(9):810-9.
219. Roeper J, Lorra C, Pongs O. Frequency-dependent inactivation of mammalian A-type K⁺ channel KV1.4 regulated by Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1997;17(10):3379-91.
220. Giudicessi JR, Ye D, Tester DJ, Crotti L, Mugione A, Nesterenko VV, et al. Transient outward current (I_{to}) gain-of-function mutations in the KCND3-encoded Kv4.3 potassium channel and Brugada syndrome. *Heart rhythm*. 2011;8(7):1024-32.
221. Nattel S, Yue L, Wang Z. Cardiac ultrarapid delayed rectifiers: a novel potassium current family of functional similarity and molecular diversity. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 1999;9(4-5):217-26.

222. Snyders DJ, Tamkun MM, Bennett PB. A rapidly activating and slowly inactivating potassium channel cloned from human heart. Functional analysis after stable mammalian cell culture expression. *The Journal of general physiology*. 1993;101(4):513-43.
223. Wang Z, Fermini B, Nattel S. Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes. Evidence for a novel delayed rectifier K⁺ current similar to Kv1.5 cloned channel currents. *Circulation research*. 1993;73(6):1061-76.
224. Workman AJ, Kane KA, Rankin AC. The contribution of ionic currents to changes in refractoriness of human atrial myocytes associated with chronic atrial fibrillation. *Cardiovascular research*. 2001;52(2):226-35.
225. Ravens U, Wettwer E. Ultra-rapid delayed rectifier channels: molecular basis and therapeutic implications. *Cardiovascular research*. 2011;89(4):776-85.
226. Ravens U, Cerbai E. Role of potassium currents in cardiac arrhythmias. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2008;10(10):1133-7.
227. Yang Y, Li J, Lin X, Yang Y, Hong K, Wang L, et al. Novel KCNA5 loss-of-function mutations responsible for atrial fibrillation. *Journal of human genetics*. 2009;54(5):277-83.
228. Long SB, Campbell EB, Mackinnon R. Crystal structure of a mammalian voltage-dependent Shaker family K⁺ channel. *Science (New York, NY)*. 2005;309(5736):897-903.
229. Xu Y, Ramu Y, Lu Z. A shaker K⁺ channel with a miniature engineered voltage sensor. *Cell*. 2010;142(4):580-9.
230. Rettig J, Heinemann SH, Wunder F, Lorra C, Parcej DN, Dolly JO, et al. Inactivation properties of voltage-gated K⁺ channels altered by presence of beta-subunit. *Nature*. 1994;369(6478):289-94.
231. Wang Z, Kiehn J, Yang Q, Brown AM, Wible BA. Comparison of binding and block produced by alternatively spliced Kvbeta1 subunits. *The Journal of biological chemistry*. 1996;271(45):28311-7.
232. Eldstrom J, Choi WS, Steele DF, Fedida D. SAP97 increases Kv1.5 currents through an indirect N-terminal mechanism. *FEBS letters*. 2003;547(1-3):205-11.
233. Yang Z, Browning CF, Hallaq H, Yermalitskaya L, Esker J, Hall MR, et al. Four and a half LIM protein 1: a partner for KCNA5 in human atrium. *Cardiovascular research*. 2008;78(3):449-57.
234. Abi-Char J, El-Haou S, Balse E, Neyroud N, Vranckx R, Coulombe A, et al. The anchoring protein SAP97 retains Kv1.5 channels in the plasma membrane of cardiac myocytes. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2008;294(4):H1851-61.
235. Mays DJ, Foose JM, Philipson LH, Tamkun MM. Localization of the Kv1.5 K⁺ channel protein in explanted cardiac tissue. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96(1):282-92.
236. Martens JR, Sakamoto N, Sullivan SA, Grobaski TD, Tamkun MM. Isoform-specific localization of voltage-gated K⁺ channels to distinct lipid raft populations. Targeting of Kv1.5 to caveolae. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(11):8409-14.
237. Noble D, Tsien RW. Outward membrane currents activated in the plateau range of potentials in cardiac Purkinje fibres. *The Journal of physiology*. 1969;200(1):205-31.
238. Charpentier F, Merot J, Loussouarn G, Baro I. Delayed rectifier K(+) currents and cardiac repolarization. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2010;48(1):37-44.
239. Hancox JC, Levi AJ, Witchel HJ. Time course and voltage dependence of expressed HERG current compared with native "rapid" delayed rectifier K current during the cardiac ventricular action potential. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 1998;436(6):843-53.

240. Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation*. 2000;102(10):1178-85.
241. Vandenberg JJ, Perry MD, Perrin MJ, Mann SA, Ke Y, Hill AP. hERG K(+) channels: structure, function, and clinical significance. *Physiological reviews*. 2012;92(3):1393-478.
242. Pond AL, Scheve BK, Benedict AT, Petrecca K, Van Wagoner DR, Shrier A, et al. Expression of distinct ERG proteins in rat, mouse, and human heart. Relation to functional I(Kr) channels. *The Journal of biological chemistry*. 2000;275(8):5997-6006.
243. Warmke JW, Ganetzky B. A family of potassium channel genes related to eag in *Drosophila* and mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;91(8):3438-42.
244. Piper DR, Hinz WA, Tallurri CK, Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. Regional specificity of human ether-a'-go-go-related gene channel activation and inactivation gating. *The Journal of biological chemistry*. 2005;280(8):7206-17.
245. Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature*. 2006;440(7083):463-9.
246. Smith PL, Baukrowitz T, Yellen G. The inward rectification mechanism of the HERG cardiac potassium channel. *Nature*. 1996;379(6568):833-6.
247. Benhorin J, Medina A. Images in clinical medicine. Congenital long-QT syndrome. *The New England journal of medicine*. 1997;336(22):1568.
248. Zhou Z, Gong Q, Ye B, Fan Z, Makielski JC, Robertson GA, et al. Properties of HERG channels stably expressed in HEK 293 cells studied at physiological temperature. *Biophysical journal*. 1998;74(1):230-41.
249. Tseng GN. I(Kr): the hERG channel. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2001;33(5):835-49.
250. Yang T, Kupersmidt S, Roden DM. Anti-minK antisense decreases the amplitude of the rapidly activating cardiac delayed rectifier K⁺ current. *Circulation research*. 1995;77(6):1246-53.
251. Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MH, Timothy KW, et al. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell*. 1999;97(2):175-87.
252. Busch AE, Busch GL, Ford E, Suessbrich H, Lang HJ, Greger R, et al. The role of the Isk protein in the specific pharmacological properties of the IKs channel complex. *British journal of pharmacology*. 1997;122(2):187-9.
253. Busch AE, Suessbrich H. Role of the ISK protein in the IminK channel complex. *Trends in pharmacological sciences*. 1997;18(1):26-9.
254. Melman YF, Krummerman A, McDonald TV. KCNE regulation of KvLQT1 channels: structure-function correlates. *Trends in cardiovascular medicine*. 2002;12(4):182-7.
255. Honore E, Attali B, Romey G, Heurteaux C, Ricard P, Lesage F, et al. Cloning, expression, pharmacology and regulation of a delayed rectifier K⁺ channel in mouse heart. *The EMBO journal*. 1991;10(10):2805-11.
256. Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, Shen J, Spector PS, Atkinson DL, et al. Coassembly of K(V)LQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I(Ks) potassium channel. *Nature*. 1996;384(6604):80-3.
257. Splawski I, Tristani-Firouzi M, Lehmann MH, Sanguinetti MC, Keating MT. Mutations in the hminK gene cause long QT syndrome and suppress IKs function. *Nature genetics*. 1997;17(3):338-40.
258. Duggal P, Vesely MR, Wattanasirichaigoon D, Villafane J, Kaushik V, Beggs AH. Mutation of the gene for Isk associated with both Jervell and Lange-Nielsen and Romano-Ward forms of Long-QT syndrome. *Circulation*. 1998;97(2):142-6.

259. Yong S, Tian X, Wang Q. LQT4 gene: the "missing" ankyrin. *Molecular interventions*. 2003;3(3):131-6.
260. Krumerman A, Gao X, Bian JS, Melman YF, Kagan A, McDonald TV. An LQT mutant minK alters KvLQT1 trafficking. *American journal of physiology Cell physiology*. 2004;286(6):C1453-63.
261. Schulze-Bahr E, Wang Q, Wedekind H, Haverkamp W, Chen Q, Sun Y, et al. KCNE1 mutations cause jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Nature genetics*. 1997;17(3):267-8.
262. Peroz D, Dahimene S, Baro I, Loussouarn G, Merot J. LQT1-associated mutations increase KCNQ1 proteasomal degradation independently of Derlin-1. *The Journal of biological chemistry*. 2009;284(8):5250-6.
263. Bendahhou S, Marionneau C, Haurogne K, Larroque MM, Derand R, Szuts V, et al. In vitro molecular interactions and distribution of KCNE family with KCNQ1 in the human heart. *Cardiovascular research*. 2005;67(3):529-38.
264. Grunnet M, Jespersen T, Rasmussen HB, Ljungstrom T, Jorgensen NK, Olesen SP, et al. KCNE4 is an inhibitory subunit to the KCNQ1 channel. *The Journal of physiology*. 2002;542(Pt 1):119-30.
265. Hofman-Bang J, Jespersen T, Grunnet M, Larsen LA, Andersen PS, Kanters JK, et al. Does KCNE5 play a role in long QT syndrome? *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2004;345(1-2):49-53.
266. Mazhari R, Nuss HB, Armourdas AA, Winslow RL, Marban E. Ectopic expression of KCNE3 accelerates cardiac repolarization and abbreviates the QT interval. *The Journal of clinical investigation*. 2002;109(8):1083-90.
267. Tinel N, Diocot S, Borsotto M, Lazdunski M, Barhanin J. KCNE2 confers background current characteristics to the cardiac KCNQ1 potassium channel. *The EMBO journal*. 2000;19(23):6326-30.
268. Pusch M, Magrassi R, Wollnik B, Conti F. Activation and inactivation of homomeric KvLQT1 potassium channels. *Biophysical journal*. 1998;75(2):785-92.
269. Franqueza L, Lin M, Shen J, Splawski I, Keating MT, Sanguinetti MC. Long QT syndrome-associated mutations in the S4-S5 linker of KvLQT1 potassium channels modify gating and interaction with minK subunits. *The Journal of biological chemistry*. 1999;274(30):21063-70.
270. Seeböhm G, Sanguinetti MC, Pusch M. Tight coupling of rubidium conductance and inactivation in human KCNQ1 potassium channels. *The Journal of physiology*. 2003;552(Pt 2):369-78.
271. Furukawa T, Ono Y, Tsuchiya H, Katayama Y, Bang ML, Labeit D, et al. Specific interaction of the potassium channel beta-subunit minK with the sarcomeric protein T-cap suggests a T-tubule-myofibril linking system. *Journal of molecular biology*. 2001;313(4):775-84.
272. Terrenoire C, Clancy CE, Cormier JW, Sampson KJ, Kass RS. Autonomic control of cardiac action potentials: role of potassium channel kinetics in response to sympathetic stimulation. *Circulation research*. 2005;96(5):e25-34.
273. Potet F, Scott JD, Mohammad-Panah R, Escande D, Baro I. AKAP proteins anchor cAMP-dependent protein kinase to KvLQT1/IsK channel complex. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2001;280(5):H2038-45.
274. Marx SO, Kurokawa J, Reiken S, Motoike H, D'Armiento J, Marks AR, et al. Requirement of a macromolecular signaling complex for beta adrenergic receptor modulation of the KCNQ1-KCNE1 potassium channel. *Science (New York, NY)*. 2002;295(5554):496-9.
275. Kurokawa J, Motoike HK, Rao J, Kass RS. Regulatory actions of the A-kinase anchoring protein Yotiao on a heart potassium channel downstream of PKA phosphorylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(46):16374-8.

276. Chen L, Marquardt ML, Tester DJ, Sampson KJ, Ackerman MJ, Kass RS. Mutation of an A-kinase-anchoring protein causes long-QT syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(52):20990-5.
277. Loussouarn G, Park KH, Bellocq C, Baro I, Charpentier F, Escande D. Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP₂, controls KCNQ1/KCNE1 voltage-gated potassium channels: a functional homology between voltage-gated and inward rectifier K⁺ channels. *The EMBO journal*. 2003;22(20):5412-21.
278. Park KH, Piron J, Dahimene S, Merot J, Baro I, Escande D, et al. Impaired KCNQ1-KCNE1 and phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate interaction underlies the long QT syndrome. *Circulation research*. 2005;96(7):730-9.
279. Zhang H, Craciun LC, Mirshahi T, Rohacs T, Lopes CM, Jin T, et al. PIP₂ activates KCNQ channels, and its hydrolysis underlies receptor-mediated inhibition of M currents. *Neuron*. 2003;37(6):963-75.
280. Hernandez CC, Zaika O, Shapiro MS. A carboxy-terminal inter-helix linker as the site of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate action on Kv7 (M-type) K⁺ channels. *The Journal of general physiology*. 2008;132(3):361-81.
281. Bers DM. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. *Annual review of physiology*. 2008;70:23-49.
282. Catterall WA. Voltage-gated calcium channels. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2011;3(8):a003947.
283. Vassort G, Talavera K, Alvarez JL. Role of T-type Ca²⁺ channels in the heart. *Cell calcium*. 2006;40(2):205-20.
284. Ono K, Iijima T. Cardiac T-type Ca(2+) channels in the heart. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2010;48(1):65-70.
285. Reuter H, Scholz H. The regulation of the calcium conductance of cardiac muscle by adrenaline. *The Journal of physiology*. 1977;264(1):49-62.
286. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*. 2002;415(6868):198-205.
287. Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Proarrhythmic atrial calcium cycling in the diseased heart. *Advances in experimental medicine and biology*. 2012;740:1175-91.
288. Song LS, Guatimosim S, Gomez-Viquez L, Sobie EA, Ziman A, Hartmann H, et al. Calcium biology of the transverse tubules in heart. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1047:99-111.
289. Schlotthauer K, Bers DM. Sarcoplasmic reticulum Ca(2+) release causes myocyte depolarization. Underlying mechanism and threshold for triggered action potentials. *Circulation research*. 2000;87(9):774-80.
290. Bootman MD, Smyrniak I, Thul R, Coombes S, Roderick HL. Atrial cardiomyocyte calcium signalling. *Biochimica et biophysica acta*. 2011;1813(5):922-34.
291. Brandenburg S, Kohl T, Williams GS, Gusev K, Wagner E, Rog-Zielinska EA, et al. Axial tubule junctions control rapid calcium signaling in atria. *The Journal of clinical investigation*. 2016;126(10):3999-4015.
292. Richards MA, Clarke JD, Saravanan P, Voigt N, Dobrev D, Eisner DA, et al. Transverse tubules are a common feature in large mammalian atrial myocytes including human. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2011;301(5):H1996-2005.
293. Greiser M, Neuberger HR, Harks E, El-Armouche A, Boknik P, de Haan S, et al. Distinct contractile and molecular differences between two goat models of atrial dysfunction: AV block-induced atrial dilatation and atrial fibrillation. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2009;46(3):385-94.
294. Catterall WA. Structure and regulation of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Annual review of cell and developmental biology*. 2000;16:521-55.

295. Schram G, Pourrier M, Melnyk P, Nattel S. Differential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in electrical function. *Circulation research*. 2002;90(9):939-50.
296. Tanabe T, Takeshima H, Mikami A, Flockerzi V, Takahashi H, Kangawa K, et al. Primary structure of the receptor for calcium channel blockers from skeletal muscle. *Nature*. 1987;328(6128):313-8.
297. Cheng X, Liu J, Asuncion-Chin M, Blaskova E, Bannister JP, Dopico AM, et al. A novel Ca(V)1.2 N terminus expressed in smooth muscle cells of resistance size arteries modifies channel regulation by auxiliary subunits. *The Journal of biological chemistry*. 2007;282(40):29211-21.
298. Abernethy DR, Soldatov NM. Structure-functional diversity of human L-type Ca²⁺ channel: perspectives for new pharmacological targets. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2002;300(3):724-8.
299. Chen YH, Li MH, Zhang Y, He LL, Yamada Y, Fitzmaurice A, et al. Structural basis of the alpha1-beta subunit interaction of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Nature*. 2004;429(6992):675-80.
300. Mitterdorfer J, Froschmayr M, Grabner M, Striessnig J, Glossmann H. Calcium channels: the beta-subunit increases the affinity of dihydropyridine and Ca²⁺ binding sites of the alpha 1-subunit. *FEBS letters*. 1994;352(2):141-5.
301. Foell JD, Balijepalli RC, Delisle BP, Yunker AM, Robia SL, Walker JW, et al. Molecular heterogeneity of calcium channel beta-subunits in canine and human heart: evidence for differential subcellular localization. *Physiological genomics*. 2004;17(2):183-200.
302. Arikath J, Campbell KP. Auxiliary subunits: essential components of the voltage-gated calcium channel complex. *Current opinion in neurobiology*. 2003;13(3):298-307.
303. Singer D, Biel M, Lotan I, Flockerzi V, Hofmann F, Dascal N. The roles of the subunits in the function of the calcium channel. *Science (New York, NY)*. 1991;253(5027):1553-7.
304. Chien AJ, Zhao X, Shirokov RE, Puri TS, Chang CF, Sun D, et al. Roles of a membrane-localized beta subunit in the formation and targeting of functional L-type Ca²⁺ channels. *The Journal of biological chemistry*. 1995;270(50):30036-44.
305. Davies A, Hendrich J, Van Minh AT, Wratten J, Douglas L, Dolphin AC. Functional biology of the alpha(2)delta subunits of voltage-gated calcium channels. *Trends in pharmacological sciences*. 2007;28(5):220-8.
306. Hansen JP, Chen RS, Larsen JK, Chu PJ, Janes DM, Weis KE, et al. Calcium channel gamma6 subunits are unique modulators of low voltage-activated (Cav3.1) calcium current. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2004;37(6):1147-58.
307. Klugbauer N, Marais E, Hofmann F. Calcium channel alpha2delta subunits: differential expression, function, and drug binding. *Journal of bioenergetics and biomembranes*. 2003;35(6):639-47.
308. Yang L, Katchman A, Morrow JP, Doshi D, Marx SO. Cardiac L-type calcium channel (Cav1.2) associates with gamma subunits. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2011;25(3):928-36.
309. Dolphin AC. Calcium channel auxiliary alpha2delta and beta subunits: trafficking and one step beyond. *Nature reviews Neuroscience*. 2012;13(8):542-55.
310. Peterson BZ, DeMaria CD, Adelman JP, Yue DT. Calmodulin is the Ca²⁺ sensor for Ca²⁺-dependent inactivation of L-type calcium channels. *Neuron*. 1999;22(3):549-58.
311. Hong TT, Smyth JW, Gao D, Chu KY, Vogan JM, Fong TS, et al. BIN1 localizes the L-type calcium channel to cardiac T-tubules. *PLoS biology*. 2010;8(2):e1000312.
312. Davare MA, Avdonin V, Hall DD, Peden EM, Burette A, Weinberg RJ, et al. A beta2 adrenergic receptor signaling complex assembled with the Ca²⁺ channel Cav1.2. *Science (New York, NY)*. 2001;293(5527):98-101.

313. Davare MA, Horne MC, Hell JW. Protein phosphatase 2A is associated with class C L-type calcium channels (Cav1.2) and antagonizes channel phosphorylation by cAMP-dependent protein kinase. *The Journal of biological chemistry*. 2000;275(50):39710-7.
314. Hulme JT, Ahn M, Hauschka SD, Scheuer T, Catterall WA. A novel leucine zipper targets AKAP15 and cyclic AMP-dependent protein kinase to the C terminus of the skeletal muscle Ca²⁺ channel and modulates its function. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(6):4079-87.
315. Balijepalli RC, Foell JD, Hall DD, Hell JW, Kamp TJ. Localization of cardiac L-type Ca²⁺ channels to a caveolar macromolecular signaling complex is required for beta(2)-adrenergic regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(19):7500-5.
316. Hennessey JA, Wei EQ, Pitt GS. Fibroblast growth factor homologous factors modulate cardiac calcium channels. *Circulation research*. 2013;113(4):381-8.
317. Goldfarb M. Voltage-gated sodium channel-associated proteins and alternative mechanisms of inactivation and block. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2012;69(7):1067-76.
318. Mangoni ME, Couette B, Bourinet E, Platzer J, Reimer D, Striessnig J, et al. Functional role of L-type Cav1.3 Ca²⁺ channels in cardiac pacemaker activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(9):5543-8.
319. Platzer J, Engel J, Schrott-Fischer A, Stephan K, Bova S, Chen H, et al. Congenital deafness and sinoatrial node dysfunction in mice lacking class D L-type Ca²⁺ channels. *Cell*. 2000;102(1):89-97.
320. Mangoni ME, Couette B, Marger L, Bourinet E, Striessnig J, Nargeot J. Voltage-dependent calcium channels and cardiac pacemaker activity: from ionic currents to genes. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006;90(1-3):38-63.
321. Fulop L, Banyasz T, Magyar J, Szentandrassy N, Varro A, Nanasi PP. Reopening of L-type calcium channels in human ventricular myocytes during applied epicardial action potentials. *Acta physiologica Scandinavica*. 2004;180(1):39-47.
322. Li D, Melnyk P, Feng J, Wang Z, Petrecca K, Shrier A, et al. Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology. *Circulation*. 2000;101(22):2631-8.
323. Mesirca P, Torrente AG, Mangoni ME. Functional role of voltage gated Ca²⁺ channels in heart automaticity. *Frontiers in physiology*. 2015;6:19.
324. Hulme JT, Lin TW, Westenbroek RE, Scheuer T, Catterall WA. Beta-adrenergic regulation requires direct anchoring of PKA to cardiac Cav1.2 channels via a leucine zipper interaction with A kinase-anchoring protein 15. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(22):13093-8.
325. Fuller MD, Emrick MA, Sadilek M, Scheuer T, Catterall WA. Molecular mechanism of calcium channel regulation in the fight-or-flight response. *Science signaling*. 2010;3(141):ra70.
326. Bers DM, Perez-Reyes E. Ca channels in cardiac myocytes: structure and function in Ca influx and intracellular Ca release. *Cardiovascular research*. 1999;42(2):339-60.
327. Hering S, Berjukow S, Sokolov S, Marksteiner R, Weiss RG, Kraus R, et al. Molecular determinants of inactivation in voltage-gated Ca²⁺ channels. *The Journal of physiology*. 2000;528 Pt 2:237-49.
328. Richard S, Perrier E, Fauconnier J, Perrier R, Pereira L, Gomez AM, et al. 'Ca²⁺-induced Ca²⁺ entry' or how the L-type Ca²⁺ channel remodels its own signalling pathway in cardiac cells. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006;90(1-3):118-35.
329. Sanchez-Alonso JL, Bhargava A, O'Hara T, Glukhov AV, Schobesberger S, Bhogal N, et al. Microdomain-Specific Modulation of L-Type Calcium Channels Leads to Triggered Ventricular Arrhythmia in Heart Failure. *Circulation research*. 2016;119(8):944-55.

330. Finlin BS, Crump SM, Satin J, Andres DA. Regulation of voltage-gated calcium channel activity by the Rem and Rad GTPases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(24):14469-74.
331. Cohen-Kutner M, Yahalom Y, Trus M, Atlas D. Calcineurin Controls Voltage-Dependent-Inactivation (VDI) of the Normal and Timothy Cardiac Channels. *Scientific reports*. 2012;2:366.
332. Betzenhauser MJ, Pitt GS, Antzelevitch C. Calcium Channel Mutations in Cardiac Arrhythmia Syndromes. *Current molecular pharmacology*. 2015;8(2):133-42.
333. Burashnikov E, Pfeiffer R, Barajas-Martinez H, Delpon E, Hu D, Desai M, et al. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart rhythm*. 2010;7(12):1872-82.
334. Cordeiro JM, Marieb M, Pfeiffer R, Calloe K, Burashnikov E, Antzelevitch C. Accelerated inactivation of the L-type calcium current due to a mutation in CACNB2b underlies Brugada syndrome. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2009;46(5):695-703.
335. Splawski I, Timothy KW, Decher N, Kumar P, Sachse FB, Beggs AH, et al. Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(23):8089-96; discussion 6-8.
336. Perez-Reyes E. Molecular physiology of low-voltage-activated t-type calcium channels. *Physiological reviews*. 2003;83(1):117-61.
337. Hagiwara N, Irisawa H, Kameyama M. Contribution of two types of calcium currents to the pacemaker potentials of rabbit sino-atrial node cells. *The Journal of physiology*. 1988;395:233-53.
338. Rosati B, Dun W, Hirose M, Boyden PA, McKinnon D. Molecular basis of the T- and L-type Ca²⁺ currents in canine Purkinje fibres. *The Journal of physiology*. 2007;579(Pt 2):465-71.
339. Dubel SJ, Altier C, Chaumont S, Lory P, Bourinet E, Nargeot J. Plasma membrane expression of T-type calcium channel $\alpha(1)$ subunits is modulated by high voltage-activated auxiliary subunits. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279(28):29263-9.
340. Senatore A, Spafford JD. Gene transcription and splicing of T-type channels are evolutionarily-conserved strategies for regulating channel expression and gating. *PloS one*. 2012;7(6):e37409.
341. Senatore A, Guan W, Spafford JD. Cav3 T-type channels: regulators for gating, membrane expression, and cation selectivity. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2014;466(4):645-60.
342. Serrano JR, Perez-Reyes E, Jones SW. State-dependent inactivation of the $\alpha 1G$ T-type calcium channel. *The Journal of general physiology*. 1999;114(2):185-201.
343. McRory JE, Santi CM, Hamming KS, Mezeyova J, Sutton KG, Baillie DL, et al. Molecular and functional characterization of a family of rat brain T-type calcium channels. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(6):3999-4011.
344. Baumgart JP, Vitko I, Bidaud I, Kondratskyi A, Lory P, Perez-Reyes E. I-II loop structural determinants in the gating and surface expression of low voltage-activated calcium channels. *PloS one*. 2008;3(8):e2976.
345. Campuzano O, Sanchez-Molero O, Allegue C, Coll M, Mademont-Soler I, Selga E, et al. Post-mortem genetic analysis in juvenile cases of sudden cardiac death. *Forensic science international*. 2014;245:30-7.
346. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Duflou J, Yeates L, Lam L, et al. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. *The New England journal of medicine*. 2016;374(25):2441-52.
347. Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, Papatheodorou E, Ware JS, Papadakis M, et al. Utility of Post-Mortem Genetic Testing in Cases of Sudden Arrhythmic Death Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(17):2134-45.

348. Shimizu W. Clinical and genetic diagnosis for inherited cardiac arrhythmias. *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi*. 2014;81(4):203-10.
349. van Duijvenboden K, Ruijter JM, Christoffels VM. Gene regulatory elements of the cardiac conduction system. *Briefings in functional genomics*. 2014;13(1):28-38.
350. Remme CA. Cardiac sodium channelopathy associated with SCN5A mutations: electrophysiological, molecular and genetic aspects. *The Journal of physiology*. 2013;591(17):4099-116.
351. Mizusawa Y. Recent advances in genetic testing and counseling for inherited arrhythmias. *Journal of arrhythmia*. 2016;32(5):389-97.
352. Tester DJ, Ackerman MJ. Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(2):240-6.
353. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(24):2291-300.
354. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2006;17(3):333-6.
355. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart rhythm*. 2013;10(12):1932-63.
356. Haugaa KH, Johnson JN, Bos JM, Phillips BL, Eidem BW, Ackerman MJ. Subclinical cardiomyopathy and long QT syndrome: an echocardiographic observation. *Congenital heart disease*. 2013;8(4):352-9.
357. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation*. 1999;99(4):529-33.
358. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *The New England journal of medicine*. 2003;348(19):1866-74.
359. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, et al. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(1):51-9.
360. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2009;120(18):1761-7.
361. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL, Jr., Wilde AAM. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(3):169-80.
362. Roux-Buisson N, Cacheux M, Fourest-Lieuvin A, Fauconnier J, Brocard J, Denjoy I, et al. Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in human. *Human molecular genetics*. 2012;21(12):2759-67.
363. Altmann HM, Tester DJ, Will ML, Middha S, Evans JM, Eckloff BW, et al. Homozygous/Compound Heterozygous Triadin Mutations Associated With Autosomal-Recessive Long-QT Syndrome and Pediatric Sudden Cardiac Arrest: Elucidation of the Triadin Knockout Syndrome. *Circulation*. 2015;131(23):2051-60.
364. Mullally J, Goldenberg I, Moss AJ, Lopes CM, Ackerman MJ, Zareba W, et al. Risk of life-threatening cardiac events among patients with long QT syndrome and multiple mutations. *Heart rhythm*. 2013;10(3):378-82.
365. Winbo A, Sandstrom O, Palmqvist R, Rydberg A. Iron-deficiency anaemia, gastric hyperplasia, and elevated gastrin levels due to potassium channel dysfunction in the Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. *Cardiology in the young*. 2013;23(3):325-34.

366. Shryock JC, Song Y, Rajamani S, Antzelevitch C, Belardinelli L. The arrhythmogenic consequences of increasing late INa in the cardiomyocyte. *Cardiovascular research*. 2013;99(4):600-11.
367. Perez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Daminello Raimundo R, da Costa de Rezende Barbosa MP, Esposito Sorpreso IC, de Abreu LC. The congenital long QT syndrome Type 3: An update. *Indian pacing and electrophysiology journal*. 2018;18(1):25-35.
368. Ackerman MJ, Tester DJ, Porter CJ. Swimming, a gene-specific arrhythmogenic trigger for inherited long QT syndrome. *Mayo Clinic proceedings*. 1999;74(11):1088-94.
369. Moss AJ, Robinson JL, Gessman L, Gillespie R, Zareba W, Schwartz PJ, et al. Comparison of clinical and genetic variables of cardiac events associated with loud noise versus swimming among subjects with the long QT syndrome. *The American journal of cardiology*. 1999;84(8):876-9.
370. Goldenberg I, Thottathil P, Lopes CM, Moss AJ, McNitt S, J OU, et al. Trigger-specific ion-channel mechanisms, risk factors, and response to therapy in type 1 long QT syndrome. *Heart rhythm*. 2012;9(1):49-56.
371. Kim JA, Lopes CM, Moss AJ, McNitt S, Barsheshet A, Robinson JL, et al. Trigger-specific risk factors and response to therapy in long QT syndrome type 2. *Heart rhythm*. 2010;7(12):1797-805.
372. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001;103(1):89-95.
373. Shimizu W, Horie M. Phenotypic manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels. *Circulation research*. 2011;109(1):97-109.
374. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Bloise R, Ronchetti E, Nastoli J, et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *Jama*. 2005;294(23):2975-80.
375. Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, VanRaay TJ, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nature genetics*. 1996;12(1):17-23.
376. Vohra J. The Long QT Syndrome. *Heart, lung & circulation*. 2007;16 Suppl 3:S5-12.
377. Bohnen MS, Peng G, Robey SH, Terrenoire C, Iyer V, Sampson KJ, et al. Molecular Pathophysiology of Congenital Long QT Syndrome. *Physiological reviews*. 2017;97(1):89-134.
378. Jost N, Virag L, Comtois P, Ordog B, Szuts V, Seprenyi G, et al. Ionic mechanisms limiting cardiac repolarization reserve in humans compared to dogs. *The Journal of physiology*. 2013;591(17):4189-206.
379. Sanguinetti MC. Long QT syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanism in long QT syndrome type 1. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2000;11(6):710-2.
380. Wu J, Ding WG, Horie M. Molecular pathogenesis of long QT syndrome type 1. *Journal of arrhythmia*. 2016;32(5):381-8.
381. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2012;5(4):868-77.
382. Hedley PL, Jorgensen P, Schlamowitz S, Wangari R, Moolman-Smook J, Brink PA, et al. The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update. *Human mutation*. 2009;30(11):1486-511.
383. Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart rhythm*. 2005;2(5):507-17.
384. Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, Towbin JA, Zareba W, Robinson JL, et al. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation*. 2007;115(19):2481-9.

385. Kapa S, Tester DJ, Salisbury BA, Harris-Kerr C, Pungliya MS, Alders M, et al. Genetic testing for long-QT syndrome: distinguishing pathogenic mutations from benign variants. *Circulation*. 2009;120(18):1752-60.
386. Shimizu W, Horie M, Ohno S, Takenaka K, Yamaguchi M, Shimizu M, et al. Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome: multicenter study in Japan. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(1):117-25.
387. Itoh H, Dochi K, Shimizu W, Denjoy I, Ohno S, Aiba T, et al. A Common Mutation of Long QT Syndrome Type 1 in Japan. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2015;79(9):2026-30.
388. Burgess DE, Bartos DC, Reloj AR, Campbell KS, Johnson JN, Tester DJ, et al. High-risk long QT syndrome mutations in the Kv7.1 (KCNQ1) pore disrupt the molecular basis for rapid K(+) permeation. *Biochemistry*. 2012;51(45):9076-85.
389. Zareba W, Moss AJ, Sheu G, Kaufman ES, Priori S, Vincent GM, et al. Location of mutation in the KCNQ1 and phenotypic presentation of long QT syndrome. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2003;14(11):1149-53.
390. Wu J, Naiki N, Ding WG, Ohno S, Kato K, Zang WJ, et al. A molecular mechanism for adrenergic-induced long QT syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(8):819-27.
391. Trudeau MC, Warmke JW, Ganetzky B, Robertson GA. HERG, a human inward rectifier in the voltage-gated potassium channel family. *Science (New York, NY)*. 1995;269(5220):92-5.
392. Stump MR, Gong Q, Zhou Z. LQT2 nonsense mutations generate trafficking defective NH2-terminally truncated channels by the reinitiation of translation. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2013;305(9):H1397-404.
393. Anderson CL, Kuzmicki CE, Childs RR, Hintz CJ, Delisle BP, January CT. Large-scale mutational analysis of Kv11.1 reveals molecular insights into type 2 long QT syndrome. *Nature communications*. 2014;5:5535.
394. Wilde AA, Moss AJ, Kaufman ES, Shimizu W, Peterson DR, Benhorin J, et al. Clinical Aspects of Type 3 Long-QT Syndrome: An International Multicenter Study. *Circulation*. 2016;134(12):872-82.
395. Moss AJ, Goldenberg I. Importance of Knowing the Genotype and the Specific Mutation When Managing Patients with Long QT Syndrome. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2008;1(3):213-26; discussion 26.
396. Malan D, Zhang M, Stallmeyer B, Muller J, Fleischmann BK, Schulze-Bahr E, et al. Human iPS cell model of type 3 long QT syndrome recapitulates drug-based phenotype correction. *Basic research in cardiology*. 2016;111(2):14.
397. Mohler PJ, Splawski I, Napolitano C, Bottelli G, Sharpe L, Timothy K, et al. A cardiac arrhythmia syndrome caused by loss of ankyrin-B function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(24):9137-42.
398. Mohler PJ, Le Scouarnec S, Denjoy I, Lowe JS, Guicheney P, Caron L, et al. Defining the cellular phenotype of "ankyrin-B syndrome" variants: human ANK2 variants associated with clinical phenotypes display a spectrum of activities in cardiomyocytes. *Circulation*. 2007;115(4):432-41.
399. Le Scouarnec S, Bhasin N, Vieyres C, Hund TJ, Cunha SR, Koval O, et al. Dysfunction in ankyrin-B-dependent ion channel and transporter targeting causes human sinus node disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(40):15617-22.
400. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, Bathen J, Amlie JP, Timothy K, et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome: natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation*. 2006;113(6):783-90.

401. Pabba K, Chakraborty RK. Jervell and Lange Nielsen Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
StatPearls Publishing LLC.; 2019.
402. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W, McNitt S, Robinson JL, Qi M, et al. Clinical course and risk stratification of patients affected with the Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2006;17(11):1161-8.
403. Schulze-Bahr E, Haverkamp W, Wedekind H, Rubie C, Hordt M, Borggrefe M, et al. Autosomal recessive long-QT syndrome (Jervell Lange-Nielsen syndrome) is genetically heterogeneous. *Human genetics*. 1997;100(5-6):573-6.
404. Andersen ED, Krasilnikoff PA, Overvad H. Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies. A new syndrome? *Acta paediatrica Scandinavica*. 1971;60(5):559-64.
405. Tawil R, Ptacek LJ, Pavlakis SG, DeVivo DC, Penn AS, Ozdemir C, et al. Andersen's syndrome: potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features. *Annals of neurology*. 1994;35(3):326-30.
406. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, Canún S, Bendahhou S, Tsunoda A, et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell*. 2001;105(4):511-9.
407. Nguyen HL, Pieper GH, Wilders R. Andersen-Tawil syndrome: clinical and molecular aspects. *International journal of cardiology*. 2013;170(1):1-16.
408. Marks ML, Whisler SL, Clericuzio C, Keating M. A new form of long QT syndrome associated with syndactyly. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(1):59-64.
409. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, et al. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell*. 2004;119(1):19-31.
410. Lo ANSM, Wilde AA, van Erven L, Blom NA. Syndactyly and long QT syndrome (CaV1.2 missense mutation G406R) is associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart rhythm*. 2005;2(12):1365-8.
411. Gillis J, Burashnikov E, Antzelevitch C, Blaser S, Gross G, Turner L, et al. Long QT, syndactyly, joint contractures, stroke and novel CACNA1C mutation: expanding the spectrum of Timothy syndrome. *American journal of medical genetics Part A*. 2012;158a(1):182-7.
412. Landstrom AP, Boczek NJ, Ye D, Miyake CY, De la Uz CM, Allen HD, et al. Novel long QT syndrome-associated missense mutation, L762F, in CACNA1C-encoded L-type calcium channel imparts a slower inactivation tau and increased sustained and window current. *International journal of cardiology*. 2016;220:290-8.
413. Napolitano C, Antzelevitch C. Phenotypical manifestations of mutations in the genes encoding subunits of the cardiac voltage-dependent L-type calcium channel. *Circulation research*. 2011;108(5):607-18.
414. Dvir M, Strulovich R, Sachyani D, Ben-Tal Cohen I, Haitin Y, Dessauer C, et al. Long QT mutations at the interface between KCNQ1 helix C and KCNE1 disrupt I(KS) regulation by PKA and PIP(2). *Journal of cell science*. 2014;127(Pt 18):3943-55.
415. Crotti L, Johnson CN, Graf E, De Ferrari GM, Cuneo BF, Ovadia M, et al. Calmodulin mutations associated with recurrent cardiac arrest in infants. *Circulation*. 2013;127(9):1009-17.
416. Reed GJ, Boczek NJ, Etheridge SP, Ackerman MJ. CALM3 mutation associated with long QT syndrome. *Heart rhythm*. 2015;12(2):419-22.
417. Rocchetti M, Sala L, Dreizehnter L, Crotti L, Sinnecker D, Mura M, et al. Elucidating arrhythmogenic mechanisms of long-QT syndrome CALM1-F142L mutation in patient-specific induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Cardiovascular research*. 2017;113(5):531-41.

418. Medeiros-Domingo A, Kaku T, Tester DJ, Iturralde-Torres P, Itty A, Ye B, et al. SCN4B-encoded sodium channel beta4 subunit in congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2007;116(2):134-42.
419. Ueda K, Valdivia C, Medeiros-Domingo A, Tester DJ, Vatta M, Farrugia G, et al. Syntrophin mutation associated with long QT syndrome through activation of the nNOS-SCN5A macromolecular complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(27):9355-60.
420. Yang Y, Yang Y, Liang B, Liu J, Li J, Grunnet M, et al. Identification of a Kir3.4 mutation in congenital long QT syndrome. *American journal of human genetics*. 2010;86(6):872-80.
421. Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology*. 2000;94(2):99-102.
422. Hattori T, Makiyama T, Akao M, Ehara E, Ohno S, Iguchi M, et al. A novel gain-of-function KCNJ2 mutation associated with short-QT syndrome impairs inward rectification of Kir2.1 currents. *Cardiovascular research*. 2012;93(4):666-73.
423. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(6):587-95.
424. Mazzanti A, Kanthan A, Monteforte N, Memmi M, Bloise R, Novelli V, et al. Novel insight into the natural history of short QT syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(13):1300-8.
425. Bjerregaard P. Diagnosis and management of short QT syndrome. *Heart rhythm*. 2018;15(8):1261-7.
426. Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggrefe M, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation*. 2004;109(1):30-5.
427. Hong K, Piper DR, Diaz-Valdecantos A, Brugada J, Oliva A, Burashnikov E, et al. De novo KCNQ1 mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero. *Cardiovascular research*. 2005;68(3):433-40.
428. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*. 2007;115(4):442-9.
429. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(6):1391-6.
430. Cerrone M, Cummings S, Alansari T, Priori SG. A clinical approach to inherited arrhythmias. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2012;5(5):581-90.
431. Meregalli PG, Wilde AA, Tan HL. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovascular research*. 2005;67(3):367-78.
432. Wu Y, Ai M, Bardeesi ASA, Xu L, Zheng J, Zheng D, et al. Brugada syndrome: a fatal disease with complex genetic etiologies - still a long way to go. *Forensic sciences research*. 2017;2(3):115-25.
433. Brugada R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada P. Brugada syndrome. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2014;10(1):25-8.
434. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittanasombat K, et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation*. 1997;96(8):2595-600.
435. Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, Suyama A, Seto S, Hayano M, et al. The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a

- population-based study of four decades. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(3):765-70.
436. Teo WS, Kam R, Tan RS, Maglana M, Lim YL. The Brugada syndrome in a Chinese population. *International journal of cardiology*. 1998;65(3):281-6.
 437. Park DW, Nam GB, Rhee KS, Han GH, Choi KJ, Kim YH. Clinical characteristics of Brugada syndrome in a Korean population. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2003;67(11):934-9.
 438. Junttila MJ, Raatikainen MJ, Karjalainen J, Kauma H, Kesaniemi YA, Huikuri HV. Prevalence and prognosis of subjects with Brugada-type ECG pattern in a young and middle-aged Finnish population. *European heart journal*. 2004;25(10):874-8.
 439. Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Hayakawa H, Sugimoto T, Okada R, et al. Characteristics of patients with right bundle branch block and ST-segment elevation in right precordial leads. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. *The American journal of cardiology*. 1996;78(5):581-3.
 440. Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, Amirault JC, Sacher F, Mansourati J, et al. Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation*. 2007;115(15):2042-8.
 441. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*. 2010;121(5):635-43.
 442. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation*. 1998;97(5):457-60.
 443. Eckardt L, Kirchhof P, Johna R, Haverkamp W, Breithardt G, Borggrefe M, Wolff-Parkinson-White syndrome associated with Brugada syndrome. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2001;24(9 Pt 1):1423-4.
 444. Vatta M, Dumaine R, Varghese G, Richard TA, Shimizu W, Aihara N, et al. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Human molecular genetics*. 2002;11(3):337-45.
 445. Sieira J, Ciconte G, Conte G, Chierchia GB, de Asmundis C, Baltogiannis G, et al. Asymptomatic Brugada Syndrome: Clinical Characterization and Long-Term Prognosis. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2015;8(5):1144-50.
 446. Fujiki A, Usui M, Nagasawa H, Mizumaki K, Hayashi H, Inoue H. ST segment elevation in the right precordial leads induced with class IC antiarrhythmic drugs: insight into the mechanism of Brugada syndrome. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1999;10(2):214-8.
 447. Eckardt L, Kirchhof P, Loh P, Schulze-Bahr E, Johna R, Wichter T, et al. Brugada syndrome and supraventricular tachyarrhythmias: a novel association? *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2001;12(6):680-5.
 448. Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, Fujimoto Y, Hisamatsu K, Fujio H, et al. Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(8):1437-44.
 449. Naccarelli GV, Antzelevitch C, Wolbrette DL, Luck JC. The Brugada syndrome. *Current opinion in cardiology*. 2002;17(1):19-23.
 450. Itoh H, Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Fujino N, et al. Arrhythmias in patients with Brugada-type electrocardiographic findings. *Japanese circulation journal*. 2001;65(6):483-6.
 451. Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, Kakishita M, Aihara N, Shimizu W, et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *European heart journal*. 1999;20(6):465-70.

452. Morita H, Morita ST, Nagase S, Banba K, Nishii N, Tani Y, et al. Ventricular arrhythmia induced by sodium channel blocker in patients with Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(9):1624-31.
453. Aizawa Y, Takatsuki S, Kaneko Y, Noda T, Katsumata Y, Nishiyama T, et al. Comparison of circadian, weekly, and seasonal variations of electrical storms and single events of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *International journal of cardiology Heart & vasculature*. 2016;11:104-10.
454. Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, Yano K. Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone and an explanation for the male preponderance. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2003;26(7 Pt 1):1551-3.
455. Corrado D, Zorzi A, Cerrone M, Rigato I, Mongillo M, Bauce B, et al. Relationship Between Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Brugada Syndrome: New Insights From Molecular Biology and Clinical Implications. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2016;9(4):e003631.
456. Bastiaenen R, Cox AT, Castelletti S, Wijeyeratne YD, Colbeck N, Pakroo N, et al. Late gadolinium enhancement in Brugada syndrome: A marker for subtle underlying cardiomyopathy? *Heart rhythm*. 2017;14(4):583-9.
457. Nademanee K, Raju H, de Noronha SV, Papadakis M, Robinson L, Rothery S, et al. Fibrosis, Connexin-43, and Conduction Abnormalities in the Brugada Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(18):1976-86.
458. Bezzina C, Veldkamp MW, van Den Berg MP, Postma AV, Rook MB, Viersma JW, et al. A single Na(+) channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circulation research*. 1999;85(12):1206-13.
459. Akai J, Makita N, Sakurada H, Shirai N, Ueda K, Kitabatake A, et al. A novel SCN5A mutation associated with idiopathic ventricular fibrillation without typical ECG findings of Brugada syndrome. *FEBS letters*. 2000;479(1-2):29-34.
460. Nakajima T, Kaneko Y, Saito A, Ota M, Iijima T, Kurabayashi M. Enhanced fast-inactivated state stability of cardiac sodium channels by a novel voltage sensor SCN5A mutation, R1632C, as a cause of atypical Brugada syndrome. *Heart rhythm*. 2015;12(11):2296-304.
461. Kinoshita K, Takahashi H, Hata Y, Nishide K, Kato M, Fujita H, et al. SCN5A(K817E), a novel Brugada syndrome-associated mutation that alters the activation gating of NaV1.5 channel. *Heart rhythm*. 2016;13(5):1113-20.
462. Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S, Yang T, Ingram CR, Schott JJ, et al. Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118(6):2260-8.
463. Riuro H, Beltran-Alvarez P, Tarradas A, Selga E, Campuzano O, Verges M, et al. A missense mutation in the sodium channel beta2 subunit reveals SCN2B as a new candidate gene for Brugada syndrome. *Human mutation*. 2013;34(7):961-6.
464. Hu D, Barajas-Martinez H, Burashnikov E, Springer M, Wu Y, Varro A, et al. A mutation in the beta 3 subunit of the cardiac sodium channel associated with Brugada ECG phenotype. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2009;2(3):270-8.
465. Hu D, Barajas-Martinez H, Pfeiffer R, Dezi F, Pfeiffer J, Buch T, et al. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(1):66-79.
466. Makiyama T, Akao M, Haruna Y, Tsuji K, Doi T, Ohno S, et al. Mutation analysis of the glycerol-3 phosphate dehydrogenase-1 like (GPD1L) gene in Japanese patients with Brugada syndrome. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2008;72(10):1705-6.

467. Olesen MS, Holst AG, Svendsen JH, Haunso S, Tfelt-Hansen J. SCN1Bb R214Q found in 3 patients: 1 with Brugada syndrome and 2 with lone atrial fibrillation. *Heart rhythm*. 2012;9(5):770-3.
468. Ishikawa T, Sato A, Marcou CA, Tester DJ, Ackerman MJ, Crotti L, et al. A novel disease gene for Brugada syndrome: sarcolemmal membrane-associated protein gene mutations impair intracellular trafficking of hNav1.5. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2012;5(6):1098-107.
469. Ohno S, Zankov DP, Ding WG, Itoh H, Makiyama T, Doi T, et al. KCNE5 (KCNE1L) variants are novel modulators of Brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2011;4(3):352-61.
470. Barajas-Martinez H, Hu D, Ferrer T, Onetti CG, Wu Y, Burashnikov E, et al. Molecular genetic and functional association of Brugada and early repolarization syndromes with S422L missense mutation in KCNJ8. *Heart rhythm*. 2012;9(4):548-55.
471. Hu D, Barajas-Martinez H, Terzic A, Park S, Pfeiffer R, Burashnikov E, et al. ABCC9 is a novel Brugada and early repolarization syndrome susceptibility gene. *International journal of cardiology*. 2014;171(3):431-42.
472. Ueda K, Hirano Y, Higashiuesato Y, Aizawa Y, Hayashi T, Inagaki N, et al. Role of HCN4 channel in preventing ventricular arrhythmia. *Journal of human genetics*. 2009;54(2):115-21.
473. Stallmeyer B, Zumhagen S, Denjoy I, Duthoit G, Hebert JL, Ferrer X, et al. Mutational spectrum in the Ca(2+)-activated cation channel gene TRPM4 in patients with cardiac conductance disturbances. *Human mutation*. 2012;33(1):109-17.
474. Lieve KV, Wilde AA. Inherited ion channel diseases: a brief review. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015;17 Suppl 2:ii1-6.
475. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*. 2002;106(19):2514-9.
476. Plunkett A, Hulse JA, Mishra B, Gill J. Variable presentation of Brugada syndrome: lessons from three generations with syncope. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003;326(7398):1078-9.
477. Sahara M, Sagara K, Yamashita T, Abe T, Kirigaya H, Nakada M, et al. J wave and ST segment elevation in the inferior leads: a latent type of variant Brugada syndrome? *Japanese heart journal*. 2002;43(1):55-60.
478. Bruns HJ, Eckardt L, Vahlhaus C, Schulze-Bahr E, Haverkamp W, Borggrefe M, et al. Body surface potential mapping in patients with Brugada syndrome: right precordial ST segment variations and reverse changes in left precordial leads. *Cardiovascular research*. 2002;54(1):58-66.
479. Franz MR, Bargheer K, Rafflenbeul W, Haverich A, Lichtlen PR. Monophasic action potential mapping in human subjects with normal electrocardiograms: direct evidence for the genesis of the T wave. *Circulation*. 1987;75(2):379-86.
480. Veerakul G, Nademanee K. Brugada syndrome: two decades of progress. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(12):2713-22.
481. Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, Tanabe Y, Aiba T, Taguchi A, et al. Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in Brugada syndrome: clinical implication of eighty-seven-lead body surface potential mapping and its application to twelve-lead electrocardiograms. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2000;11(4):396-404.
482. Smits JP, Eckardt L, Probst V, Bezzina CR, Schott JJ, Remme CA, et al. Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate

- SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(2):350-6.
483. Nakazato Y, Suzuki T, Yasuda M, Daida H. Manifestation of Brugada syndrome after pacemaker implantation in a patient with sick sinus syndrome. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2004;15(11):1328-30.
484. Morita H, Fukushima-Kusano K, Nagase S, Miyaji K, Hiramatsu S, Banba K, et al. Sinus node function in patients with Brugada-type ECG. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2004;68(5):473-6.
485. Alings M, Wilde A. "Brugada" syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation*. 1999;99(5):666-73.
486. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011;13(8):1077-109.
487. Le Scouarnec S, Karakachoff M, Gourraud JB, Lindenbaum P, Bonnaud S, Portero V, et al. Testing the burden of rare variation in arrhythmia-susceptibility genes provides new insights into molecular diagnosis for Brugada syndrome. *Human molecular genetics*. 2015;24(10):2757-63.
488. Bezzina CR, Barc J, Mizusawa Y, Remme CA, Gourraud JB, Simonet F, et al. Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nature genetics*. 2013;45(9):1044-9.
489. Watanabe H, Minamino T. Genetics of Brugada syndrome. *Journal of human genetics*. 2016;61(1):57-60.
490. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart rhythm*. 2010;7(1):33-46.
491. Probst V, Wilde AA, Barc J, Sacher F, Babuty D, Mabo P, et al. SCN5A mutations and the role of genetic background in the pathophysiology of Brugada syndrome. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2009;2(6):552-7.
492. Ghouse J, Have CT, Skov MW, Andreassen L, Ahlberg G, Nielsen JB, et al. Numerous Brugada syndrome-associated genetic variants have no effect on J-point elevation, syncope susceptibility, malignant cardiac arrhythmia, and all-cause mortality. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2017;19(5):521-8.
493. Crotti L, Marcou CA, Tester DJ, Castelletti S, Giudicessi JR, Torchio M, et al. Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1- through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing: implications for genetic testing. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(15):1410-8.
494. Gollob MH, Blier L, Brugada R, Champagne J, Chauhan V, Connors S, et al. Recommendations for the use of genetic testing in the clinical evaluation of inherited cardiac arrhythmias associated with sudden cardiac death: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society joint position paper. *The Canadian journal of cardiology*. 2011;27(2):232-45.
495. Kaufman ES. Genetic testing in Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(15):1419-20.
496. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation*. 1995;91(5):1512-9.

497. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. [2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac Death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology]. *Giornale italiano di cardiologia* (2006). 2016;17(2):108-70.
498. Roston TM, Vinocur JM, Maginot KR, Mohammed S, Salerno JC, Etheridge SP, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: analysis of therapeutic strategies and outcomes from an international multicenter registry. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2015;8(3):633-42.
499. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2002;106(1):69-74.
500. Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML, Ackerman MJ. Unexplained drownings and the cardiac channelopathies: a molecular autopsy series. *Mayo Clinic proceedings*. 2011;86(10):941-7.
501. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff JM, et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2009;119(18):2426-34.
502. Blich M, Marai I, Suleiman M, Lorber A, Gepstein L, Boulous M, et al. Electrocardiographic comparison of ventricular premature complexes during exercise test in patients with CPVT and healthy subjects. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2015;38(3):398-402.
503. Marsman RF, Barc J, Beekman L, Alders M, Dooijes D, van den Wijngaard A, et al. A mutation in CALM1 encoding calmodulin in familial idiopathic ventricular fibrillation in childhood and adolescence. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(3):259-66.
504. Kline CF, Mohler PJ. Defective interactions of protein partner with ion channels and transporters as alternative mechanisms of membrane channelopathies. *Biochimica et biophysica acta*. 2014;1838(2):723-30.
505. Priori SG, Chen SR. Inherited dysfunction of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ handling and arrhythmogenesis. *Circulation research*. 2011;108(7):871-83.
506. Mango R, Luchetti A, Sangiuolo R, Ferradini V, Briglia N, Giardina E, et al. Next Generation Sequencing and Linkage Analysis for the Molecular Diagnosis of a Novel Overlapping Syndrome Characterized by Hypertrophic Cardiomyopathy and Typical Electrical Instability of Brugada Syndrome. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2016;80(4):938-49.
507. Meynert AM, Ansari M, FitzPatrick DR, Taylor MS. Variant detection sensitivity and biases in whole genome and exome sequencing. *BMC bioinformatics*. 2014;15(1):247.
508. Dainis AM, Ashley EA. Cardiovascular Precision Medicine in the Genomics Era. *JACC Basic to translational science*. 2018;3(2):313-26.
509. Crotti L, Spazzolini C, Tester DJ, Ghidoni A, Baruteau AE, Beckmann BM, et al. Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry. *European heart journal*. 2019;40(35):2964-75.
510. Al-Wakeel-Marquard N, Degener F, Herbst C, Kühnisch J, Dartsch J, Schmitt B, et al. RIKADA Study Reveals Risk Factors in Pediatric Primary Cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(15):e012531.
511. Kühnisch J, Herbst C, Al-Wakeel-Marquard N, Dartsch J, Holtgrewe M, Baban A, et al. Targeted panel sequencing in pediatric primary cardiomyopathy supports a critical role of TNNI3. *Clinical genetics*. 2019;96(6):549-59.

512. Tester DJ, Kopplin LJ, Will ML, Ackerman MJ. Spectrum and prevalence of cardiac ryanodine receptor (RyR2) mutations in a cohort of unrelated patients referred explicitly for long QT syndrome genetic testing. *Heart rhythm*. 2005;2(10):1099-105.
513. Stattin EL, Boström IM, Winbo A, Cederquist K, Jonasson J, Jonsson BA, et al. Founder mutations characterise the mutation panorama in 200 Swedish index cases referred for Long QT syndrome genetic testing. *BMC cardiovascular disorders*. 2012;12:95.
514. Medeiros-Domingo A, Bhuiyan ZA, Tester DJ, Hofman N, Bikker H, van Tintelen JP, et al. The RYR2-Encoded Ryanodine Receptor/Calcium Release Channel in Patients Diagnosed Previously With Either Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia or Genotype Negative, Exercise-Induced Long QT Syndrome: A Comprehensive Open Reading Frame Mutational Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(22):2065-74.
515. Ozawa J, Ohno S, Fujii Y, Makiyama T, Suzuki H, Saitoh A, et al. Differential Diagnosis Between Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Long QT Syndrome Type 1 - Modified Schwartz Score. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2018;82(9):2269-76.
516. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, Makiyama T, Horie M. An NGS-based genotyping in LQTS; minor genes are no longer minor. *Journal of human genetics*. 2020;65(12):1083-91.
517. Boczek NJ, Best JM, Tester DJ, Giudicessi JR, Middha S, Evans JM, et al. Exome sequencing and systems biology converge to identify novel mutations in the L-type calcium channel, CACNA1C, linked to autosomal dominant long QT syndrome. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2013;6(3):279-89.
518. Fukuyama M, Wang Q, Kato K, Ohno S, Ding WG, Toyoda F, et al. Long QT syndrome type 8: novel CACNA1C mutations causing QT prolongation and variant phenotypes. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2014;16(12):1828-37.
519. Wemhöner K, Friedrich C, Stallmeyer B, Coffey AJ, Grace A, Zumhagen S, et al. Gain-of-function mutations in the calcium channel CACNA1C (Cav1.2) cause non-syndromic long-QT but not Timothy syndrome. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2015;80:186-95.
520. Pantou MP, Gourzi P, Degiannis D. The potential presence of the highly similar paralogue gene KCNE1B blurs the genetic basis of KCNE1-LQTS patients. *European journal of human genetics : EJHG*. 2019;27(8):1175-7.
521. Templin C, Ghadri JR, Rougier JS, Baumer A, Kaplan V, Albesa M, et al. Identification of a novel loss-of-function calcium channel gene mutation in short QT syndrome (SQTS6). *European heart journal*. 2011;32(9):1077-88.
522. Ambrosini E, Sicca F, Brignone MS, D'Adamo MC, Napolitano C, Servettini I, et al. Genetically induced dysfunctions of Kir2.1 channels: implications for short QT3 syndrome and autism-epilepsy phenotype. *Human molecular genetics*. 2014;23(18):4875-86.
523. Thorsen K, Dam VS, Kjaer-Sorensen K, Pedersen LN, Skeberdis VA, Jurevičius J, et al. Loss-of-activity-mutation in the cardiac chloride-bicarbonate exchanger AE3 causes short QT syndrome. *Nature communications*. 2017;8(1):1696.
524. Campuzano O, Fernandez-Falgueras A, Lemus X, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Coll M, et al. Short QT Syndrome: A Comprehensive Genetic Interpretation and Clinical Translation of Rare Variants. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(7).
525. Hong K, Hu J, Yu J, Brugada R. Concomitant Brugada-like and short QT electrocardiogram linked to SCN5A mutation. *European journal of human genetics : EJHG*. 2012;20(11):1189-92.
526. Roux-Buisson N, Cacheux M, Fourest-Lieuvin A, Fauconnier J, Brocard J, Denjoy I, et al. Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in human. *Human molecular genetics*. 2012;21(12):2759-67.

527. Rooryck C, Kyndt F, Bozon D, Roux-Buisson N, Sacher F, Probst V, et al. New Family With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Linked to the Triadin Gene. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2015;26(10):1146-50.
528. Walsh MA, Stuart AG, Schlecht HB, James AF, Hancox JC, Newbury-Ecob RA. Compound Heterozygous Triadin Mutation Causing Cardiac Arrest in Two Siblings. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2016;39(5):497-501.
529. Donaldson MR, Yoon G, Fu YH, Ptacek LJ. Andersen-Tawil syndrome: a model of clinical variability, pleiotropy, and genetic heterogeneity. *Annals of medicine*. 2004;36 Suppl 1:92-7.
530. Tester DJ, Arya P, Will M, Haglund CM, Farley AL, Makielski JC, et al. Genotypic heterogeneity and phenotypic mimicry among unrelated patients referred for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia genetic testing. *Heart rhythm*. 2006;3(7):800-5.
531. Kalscheur MM, Vaidyanathan R, Orland KM, Abozeid S, Fabry N, Maginot KR, et al. KCNJ2 mutation causes an adrenergic-dependent rectification abnormality with calcium sensitivity and ventricular arrhythmia. *Heart rhythm*. 2014;11(5):885-94.
532. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2013;15(10):1389-406.
533. Swan H, Amarouch MY, Leinonen J, Marjamaa A, Kucera JP, Laitinen-Forsblom PJ, et al. Gain-of-function mutation of the SCN5A gene causes exercise-induced polymorphic ventricular arrhythmias. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2014;7(6):771-81.
534. Lieve KV, Verkerk AO, Podliesna S, van der Werf C, Tanck MW, Hofman N, et al. Gain-of-function mutation in SCN5A causes ventricular arrhythmias and early onset atrial fibrillation. *International journal of cardiology*. 2017;236:187-93.
535. Nouhravesh N, Ahlberg G, Ghouse J, Andreasen C, Svendsen JH, Haunsø S, et al. Analyses of more than 60,000 exomes questions the role of numerous genes previously associated with dilated cardiomyopathy. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2016;4(6):617-23.
536. Andreasen C, Nielsen JB, Refsgaard L, Holst AG, Christensen AH, Andreasen L, et al. New population-based exome data are questioning the pathogenicity of previously cardiomyopathy-associated genetic variants. *European journal of human genetics : EJHG*. 2013;21(9):918-28.
537. Monasky MM, Pappone C, Piccoli M, Ghiroldi A, Micaglio E, Anastasia L. Calcium in Brugada Syndrome: Questions for Future Research. *Frontiers in physiology*. 2018;9:1088.
538. Monasky MM, Ciconte G, Anastasia L, Pappone C. Commentary: Next Generation Sequencing and Linkage Analysis for the Molecular Diagnosis of a Novel Overlapping Syndrome Characterized by Hypertrophic Cardiomyopathy and Typical Electrical Instability of Brugada Syndrome. *Frontiers in physiology*. 2017;8:1056.
539. Pappone C, Monasky MM, Ciconte G. Epicardial ablation in genetic cardiomyopathies: a new frontier. *European heart journal supplements : journal of the European Society of Cardiology*. 2019;21(Suppl B):B61-b6.
540. Bezzina CR, Lahrouchi N, Priori SG. Genetics of sudden cardiac death. *Circulation research*. 2015;116(12):1919-36.
541. Omar A, Zhou M, Berman A, Sorrentino RA, Yar N, Weintraub NL, et al. Genomic-based diagnosis of arrhythmia disease in a personalized medicine era. *Expert review of precision medicine and drug development*. 2016;1:497-504.

542. Walsh R, Tadros R, Bezzina CR. When genetic burden reaches threshold. *European heart journal*. 2020;41(39):3849-55.



8. İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

TÜRK TOPLUMUNDA 5-40 YAŞ ARASI ANİ ARİTMOJENİK KARDİYAK ÖLÜMLERİN ARİTMİ İLE İLİŞİKİLİ GENLER AÇISINDAN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 12	% 11	% 3	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 4
2	Husser, Oliver. "Regulation kardialer K+-Kanäle und deren Blockade im Modell der tachykardie-induzierten Herzinsuffizienz", Publikationsserver der Universität Regensburg, 2010. Yayın	% 1
3	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
4	darts.jaxa.jp İnternet Kaynağı	<% 1
5	doi.org İnternet Kaynağı	<% 1
6	tel.archives-ouvertes.fr İnternet Kaynağı	<% 1
7	epdf.tips İnternet Kaynağı	<% 1