

Hipertrofik Kardiyomiyopati Ailelerinde 403Arg→Gln Missens Nokta Mutasyonu ve Bunun Ani Kardiyak Ölümle İlişkisi

Uz. Dr. Emine KÜÇÜKATEŞ, Doç. Dr. Murat ERSANLI, Prof. Dr. Nazmi GÜLTEKİN, Y. Doç. Dr. Nur SAYHAN*, Doç. Dr. Haşim MUTLU, Doç. Dr. Ersin KALFOĞLU**, Doç. Dr. Recep ÖZTÜRK*, Uz. Dr. Mehmet SEVEN*, Prof. Dr. Funda ÖZTUNÇ
Kardiyoloji Enstitüsü, *Cerrahpaşa Tıp Fak. Mikrobiyoloji ABD ve GETAM, ** Adli Tıp Enstitüsü; İstanbul Üniversitesi, İstanbul

ÖZET

Bu çalışmada değişik coğrafi bölgelerden gelen hipertrofik kardiyomiyopati (HK) hastalarında ve aile bireylerinde 14. kromozomun 13. eksonunda olan β -MHC geninin 403Arg→Gln missens nokta mutasyonu araştırılmıştır. Çalışmanın diğer bir amacı da, mutasyonun HK'de görülen genotip-fenotip ilişkileri ve özellikle de ani kardiyak ölümdeki (AKÖ) rolünün incelenmesidir.

Metod: Çalışma fenotip (+) 12 kadın, 21 erkek, 33 HK vakası; ve bunların aile ve akrabalarından fenotip (-) 68 kadın ve 40 erkek, 103 olgu; toplam 21 ailede 141 olguda yapıldı. Tüm olgularda soy ağacı ve ani kardiyak ölüm sorgulandı, fizik muayene, iki boyutlu ekokardiyografik inceleme yapıldı. 32 HK (%97) vakası ve 96 (%89) fenotip (-) olguda olmak üzere toplam 128 (%91) olguda mutasyon araştırıldı. Genomik DNA Stratagene (No: 200600) çekitleme kiti ile izole edildi, takiben polimeraz zincir tepkimesi (PCR) ile amplifiye edildi ve restriksiyon endonükleaz ile sindirilerek, β -MHC 13. eksondaki missens nokta mutasyon bölgesi saptandı. Daha sonra PCR ürününün jel elektroforezinde normal olgularda 84 ve 70 bp'lik iki fragman, HK vakalarında ise 84, 70, 52 ve 32 bp'lik dört fragman göstermesi ile genetik tanı konuldu.

Bulgular: 21 ailenin 3'ünde (%14.2) ve 32 olgunun 8'inde (%25) mutasyon pozitif bulundu. Her 3 ailede de genetik incelemenin yapıldığı tüm fenotip (+) vakalarda mutasyon (+) idi. 403Arg→Gln mutasyonunun (+) bulunduğu 2 ailede, fenotip (-) 2 olguda mutasyonun (+) saptanması, mutasyonun fenotipe etkinliğinde farklılıklar gösterebileceğini düşündürmekte idi. AKÖ mutasyon (+) 3 ailenin 2'sinde (%66.7), mutasyon (-) 18 ailenin 10'unda (%55.6) toplam olarak 21 ailenin 12'sinde (%57) saptandı.

Sonuç: 403Arg→Gln missens nokta mutasyonuna fenotip (+) vakalarda %25, bu vakaların fenotip (-) akraba bireylerinde ise %2 oranında rastlandı. AKÖ, mutasyon (+) ailelerde daha fazla saptanmakla beraber istatistiksel anlamlılık göstermedi.

Anahtar kelimeler: Hipertrofik kardiyomiyopati, mutasyon, ani kardiyak ölüm

Hipertrofik kardiyomiyopati (HK) kalbin sol ventrikül ve genellikle de septumunda lokalize olan; hipertrofi sebebi olabilecek diğer sebeplerden bağımsız gelişen otozomal dominant geçişli bir kalp hastalığıdır (1,2). Hipertrofinin derecesi, dağılımı, hastalığın başlangıç yaşı, klinik belirtilerinin tipi ve ciddiyeti değişkenlik göstermektedir. Hastalığın seyri, kimi ailelerde ani kardiyak ölümle son bulurken; kimi ailelerde de ani kardiyak ölüme (AKÖ) rastlanmaktadır (1-3). Belirgin kardiyak patolojiyi miyosit hipertrofisi ve sarkomer düzensizliği oluşturmaktadır (3,4).

Moleküler genetik alanındaki son gelişmeler, HK'nin altında yatan genetik patolojisinin açığa çıkmasını kolaylaştırmışlardır (2-4). Hastalıktan sorumlu yedi gen, geni daha henüz belirlenmemiş bir yedinci lokus ve yetmişin üzerinde mutasyon tanımlanmıştır (4). Tüm bu gelişmeler ve ilgili yapı-fonksiyon analizleri hastalığın moleküler temeline büyük ışık tutmuştur. Hastalıktan sorumlu genler arasında ilk olarak 1989'da Jarcho ve ark. (5) tarafından β miyozin ağır zincir geni bulunmuştur. Günümüzde ayrıca kardiyak troponin T (cTnT), kardiyak troponin I (cTnI), α -tropomiyozin, miyozin taşıyıcı protein C (MyBP-C), miyozin hafif zinciri 1 (MLC-1) ve miyozin hafif zinciri 2 (MLC-2) genleri de sorumlu genler olarak tanımlanmıştır (4).

HK ailelerinde en sık olarak saptanan mutasyonlar % 25-30 oranı ile β -MHC genindeki değişik mutasyonlardır (4,5). Bunların içinde de en sık rastlanan mutasyon ileri derecede penetrans gösteren, ani kardiyak ölümün sık olarak görüldüğü Arginin⁴⁰³ Glutamin mutasyonudur. Ancak hastalığın klinik belirtileri, bu mutasyonun bulunduğu çeşitli ailelerde, hatta aynı ailenin hasta bireyleri arasında dahi farklılıklar gösterebilmektedir (3,4).

Bu çalışma HK'de etyopatogeneze sorumlu tutulan en önemli mutasyon olan β -MHC genindeki 14. kromozom 13. ekzon Arg⁴⁰³Gln missense nokta mutasyonunu hasta olgularda ve diğer aile bireylerinde incelemek; bu mutasyonunda genotipin fenotipe etkinliğini, ve bu hastalıkta sık rastlanan ani kardiyak ölümün ilişkisini araştırmak için planlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmanın klinik bölümü Mart-Haziran 1996 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü'nde, genetik laboratuvar incelemeleri ise daha sonra İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Çalışmaya 33 hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati olgusu (12 kadın, 21 erkek) ve bunların aile ve akrabalarından 108 (68 kadın, 40 erkek), toplam 141 olgu dahil edilmiştir. 21 proband vaka ile toplam 21 ailenin soy ağaçları, AKÖ olguları incelenmiştir.

HK kalp kitlesini arttıracak başka bir hastalık olmadan, küçük veya normal kavite ile birlikte özellikle septumda lokalize orantısız bir kalınlaşmanın iştirak ettiği genetik geçişli bir hastalıktır. Ventriküler hipertrofi ile, aşırı sistolik fonksiyon, intraventriküler veya sol ventrikül çıkışındaki basınç gradienti, anormal diyastolik relaksasyon ve komplians ve bu zeminde oluşan miyokard iskemisi ve kardiyak aritmilerin seyrettiği bu hastalığın tanı yöntemlerini: klinik semptomatoloji, ekokardiyografi, elektrokardiyografi ve genetik incelemeler oluşturmaktadır (1,2). Bu incelemeler sonucu HK tanısı konulan olgular ve bunların aile ve akraba bireyleri çağrılarak tüm bireyler semptomatolojik, ekokardiyografik, elektrokardiyografik ve genetik olarak incelenmiştir.

Ekokardiyografik inceleme İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Ekokardiyografi Laboratuvarında Acuson 128 XPc cihazı ile yapılmıştır. Sol dekübitüs pozisyonunda yatan olgularda, parasternal uzun ve kısa eksen, apikal iki ve dört boşluk pozisyonlarında M-mode, iki boyutlu (B-D), ve renkli Doppler ekokardiyografik incelemeler yapılmıştır. Ekokardiyografik incelemede sol ventrikül sistolik ve diastolik çapları, ejeksiyon fraksiyonu, septum ve arka duvar kalınlığı, sistolik mitral ön kapak hareketi (SAM), obstrüksiyon yeri, gradient, mitral yetersizliği ölçümleri yapılmıştır. Septumun kalınlığının arka duvar kalınlığına oranının 1.3'ün üzerinde olması ise HK için spesifik bir veri olarak kabul edilmiştir (1,2).

HK'li aileler daha önce ölüm olgusu olanlar ve olmayanlar olmak üzere 2 gruba ayrılmış ve her iki grupta da tüm olgular hasta olanlar ve hasta olanlarla akrabalık ilişkisi bulunanlar olmak üzere ikiye ayrılarak ayrı ayrı incelenmiştir. Her ailede AKÖ'ler incelenmiş ve soy ağaçları geliştirilmiştir. 21 ailede klinik ve genetik olarak incelenen bireyler ve AKÖ olguları tablo 1'de gösterilmektedir.

32 HK (%97) vakası ve 96 (%89) fenotip (-) olguda olmak üzere toplam 128 (%91) olguda mutasyon araştırıldı. Ge-

netik incelememizin şematik görüntüsü şekil 1'de belirtilmiştir. Bunun için olgulardan alınan 10 ml EDTA'lı taze kan DNA izole edilmeye kadar -20°C'de bekletildi. Genomik DNA Stratagene DNA çekitleme kiti (Katolog No: 200600) ile izole edildi ve son konsantrasyon 500 ng/ μ l'de olacak şekilde 10 mM Tris-HCl (pH 7.5) ve 0.1 mM EDTA (pH 8) tampon çözeltide resüspanse edildi, vortekslenerek DNA çözüldü. PCR için kullanılan primerlerde sense: 5CTCTTACCAACTTTGCTCTTGC3' antisense: 5'CTGCTGGACATTCTGCCCTTGG3' şeklinde idi.

Primer oligonükleotidler son konsantrasyon 0.2 μ M olacak şekilde kullanıldı. PCR reaksiyon karışımı 10 mM Tris-HCl (pH 8.3), 50 mM KCl, % 0.001 (wt/vol) jelatin, 1.5 mM MgCl₂, 200 μ M 4 dNTP, 1 U Thermus aquaticus DNA polimeraz ve her 25 μ l'lik reaksiyon hacmi başına 250 ng'lık genomik DNA içeriyordu. DNA amplifikasyonu DNA ısı döngü aletinde (Progene Techne Prizma) yapıldı. DNA başlangıçta 94°C'de 3 dakika denatüre edildi. Bunu daha sonra aşağıdaki protokole göre 30 devirli amplifikasyon, 57°C'de 30 saniye süre ile yapılandırma, 94°C'de 1 dakika süre ile denatürasyon ve 72°C'de 30 saniye süreyle uzatma işlemleri takip etti.

PCR ürünleri (50 mM Tris, 50 mM Borik asit, 1 mM EDTA) bir tamponda %2'lik Nu-Sieve agarozunda 100 voltta 2 saat süreyle jel elektroforezi yoluyla ayrıldılar. Ekson 13 fragmanı elde edilerek 154 bp ağırlığında DNA Sephaglas BandPrep Kit (Pharmacia) kullanılarak jelden ayrıldı. Elüe edilen ürünü içeren hacmin 1/4'ü yukardaki tanımlamalara eş olan durumlar ve parametreler kullanılarak PCR yeniden amplifikasyon için kullanıldı, yeniden amplifiye edilen PCR ürünü ekstre ve izole edildi. Elde edilen PCR ürünü olan ekson 13'ün Tris-EDTA tamponunda süspansiyonu yapılarak yukarda ana hatları ile belirtilen işleme göre 37°C'de 2 saat süreyle restriksiyon endonükleazı Dde I (48 U) ile sindirildi. Sindirilen ürünler 100 voltta 2 saat süreyle Tris-borik asit-EDTA tamponunda %3'lük agaroz jelde elektroforezle ayrıldı, etidium bromür boyaması ile belirlendi ve fotoğrafı çekilerek saklandı. PCR ürününün özellikle amplifiye edilen ekson olup olmadığını belirlemek için HK olmayan kimselerin normal DNA'sında da aynı protokol uygulandı. Normal kontrollerin amplifiye edilmiş olan ürünü yukarda tarif edildiği şekilde ekstre ve izole edildi. Restriksiyon endonükleazları Ddel ve RsaI ile sindirime uğratıldı. Daha sonra PCR ürününün jel elektroforezinde normal olgularda 84 ve 70 bp'lik iki fragman, 403^{Arg→Gln} missens nokta mutasyonu olan HK vakalarında ise 84, 70, 52 ve 32 bp'lik dört fragman göstermesi ile genetik tanı konuldu. Genotip (+) bir grup hastanın mutasyonunun elektroforetik görünümü şekil 2'de gösterilmektedir.

İstatistiksel ölçümlerde, kalitatif karşılaştırmalarda X² testi, veya uygun olduğu zaman Fischer's exact test; klinik kantitatif karşılaştırmalarda ise Student-t testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızdaki 33 HK olgusu 12 kadın (%36) ve 21 erkekten (%64) oluşmakta olup (6 ay-65 yaş) ortalama yaşları 35,5 \pm 17,43 idi. Bunların fenotip negatif olan 108 aile ve akraba bireyleri 68 kadın

Tablo I. 21 HK Ailesinin özellikleri

Aile No:	Şehir	Klinik incelenen		Genetik incelenen		Mutasyon	AKÖ
		Hasta sayısı	Akraba sayısı	Hasta sayısı	Akraba sayısı		
1	Kars	3	24	3	24	-	4
2	Çorum	4	7	4	7	+	4
3	Çanakkale	1	-	1	-	-	2
4	Kastamonu	1	0	1	-	-	-
5	İstanbul	1	-	1	-	1	1
6	Trabzon	4	10	3	1	+	-
7	Sinop	1	4	1	4	-	-
8	Kastamonu	1	0	1	0	-	-
9	İstanbul	1	0	1	0	-	-
10	Manisa	4	34	4	34	-	23
11	Sinop	1	4	1	4	-	-
12	Malatya	1	2	1	2	-	10
13	İzmir	1	5	1	5	-	2
14	Malatya	1	4	1	4	-	-
15	Elazığ	1	2	1	2	-	-
16	İstanbul	1	9	1	6	-	-
17	İstanbul	1	0	1	0	-	1
18	Erzincan	1	0	1	0	-	-
19	İstanbul	1	0	1	0	+	2
20	İstanbul	1	0	1	0	-	-
21	İstanbul	2	3	2	3	-	-

(%63) ve 40 erkekten (%37) oluşmakta olup (6 ay-73 yaş) ortalama yaşları $28,47 \pm 17,45$ idi.

Hastaların ve sağlam aile ve akraba bireylerinin demografik ve ekokardiyografik özellikleri tablo II'de belirtilmiştir. Hasta olguların yaşlı ve erkek olgu sayılarının daha büyük olması, sağlam kontrol aile ve akraba bireylerinin daha çok sağlıklı kadın ve çocukları içermesi ile ilgili olarak düşünülmüştür. Doğal olarak septum kalınlığı, septum/posterior duvar oranı hasta grupta belirgin olarak daha fazla idi, EF ise her iki grupta da benzer değerleri göstermekte idi.

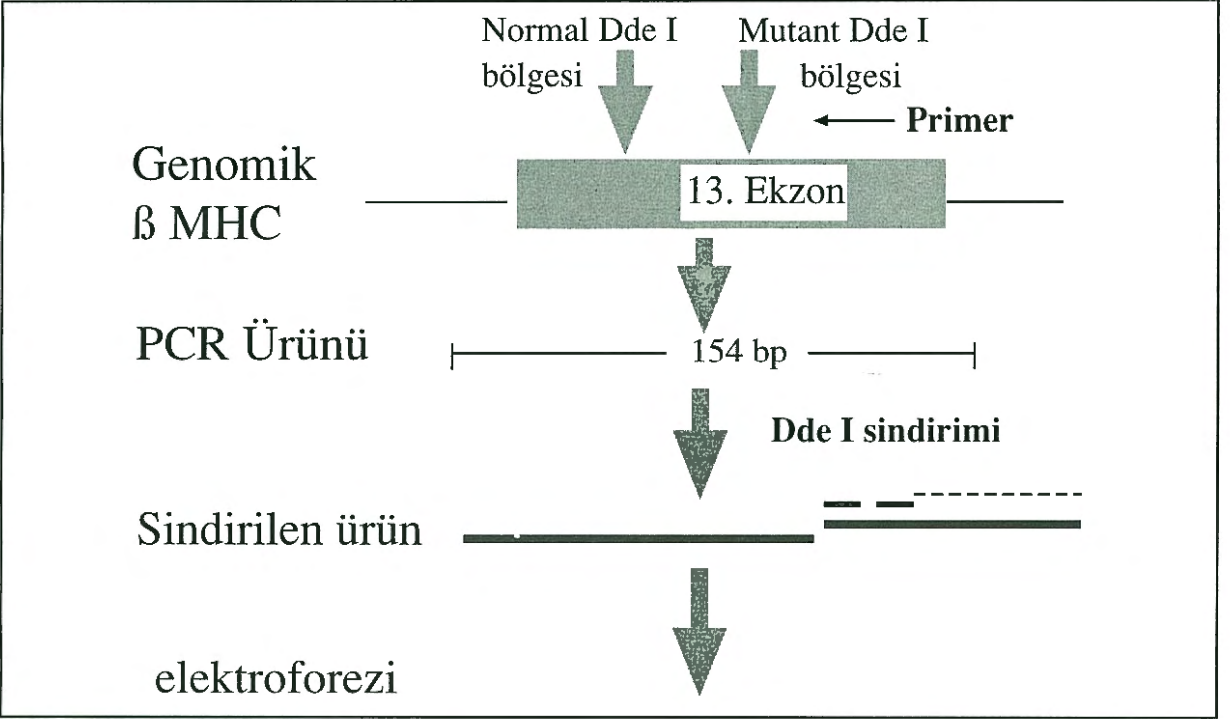
32 HK (%97) vakası ve 96 (%89) fenotip (-) olguda olmak üzere toplam 128 (%91) olguda mutasyon araştırıldı. 21 ailenin 3'ünde (%14,2), 32 hasta olgunun 8'inde (%25) ve 96 sağlıklı aile ve akraba bireylerinin 2'sinde (%2) mutasyon pozitif bulundu.

Fenotip (+) olgularda $403^{Arg \rightarrow Gln}$ mutasyonu (+) ve (-) olan olguların klinik özellikleri (tablo III) ince-

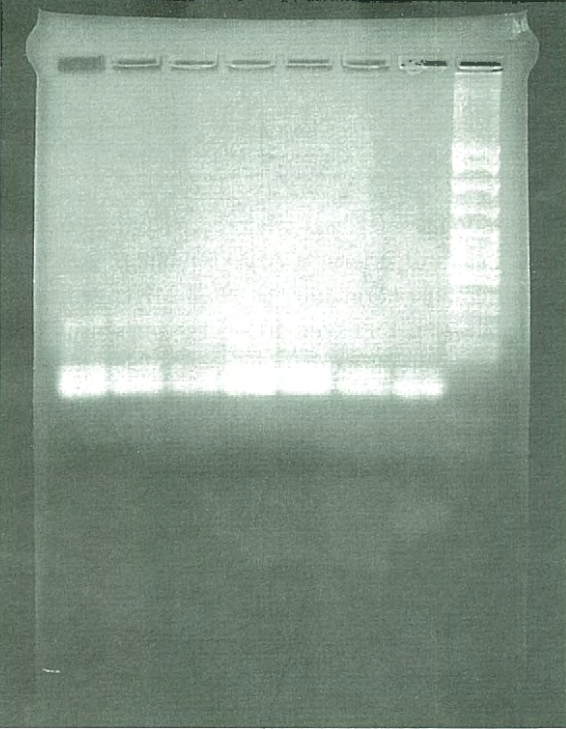
lendiğinde yaş, cinsiyet ve ekokardiyografik parametrelerde her iki grup arasında da anlamlı farklılıklar bulunmadı.

Fenotip (+) 33 hastanın dahil olduğu 21 HK ailesinin coğrafi dağılımı Türkiye'nin birçok bölgesini kapsamakta idi Mutasyon (+) iki (Aile 2,6) ve mutasyon (-) iki ailenin (Aile 1,10) soy ağaçları örnek olarak şekil III'te gösterilmektedir.

Mutasyon 3 ailede (Aile 2,6,19) pozitif bulunmuştur (tablo IV). 2 ve 19 numaralı ailelerde ani kardiyak ölüm anamnezi bulunmakta idi. 2, 6 ve 19 numaralı ailelerde sırası ile 4,4, ve 1 fenotip (+) hasta olgusu tespit edildi. Hem fenotip, hem genotip olarak pozitif bulunan olgu sayısı ise 2,6 ve 19 numaralı ailelerde sırası ile 4,3 ve 1 idi. Her 3 ailede de genetik olarak incelenen fenotip pozitif tüm olgularda $403^{Arg \rightarrow Gln}$ missence nokta mutasyonu %100 oranında pozitif olarak bulundu. Fenotip (-) birey sayısı ise 2 ve 19 numaralı ailelerde sırası ile 7 ve 10 olarak



Şekil 1. Genetik incelemenin aşamaları



Şekil 2. Arg⁴⁰³Gln mutasyonu (+) hastalarda mutasyonun elektroforetik görüntüsü

saptandı. İlginç olarak 2 No'lu ailede 10 yaşındaki bir kız çocuğu ve 6 No'lu ailede 40 yaşındaki proband olgunun ikiz kardeşi (ayrı yumurta ikizi) feno-

tip olarak negatif bulunduğu halde, genotip olarak pozitif bulundu.

21 aile'nin 12'sinde (%57) AKÖ saptandı (tablo V). Mutasyon (+) 2 (%66.7) ailede AKÖ tespit edilirken, mutasyon (+) 1 ailede (%33.3) AKÖ tespit edilmedi. Mutasyon (-) 18 ailenin ise 10'unda (%55.6) AKÖ saptanırken, 8'inde (%44.4) AKÖ saptanmadı. Bu durumda mutasyon (+) ailelerde AKÖ daha fazla saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi (p: 0.47).

TARTIŞMA

% 25-30 arasında beta-MHC geninde mutasyonun rastlandığı HK'de en belirgin mutasyon 14. kromozom 13. ekzon Arg 403 Gln missense nokta mutasyonu olup (3-7), çalışmamızda da 21 proband vakanın oluşturduğu 21 ailede bu mutasyon araştırıldı. Bu ailelerde ulaşılabilen tüm aile ve akraba bireyleri çağrılarak gerek hasta, gerekse fenotip (-) tüm bireyler klinik ve %91 (128/141) oranında da genetik olarak incelendi. Ailelerin soy ağaçları AKÖ olguları tek tek belirlenmek sureti ile, bu genin varlığı ile AKÖ arasındaki ilişki araştırıldı.

13. ekzon 403^{Arg→Gln} missense nokta mutasyonu, incelenen 21 ailenin 3'ünde (Aile kodu 2,6,19)

Tablo II. HK ailelerinde fenotip (+) ve (-) olguların klinik özellikleri

	Fenotip (+) n:33	Fenotip (-) n: 108	p
Genetik inceleme oranı	32 (%97)	96 (89)	0.11
Mutasyon (+)'liği oranı	8 (%24)	2 (%2)	0.0001*
Yaş	35.5±17.43	28.46±17.45	0.022*
Cinsiyet (Kadın)	12 (%36)	68 (%63)	<0.001*
Sol ventr. septum kalın.	2.5±0.97	0.92±0.22	<0.0001*
Septum/Post.duvar ratio.	1.89±0.54	1.08±0.15	<0.0001*
Ejeksiyon fraksiyonu	63.4±15.38	63.1±8.24	0.447

Tablo III. Fenotip (+) olgularda Arg⁴⁰³Gln mutasyonu (+) ve (-) olan olguların klinik özellikleri

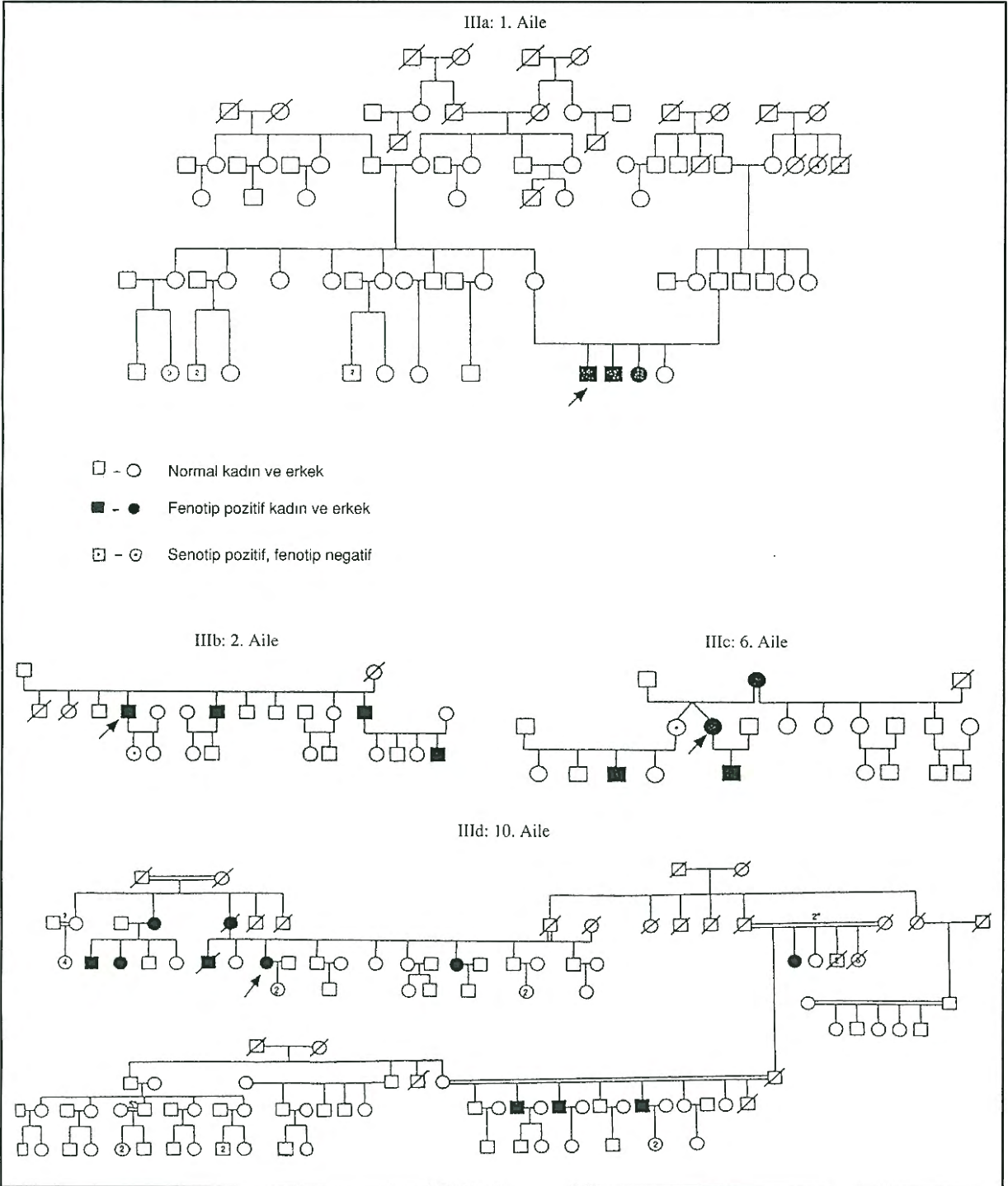
	Mutasyon (+) olgular n: 9	Mutasyon (-) olgular n: 24	p değeri
Yaş	35.77±14.45	35.39±18.7	0.47
Cinsiyet (kadın)	2 (%22)	9 (%37)	>0.05
Septum kalın.	2.62±0.72	2.44±1.06	0.32
Septum/Post. duvar oranı	1.96±0.34	1.86±0.61	0.33
SAM (+)	5 (%56)	14 (%58)	>0.05
Gradient	44.86±21.22	32.52±8.65	0.19
Ejeksiyon fraksiyonu	63.85±15.38	62.63±15.95	0.34

(%14,2) ve 32 olgunun 84'ünde (%25) pozitif bulundu. Bu oranlar 403^{Arg→Gln} missense nokta mutasyonu için literatürde bildirilen %20-30 oranları ile benzerlik göstermektedir.

Her üç ailede de genetik incelemenin yapıldığı tüm fenotip (+) vakalarda mutasyon (+) bulundu. Diğer bir ilginç bulgu ise, mutasyon (+) iki ailede (Aile kodu 2 ve 6) fenotip (-) bireyler arasında da 6 yaşında bir çocukta ve 40 yaşında bir kadında genotipin pozitif olarak saptanmasıdır.

Mutasyon (+) 3 ailenin 2'sinde (Aile kodu 2 ve 6) AKÖ olgusu da mevcut idi (%66,7). 13. ekzon 403^{Arg→Gln} missense nokta mutasyonu incelediğimiz 21 aile içinde ise 12 ailede (%57) AKÖ saptadık. Mutasyon (-) 18 ailenin ise 10'unda (%55.6) AKÖ tespit edilirken 8'inde (%44.4) AKÖ tespit edilmedi (Tablo V). Bu durumda 403^{Arg→Gln} mutasyon (+) ailelerde, 403^{Arg→Gln} mutasyon (-) ailelere göre, AKÖ daha fazla saptanmakla beraber, istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi (p: 0.47).

HK'nin doğal seyri bazı ailelerde AKÖ ile bozulur. Buna karşın diğerlerinde AKÖ bulunmaz ve yaşam süresi temelde normaldir (4,8-10). β -MHC genindeki 14. kromozom 13. ekzon 403^{Arg→Gln} missense nokta mutasyonu birçok kardiyomiyopati ailelerinde yüksek penetrans, ciddi hipertrofi ve %50 gibi yüksek oranda AKÖ ile karakterizedir (11-13). Watkins ve ark (14) 403^{Arg→Gln} mutasyonlu iki ailede etkilenmiş 44 kişiden 21'inde mutasyonu pozitif bulmuşlar ve bunların 9'u ortalama 33±15 yaşında AKÖ ile yaşamlarını yitirmişlerdir. Marian ve ark. (13) tespit ettikleri, 9 erken AKÖ'ün bulunduğu 2 ailede toplam 20 hasta olgusunun 11'de mutasyonu pozitif, AKÖ ortalama yaşını ise 33 olarak bulmuşlardır. Epstein ve ark. (15,16) aynı mutasyonun bulunduğu beyaz ırklı bir ailenin hasta 15 vakasında 6'sının 19 ve 45 yaşları arasında AKÖ ile kaybedildiğini ve ortalama ölüm yaşınının 40 civarında olduğunu belirtmişlerdir. Bunun aksine aynı müellifler yine aynı mutasyonun tespit edildiği Kore'li bir ailede ise, mutasyondan etkilenmiş 6 kişinin hiçbirinde AKÖ tespit edilmemiş-



Şekil 3. Ailelerden soy ağacı örnekleri

IIIa: 1. Aile: Karslı olan ailede klinik ve genetik 27 kişi incelendi. Ailede fenotipik olarak 3 HK olgusu, 4 kardiyak kökenli ani ölüm olgusu tespit edildi. 13. ekson Arg⁴⁰³Gln mutasyonuna rastlanmadı.

IIIb: 2. Aile: Çorum'lu olan ailede klinik ve genetik 11 kişi incelendi. Ailede fenotipik olarak 4 HK olgusu, 4 kardiyak kökenli ani ölüm olgusu tespit edildi. 4 fenotip (+), 1 fenotip (-) olguda 13. ekson Arg⁴⁰³Gln mutasyonuna rastlandı.

IIIc: 6. Aile: Trabzon'lu olan 14 kişilik ailede klinik olarak 14, genetik olarak 7 kişi incelendi. Ailede fenotipik olarak 4 HK olgusu mevcut, bunlardan 1 vakanın kanı alınamadı. Kardiyak kökenli ani ölüm olgusu tespit edilmedi. 3 fenotip (+), 1 fenotip (-) olguda 13. ekson Arg⁴⁰³Gln mutasyonuna rastlandı.

III d: 10. Aile: Manisa'nın Selendi ilçesinden olan bu ailede klinik ve genetik 38 vaka incelendi. Ailede kardiyak kökenli 13 pediatrik, 10 erişkin ani ölüm olgusu tespit edildi. 13. ekson Arg⁴⁰³Gln mutasyonuna rastlanmadı. Başka merkezlerde kontrol edilen, gelmeyen 4 kişinin daha HK olduğu belirtiliyor.

Tablo IV. β -MHC genindeki 14. kromozom 13. ekson Arg⁴⁰³Gln missence nokta mutasyonunun (+) bulunduğu ailelerde: Ani kardiyak ölüm anamnezi ve mutasyonun (+) bulunma sıklığı

Aile Kodu	2	6	19
Ani kardiyak ölüm	+	-	+
Fenotip (+) olgu	4	4	1
Mutasyon ve fenotip (+) olgu	4	3/3*	1
HK'de mutasyon (+) oranı	%100	%100	%100
Fenotip (-) olgu	7	10	-
Mutasyon (-) ve fenotip (-) olgu	3	0	-
Mutasyon (+) ve fenotip (-) olgu	1	1	-

*: Fenotip (+) olgularının 1 tanesinden kan alınmadı

Tablo V. β -MHC genindeki 14. kromozom 13. ekson Arg⁴⁰³Gln missence nokta mutasyonunun (+)'liği ile ani kardiyak ölüm olgusu arasındaki ilişkinin 21HK ailesinde incelenmesi

	Mutasyon (+) aile sayısı	Mutasyon (-) aile sayısı	Toplam
Ani ölüm (+) aile sayısı	2	10	12
Ani ölüm (-) aile sayısı	1	8	9
Toplam	3	18	21

p: 0.47 (Anlamlı değil)

tır. Aynı mutasyonların tespit edildiği bu ailelerdeki AKÖ sıklığı değişkenliği kısmen bu ailelerdeki genetik evrimde farklılıklar olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda 13. ekson 403Arg \rightarrow Gln missense nokta mutasyonu (+) olan aileler ile bu mutasyonun bulunmadığı aileler arasında, kısmen mutasyon (+) olanlarda daha fazla görülmekle beraber AKÖ sıklığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu diğer birçok malign ve orta şiddette malign mutasyonlarda da AKÖ'nün sıklıkla görülebilmesi ile yorumlanabilir. Yapılan araştırmalar Arg⁴⁵³Cys ve Arg⁷¹⁹Trp değişimli hastalarının kötü prognozlu ve yüksek AKÖ insidanslı olduklarını göstermiştir (4,13-18). Buna karşılık Glu⁹³⁰Lys ve Arg²⁴⁹Gln değişimi olanlarda AKÖ riski bulunmakla beraber, prognoz daha iyi olmakta (4,13,14) ve Leu⁹⁰⁸Val, Gly²⁵⁶Glu ve Val⁶⁰⁶Met değişimli olanlarda hayat beklentisi normal olmaktadır (16).

AKÖ'nün sık rastlandığı diğer bir mutasyon Arg⁷¹⁹Gln mutasyonudur (519). Bu mutasyonlu dört

ailenin oluşturduğu 61 kişiden 35'i ortalama 38 yaşında, 22'si AKÖ ile kaybedilmiştir. Başka bir habis mutasyon olan Arg⁴⁵³Cys mutasyonunun tanımlandığı 13 kişilik bir ailenin 9'u da ortalama 30 yaşında ölmüşlerdir.

Düşük penetrans, iyi seyir ve nadir AKÖ gözlenen mutasyonlar arasında olan Leu⁹⁰⁸Val mutasyonunun saptandığı 46 kişilik bir ailede olguların sadece ikisinin öldüğü ve 60 yaşındaki kümülatif yaşama oranının %92 olduğu gözlemlenmiştir (3). Gly²⁵⁶Glu ve Val⁶⁰⁶Met mutasyonlarının incelendiği ailelerde de benzer olumlu neticeler alınmıştır (14,18).

Glu⁹³⁰Lys ve Arg²⁴⁹Gln mutasyonlarında ise prognoz orta derecede seyretmektedir (13,14). Marian ve ark'nın (13) tanımladıkları Glu⁹³⁰Lys mutasyonlu 16 olgunun bulunduğu ailede olguların ikisi 14 ve 16 yaşlarında ölmüşlerdir. Arg²⁴⁹Gln mutasyonunun tanımlandığı 26 olgulu bir ailede ise, ortalama yaşları 49 olan 4 AKÖ anamnezi mevcuttu (14).

β -MHC mutasyonları dışında, HK etkeni olan diğer gen mutasyonlarının prognostik önemleri değişkenlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda cTnT (Troponin T) mutasyonunda orta derecede hipertrofi, ancak yüksek oranda AKÖ, MyBP-C (Miyozin taşıyıcı protein C) hafif hipertrofi ve iyi prognoz tespit edilmiştir (4). α -tropomiyozin, MLC-1 (miyozin hafif zinciri 1) ve MLC-2 (miyozin hafif zinciri 2) gen mutasyonları olan olgularda ise varılan sayılar henüz prognostik özelliği belirlemede yetersizdir (4).

AKÖ riskine rağmen semptomatik, klinik ve ekokardiyografik olarak HK tanısının erişkin yaştan evvel

konulması zor olmaktadır, çünkü bu özellikler daha çok puberteye beraber belirgin hale gelmektedir; özellikle de penetransın düşük olduğu mutasyonlarda hipertrofi orta yaşlara kadar gelişme göstermeyebilmektedir (3,4,20-21). Yukarıda da belirttiğimiz gibi, benzer şekilde çalışmamızın diğer bir önemli bulgusu da mutasyon (+) iki ailede fenotip (-) bireyler arasında da 6 yaşında bir çocukta ve 40 yaşında bir kadında genotipin pozitif olarak saptanması idi.

Bu verilerin ışığı altında, şüpheli adli vakalarda, spor hekimliğinde, HOCM'de prognozun saptanmasında Arg⁴⁰³Gln missense nokta mutasyonunda olduğu gibi, diğer mutasyonların da özellikle AKÖ'e neden olabilecekleri de göz önünde tutularak, araştırılmaları gerektiği görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Nishimura RA, Giuliani ER, Brandenburg RO, Danielson GK: Hypertrophic cardiomyopathy. In: Giuliani RE et al. (eds): Mayo Clinic Practice of Cardiology. St. Louis, Mosby Year Book, Inc. 1996 p: 689-711
2. Louie EK, Edwards LC: Hypertrophic cardiomyopathy. Prog Cardiovasc Dis 1994; 4: 275-308
3. Marian AJ, Roberts R: Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1995; 92: 1336-1347
4. Marian AJ, Roberts R: Molecular genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: Genetic markers for sudden cardiac death. J Cardiovasc Electrophysiology 1998; 9: 88-99
5. Jarcho JA, McKenna W, Pare AP, et al: Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. N Engl J Med 1989; 321: 1372-78
6. Geisterfer-Lawrance AA, Kass S, Tanigawa G et al: A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta-cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. Cell 1990; 62: 999-1006
7. Abchee AB, Greve G, Ifegwu J, Joseph A, Bashinski LL, Roberts R: Rapid genetic screen for common β -myosin heavy chain mutations causing familial hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1995; (Abs) 26
8. Hada Y, Sakamoto T, Amano K et al: Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. Am J Cardiol 1986; 59: 183-184
9. Codd MB, Sugrue DD, Gerch BJ, Melton LJ: Epidemiology of idiopathic dilated hypertrophic cardiomyopathy: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. Circulation 1989; 80: 564-569
10. Agnarsson UT, Hardarson T, Hallgrímsson J, Sigfusson N: The prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in men: an echocardiographic population screening study with a review of death records. J Intern Med 1992; 232: 499-506
11. Sweeney HL, Straceski AJ, Leinwand LA, Tikunov BA, Faust L: Heterologous expression of a cardiomyopathic myosin that is defective in its actin interaction. J Biol Chem 1994; 269: 1603-1605
12. Maron BJ, Lipson LC, Roberts WC, Savage DD, Epstein SE: Malignant hypertrophic cardiomyopathy: identification of a subgroup of families with unusually frequent premature death. Am J Cardiol 1978; 41: 1133-1140
13. Marian AJ: Sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy: from bench to bedside with an emphasis on genetic markers. Clin Cardiol 1995; 18: 189-198
14. Watkins H, Rosenbezweig A, Hwang D et al: Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 1992; 326: 1108-1114
15. Epstein N, Cohn GM, Cyran F, Fananapazir L: Differences in clinical expression of hypertrophic cardiomyopathy associated with two distinct mutations in β -myosin heavy chain gene. Circulation 1992; 86: 345-352
16. Fananapazir L, Epstein ND: Genotype-phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1994; 89: 22-32
17. Anan R, Greve G, Thierfelder L, Watkins H et al: Prognostic implication of novel β -cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. J Clin Invest 1992; 93: 280-285
18. Marian AJ, Mares JR, Kelly DP, et al: Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J 1995; 16: 368-76
19. Traeger L, Mackenzie JM, Epstein HF, Goldstein MA: Transition in the thin-filament arrangement in rat skeletal muscle. J Muscle Res Cell Motil 1983; 4: 1085-1086
20. Marian AJ, Yu QT, Mares A Jr, Hill R, Roberts R, Perryman MB: Detection of a new mutation in the β -myosin heavy chain gene in an individual with hypertrophic cardiomyopathy. J Clin Invest 1992; 90: 2156-2165
21. Maron BJ, Roberts WC: Hypertrophic cardiomyopathy. RD Schlant RC et al. (eds). Hurst's The Heart. New York, McGraw-Hill, Inc., 1994 p. 1621