

Hipertrofik Kardiyomiopati Moleküler Genetik

Prof. Dr. Nazmi GÜLTEKİN, Doç. Dr. Murat ERSANLI, Uz. Dr. Emine KÜÇÜKATEŞ
İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü

ÖZET

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

Moleküler genetik alanındaki son gelişmeler, HK'nin altında yatan genetik patolojisinin açığa çıkmasını kolaylaştırmışlardır. Hastalıktan sorumlu üç gen ve bir dördüncü lokus tanımlanmış ve ilgili yapı-fonksiyon analizleri hastalığın moleküler temeline büyük ışık tutmuştur. Hastalıktan sorumlu genler arasında en belirginini şimdiye dek 36 mutasyonun tespit edildiği β miyozin ağır zincir genidir. Kardiyak troponin T ve α -tropomyozin genleri de sorumlu genler olarak tanımlanmıştır.

Altta yatan genetik patolojinin tanımlanması, belirli genotiplerle fenotip ilişkilerini açığa çıkaracak; böylece genetik mutasyonun tanımlanması suretiyle, hastalık semptomları veya hipertrofi gelişmeden hastalık riskine maruz kişiler önceden tespit edilebilecektir. Gelecekte gen nakli tedavisinin de gelişmesi halinde, HK'li kişilerin taranması ve tanımlanmasının yaygınlaşacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Hipertrofik kardiyomiopati, Moleküler genetik, β miyozin ağır zinciri

Günümüzde kalıtsal hastalıkların genetik esaslarının anlaşılmasında, moleküler genetik tekniklerin daha fazla uygulanmaları ile olan gelişmeler moleküler tıbbın anlaşılmasını daha kolaylaştırmıştır. Bugün artık polimorfik DNA markırlarına dayanarak insan genomunun genetik haritasının geliştirilmesi mümkün olabilmektedir (1). Daha önceleri genetik bir hastalığın saptanmasında, bu hastalıktan sorumlu olan proteinin bilinmesi gerekiyordu. Bu bozuk proteinler ise sadece birkaç hastalıkta bilinmekte idi. Bozuk proteinden gene olan yaklaşım bugün artık

yerini bozuk genden proteine olan yaklaşıma bırakmıştır (1). Geçmişte RFLP'ye (Restriction fragment length polymorphism: sınırlı parçacık uzunluk polimorfizmi) dayanan, 5-7 günü gerektiren bağlantı analizleri ile kromozom haritalarının çıkartılması bugün STRP (Short tandem rapid polymorphism: kısa dizinli hızlı polimorfizm) ile 1-2 günde, daha detaylı olarak yapılmaktadır (2). Teorik olarak, en az iki nesle uzanan 10 veya daha fazla hasta bireyli bir ailede, hastalık eğer genetik kökenli ise ilgili kromozom lokuslarını belirlemek mümkündür (3,4). Takiben klonlama tekniği ile sorumlu gen tespit edilebilmektedir. Son yıllarda YAC (Yeast artificial chromosome: suni kromozom mayası) ve PFGE (Pulsed-field gel electrophoresis: ara saha jel elektroforezi) tekniklerinin geliştirilmesi ile genlerin belirlenmesi işlemleri büyük bir hız kazanmışlardır (5). YAC tekniği ile 1-2 milyon bp'lik DNA klonlaması, PFGE tekniği ile de DNA'nın 2 milyon parçaya ayrılması mümkündür.

Bu tekniklerin genetik olarak aydınlığa kavuşturduğu ilk kardiyomiopati hipertrofik kardiyomiopati (HK) (4,6). Sol ventrikülde hipertansiyon, kapak hastalığı ve diğer nedenlerden bağımsız olarak hipertrofinin söz konusu olduğu ve otozomal dominant geçişli olduğu bilinen bu kardiyomiopati şimdiye dek sorumlu 3 gen ve bir 4. lokus tespit edilmiştir. Hastalık patolojisinin en belirgin özelliği miyosit hipertrofisi ve sarkomer düzensizliğidir (4).

HK'nin gerçek sıklığı bilinmemektedir. Klinik olarak tanı koydurucu kriterler hastalığın prevalansının tespitinde yetersiz kalabilmektedirler, çünkü hastalığın fenotifik görüntüsü yaşa bağımlı olabilmektedir. Beraberinde hipertansiyon, kapak hastalığı gibi hipertrofi yapan hastalıkların varlığı, özellikle yaşlı kişilerde hastalığın tanısını zorlaştırmaktadır (4). Çeşitli araştırmacılar hastalığın prevalansını 1000 kişide 0,1-1 arasında bulmuşlardır (7-10). Yaşlılarda ve EKG anomalileri bulunanlarda hastalık tutulumu daha fazladır. 3607 erkeği içeren bir çalışmada HK sıklığı tüm

Alındığı tarih: 1 Nisan 1997, revizyon 27 Mayıs 1997
Yazışma adresi: Prof. Dr. Nazmi Gültekin, İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Aksaray, İstanbul
Tel: (0 212) 589 57 07

popülasyonda % 1.1, EKG bozukluğu gösterenlerde % 3,6, EKG bozukluğu göstermeyenlerde % 0.8 oranında bulunmuştur (11).

Hipertrofik kardiyomiyopatinin genetik esasları

Yapılan araştırmalar HK olgularının % 55'inin ailevi, geri kalanının ise sporadik olduğunu göstermişlerdir (12). Aslında HK her zaman genetik bir hastalıktır. De novo mutasyonlar meydana geldiği zaman hastalık küçük bir ailede çocuklara geçmeyebilir, çünkü her çocuğun kalıtımla bu mutasyonu alma şansı % 50'dir (13). Bu şekilde HK'nin altta yatan genetik nedeni olmasına rağmen, hastalık ailevi geçiş göstermeyebilir. 1989 yılında Jarcho ve ark. Kanada'ya göç etmiş geniş bir Fransız ailesinde zincir analizi ile hastalık zincirinin 14q1 kromozom lokusunda olduğunu göstermişlerdir (14). Benzer araştırmalarla Hejtmancik ve ark. (15) Kuzey Amerika'lı çeşitli ailelerde 14. lokusun HK ile ilgili olduğunu göstermişlerdir. β -MHC (β myosin heavy chain: β miyozin ağır zinciri) geninin hastalıktan sorumlu gen olduğu belirlenmiştir.

Tespit edilen bu ilk mutasyon bir missens mutasyon olup, 13. eksonunda glutamin yerine arginin bulunmakta idi (14,15). β -MHC mutasyonlarının çoğu guanin ve sitozin nükleotidlerinin replasmanı sonucu oluşan bir amino-asid değişimini içerirler. Mutasyonların çoğu β -MHC'nin baş ve boynunun kodlandığı ilk 23 eksonda ve missens nokta mutasyonu şeklinde olmaktadır. Yalnızca bir mutasyon 40. eksonda kopma (deletion) mutasyonu olarak tespit edilmiştir. Bu da miyozinin kalın filamentteki kuyruk kuyruğa bağlanması sırasında (tail to tail inter-binding) etkili C ucunun son 5 amino asidinin kopması ile olmaktadır (16). Mutant β -MHC genindeki HK'li aile bireylerinin takiben yapılan haplotip analizleri bunlarda tek tip mutasyondan farklı olarak çeşitli mutasyonları açığa çıkarmaktadır; bu da β -MHC geninin mutagenезise çok hassas olduğunu göstermektedir.

Şimdiye dek yapılan çalışmalarla β -MHC geninde HK'den sorumlu 36 mutasyon gösterilmiştir (4,16,17) (Tablo 1). Bunun dışında 14q1 kromozomundan bağımsız mutasyon gösteren çeşitli HK aileleri tespit edilmiştir. HK'nin genopatogenезinde tespit edilen yeni kromozomal lokalizasyonlar kardiyak troponinden sorumlu 1q3 ve α -tropomiyozinden sorumlu

Tablo I: Hipertrofik kardiyomiyopate sorumlu mutasyonlar

β -MHC Geni	Nükleotidler	Amino Asitler
3	C ² →T	Ala ²⁶ →Val
3	C ¹ →T	Arg ⁵⁴ →Stop
3	G ¹ →A	Val ⁵⁹ →Ile
5	C ² →T	Thr ¹²⁴ →Ile
5	G ² →A	Arg ¹⁴³ →Gln
5	A ² →G	Try ¹⁶² →Cys
7	C ³ →G	Asn ¹⁸⁷ →Lys
8	A ² →G	Asn ²³² →Ser
9	G ² →A	Arg ²⁴⁹ →Gln
9	G ² →A	Gly ²⁵⁶ →Glu
13	G ² →A	Arg ⁴⁰³ →Gln
13	G ³ →T	Arg ⁴⁰³ →Leu
13	C ¹ →T	Arg ⁴⁰³ →Trp
14	C ¹ →T	Arg ⁴⁵³ →Cys
15	T ² →G	Phe ⁵¹³ →Cys
16	G ¹ →C	Gly ⁵⁸⁴ →Arg
16	A ² →T	Asp ⁵⁸⁷ →Val
16	A ² →G	Asn ⁶⁰² →Ser
16	G ¹ →A	Val ⁶⁰⁶ →Met
16	G ³ →C	Lys ⁶¹⁵ →Asn
19	G ¹ →A	Gly ⁷¹⁶ →Arg
19	C ¹ →T	Arg ⁷¹⁹ →Trp
20	C ¹ →T	Arg ⁷²³ →Cys
20	C ¹ →T	Pro ⁷³¹ →Leu
20	T ² →G	Ile ⁷³⁶ →Met
20	G ¹ →C	Gly ⁷⁴¹ →Arg
20	G ¹ →A	Gly ⁷⁴¹ →Arg
20	G ¹ →T	Gly ⁷⁴¹ →Trp
21	A ² →C	Asp ⁷⁷⁸ →Gly
22	G ² →A	Arg ⁸⁷⁰ →His
23	C ¹ →G	Leu ⁹⁰⁸ →Val
23	G ¹ →A	Glu ⁹²⁴ →Lys
23	G ¹ →A	Glu ⁹³⁰ →Lys
23	G ¹ →A	Glu ⁹³⁵ →Lys
23	G ¹ →A	Glu ⁹⁴⁹ →Lys
40	Delesyon	Gly ¹⁹³¹ -Leu-Asn- Glu-Glu ¹⁹³⁵
Troponin T Geni		
Ekson 8	T→A	Ile ⁷⁹ →Asn
Ekson 9	G→A	Arg ⁹² →Glu
Ekson 9	T→A	I10 ¹¹⁰ →Ile
Ekson 11	G→A	Glu ¹⁶³ →Lys
Ekson 14	G→T	Glu ²⁴⁴ →Asp
İntron 15	G→A	Terminal 28 AA kaybı
Ekson 16	C→T	Arg ¹⁷⁵ →Asp
α-Tropomiyozin Geni		
Ekson 5	G→A	Asp ¹⁷⁵ →Asn
Ekson 5	A→G	Glu ¹⁸⁰ →Gly

15q2'dir (18), ayrıca geni tanımlanmamakla beraber 11q11 de şaibeli 4. lokalizasyondur (19). Bunlardan başka kromozom 16'daki frajil bölge ve kromozom 18'deki prealbumin geni net olmamakla beraber sorumlu bölgeler arasında kabul edilmektedirler (20,21). β -MHC genindeki mutasyonların HK'li ailelerin yaklaşık olarak % 20-30'unda meydana geldiği anlaşılmaktadır. Bununla birlikte kardiyak troponin T, α -tropomiyozin genleri ve başka genlerdeki mutasyonların gerçek sıklığı bilinmemektedir. Bu durumda HK'nin hem sorumlu genlerin sayısı hem de mutasyonların sayısı bakımından genetik heterojenite gösterdiği düşünülmektedir.

Tablo II: Hipertrofik kardiyomyopati de sorumlu gen, mRNA ve proteinler

HK geni	Kromozom yerleşimi	mRNA uzunluğu	Protein özelliği	Protein yerleşim ve fonksiyonu
β -MHC	14q1	6008 bp	223 kD, 1936 AA	Sarkomerin kalın filamentini oluşturan kontraktıl molekül
Troponin T	1q3	1200 bp	39 kD, 288 AA	Sarkomerde troponin kompleksinin tropomyozine bağlanmasını sağlayan kontraksiyon düzenleyicisi
α -Tropomyozin	15g2	1000 bp	32 kD, 284 AA	Aktin filamentlerine bağlı kontraksiyon düzenleyicisi
Belirsiz	11q11	?	?	?

Sarkomerdeki β -miyozin ağır zincir ve diğer proteinlerin rolleri

HK'de saptanan en belirgin mutasyon olan β -miyozin ağır zincir geni, kalbin yapısını teşkil eden sarkomerdeki en önemli komponent olan miyozinin yapısından sorumludur (4). Sarkomer miyokard ve çizgili adalenin temel kontraktıl ünitesidir; 7 major ve birçok minor proteinlerin oluşturduğu ince ve kalın filamentlerden meydana gelmiştir (Tablo 2). İnce filament, esasını aktin moleküllerinin oluşturduğu, sarmal helezonik bir yapıdır. Helezonlar yapısal olarak 7 aktin molekülü, 1 troponin kompleksi ve 1 tropomyozin dimerinin tekrarıyla devam ederler (4,22).

Troponin kompleksi troponin T, C veya I olmak üzere üçe ayrılır (23). Kardiyak troponin T toplam miyofibriler proteinin yaklaşık olarak % 5'ini oluşturur (4). Troponin I ve C beraberce Ca^{++} 'un regülasyonunda rol oynarlar. Troponin T tropomyozine bağlanır ve ince filamentler üzerindeki troponin kompleksinin pozisyonundan sorumludur (tablo II). HK hastalarında yapılan araştırmalarda T geninde 6 missense mutasyonu ve bir delesyon mutasyonu saptanmıştır (tablo I). Missense mutasyonları ekson 8, 9, 11, 14 ve 16'da yer alırlar. T geni mutasyonlarının taranması, bu bozukluğun HK'li ailelerdeki gen mutasyonlarının % 15'inden sorumlu olduğunu göstermektedir (24).

α -tropomyozin proteini çubuk şeklinde bir sarkomer proteini olup, toplam miyofibriller proteinlerin % 5'ini oluşturmaktadır (23,24). Ara bir proteine iki α -tropomyozin bağlanmasıyla oluşan dimer şeklindeki yapının fonksiyonu troponin protein kompleksinin ince aktin filamentine bağlanmasında bir köprü oluşturmaktadır (Tablo II). HK'li ailelerin hastalıklı kişilerindeki α -tropomyozin geninin ekson 5'inde 2

missense mutasyonu tarif edilmiştir (Tablo I). Birinci mutasyon 579 pozisyonunda guanin yerine adenin gelmesine bağlıdır. Bu da 175'inci sırada aa dizisini aspartik asitten asparagine olarak değiştirir (Asp 175 Asn) (18). İkinci missense mutasyonu ise 595 pozisyonunda adenin yerine guanin gelmesi şeklindedir ki, bu da 108. aa'di glutamik asit yerine glisin olarak değiştirir (18). HK olgularının % 5'inden az kısmı α -tropomyozin genindeki mutasyonlarla oluşur (24).

Kalın filament ise, esas olarak kontraksiyonun motor işlevinin temsilcisi olan kardiyak miyozin ağır zincirinden oluşmuştur. Baş, boyun ve kuyruktan teşekkül eden miyozin, kalın filamentte her 14.3 Å'da bir baş vererek devam etmektedir. Kontraksiyon sırasında miyozinin baş kısmı aktin molekülleriyle direkt olarak temasa geçmekte, bu şekilde ATPaz aktive olarak, ATP'den ADP ve P oluşmakta, lifin kısılma ve kasılması için gerekli enerji açığa çıkmaktadır (4,22).

β -MHC geni 14q1 kromozomu üzerindedir; DNA'sı 40 eksondan oluşmaktadır; mRNA'sı 6008 bp uzunluğunda olup, 223 kD ağırlığında 1936 aminoasitli bir proteini kodlamaktadır (Tablo II). β -MHC geninin ilk 23 eksonu proteinin baş ve boyun kısmını, geri kalan bölümü ise kuyruk kısmını kodlamaktadır. Boyun kısmı kontraksiyon veya kısılma sırasında kuyruk kısmı ile 90°'lik açı yerine 45°'lik açı yapmakta, bu şekilde aktin ve miyozin bağları daha güçlü hale gelmektedir. Kuyruk kısmı ise diğer kuyruklarla ara bağlar (interbinding) yaparak güçlü miyozin formasyonunu oluşturmaktadır (4,22).

β -MHC proteini sarkomerin major kontraktıl proteini olup, miyokard proteininin de % 30'unu, erişkin ventrikülündeki miyozinin % 95'ini teşkil etmektedir (4). Elektroforetik dağılıma göre de V_1 , V_2 ve V_3 ola-

Tablo III. β ve B-MHC izoformlarının fizyolojik ve patolojik etmenlerle olan değişimleri

	Tiroid etkisi	Egzersiz etkisi	Kalbin aşırı yüklenmesi	Yaşları - ma	ATPaz akt.	Kısalma hızı	Güç üretimi
α -MHC (V_1)	↑	↑	↓	↓	↑	↑	↓
β -MHC (V_3)	↓	↓	↑	↑	↓	↓	↑

rak 3'e ayrılan ventriküler miyozinlerden V_1 α α , V_3 β β , V_2 ise α β dimerinden oluşur (22).

α -MHC yüksek Ca^{++} ve aktin uyarıcı ATPaz aktivitesi ile karakterizedir, kasılması daha hızlıdır. β -MHC ise daha yavaş kasılma ve daha az ATPaz aktivitesi ile karakterizedir (22). α ve β -MHC izoformları oranları fizyolojik ve patolojik etmenlerle değişim göstermektedir (Tablo III).

Birçok HK ailelerinde 14. kromozomda β -MHC genindeki mutasyon, bu mutasyonun ailenin hasta olmayan bireylerinde bulunmaması, normal popülasyonda bu mutasyona rastlanmaması, mutasyonun hasta bireylerin kardiyak mRNA ve miyozin proteinlerine intikal etmesi, bu mutasyonun HK genopatolojisindeki önemli kanıtlardır (4). HK miyozin mRNA mutant ekspresyonuna örnek olarak Perryman ve ark.'larının (25) saptadıkları Arg⁴⁰³Gln mutasyonunu, ve Greve ve ark.'larının (26) saptadıkları Arg⁷⁴¹Lys mutasyonunu örnek olarak gösterilebilir. Yine Greve ve ark. (26) haplotipleme ile Arg⁷⁴¹Lys mutasyonunun iki jenerasyonda otozomal dominant şekilde hastalık meydana getirdiğini göstermişlerdir. Ayrıca probanddan elde edilen kardiyak mRNA ve proteininde de mutasyon saptanmıştır. Bütün bu araştırmalar β -MHC mutasyonlarının HK genopatogenezinin en önemli kaynağı olduğunu ortaya koymaktadır. İn vitro motilite araştırmaları, mutant β -MHC proteininin kontraksiyon fonksiyonunun bozuk olduğunu ve azalmış ATPaz aktivitesi gösterdiğini ortaya çıkarmıştır (27).

HK'de genotip fenotip ilişkisi

HK'de genotipin fenotipe intikali de büyük değişiklikler göstermektedir. HK'li hastalarda uyumlu olan fenotip belirgin derecede interventriküler septumu etkileyen kalp hipertrofisidir. Bununla birlikte hipertrofinin derecesi, dağılımı, hastalık belirtilerinin başlangıç yaşı tipi ve şiddeti belirgin derecede farklılıklar gösterir. Bazı ailelerde HK'nin doğal seyri ani

kardiyak ölüm (AKÖ) ile bozulur. Buna karşın diğerlerinde AKÖ bulunmaz ve yaşam süresi temelde normaldir (4,28). Altta yatan genetik bozukluğun tanınması spesifik genotiplerle ilgili fenotipin tanınması olanağını sağlayabilir. Yapılan çalışmalar β -MHC'de Arg⁴⁰³Gln, Arg⁴⁵³Cys ve Arg⁷¹⁹Trp değişimli hastalarının kötü prognozlu ve yüksek ani kardiyak ölüm (AKÖ) insidanslı olduklarını göstermiştir (4,29-32). Buna karşılık Glu⁹⁰³Lys ve Arg²⁴⁹Gln değişimi olanlarda ani kardiyak ölüm riski bulunmakla beraber, prognoz daha iyi olmakta (17,33) ve Leu⁹⁰⁸Val değişimli olanlarda hayat beklentisi normal olmaktadır (30). Arg⁴⁰³Gln mutasyonunun bulunduğu HK olgularında erken ölüm sıklığı % 50 civarındadır. Marian ve ark. tespit ettikleri, 9 erken AKÖ'ün bulunduğu 2 ailede toplam 20 hasta olgusunun 11'inde mutasyonu pozitif, AKÖ ortalama yaşını ise 33 olarak bulmuşlardır (33). Watkins ve ark (17) Arg⁴⁰³Gln mutasyonlu iki ailede etkilenmiş 44 kişiden 21'inde mutasyonu pozitif bulmuşlar ve bunların 9'u ortalama 33±15 yaşında AKÖ ile yaşamlarını yitirmişlerdir. Diğer bir grup araştırmacı (30,32) ise yine aynı mutasyonu inceledikleri iki ayrı ailede farklı sonuçlar almışlardır. Her iki ailede de yüksek penetrans ve miyokard iskemisi sıklığında artış bulunmakla beraber, beyaz ırklı ilk ailede 15 olgunun 6'sında (% 40) AKÖ görülürken, Koreli ikinci ailede 6 olgunun hiçbirisinde AKÖ saptamamışlardır. Ayrıca mutasyonu gösteren iki ailede AKÖ sıklığındaki değişkenlik, kısmen bu ailelerdeki genetik evrimde değişkenlik olduğunu düşündürülebilir.

AKÖ'nün sık rastlandığı ikinci bir mutasyon Arg⁷¹⁹Gln mutasyonudur (34). Bu mutasyonlu dört ailenin oluşturduğu 61 kişiden 35'i ortalama 38 yaşında, 22'si AKÖ ile kaybedilmiştir. Başka bir habis mutasyon olan Arg⁴⁵³Gys 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 (32). Gly²⁵⁶Glu ve Val⁶⁰⁶Met mutasyonlarının incelendiği ailelerde de benzer olumlu neticeler alınmıştır (17,31).

Glu⁹³⁰Lys ve Arg²⁴⁹Gln mutasyonlarında ise prognoz orta derecede seyretmektedir (17,33). Marian ve ark'nın tanımladıkları Glu⁹³⁰Lys mutasyonlu 16 olgunun bulunduğu ailede olguların ikisi 14 ve 16 yaşlarında ölmüşlerdir (33). Arg²⁴⁹Gln mutasyonunun tanımlandığı 26 olgulu bir ailede ise, ortalama 49 yaşında olan 4 AKÖ anamnezi mevcuttu (17).

AKÖ riskine rağmen semptomatik, klinik ve ekokardiyografik olarak HK tanısının erişkin yaşta evvel konulması zor olmaktadır, çünkü bu özellikler daha çok puberteyle beraber belirgin hale gelmektedir; özellikle de penetransın düşük olduğu mutasyonlarda hipertrofi orta yaşlara kadar gelişme göstermeyebilir (4,16,35,36). Beri yandan benzer zorluk ayırıcı tanımlarında hipertansiyon, kapak hastalıkları gibi çeşitli hastalıklar olabilebilen yaşlılarda da mevcuttur. Bütün bunlar HK tanısında ekokardiyografinin yalnız başına yeterli olamayacağını ve genetik olarak mutasyonun tespitinin tanıyı çok daha berrak olarak ortaya koyduğunu düşündürmektedir.

Ekokardiyografideki hipertrofinin derecesi genellikle hastalığın klinik şiddetini yansıtmaktadır. Yüksek penetranslı ve kötü prognozlu mutasyonlu olgularda sol ventrikül ve septumlarının hipertrofi derecesinin daha fazla olduğu düşünülmektedir (31). Yapılan bir araştırmada Arg⁴⁰³Gln mutasyonunun bulunduğu 14 hastada septum ortalama kalınlığı 18.2±6.4 mm bulunurken, Val⁶⁰⁶Met mutasyonlu 9 olguda aynı değer 13.3±6.3 mm bulunmuştur (31).

Genetik yapıdaki ve çevresel diğer faktörlerin rolleri

HK'nin fenotipik özellikleri aynı mutasyondan etkilmiş, aynı aile bireyleri arasında da farklı özellikler gösterebilmektedir. Bu da ayrıca rol oynayan farklı çevresel faktörleri ve belki de farklı genetik mutasyonları düşündürmektedir. Çevresel etkiyi gösteren en belirgin örnek β-MHC'nin sağ ve sol ventrikülde benzer şekilde bulunmasına rağmen, hastalığın özellikle bir sol ventrikül hastalığı olmasıdır (4). Burada oluşan hipertrofi, belki de sol ventrikülde daha fazla olan sistolik basınca olan bir cevaptır. Bunun

yanında ACE genotip özelliklerin de ayrıca HK fenotipinde etkili olduğu düşünülmektedir. Anjiyotensin II'nin kalp kasında gösterdiği hipertrofiye edici etki, muhtelif ACE genotiplerinde farklı özellikler göstermektedir (37). Sol ventrikül kitle indeksinin 100 gr/m²'den fazla olduğu 120 hastada yapılan bir çalışmada ACE genotip DD olanların ACE genotip II olanlara kıyasla 6 kez fazla olduğu tespit edilmiştir (38). Ayrıca ACE genotip DD'de hipertrofi sol ventrikülde yaygın olarak septum, apeks ve serbest duvarları kapsamaktadır. Günümüzde hipertrofinin regresyonunda önemli rolleri olduğu kanıtlanan ACE inhibitörlerinin HK tedavisinde önerilmesi için veriler yetersizdir. Burada önemli bir etken, bu ajanların özellikle obstrüksiyon üzerindeki etkilerinin henüz tam açığa kavuşmamış olmasıdır (4). Hipertrofinin gelişimini geriletken ACE inhibitörleri, yapılacak araştırmalar sonucunda sol ventrikül hemodinamisi üzerindeki etkileri tam anlaşıldığında, belki de ACE genotip özellikleri ile de güdümlü olarak HK tedavisinde etkili olabilirler.

HK patogenezi ile ilgili hipotezler

Hipertrofi kalpte basınç yüküne karşı oluşan bir cevap şeklidir. Bozulan kontraktıl fonksiyonu ile mutant β-MHC proteini kalpte kompensatuvar bir hipertrofinin gelişmesine sebep olabilir. Hipertrofinin kompensatuvar olduğu hipotezini güçlü kılan çeşitli görüşler bulunmaktadır (25). Öncelikle değişik genotipik yapının benzer bir fenotip göstermesi, hipertrofi de müşterek bir mekanizmayı akla getirmektedir. HK'nin daha çok sol ventrikül hastalığı şeklinde olması, aynı zamanda sağ ventrikülde de yeterli miktarda mutant miyozin olduğu düşünülürse; hipertrofinin yüksek basınç ve iş yükü gibi çevresel uyarılara bağlı olduğunu düşündürür. Ayrıca HK'li hastaların iskelet kaslarında da mutant β-MHC bulunmasına rağmen, bunların normal fonksiyonlarını yerine getirmeleri hipertrofi de her iki organa ait değişik fizyolojik özelliklerin farklı şekilde etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Hipertrofinin yaşa bağımlı olan değişkenliği fenotipin çevresel ve diğer genetik faktörlerle bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. HK hastalarında ayrıca mevcut olan değişik genotip şekilleri hastalığın ekspresyonunda etkili olabilirler. Örneğin evvelve belirttiğimiz gibi ACE genotip DD'li hastalarda hipertrofinin ACE genotip II'li

hastalara kıyasla daha belirgin olması beklenmektedir (38). Bütün bu veriler mutant proteinin, son şekli belirgin HK fenotipi olan bir kaskadı başlattığını düşündürmektedir.

Kalpte iskemik, hemodinamik, inflamatuvar, valvüler oluşabilen her türlü hasara karşı cevap iki mekanizma ile veya bunların birleşimi ile olmaktadır. Bunlar hipertrofi ve dilatasyondur. HK'deki primer defekt mutant β -MHC ve bunun kontraksiyon bozukluğu ile kendini göstermesidir. Bu temel patogene- zeminde gelişen miyosit ve sarkomer bozuklu- ğu hipertrofi, sistolik fonksiyon artışı ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna yol açar (4). HK'de üzerinde durulan bir başka patogene- z de mutant β -MHC prote- ninin yıkımının artısının kompensatuvar hipertrofi yönünden bir uyarı meydana getirdiğidir. Belki de büyüme uyarısı son derece lokalizedir ve özellikle septumda lokalize olan hipertrofi otokrin faktörler tarafından regüle edilmektedir (4).

HK'de sorumlu olan mutasyonların belirlenmesi tanı açısından önemlidir. Hastalığın günümüzdeki tanısı daha çok ekokardiyografi ile konulmakla beraber, bu durum genellikle puberteye veya daha sonrasına ka- dar belirgin değildir (4). Halbuki hastalığın tanısı do- ğumdan önce dahi sadece birkaç damla kan ile konu- labilmektedir. Genetik tanı ayrıca prognoz ve AKÖ yönünden bilgi vermektedir. Sağlıklı görülen genç atletlerde de en sık rastlanan AKÖ sebebinin HK ol- ması bu incelemenin öneminin vurgulanmasında iyi bir örnek oluşturmaktadır (39,40). Eskisinden daha kolay ve gelişmiş olmakla beraber halen zahmetli, zaman alıcı ve pahalı olan kitle genetik tarama tek- niklerinin zaman içinde rutin tarama teknikleri hal- ine gelmesi ile genotip (+) kişilerin belirlenmesi mümkün olabilecektir (1,2,4).

HK'de üzerinde spekülasyon yapılan hipotezlerden biri de: mutant allel veya messenger RNA çevrisi ile transkripsiyonun inhibe edilmesi, ve mutant zararlı peptid sentezinin ortadan kaldırılması sayesinde hi- pertrofiye regresyonun meydana getirilebileceğidir (4). Kalp her birkaç haftada bir kendini yenilemekte- dir. En uzun devam eden miyozinin yarı ömrü 5 gündür.

Bu şekilde düzeltici yeni bir sentez için doğal bir po- tansiyel bulunabilecek, haftalar veya ayları içeren bir sürede bozuk genin inhibisyonu ile normal bir kalp

oluşturulabilecektir (4). Patogene- z ve tedavideki tüm bu olumlu hipotezlerde önemli mesafeler kaydedildi- ği düşünülürse, tam aydınlığa kavuşulduğunda, muh- temelen HK tedavisi zor ve prognozu kötü hastalık- lar grubuna dahil edilmeyecektir.

KAYNAKLAR

1. **Cooperative Human Linkage Center (CHLC).** A comprehensive human linkage map with centimorgan density. *Science*. 1994; 265: 2049-2054
2. **Hejtmancik JF, Roberts R:** Molecular genetics and application of linkage analysis. RD Roberts et al (eds). *Molecular basis of cardiology*. Cambridge, Blackwell Scientific Publications, 1993. p. 355
3. **Roberts R, Marian AJ, Bashinski LL:** Overview: application of molecular biology to medical genetics. RD Markwald RR et al (eds). *Inborn heart disease-Develop- ment mechanisms*, New York, Futura Press, 1994. p. 87
4. **Marian AJ, Roberts R:** Recent advances in the mole- cular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulati- on* 1995; 92: 1336-1347
5. **Marian AJ, Roberts R:** Molecular genetics of hypert- rophic cardiomyopathy. RD Coggins C (ed) *Annual rewi- ew of medicine*, California, Annual Reviews Inc, 1995. p. 213
6. **Thierfelder LC, MacRae C, Matkins H et al.:** A fam- ilial hypertrophic cardiomyopathy locus maps to chro- mosome 15q2. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 6270-6274
7. **Nishirura RA, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO:** Hypertrophic cardiomyopathy. RD: Giuliani RE et al. (eds): *Cardiology Fundamentals and Practice*. St Louis Mosby Year Book, Inc. 1991, p. 1861
8. **Fanazapir L, Epstein N:** Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy and limitations of screening methods. *Cir- culation* 1995; 92: 700-704
9. **Hada Y, Sakamoto T, Amano K et al.:** Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adults Ja- panese workers as detected by echocardiographic scre- ning. *Am J Cardiol* 1986; 59: 183-184
10. **Codd MB, Sugrue DD, Gerch BJ, Melton LJ:** Epi- demiology of idiopathic dilated hypertrophic cardiomyo- pathy: a population based study in Olmsted Country, Min- nesota, 1975-1984. *Circulation* 1989; 80: 564-569
11. **Agnarsson UT, Hardarson T, Hallgrímsson J, Sig- fusson 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
12. **Solomon SD, Simonette W, Watkins H et al.:** Left ventricular hypertrophy and morphology in familial hypertrophic cardiomyopathy associated with mutations of the β -myosin heavy chain gene. *JACC* 1993; 22: 498-505

13. **Watkins H, Thierfelder L, Anan R et al.:** Independent origin of identical β cardiac myosin heavy-chain mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 1180-1185
14. **Jarcho JA, McKenna W, Pare P et al.:** Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *N Engl J Med* 1989; 321: 1372-1378
15. **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
16. **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; 2156-2165
17. **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
18. **Thierfelder L, Watkins H, MacRae C et al.:** Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 1994; 77: 701-712
19. **Carrier L, Henstenberg C, Beckmann JS et al.:** Mapping of a novel gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 11. *Nat Gene* 1993; 4: 311-313
20. **Abchee AB, Greve G, Ifegwu J, Joseph A, Bashinski LL, Robert R:** Rapid genetic screen for common β -myosin heavy chain mutations causing familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995: (Abs) 26
21. **Ferraro M, Scarton G, Ambrosini M:** Cosegregation of hypertrophic cardiomyopathy and a fragile site on chromosome 16 in a large Italian family. *J Med Genet* 1990; 27: 363-366
22. **Nadal-Ginard B, Mahdavi V:** General principles of cardiovascular cellular and molecular biology. In: Braunwald E (eds): *Heart Disease*. Philadelphia, W B Saunders Company, 1992 p. 1612-18
23. **Zot AS, Potter JD:** Structural aspects of troponin-tropomyosin regulation of skeletal muscle contraction. *Annual Rev Biochem* 1987; 16: 535-539
24. **Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L et al.:** Mutations in the genes for cardiac troponin T and α -tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995; 332: 1058-1065
25. **Perryman MB, Yu QT, Marian Ar, Mares A Jr, Czernuszewicz G, Ifegwu J, Hill R, Roberts R:** Expression of a missense mutation in the mRNA for identical β myosin heavy-chain in myocardial tissue in hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1992; 90: 271-277
26. **Greve G, Bashinski LL, Friedman DL et al.:** Isolation of de novo mutant myocardial β MHC protein in a pedigree with hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 2073-2075
27. **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
28. **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
29. **Anan R, Greve G, Thierfelder L, Matkins 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
30. **Fananapazir L, Epstein ND:** Genotype-phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89: 22-32
31. **Marian AJ, Mares JR, Kelly DP, Yu Q, Abchee AB, Hill R, Roberts R:** Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995; 16: 368-76
32. **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
33. **Marian AJ:** Sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy: from bench to bedside with an emphasis on genetic markers. *Clin Cardiol* 1995; 18: 189-192
34. **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
35. **Louie EK, Edwards LC:** Hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 4: 275-308
36. **Maron BJ, Roberts WC:** Hypertrophic cardiomyopathy. RD Schlant RC et al. (eds). *Hurst's The Heart*. New York, McGraw-Hill, Inc., 1994 p. 1621
37. **Marian AJ, Yu QT, Workman R, Greve G, Roberts R:** Angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet* 1993; 342: 1085-1086
38. **Lechin M, Yu QT, Workman R, Greve G, Roberts R:** Angiotensin converting enzyme genotype DD is associated with increased left ventricular mass in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1994; (Suppl) 90: (Abs) 174
39. **Kuller L, Lilienfeld A, Fisher R:** Sudden and unexpected death in young adults: An epidemiological study. *JAMA* 1966; 198: 158
40. **Maron BJ, Gardin JM, Flack JM et al.:** Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. *Circulation* 1995; 92: 785-789