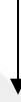
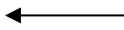


Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra eğer basılacak ise yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya (sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

TÜRK TOPLUMUNDA HİPERTROFİK
KARDİYOMİYOPATİ İLE İLİŞKİLİ GENLERİN
ARAŞTIRILMASI

GONCA CANDAN

DANIŞMAN
PROF. DR. OĞUZ ÖZTÜRK

MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI
MOLEKÜLER TIP PROGRAMI

İSTANBUL-2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

GONCA CANDAN

AÇIKLAMA:

Kişisel Verileri Koruma Kurulu'nun 24/09/2020 tarihli ve 2020/722 sayılı toplantısında “Açık Erişim Sisteminde ıslak imzalı evrakların yayımlanması uygulamasının ilgili kişilere ait ıslak imzalı belgeleri içermeyecek şekilde güncellenmesi” Kararı üzerine tezlerde kişisel verilerin olmadan yüklenmesi uygulamasına başlanmıştır.

İTHAF

Canım aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesini paylaşarak bana destek olan ve yol gösteren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Oğuz ÖZTÜRK'e

Her zaman yanımda olan, yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Hülya YILMAZ AYDOĞAN'a

Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İlhan YAYLIM ve tüm öğretim üyelerimize,

Tezim için gerekli hasta örnek ve bilgilerinin sağlanmasındaki katkılarından dolayı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi Bölümü'nden Prof. Dr. Rukiye Nurten EKER ÖMEROĞLU'na, Kardiyoloji Bölümü'nden Prof. Dr. Melike Zehra BUĞRA ve Öğr. Gör. Dr. Pelin KARACA ÖZER'e, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Kardiyoloji Enstitüsü'nden Prof. Dr. Ahmet YILDIZ, Prof. Dr. Cem BOSTAN, Prof. Dr. Zerrin YİĞİT, Prof. Dr. Emir Özgür Barış ÖKÇÜN, Öğr. Gör. Dr. Hasan Ali BARMAN, Uzm. Dr. Rukiye YILDIRIM'a

Deney sürecindeki katkılarından dolayı DNA Laboratuvarları çalışanlarına,

Tecrübelerini benimle paylaşan ve tüm sorularıma sabırla cevap verip yol gösteren değerli büyüğüm Uzm. Dr. Kubilay KINOĞLU'na,

Her aşamada bana destek olup yalnız bırakmayan değerli arkadaşlarım Arş. Gör. Ayşe Begüm CEVİZ, Öğr. Gör. Dr. Funda PEHLEVAN, Öğr. Gör. Dr. Allison Pınar ERONAT, Dr. Gülçin ÖZKARA ve Msc. Bio. İncilay ÇELİK'e

Ayrıca her zaman yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem Güldehen CANDAN ve sevgili babam Nacettin CANDAN'a, doktora sürecini tamamladığımı görmelerini çok istediğim ancak artık aramızda olmayan, bugünlere gelmemde büyük emeği olan sevgili anneannem Aysel BÜKET ve sevgili dedem Yaşar BÜKET'e teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 36441

İÇİNDEKİLER

BEYAN	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kalp Kası	2
2.1.1. Kasılmanın Moleküler Mekanizması.....	4
2.2. Kardiyomiyopati.....	7
2.2.1. Hipertrofik Kardiyomiyopati	7
2.2.1.1. Histopatoloji	7
2.2.1.2. Fiziopatoloji	9
2.2.1.3. Klinik Profil.....	11
2.2.1.4. Epidemiyoloji	12
2.2.1.5. Etiyoloji	13
2.2.1.5.1. Kalın Filamentler ile İlişkili Mutasyonlar	16
2.2.1.5.2. İnce Filamentler ile İlişkili Mutasyonlar	21
2.2.1.5.3. Z-Disk Proteinleri ile İlişkili Mutasyonlar	24
2.2.1.5.4. Ca ⁺² İlişkili Proteinler ile İlişkili Mutasyonlar	26
2.2.1.6. Hipertrofik Kardiyomiyopati Tanısı	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Örneklerin Tanımı	29
3.2. Kullanılan Kimyasallar, Sarf Malzemeler ve Kitler	29
3.3. Kullanılan Cihazlar.....	30
3.4. Kullanılan Yöntemler	30

3.4.1. Kan Örneğinden Genomik DNA İzolasyonu.....	30
3.4.2. DNA Konsantrasyonunun Belirlenmesi	31
3.4.3. Yeni Nesil Dizileme	31
3.4.3.1. SeqCap EZ Share Prime Choice Problarının Hazırlanması.....	38
3.4.3.2. Örnek Kütüphanesinin Hazırlanması.....	38
3.4.3.2.1. DNA'nın Fragmente Edilmesi	38
3.4.3.2.2. Fragmente DNA Uçlarının Onarılması ve Adenin Bazı Eklenmesi... 38	
3.4.3.2.3. Adaptör Ligasyonu	38
3.4.3.2.4. Ligasyon Sonrası Saflaştırılma.....	39
3.4.3.2.5. Fragmente DNA'ların Uzunluklarına Göre (250-450 Baz Çifti) Seçilmesi 39	
3.4.3.3. Örnek Kütüphanesinin LM-PCR ile Amplifikasyonu	40
3.4.3.4. Amplifikasyon Sonrası Saflaştırma	40
3.4.3.5. Hibridizasyon.....	41
3.4.3.6. Capture Beadlerin Arındırılması.....	41
3.4.3.7. Hibridize Probların Seçilmesi.....	42
3.4.3.8. Multipleks Örnek Kütüphanesinin LM-PCR ile Amplifikasyonu	43
3.4.3.9. Amplifikasyon Sonrası Saflaştırma	43
3.4.3.10. Kütüphane Denatürasyonu ve Dilüsyonu	44
3.4.3.11. Örnek Kütüphanesi ile PhiX Kütüphanesinin Birleştirilmesi.....	44
3.4.4. Sonuçların Değerlendirilmesi	44
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA.....	99
KAYNAKLAR.....	111
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	125

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3-1: SeqCap EZ Ani Kardiyak Ölüm Panelinde Bulunan Genler.....	31
Tablo 3-2: LM-PCR Amplifikasyon Adımları.....	40
Tablo 3-3: PCR Cihazında Hibridizasyon Adımları	41
Tablo 3-4: LM-PCR Amplifikasyon Adımları.....	43
Tablo 4-1: Patojenik ve/veya Olası Patojenik Varyantlar	48
Tablo 4-2: Önemi Belirlenememiş Varyantlar (VUS)	51
Tablo 4-3: Birden Fazla Hastada Saptanan Patojenitesi Çelişkili Varyantlar.....	62
Tablo 4-4: Patojenitesi Hakkında Bilgi Olmayan Yanlış Anlamlı Varyantların In Silico Patojenite Değerleri.....	66
Tablo 4-5: In Silico Patojenik Olarak Değerlendirilen Varyantlar	71
Tablo 4-6: Tüm Hastalarda Saptanan Varyantlar.....	71

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Kardiyomiyositin Yapısı [13]	2
Şekil 2-2: Sarkomerin Yapısı [14].....	3
Şekil 2-3: Sarkomer Bileşenleri [15].....	4
Şekil 2-4: Kalp Kasında Sarkoplazmik Retikulum ve T-Tübülleri [17]	4
Şekil 2-5: Kardiyomiyositler Arasındaki Elektrik İletimi [18]	5
Şekil 2-6:Kardiyak Uyarılma ve Kasılma İlişkisi [19, 20].....	6
Şekil 2-7: Miyokardiyal Fibrozis Tipleri [35]	8
Şekil 2-8: Hipertrofik Kardiyomiyopatide Replasman Fibrozisi [31].....	9
Şekil 2-9: Hipertrofik Kardiyomiyopatinin Dağılımı [67]	12
Şekil 2-10: Miyozin Molekülünün Yapısı [15]	16
Şekil 2-11: c-MYBP-C Molekülünün Yapısı ve Filamentlerle Etkileşimi [112].....	18
Şekil 2-12: Miyozin Molekülünün Kristal Yapısı [122]	19
Şekil 2-13: MYL3 Şematik Gösterimi [136].....	20
Şekil 2-14: MYL2 Şematik Gösterimi [136].....	21
Şekil 2-15: İnce Filamentlerin Yapısı [15].....	22
Şekil 2-16: Z-diskinin Yapısına Katılan Proteinler [166]	24
Şekil 2-17: Alfa-aktinin Proteininin Bileşenleri [171]	25
Şekil 2-18: Junctophilin 2 Proteinin Hücre İçinde Yerleşimi [184].....	27
Şekil 4-1: Varyantların ClinVar Veri Tabanında Tanımlı Etkilerine Göre Dağılımı.....	46
Şekil 4-2: Varyantların Fonksiyonel Etkilerine Göre Dağılımı	47
Şekil 4-3: En Çok Varyantın Tespit Edildiği Genler ve Varyantların Dağılımı	47
Şekil 4-4: Patojenik ve/veya Olası Patojenik Varyantların Dağılımı	48
Şekil 4-5: Patojenik ve/veya Olası Patojenik Varyantların Fonksiyonel Etkilerine Göre Dağılımı.....	50
Şekil 4-6: Patojenik ve/veya Olası Patojenik Varyantların Ekzonik Etkilerine Göre Dağılımı.....	50
Şekil 4-7: Birden Fazla VUS Saptanan Genler ve Varyantların Dağılımı	59
Şekil 4-8: VUS'ların Fonksiyonel Etkilerine Göre Dağılımı.....	60
Şekil 4-9: VUS'ların Ekzonik Etkilerine Göre Dağılımı	60
Şekil 4-10: Patojenitesi Çelişkili İkiden Fazla Varyant Saptanan Genler ve Varyantların Dağılımı.....	61

Şekil 4-11: Patojenitesi Çelişkili Olan Varyantların Fonksiyonel Etkilerine Göre Dağılımı.....	61
Şekil 4-12: Patojenitesi Çelişkili Olan Varyantların Ekzonik Etkilerine Göre Dağılımı.....	62
Şekil 4-13: Patojenitesi Hakkında Bilgi Olmayan İki'den Fazla Varyant Saptanan Genler ve Varyantların Dağılımı.....	65
Şekil 4-14: Patojenitesi Hakkında Bilgi Olmayan Varyantların Fonksiyonel Etkilerine Göre Dağılımı.....	65
Şekil 4-15: Patojenitesi Hakkında Bilgi Olmayan Varyantların Ekzonik Etkilerine Göre Dağılımı.....	65



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

HCM	Hipertrofik Kardiyomiyopati
HOCM	Hipertrofik Obstrüktif Kardiyomiyopati
DCM	Dilate Kardiyomiyopati
RCM	Restriktif Kardiyomiyopati
ARVD	Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi
NGS	Yeni Nesil Dizileme
SA	Sinoatriyal
Ca ⁺²	Kalsiyum
K ⁺²	Potasyum
TGF β	Transforming Büyüme Faktörü β
EKO	Ekokardiyografi
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
LVOT	Sol Ventrikül Çıkış Yolu
SAM	Sistolik Anterior Hareket
LMM	Hafif Meromiyozin
HMM	Ağır Meromiyozin
cMyBP-C	Kardiyak Miyozin Bağlayıcı Protein-C
PKA	Protein kinaz A
PKC	Protein kinaz C
UPS	Ubikitin-Proteazom Sistemi
ELC	Esansiyel Hafif Zincir
RLC	Düzenleyici Hafif Zincir
cMLCK	Kardiyak Miyozin Hafif Zincir Kinaz
cMLCP	Kardiyak Miyozin Hafif Zincir Fosfataz
cTnT	Tropomiyozine Bağlı Alt Birim
cTnI	İnhibitör Alt Birim
cTnC	Kalsiyum Bağlayıcı Alt Birim
VUS	Önemi Belirsiz Varyant
ICSL	Illumina Clinical Services Laboratory

ÖZET

Candan G. Türk Toplumunda Hipertrofik Kardiyomiyopati ile İlişkili Genlerin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2022

En yaygın kalıtsal kalp hastalıklarından biri olan hipertrofik kardiyomiyopati, kalp yetersizliği ve gençlerde ani kardiyak ölümün en yaygın nedenidir. Sistemik veya kardiyak başka bir hastalıktan bağımsız olarak miyokardın kalınlaşması ile karakterizedir. Çoğunlukla sarkomer proteinlerini kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar ile ilişkilidir. Çalışmamızda, hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkili Türk toplumuna ait genetik varyantların tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda 70 hipertrofik kardiyomiyopati hastası ile 41 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. Potansiyel patojenik varyantları saptamak için kardiyomiyopatiler, kanalopatiler, aritmiler ve fenokopiler ile ilişkili 144 geni kapsayan ani ölüm paneli kullanılarak hedefe yönelik yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi uygulanmıştır. Analiz sonucunda 15 hastada, kardiyak miyozin bağlayıcı protein C (MYBPC3), miyozin ağır zinciri (MYH7) ve kardiyak troponin I (TNNI3) genlerinde hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkili 13 patojenik ve/veya olası patojenik varyant tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra hastalık ile ilişkisi en iyi bilinen sarkomer genlerinde, 14 belirsiz öneme sahip varyant (VUS) ile 8 yeni varyant olmak üzere 21 güçlü aday varyant saptanmıştır. Çalışmamız aynı zamanda hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında görülen varyant çeşitliliğine de dikkat çekmektedir. Genetik açıdan heterojen olan hipertrofik kardiyomiyopatinin genetik tanısı bazı vakalar için zor olmakla birlikte genetik testler birçok hasta için kesin tanı sağlar. Yeni mutasyonların tanımlanması, hastalıkla ilişkili mutasyon havuzuna yeni veriler eklemektedir. Bu açıdan, hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkili mutasyonların analizi moleküler tanı, genetik danışmanlık ve ailesel hipertrofik kardiyomiyopati yönetimi için önemli veriler sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: hipertrofik kardiyomiyopati; ani kardiyak ölüm; genetik varyasyon; yeni nesil dizileme; genetik test

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 36441

ABSTRACT

Candan G. Investigation of Genes Associated with Hypertrophic Cardiomyopathy in Turkish Population. İstanbul University, Institute of Health Science, Molecular Medicine. İstanbul. 2022

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM), one of the most common inherited heart diseases, is the most common cause of heart failure and sudden cardiac death in young people. It is characterized by thickening of the myocardium independent of another systemic or cardiac disease. It is mostly associated with mutations in genes encoding sarcomere proteins. In our study, it was aimed to detect genetic variants of the Turkish population associated with hypertrophic cardiomyopathy. For this purpose, 70 patients with hypertrophic cardiomyopathy and 41 healthy individuals were included in the study. Targeted next-generation sequencing (NGS) method was applied to detect potential pathogenic variants using a sudden death panel covering 144 genes associated with cardiomyopathies, channelopathies, arrhythmias and phenocopies. As a result of the analysis, 13 pathogenic and/or possibly pathogenic variants associated with hypertrophic cardiomyopathy were identified in the cardiac myosin binding protein C (MYBPC3), myosin heavy chain (MYH7) and cardiac troponin I (TNNI3) genes in 15 patients. In addition, 21 strong candidate variants, including 14 variants of uncertain significance (VUS) and 8 new variants, were identified in the sarcomere genes with the best known association with the disease. Our study also takes notice of the diversity of variants seen in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Genetic diagnosis of genetically heterogeneous hypertrophic cardiomyopathy is difficult for some cases, but genetic testing provides a definitive diagnosis for many patients. The identification of new mutations adds new data to the disease-associated mutation pool. In this respect, analysis of mutations associated with hypertrophic cardiomyopathy provides important data for molecular diagnosis, genetic counseling and management of familial hypertrophic cardiomyopathy.

Key Words: hypertrophic cardiomyopathy; sudden cardiac death; genetic variation; next generation sequencing; genetic testing

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 36441

1. GİRİŞ VE AMAÇ

En yaygın kalıtsal kalp hastalıklarından biri olan hipertrofik kardiyomiyopati, sistemik veya kardiyak başka bir hastalıktan bağımsız olarak miyokardın kalınlaşması ile karakterizedir [1, 2]. Kardiyak sarkomer proteinlerini kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonların neden olduğu, monogenik ve kısmi penetrans gösteren otozomal dominant bir hastalık olarak tanımlanmaktadır [3]. Dispne, angina pectoris, senkop, palpasyon gibi semptomların yanı sıra ani kardiyak ölüm, özellikle genç ve asemptomatik sporcularda hastalığın ilk belirtisi olabilmektedir. [4, 5]. Bu nedenle kesin tanının konulması, semptomatik hastalarda olduğu kadar asemptomatik olan genotip pozitif/fenotip negatif (G+/P-) bireyler için de çok önemlidir [2, 6, 7].

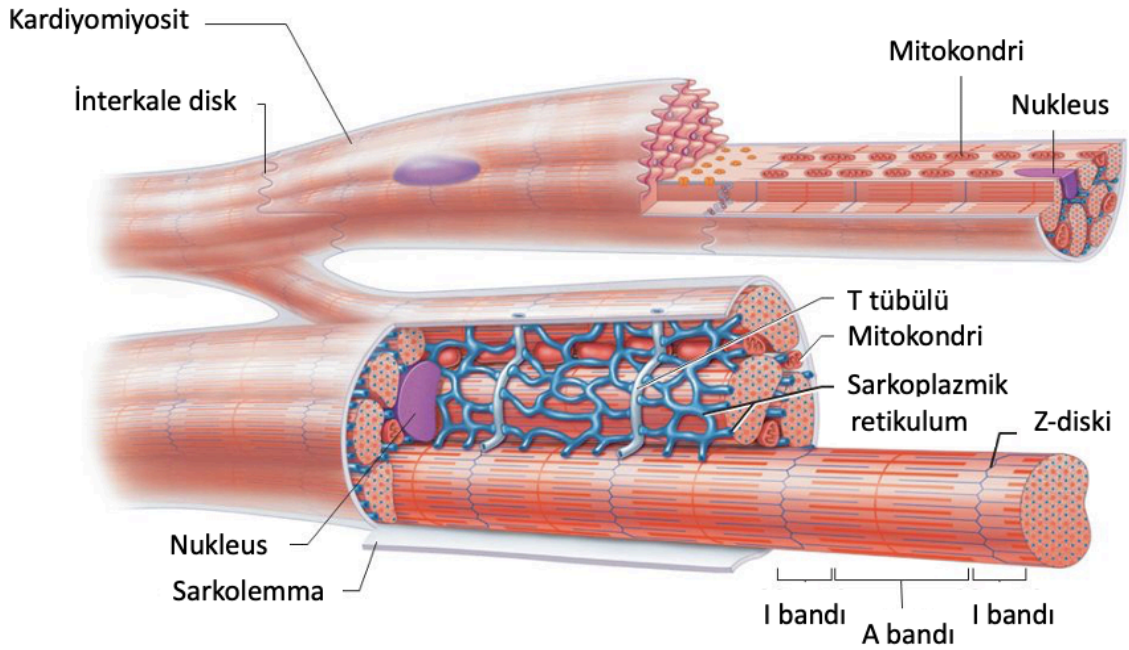
Yeni nesil dizileme (NGS) teknolojisinin gelişmesi, hipertrofik kardiyomiyopati gibi kalıtsal kardiyak hastalıkların tanımlanmasını kolaylaştırmıştır [8]. Hastalığın yaş, cinsiyet, yaşam tarzı, hipertansiyon gibi faktörlerden etkilenmesi sebebi ile sadece mutasyonlara dayanarak prognozu belirlemek zor olsa da genetik taramalar sayesinde klinik olarak net olmayan hipertrofik kardiyomiyopati bulguları varlığında kesin tanı konulmaktadır [9-11]. Bununla birlikte sarkomer proteinlerini kodlayan genlerde meydana gelen patojenik mutasyonlar, hipertrofik kardiyomiyopati etiyolojisini tanımlamada yetersiz kalmaktadır [7, 12].

Bu çalışmada Türk toplumunda görülen hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkili mutasyonların tespit edilmesi amaçlanmıştır. Hastalardan elde edilen DNA örnekleri kardiyomiyopatiler, kanalopatiler ve aritmiler ile ilişkili genlerin yanı sıra fenokopileri de içeren kapsamlı bir panel ile taranmıştır. Hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkili gen ve mutasyonların tanımlanması, hastalığın heterojenitesi ile prognozunu anlamaya ve mutasyonlar ile etkileşen genetik ve çevresel faktörlerin belirlenmesine katkıda bulunacaktır. Dolayısıyla genetik tanıdan elde edilecek bulgular sayesinde etkin önleme stratejileri uygulanarak hastaların yaşam kalitesini arttırmak ve hastalığa bağlı mortaliteyi azaltmak mümkün olacaktır. Risk altındaki akrabaların belirlenmesi ile genetik danışmanlık ve ailesel hipertrofik kardiyomiyopati yönetimi için değerli katkılar sunacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Kası

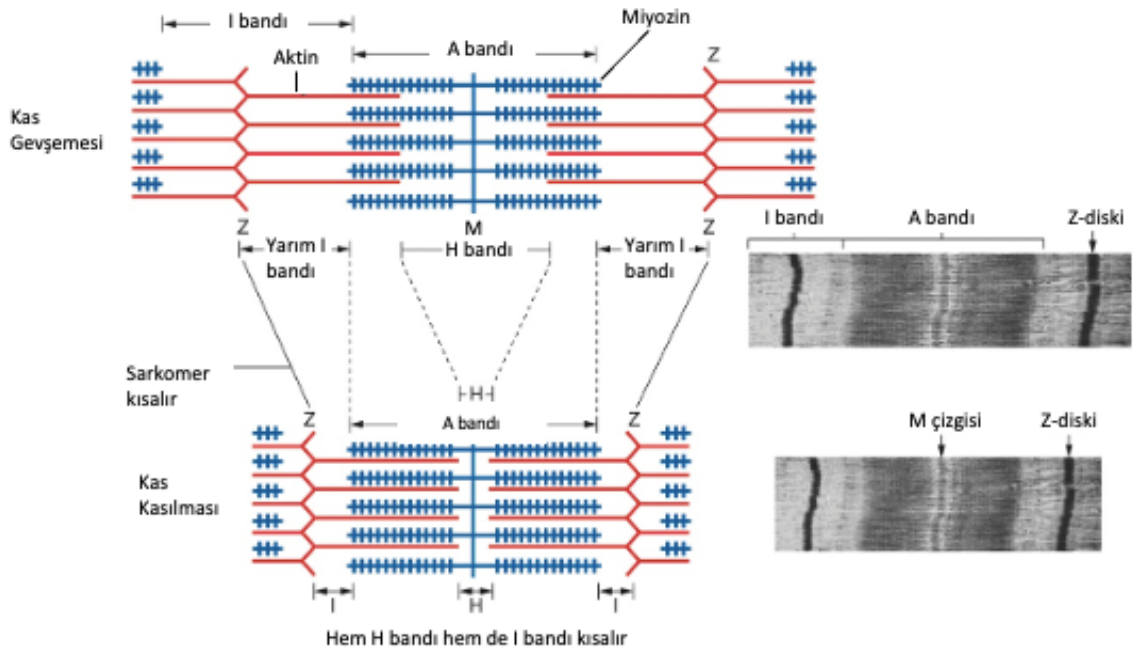
Kalp, büyük çoğunluğu kas dokusundan oluşan ve ritmik olarak kasılıp gevşeyen bir organdır. Kalbin duvarları esas olarak, kardiyomiyositlerin yer aldığı miyokard tabakasından meydana gelir. Atriumlarda ince, ventriküllerde daha kalın olan miyokardın en kalın olduğu kalp bölgesi sol ventrikül duvarıdır. Her bir kardiyomiyosit, yaklaşık 100 μm uzunlukta ve 15 μm kalınlıkta olup dallanma gösteren uçlara sahiptir. Komşu hücreler, interkale disk denilen yapılarla uç uca bağlanıp kas liflerini oluşturur (Şekil 2-1).



Şekil 2-1: Kardiyomiyositin Yapısı [13]

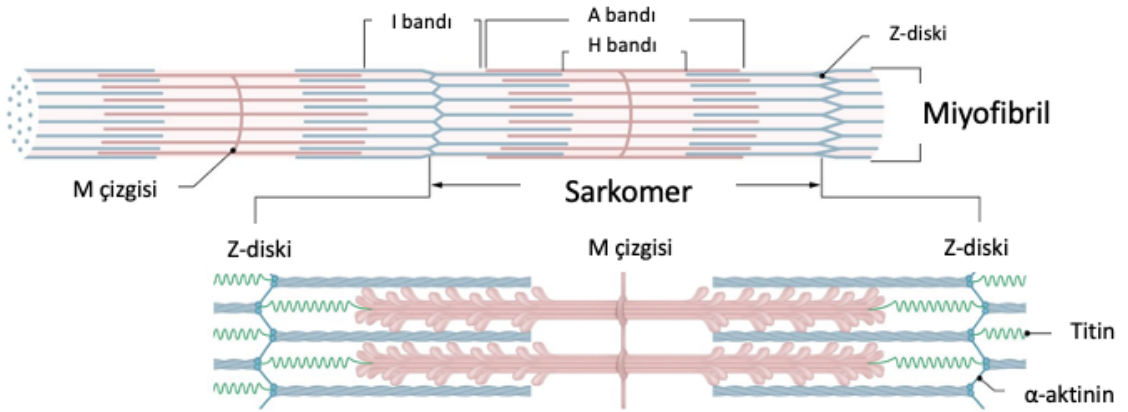
Kalp kası, morfolojik olarak iskelet kasına benzer. Işık mikroskopunda iskelet kasında olduğu gibi açık ve koyu renkli bantlar görülür. Koyu renkli bantlar anizotrop bölge (A bandı), açık renkli bantlar ise izotrop bölge (I bandı) olarak adlandırılır. Her I bandının ortasında koyu renkli, bağlayıcı proteinler ağı olan ve Z-diski denilen ince bir bant daha yer alır. İskelet ve kalp kasındaki bu çizgili görüntü, miyofibrilleri oluşturan ince ve kalın filamentlerin uzun eksene paralel olarak düzenli sıralanması sonucu oluşur. Bu tekrarlayan düzenli dizilimler, sarkomer denilen kasılma birimlerini

oluşturur. Sarkomer, birbirini izleyen iki Z-diski arasındaki birim olup, iki yarım I bandı ile bir A bandından oluşur (Şekil 2-2).



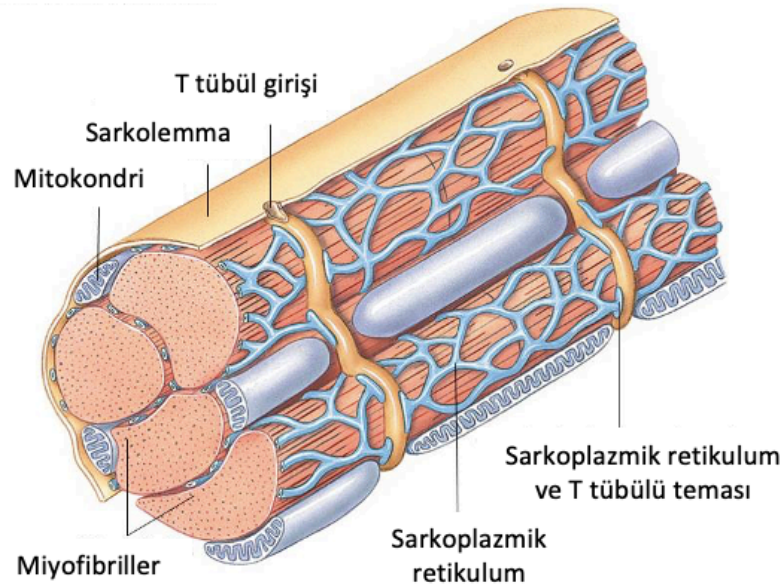
Şekil 2-2: Sarkomerin Yapısı [14]

Anizotrop bölgeyi (A bandı) kalın filamentler (miyozin) oluşturur. İnce filamentler (aktin, troponin, tropomiyozin) ise sarkomerin sınırı olan Z-diskinden sarkomerin ortasına doğru kalın filamentlerin arasından uzanır. Komşu iki sarkomerde, sadece ince filamentlerin bulunduğu kısım izotrop bölge (I bandı) olarak adlandırılır. Bir kas miyofibrili elektron mikroskobu ile incelendiğinde, A bandının ortasında açık renkli bir H bandı ile, ortasında koyu renkli M çizgisi görülür. A bandının sadece kalın filamentleri içeren bölgesi, sarkomerin H bandını, kalın filamentlerin hafifçe kalınlaşmış olan bölgesi de sarkomerin M çizgisini oluşturur. Bu bölge, birbirine paralel olan kalın filamentleri orta bölgelerinden birbirilerine bağlayan proteinlere karşılık gelir. Ayrıca, elastik bir protein olan titinden oluşan elastik filamentler, Z-diskinden uzanarak kalın filamentlere bağlanır. Elastik filamentler ve M çizgisindeki bağlantı, kalın filamentlerin sarkomerin ortasında düzenli diziliminin sürdürülmesini sağlar (Şekil 2-3).



Şekil 2-3: Sarkomer Bileşenleri [15]

Kardiyomiyositlerde sarkolemmadan kökenlenen transvers tübüller (T-tübüller), Z-diski hizasında miyofibrillerin etrafını çevreler. T-tübülleri, özellikle ventrikül kaslarında geniş ve çok sayıdadır. Her bir miyofibrili ağ şeklinde saran sarkoplazmik retikulumun genişlemiş uç kısımları ile T-tübüllerinin birlikte oluşturdukları yapı diad olarak adlandırılır (Şekil 2-4) [16].

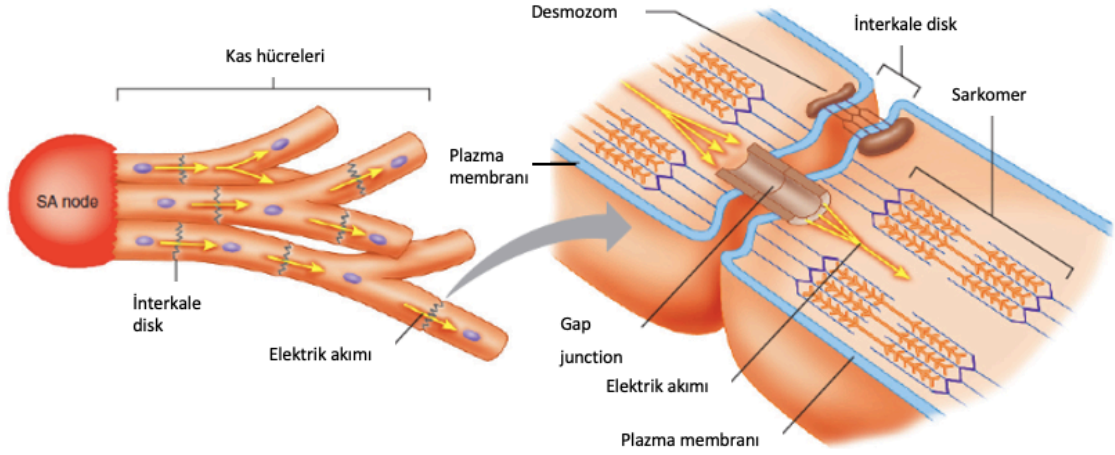


Şekil 2-4: Kalp Kasında Sarkoplazmik Retikulum ve T-Tübülleri [17]

2.1.1. Kasılmanın Moleküler Mekanizması

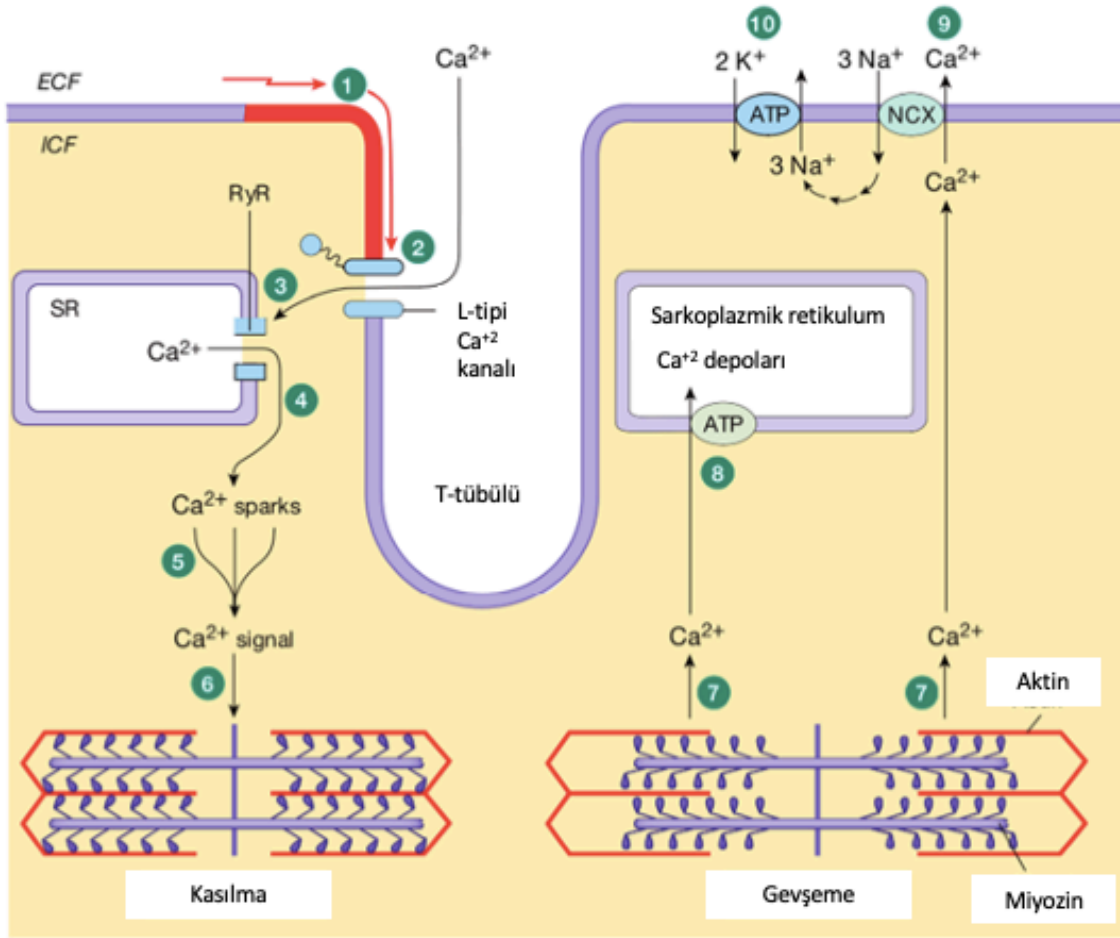
Kasılma fonksiyonu bulunmayan ileti sistemi hücrelerinin oluşturduğu sinoatriyal (SA) düğümde meydana gelen aksiyon potansiyeli, interkale disk

sınırlarındaki gap junctionlar ile hücreden hücreye geçerek tüm miyokardiyuma yayılır (Şekil 2-5).



Şekil 2-5: Kardiyomiyositler Arasındaki Elektrik İletimi [18]

Plazma membranında oluşan aksiyon potansiyeli ile kardiyomiyositin kasılmasını birbirine bağlayan mekanizma, hücrenin sitozolündeki kalsiyum (Ca^{+2}) konsantrasyonunun artışı ile ilgili olup esas olarak sarkoplazmik retikulumdan Ca^{+2} salınmasına bağlıdır. Aksiyon potansiyeli plazma membranının bir yerinde başladığında, kas lifinin bütün yüzeyine ve T-tübülleri yoluyla da lifin içine doğru yayılır. Aksiyon potansiyeli, T-tübülü membranında yer alan ve dihidropiridin (DHP) reseptörü olarak bilinen L-tipi voltaj duyarlı Ca^{+2} kanallarını açar. Kalsiyum bu kanallar yoluyla hücre içine difüze olur. Böylece sarkoplazmik retikuluma yakın, sitozol içi Ca^{+2} konsantrasyonunda küçük bir artış meydana gelir. Bu artış, Ca^{+2} 'un sarkoplazmik retikulum membranında yer alan ve yine Ca^{+2} kanalı olarak görev yapan ryanodin reseptörlerine (RyR) bağlanmasına yol açar. Reseptörlerin aktivasyonu sonucunda kanallar açılarak Ca^{+2} 'dan zengin olan sarkoplazmik retikulumdan sitozole büyük miktarda net Ca^{+2} difüzyonu gerçekleşir. Bu süreç, kalsiyumun indüklediği kalsiyum salınması (CICR) olarak adlandırılır. Sitozolik Ca^{+2} konsantrasyonu, Ca^{+2} ile bağlanmış troponin sayısını ve bu sayede çapraz köprü oluşumu için uygun olan aktin bağlanma bölgelerinin sayısını belirler (Şekil 2-6).



Şekil 2-6: Kardiyak Uyarılma ve Kasılma İlişkisi [19, 20]

Dinlenme durumunda tropomiyozin molekülleri, aktin moleküllerinde bulunan miyozin bağlanma bölgelerini kısmen kapatır. Bu nedenle, ATP'nin hidrolizi ile enerjilenen miyozin çapraz köprüleri aktine bağlanamaz. Ca^{2+} 'un bağlanması, troponinin şeklinde bir değişime neden olur ve kendisine bağlı olan tropomiyozini miyozin bağlanma bölgelerinden uzağa çeker. Böylece enerjilenen miyozin başı ile aktin arasındaki çapraz köprü oluşumunu başlatır. Aktine bağlanması, miyozin başının enerjisinin boşalmasını tetikler ve güç vuruşu gerçekleşir. Z çizgilerine bağlı olan ince filamentler sarkomerin ortasına doğru gelmeye zorlanır ve sarkomerin boyu kısalır. Böylece kuvvet oluşumu sırasında sarkomer içindeki ince filamentler, kalın filamentler üzerinde hareket eder. Bu duruma kas kasılmasının kayan filament mekanizması denir. Miyozine yeni bir ATP molekülünün allosterik olarak bağlanması aktine afinitesini ve dolayısıyla aralarındaki etkileşimi azaltır. Aktin ve miyozinin ayrılmasından sonra ATP parçalanarak miyozinin enerjili hali yeniden oluşur. Sitozolde Ca^{2+} konsantrasyonu yüksek olduğunda ve ATP varlığında çapraz köprü döngüsü tekrar eder.

Ca^{+2} , sarkoplazmik retikulum membranlarında bulunan Ca^{+2} -ATPaz (SERCA) tarafından, sitozolden retikulum lümenine geri pompalanır. Uyarılma sırasında hücre içine giren küçük miktardaki Ca^{+2} da hücre membranında bulunan Ca^{+2} -ATPaz ve $\text{Ca}^{+2}/\text{Na}^{+}$ değiştiricisi (NCX1) tarafından hücre içinden uzaklaştırılır ve Ca^{+2} dinlenme durumundaki düzeyine iner. Böylece troponinden Ca^{+2} 'un ayrılması ile kasılma sonlanır [16].

2.2. Kardiyomiyopati

Kardiyomiyopatiler miyokardı etkileyen ve kardiyak disfonksiyon sonucunda sıklıkla kalp yetersizliğine yol açan bir grup hastalıktır [21, 22]. Sistemik bir hastalık ile ilişkisi olmayan ve sadece miyokardı ilgilendiren kardiyomiyopatiler, primer kardiyomiyopati olarak adlandırılmaktadır [23]. Hipertrofik kardiyomiyopati (HCM), dilate kardiyomiyopati (DCM), restriktif kardiyomiyopati (RCM) ve aritmojenik sağ ventrikül displazisi / kardiyomiyopatisi (ARVD /ARVC) olmak üzere dört primer kardiyomiyopati bulunmaktadır [24]. Bunların arasında hipertrofik kardiyomiyopati en sık görülen kalıtsal kardiyomiyopatidir. [25].

2.2.1. Hipertrofik Kardiyomiyopati

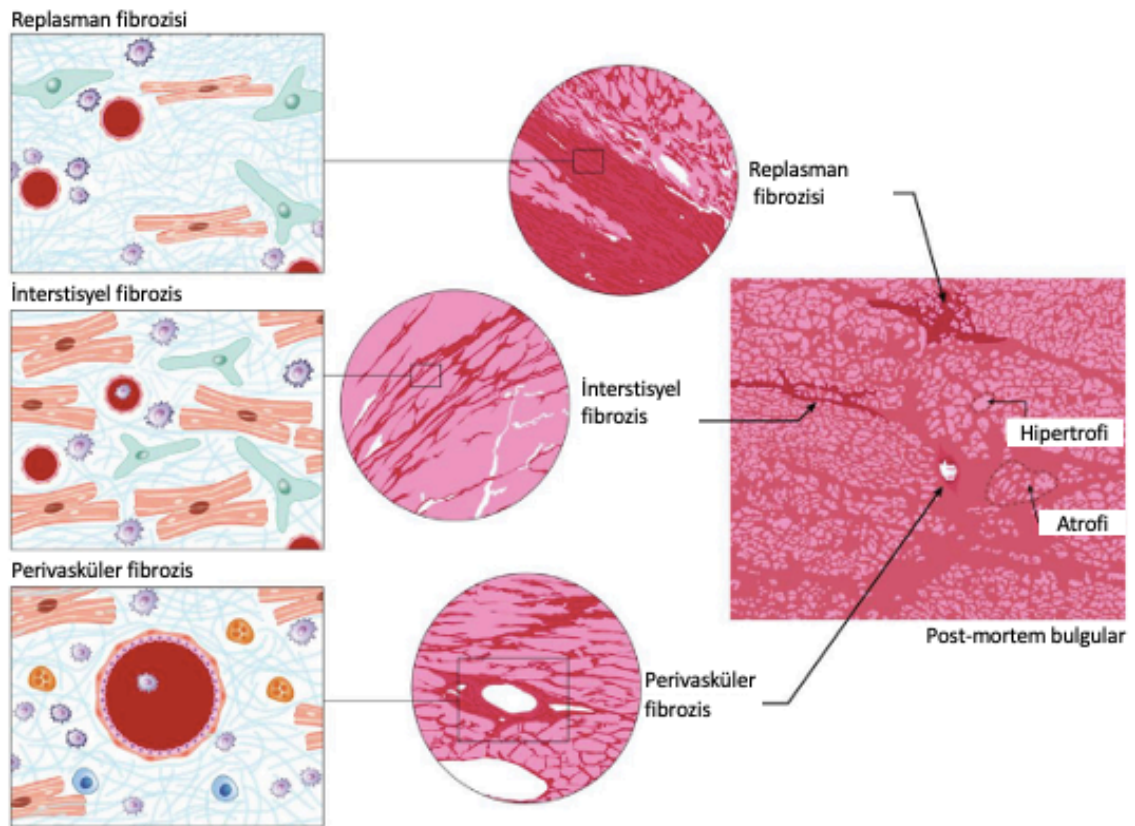
Kardiyak sarkomer proteinlerini kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonların neden olduğu monogenik ve kısmi penetrans gösteren otozomal dominant bir hastalık olarak tanımlanmaktadır [3, 4]. Aort stenozu veya hipertansiyon gibi hipertrofiye neden olan başka bir hastalıktan bağımsız olarak miyokardın kalınlaşması ile karakterizedir [1].

2.2.1.1. Histopatoloji

Kalınlaşan miyokard tabakasında miyositlerin yerleşimi düzensiz olup boyutları değişkenlik gösterir. Bu düzensizliğin bir sonucu olarak hücreler arası bağlantı anomalileri meydana gelir [26, 27]. Bu anomaliler de kalbin elektriksel iletimi ve kasılmanın senkronizasyonunda değişikliğe neden olarak aritmiye yol açabilir. [28]. Miyositlerin ve dolayısıyla miyofibrillerin düzensizlik derecesi, hastalığın ciddiyeti ile ilişkili görünmektedir [29].

Miyosit hipertrofisi ve düzensizliğine ilave olarak görülen diğer histopatolojik değişiklikler miyokardiyal fibrozis ve koroner mikrovasküler disfonksiyondur. [7, 30]. Patolojik yeniden yapılanma (remodeling) sürecinin bir parçası olan miyokardiyal

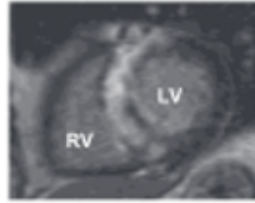
fibrozis, miyokard tabakasında özellikle kolajen olmak üzere ekstraselüler matriks proteinlerinin birikmesi sonucunda meydana gelir [31]. Kardiyak fibroblastlar, özellikle transforming growth factor β (TGF β) tarafından uyarılarak miyofibroblastlara farklılaşır ve ekstraselüler matriks proteinlerini yüksek miktarda salgılayarak fibrozis oluşumunda önemli bir rol oynar [32, 33]. Miyokardiyal fibrozis tiplerinden biri olan perivasküler fibrozis koroner arterleri çevreleyen alanda kolajen artışı ile karakterizedir. İnterstisyel fibrozis, kardiyomiyosit kaybı olmadan hücreler arasında kolajen birikimi ile karakterizedir. İskemik hasardan sonra ortaya çıkan replasman fibrozisi ise miyosit kaybının eşlik ettiği artmış kolajen birikimi ile karakterizedir (Şekil 2-7) [34, 35]. Başlangıçta onarıcı bir mekanizma olsa da uzun süre devam eden aşırı fibrozis, miyokardın sertleşmesine bağlı olarak diyastolik disfonksiyona ve elektriksel iletimi bozarak aritmilere neden olur [31].



Şekil 2-7: Miyokardiyal Fibrozis Tipleri [35]

Mikrovasküler disfonksiyon da çoğunlukla fibrozisin olduğu bölgelerde, intramural koroner arter duvarlarının kalınlaşması ve lümen boyutunun daralması sonucunda meydana gelir. Arter duvarının kalınlaşması, tunika intima ve tunika media

bileşenlerinden özellikle kolajen ve düz kas hücrelerinin artmasına bağlı olarak gerçekleşir [36, 37]. Hipertrofi, diyastolik disfonksiyon, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu varlığında artmış oksijen ihtiyacına karşılık mikrovasküler disfonksiyona bağlı azalmış perfüzyon, miyokard iskemisi ve dolayısıyla gelişen replasman fibrozisinden sorumludur [38, 39]. Replasman fibrozisi çoğunlukla bazal interventriküler septum ile sağ ve sol ventrikül insersiyon noktalarında meydana gelir (Şekil 2-8) [31].

DURUM	TANIM	KARDİYAK MRI	ŞEMATİK
HCM	Esas olarak septumda ve/veya RV ve LV birleşim noktalarında görülen replasman fibrozisi		

Şekil 2-8: Hipertrofik Kardiyomiyopatide Replasman Fibrozisi [31]

2.2.1.2. Fizyopatoloji

Hipertrofik kardiyomiyopatinin fizyopatolojisi farklı kısımların hipertrofisi, mitral yetersizlik, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu, diyastolik disfonksiyon, miyokard iskemisi, atriyal ve ventriküler aritmiler ile değişkenlik gösterir [4].

Ekokardiyografi (EKO) veya kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile ölçülen miyokard kalınlığının 15 mm ve üzerinde olması hipertrofik kardiyomiyopatinin tanısal kriteridir [4, 40]. Ailesinde hipertrofik kardiyomiyopati öyküsü olan bireylerde ise sınır 13 mm olarak kabul edilir [40]. Çocuklarda kardiyak hipertrofiyi tanımlamak için genellikle, yaş ve cinsiyet açısından benzer bir popülasyondan sapmayı yansıtan Z skoru kullanılır. Z skorunun 2 ve üzerinde olması çocuklarda kardiyak hipertrofinin göstergesidir [41].

Hipertrofik kardiyomiyopatinin morfolojik görünümü çok değişkendir ve miyokardın herhangi bir kısmını lokalize olarak etkileyebilir [42]. Başlıca sol ventrikül hipertrofisi ile karakterize edilse de, hipertrofik kardiyomiyopati sağ ventrikülde de kalınlaşmaya neden olabilir [40, 43]. Sağ ventrikül tutulumu, tüm vakaların yaklaşık %18'inde ve sıklıkla sağ ventrikülün ortasından apikal kısmına kadar meydana gelir [44, 45]. Sol ventrikül hipertrofisi ise bazal interventriküler septumun yüksek derecede

etkilenmesi sonucunda genellikle asimetriktir [11, 46]. Daha az yaygın paternler arasında; bölgesel ayrım olmaksızın miyokardın simetrik (konsantrik) hipertrofisi, sol ventrikülün apeksinde meydana gelen apikal hipertrofi, çok nadir görülen ve orta ventriküler seviyede bulunan mid-ventriküler hipertrofi ile sol ventrikülde kitle şeklinde görülen fokal hipertrofi bulunur [30].

Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarının çoğu, asimetrik septal hipertrofi ile istirahatte sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olan klasik hipertrofik kardiyomiyopati formunu gösterir. Bu tip hipertrofik kardiyomiyopati, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati (HOCM) olarak adlandırılır [47]. Sol ventrikülden aorta kan akışının engellenmesi ile meydana gelen sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu egzersiz sırasında belirginleşebilir [48]. Obstrüksiyon, septal hipertrofinin sol ventrikül çıkış yolunu (LVOT) daraltması ve hastaların %50'sinden fazlasında görülen anormal mitral kapağın sistolik anterior hareketi (SAM) ile septuma değmesi sonucunda meydana gelir [49]. Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu varlığının kötü prognozla ilişkili olduğu ve kalp yetersizliğine bağlı ani ölüm için bir risk faktörü oluşturduğu düşünülmektedir [50]. Bir grup hastada ise kan akışında önemli bir kısıtlanma söz konusu değildir. Bu tip hipertrofik kardiyomiyopati, “non-obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati” olarak adlandırılır [51].

Anormal mitral kapaktaki yetersizlik aynı zamanda, sistol esnasında çoğunlukla sızıntı yaparak kanın sol atriya geri gitmesine neden olur [52]. Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında sol atriyum çoğunlukla büyür ve en önemli nedenlerinden biri sistolik anterior hareket (SAM) ile ilişkili mitral regurjitasyondur [53]. Sol atriyum büyümesinin diğer bir nedeni de miyokardın sertleşmesine bağlı olarak meydana gelen diyastolik disfonksiyondur. Ventrikül kompliyansındaki azalma ve gevşemenin bozulması nedeniyle düşük basınçta yeterli ventrikül diyastol sonu hacmi sağlanamaz. Sol ventrikül diyastol sonu basıncının yüksek olması sol atriyal basıncı artırır ve zamanla atriyumun genişlemesine neden olur. Ayrıca sol ventriküldeki yüksek basıncın pulmoner dolaşıma iletilmesi de pulmoner konjesyona yol açar [54-56]. Hipertrofik kardiyomiyopatide diyastolik disfonksiyona genellikle artan sistolik performans (hiperkontraktilite) eşlik eder [21].

Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarının yaklaşık %5-10'u sol ventrikülün dilatasyonu, diyastolik disfonksiyona eşlik eden sistolik disfonksiyon ve bazı

durumlarda hipertrofinin gerilemesi sonucunda sol ventrikül duvarının incilmesi ile karakterize edilen hastalığın yüksek riskli, son dönem fenotipini geliştirir. Hastalığın bu son dönemi, ani kardiyak ölüm (yılda %10) ve kalp yetersizliği ile ilişkili komplikasyonlar için artmış bir risk teşkil eder [47, 57].

2.2.1.3. Klinik Profil

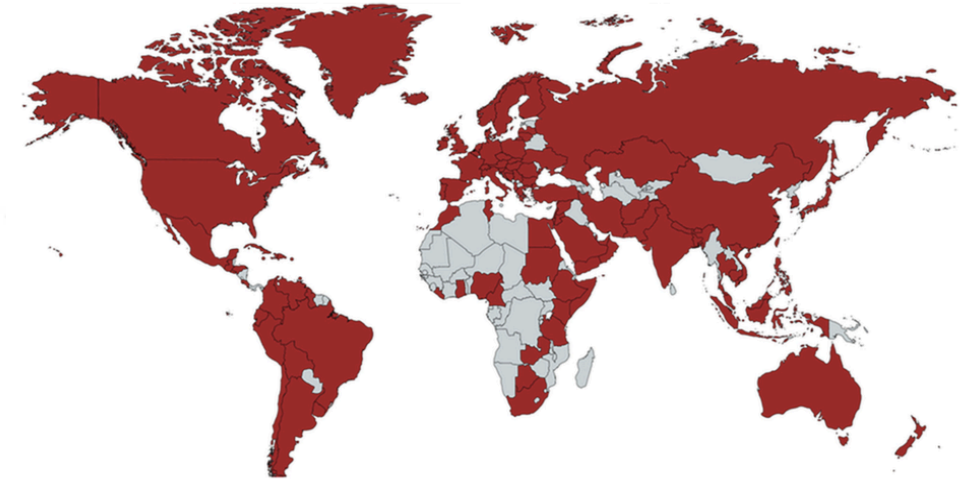
En sık görülen semptomlar, dört temel fizyopatolojik durum olan diyastolik disfonksiyon, sol ventrikül çıkış yolunun (LVOT) tıkanması, miyokard iskemisi ve aritmilerden kaynaklanır [12]. Fizyopatolojisine bağlı olarak hipertrofik kardiyomiyopatinin klinik profili de oldukça değişkendir. Kısmi penetrans nedeniyle hastaların yaklaşık üçte ikisi asemptomatik olup yaşam süreleri normaldir ve genotip(+)/fenotip(-) olarak adlandırılır [12, 58]. Geri kalan semptomatik hastalarda ise dispne, angina pectoris, senkop, palpitasyon, kalp yetersizliği gibi semptomlar görülür [4]. En sık görülen semptom, diyastolik disfonksiyon nedeniyle özellikle egzersiz sırasında görülen dispnedir. Sol ventrikül yeterli miktarda kan ile dolamadığından vücuda pompalanan kan miktarı azalır ve sonucunda halsizlik ile nefes darlığı meydana gelir. Miyokardiyal hipoperfüzyon ve artan oksijen talebi göğüs ağrısına neden olabilir. Palpitasyon yaygındır, sıklıkla baş dönmesi ve nadiren de senkop ile ilişkilidir [59]. Hipertrofik kardiyomiyopatinin en korkulan komplikasyonu, hastalığın neden olduğu ventriküler aritmiler veya ventriküler fibrilasyon sonucunda gelişen ani kardiyak ölümdür [5]. Çoğu hipertrofik kardiyomiyopati hastasının ani kardiyak ölüm riski düşüktür ve vakaların %1'inde görülmektedir [60]. Ancak 35 yaşın altındaki kişilerde, özellikle sporcularda görülen ani kardiyak ölümünün en yaygın nedeni hipertrofik kardiyomiyopati [60, 61]. Hatta hipertrofik kardiyomiyopatisi olan genç ve asemptomatik sporcularda, çoğunlukla ventriküler aritmi nedeniyle meydana gelen ani kardiyak ölüm, hastalığın ilk belirtisidir [4, 7]. Atriyal fibrilasyon (AF), hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında görülen çok yaygın (%20) ve devamlı bir aritmi türüdür [62]. Sol atriyumun büyümesi (yeniden yapılanması), atriyal fibrilasyonun en güçlü belirleyicisidir [53].

Kardiyomiyopatiyi tersine çeviren veya önleyen bir tedavi yoktur. Mevcut ilaç tedavisinde semptomları hafifletmek için β -adrenerjik reseptör blokerleri, anti-aritmik bir ilaç olan disopiramid ve hücre içine Ca^{+2} girişini inhibe ederek kasılmayı azaltan L-tipi kalsiyum kanal blokerleri kullanılır [63, 64]. Semptomları şiddetli olan hastaların

küçük bir yüzdesinde sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığını (LVOT) gidermek için invaziv işlemler olan alkol septal ablasyonu veya septal miyektomi uygulanır. Kalp pili (ICD) implantasyonu, ani kardiyak ölüm riski yüksek olan hipertrofik kardiyomiyopati bireylerde hayatı tehdit eden aritmileri kontrol altına almak ve hastanın ömrünü uzatmak için uygulanmaktadır [46]. Uzun süreli yeniden yapılanmayı (remodeling) önlemek ve son dönem kalp yetersizliğine ilerleyen hasta sayısını azaltmak için erken teşhis ve tedavi çok önemlidir [65].

2.2.1.4. Epidemiyoloji

Hipertrofik kardiyomiyopati her yaşta ve etnik gruptan insanı çeşitli derecelerde etkileyen dünya çapında yaygın bir hastalıktır [66]. Dünyanın 122 ülkesinde klinik olarak tanı konmuş hipertrofik kardiyomiyopati vakaları bulunmaktadır (Şekil 2-9).



Şekil 2-9: Hipertrofik Kardiyomiyopatinin Dağılımı [67]

Geri kalan ülkelerin çoğunda, sağlık sistemlerinin az gelişmiş olması, yeterli sayıda hekim ve tanı ekipmanının bulunmaması nedeniyle hipertrofik kardiyomiyopatinin görülüp görülmediği tespit edilememektedir [67].

Akrabalıkları bulunmayan 23-35 yaşları arasındaki 4111 kişinin standart ekokardiyografi bulguları ile yapılan CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) kohort çalışmasına göre hastalık, toplum genelinde her 500 kişiden birini etkilemektedir [2, 68]. Bununla birlikte hipertrofik kardiyomiyopatisi olan bireylerin küçük bir kısmına klinik olarak tanı konur [69]. Çünkü hipertrofik

kardiyomiyopatili bireylerin çoğunda herhangi bir semptom olmadığı için hastalar sıklıkla tanı konulmadan normal yaşamlarına devam eder [70]. Asemptomatik bireylerde moleküler tanıya izin veren genetik taramaların artışı ve gelişmiş, hassas görüntüleme yöntemlerinin kullanımına bağlı olarak günümüzde hipertrofik kardiyomiyopati prevalansının %0.2'den daha yüksek olduğu (1:500-1:200) tahmin edilmektedir [25, 71]. Hipertrofik kardiyomiyopati genellikle ergenlik döneminde veya erken erişkin dönemde tanı alsa da daha erken ya da geç başlangıçlı hipertrofik kardiyomiyopati olguları da mevcuttur [72]. Yayınlanmış kohortlara göre erkeklerde daha yaygın olmasına rağmen, kadınlar genellikle daha semptomatik olup hastalığın prognozu daha kötüdür [73, 74]. Kadınlarda hastalığın daha ileri yaşlarda teşhis edilmesinin nedenlerinden biri olarak, pro-hipertrofik olan androjen yerine miyokard hipertrofisine karşı koruyucu olan östrojenin varlığı düşünülmektedir [75].

2.2.1.5. Etiyoloji

De novo mutasyon veya otozomal resesif kalıtım ile açıklanan nadir vakalar bulunsa da, hipertrofik kardiyomiyopati esas olarak otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır [76]. Farklı genlerde birçok farklı mutasyonun rapor edilmesi ile genetik açıdan heterojen bir hastalık olarak kabul edilmektedir [77]. Mutasyonların çoğu nadir olup hipertrofik kardiyomiyopati popülasyonunda %1'den daha az sıklıkta görülmektedir. Tek bir probanda veya aileye özgü olan birçok mutasyon bulunmaktadır [78]. Hipertrofik kardiyomiyopatiden sorumlu olan mutasyonların çoğu, sarkomer ve ilişkili proteinleri kodlayan genlerde meydana gelmektedir [7]. Ancak bu genlerdeki patojenik mutasyonlar hastalık etiyojisini tanımlamada yetersiz kalmaktadır. [12].

Vakaların büyük çoğunluğunda hastalık tek bir heterozigot mutasyondan kaynaklanır ve proteinlerin yarısının mutant olduğu varsayılır [79]. Bu nedenle bir mutasyon için homozigot olan bireyler, heterozigot olan bireylere göre daha erken veya daha şiddetli hastalık geliştirmektedir [80]. Mutant protein miktarının yanı sıra mutasyonun gen içindeki lokasyonu da hastalığın şiddetini etkiler [81, 82]. Proteinin farklı domenlerindeki mutasyonlar, mutant proteinlerin diğer sarkomer bileşenleri ile farklı şekilde etkileşmesine ve farklı ikincil yolların aktive edilmesine neden olabilir [83].

Genellikle erken yaşlarda teşhis edilen ve şiddetli bir fenotip ile ilişkilendirilen nadir durumlarda (%3-5), aynı gende (çift heterozigotluk) veya farklı genlerde (bileşik

heterozigotluk) iki mutasyon bulunur [78, 84]. Çoklu mutasyonların varlığının hipertrofik kardiyomiopatiye daha şiddetli hipertrofi [85] ve yüksek ani ölüm riski [86] ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Hipertrofik kardiyomiopatinin patogeneğinde rol oynadığı düşünülen mekanizmalar dominant negatif etki ve haploetersizliktir [87]. Hipertrofik kardiyomiopatiye neden olan mutasyonların çoğu yanlış anlamlı (missense) mutasyonlardır. Bu tip mutasyonlarda DNA molekülünde tek bir nükleotidin değişmesi, proteinde olması gereken belirli bir amino asidin yerinde farklı bir amino asidin bulunmasına yol açar. Amino asit kompozisyonunun değişmesi mutant bir proteinin üretimi ile sonuçlanır [12]. Çoğu missense mutasyonun dominant negatif etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Bu durumda mutant protein sarkomerin yapısına katılır. Fakat zehirli peptid etkisi göstererek yabancı tip protein ile etkileşimi sonucunda normal sarkomer yapısı ile fonksiyonunu bozar ve patolojik sinyaller aktive edilir [88, 89].

Yanlış anlamlı mutasyonlardan farklı olarak erken sonlandırma kodonu oluşturan (premature termination codons; PTC) mutasyonlar da meydana gelir. Bu mutasyonlar ile herhangi bir tripletin, sonlandırma kodonlarından birine (UAA, UAG veya UGA) dönüşmesi sonucunda oluşan ve erken sonlandırma kodonu içeren mRNA'lar, nonsense aracılı bozunma (nonsense-mediated mRNA decay) ile seçici olarak degrade edilir [90, 91]. Bununla birlikte, nonsense aracılı bozunmanın her zaman %100 verimli olmadığı ve hatalı transkriptlerin %5-25'inin bozunmadan kaçtığı gösterilmiştir [92]. Bu kontrol mekanizmasından kaçan, erken sonlandırma kodonu içeren transkriptlerden normale göre daha kısa (kesik) proteinler sentezlenir [93]. Kesik proteinler de ubiquitin-proteazom sistemi (UPS) tarafından hedeflenir ve degrade edilir [94]. Bu nedenle bu mutasyonlar, genellikle protein ekspresyonunu ortadan kaldırır. Heterozigot durumda sadece yabancı tip allel eksprese edilir ve genin fonksiyonel olan bir kopyasının yeterli olmadığı haploetersizlik ortaya çıkar [81].

Bugüne kadar 1500'den fazla mutasyon hipertrofik kardiyomiopati ile ilişkilendirilmiştir ve bunların %95'inden fazlası sarkomerik proteinleri kodlayan genlerde bulunmuştur. Bu nedenle sarkomerik genlerde meydana gelen mutasyonlar hastalığın primer patojenik tetikleyicisi olarak kabul edilir [64, 76]. Bununla birlikte aile bireyleri arasında bile fenotipik heterojenite görülmesi, mutasyonların hipertrofik kardiyomiopati fenotipinin tek belirleyicisi olmadığını gösterir [4]. Sarkomerik

mutasyonları kalıtsal olan bazı hastalarda, hastalığın geç başlangıçlı olması da gelişimi altında yatan fizyopatolojik mekanizmanın, bir gen mutasyonundan daha karmaşık olduğunu göstermektedir [11].

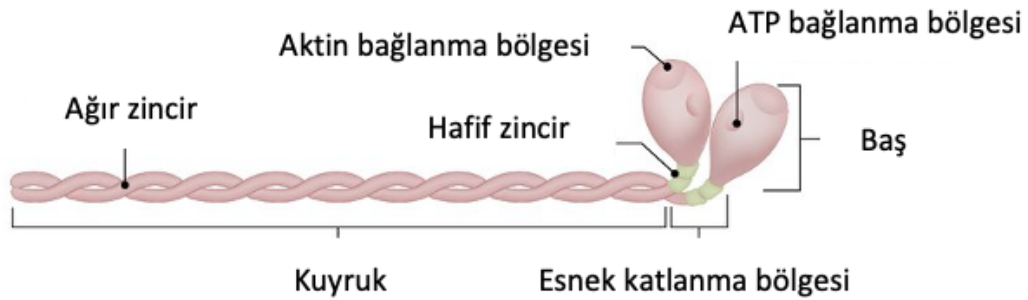
Primer mutasyon, ilgili sarkomer proteininin yapı ve fonksiyonunu doğrudan etkileyerek diğer bileşenler ile arasındaki etkileşimleri bozar [95]. Sarkomer fonksiyonunu bozan bu mutasyonların kasılma aktivitesini zayıflatabileceği düşünülse de, hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olan birçok mutasyon kasılma aktivitesinde artışa neden olur [96, 97]. Bununla uyumlu olarak, hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında sistolik fonksiyon sıklıkla korunur ve sarkomerlerin belirli bir Ca^{+2} seviyesine yanıt olarak kuvvet üretme kabiliyeti artar [98, 99]. Miyofilamentlerin artmış Ca^{+2} duyarlılığı, hastalık patofizyolojisinde kilit bir rol oynamaktadır [11]. Hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olan mutasyonlar, artmış Ca^{+2} duyarlılığı dolayısıyla aktin bağımlı ATPaz aktivitesini ve maksimum kuvvet üretimini de artırır [100]. Miyofilament aktivasyonunun artması, miyositlerde hiperkontraktiliteye ve enerji tüketiminde bir artışa yol açar [30]. Bununla birlikte hipertrofik kardiyomiyopati hastalarının mitokondri yapısında düzensizlik ve disfonksiyon olabileceği de gösterilmiştir [101]. Kardiyomiyositlerin bozulmuş enerji dengesi özellikle egzersiz gibi enerji talebinin arttığı durumlarda, Ca^{+2} geri alımı gibi kritik homeostatik işlevler için gerekli enerji seviyelerini koruyamaz [102]. Sarkomer fonksiyonunda ve Ca^{+2} homeostazındaki bozukluklar, hipertrofi ve fibrozis gibi ikincil değişiklikleri indükleyen faktörlerin ekspresyonuna yol açan Ca^{+2} ve strese duyarlı yolları aktive eder [7, 103]. Bu yollardaki patojenik varyantlar, fenotipi etkileyerek hipertrofik kardiyomiyopatide modifiye edici genetik varyantlar olarak rol alabilir. Farklı varyantlar, epigenetik ve çevresel faktörler hastalık fenotipinin bireyler arasındaki değişkenliğini kısmen açıklayabilir [7, 12].

Hastalıkla ilgili bazı mutasyonların fonksiyonel etkileri “hiperkontraktilite hipotezi” ile uyumsuzdur [104]. Bu mutasyonların neden olduğu hastalık fenotipinin, değişmiş aktin-miyozin etkileşimlerinden kaynaklanan azalmış kasılma fonksiyonu ve hipertrofik yeniden yapılanma sonucu meydana geldiği tahmin edilmektedir [87]. Hastalık fenotipine yol açan moleküler mekanizmalar belirsizliğini korusa da [79], elde edilen bulgular hipertrofik kardiyomiyopatide Ca^{+2} duyarlılığı ve kontraktilitenin artabileceğini veya azalabileceğini göstermektedir [105, 106]. Farklı genlerde görülen

mutasyonlar, farklı hipertrofik kardiyomiyopati klinik özelliklerine neden olabilmektedir [107]. Prognostik önem taşıyan spesifik mutasyonlara veya belirli sarkomerik genlere lokalize olan mutasyonların belirli bir hipertrofik kardiyomiyopati fenotipine yatkınlık oluşturabileceğini gösteren bazı çalışmalara rağmen, onaylanmış bir genotip-fenotip korelasyonu yoktur [108]. İlişkili her mutasyonun, hastalığın histopatolojik seyrindeki rolü de açık değildir [109, 110].

2.2.1.5.1. Kalın Filamentler ile İlişkili Mutasyonlar

Kalın filamentlerin esas bileşeni olan miyozin molekülü, ağır (≈ 200.000 kDa) ve hafif (20.000 kDa) olmak üzere iki tip polipeptid zincirinden meydana gelir. Miyozin ağır zincirinin kardiyak-spesifik, iki izoformu vardır: MYH6 geni tarafından kodlanan α -miyozin ağır zinciri ile MYH7 geni tarafından kodlanan erişkinlerde baskın form olan β -miyozin ağır zinciri. Birbiri etrafında sarılarak dimerize olan ağır zincirler, miyozin kuyruğunu meydana getirir (Şekil 2-10) [111].

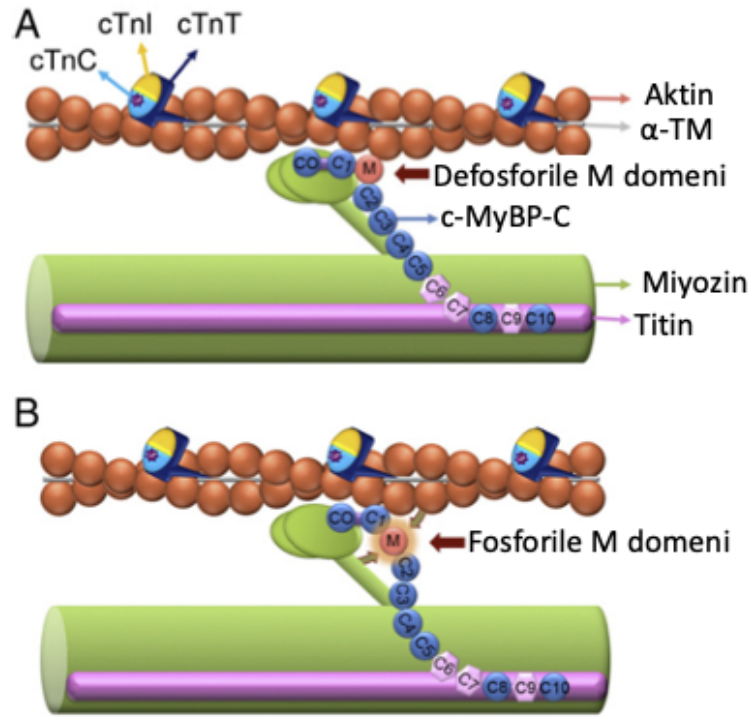


Şekil 2-10: Miyozin Molekülünün Yapısı [15]

Ağır zincirlerin N-terminali de miyozin başı (S1) denilen globüler polipeptid yapıyı oluşturur. Her globüler başta biri aktin, diğeri de ATP için iki bağlanma bölgesi bulunur. ATP bağlanma bölgeleri aynı zamanda bir ATPaz enzimi olarak görev yapar ve ATP bağlarını hidrolize ederek kasılma için gereken enerjiyi ortaya çıkarır. Baş ve çubuk kısımları arasında kalan boyun segmentlerinde (S2) ise birer adet olmak üzere MYL3 geni tarafından kodlanan esansiyel hafif zincir ile MYL2 geni tarafından kodlanan düzenleyici hafif zincir bulunur. Hafif zincirler kas kasılması sırasında miyozin başının işlevini yerine getirmesine yardımcı olur [16]. Miyozin molekülünün hafif meromiyozin (LMM) olarak adlandırılan çubuk kısmı kalın filamentleri oluşturmak için diğer miyozin çubuklarıyla iç içe geçer. Kalın filamentin iki ucunda

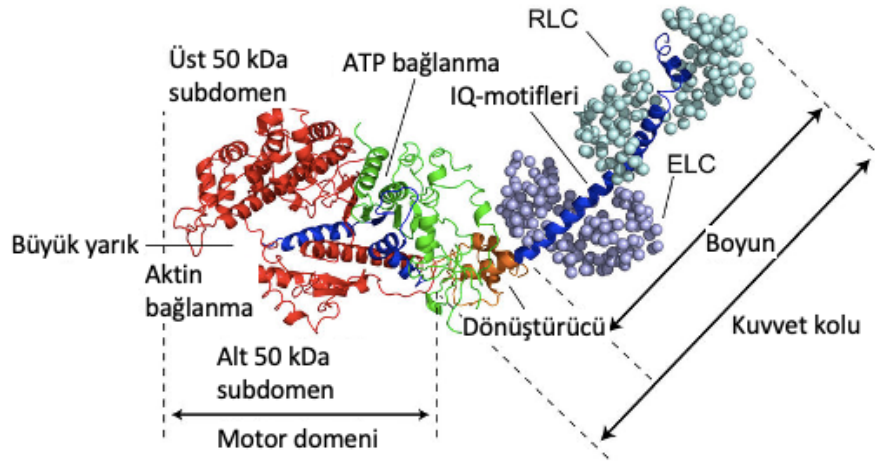
birbirine zıt yönlerde olacak şekilde miyozin moleküllerinin çubuk kısımları merkeze doğru uzanır. Çapraz köprüleri oluşturmak üzere kalın filament gövdesinden yana doğru çıkan baş (S1) ve boyun (S2) domenleri ise ağır meromiyozin (HMM) olarak adlandırılır [16].

MYBPC3 geni tarafından kodlanan “kardiyak miyozin bağlayıcı protein-C (cMyBP-C)”, miyozin ilişkili sarkomerik bir proteindir [112]. Sarkomerde M çizgisinin iki yanında, çapraz köprülerin meydana geldiği bir kısım boyunca, 42.9 nm arayla sarkomere yapısal destek sağlayan şeritler halinde dizilir. A bandında c-MyBP-C proteinlerinin lokalize olduğu bu kısımlar C bölgesi olarak adlandırılır [113]. Yapısal görevinin yanında fonksiyonel olarak da çapraz köprü etkileşimlerini sınırlayan bir fren görevi gördüğü düşünülmektedir [114, 115]. cMyBP-C, 11 domen (C0 - C10) ve MyBP-C motifi (m-motifi) olarak bilinen bir bölgeden oluşur. Domenlerden sekiz tanesi immünoglobulin benzeri (IgI), üç tanesi (C6, C7 ve C9) ise fibronektin tip III (FnIII) domenleridir [115]. C-terminalinde (C10) hafif meromiyozin (LMM) ve titin için bağlanma bölgeleri, amino (N-) terminalinde (C0) ise miyozinin boyun (S2) segmenti ve F-aktin için etkileşim bölgeleri bulunur [116]. C1 ile C2 domenleri arasında yer alan ve yaklaşık 100 amino asit kalıntısından oluşan düzenleyici m-motifi, cMyBP-C'nin fonksiyonunu düzenleyen fosforilasyon bölgeleri içerir [115]. M-motifindeki üç serin amino asidi (Ser-273/282/302) protein kinaz A (PKA), protein kinaz C (PKC) ve Ca^{+2} -kalmodulin bağımlı protein kinaz II ile farklı şekilde, β -adrenerjik agonistlere yanıt olarak fosforile edilir [117, 118]. cMyBP-C fosforile durumdayken miyozinin boyun (S2) segmenti ve F-aktin ile olan etkileşimleri zayıflar. Böylece aktin ile miyozinin etkileşimini, dolayısıyla çapraz köprü oluşumunu arttırır. Bunun aksine kolinerjik agonistlere yanıt olarak düzenleyici m-motifinin defosforile olduğu durumda, ilişkili N-terminal domenleri miyozin ve F-aktin ile etkileşime girerek çapraz köprü oluşumu engellenir (Şekil 2-11) [117].



Şekil 2-11: c-MYBP-C Molekülünün Yapısı ve Filamentlerle Etkileşimi [112]

Hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkisi bilinen sarkomer mutasyonlarının çoğu MYH7 ve MYBPC3 genlerinde meydana gelmektedir [76]. MYH7 gen mutasyonlarının %95'inden fazlası yanlış anlamalı mutasyonlar olup mutant miyozinler sarkomere dahil edilmektedir [119]. Çoğu mutasyon, miyozin başının (S1) aktin ve ATP bağlanma bölgelerini içeren motor domeninde, dönüştürücü (converter) domende ve kuvvet kolunun bir kısmını oluşturan boyun (S2) domeninin esansiyel hafif zincir (ELC) bağlanma bölgesinde bulunmaktadır (Şekil 2-12) [120, 121].



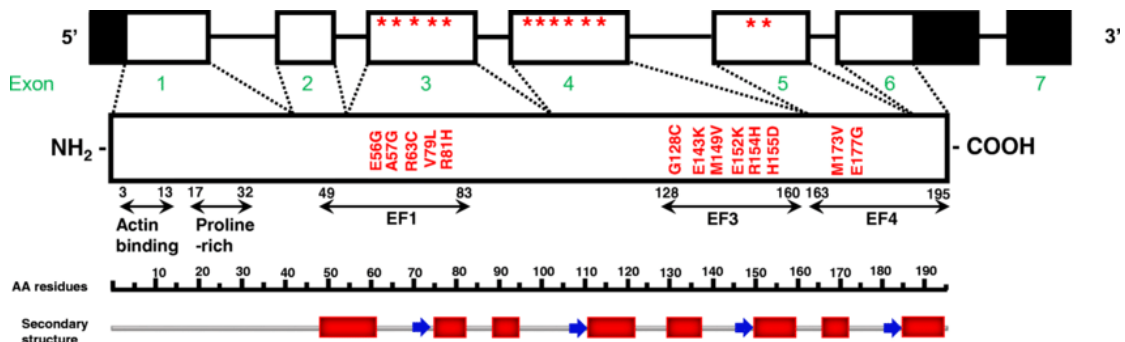
Şekil 2-12: Miyozin Molekülünün Kristal Yapısı [122]

Motor domeninin miyozin mesa adı verilen kısmının, hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olan ve iyi bilinen bazı mutasyonlara ev sahipliği yaptığı kabul edilmiştir [123]. Bu bölgedeki mutasyonların, cMyBP-C'nin miyozin ile etkileşimini engellediği ve bunun sonucunda çapraz köprü oluşumunun arttığı düşünülmektedir [28]. Bunun yanı sıra MYH7 mutasyonlarının Ca^{+2} duyarlılığını, ATPaz aktivitesini, aktin kayma hızını ve kasılma kuvvetini artırarak hiperkontraktiliteye yol açtığı gösterilmiştir [124, 125]. Sol ventrikül (LV) hipertrofisi olmaksızın, MYH7 geninde patojenik mutasyonları olan hastalarda gözlenen artmış ejeksiyon fraksiyonu, bazı hastalarda hiperkontraktilitenin hipertrofik yeniden şekillenme olmadan önce gerçekleşebileceğini düşündürmektedir [126] Hiperkontraktil durum ve hipertrofi arasındaki yakın ilişki göz önüne alındığında artan kuvvetin hipertrofi gelişimini tetiklemesi muhtemeldir [28]. MYH7 mutasyonları sıklıkla belirgin kardiyak hipertrofi ve nispeten malign bir klinik profil gösteren hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkilidir [127].

MYH7 geninde meydana gelen yanlış anlamlı mutasyonların aksine, MYBPC3 genindeki mutasyonların %90'ından fazlası erken sonlandırma kodonu oluşturur [78, 128]. Bu mutasyonların çoğu miyozin ve/veya titin bağlanma bölgelerini içeren karboksi (C-) terminalinden yoksun olan kesik proteinlere yol açmaktadır [129, 130]. cMyBP-C'nin yetersiz olması frenleme fonksiyonunun azalarak sarkomerin C bölgesinde çapraz köprü oluşumunun artmasına yol açar [131]. Yanlış anlamlı mutasyonlar ise, protein içindeki yerlerine bağlı olarak cMyBP-C'nin fonksiyonu

üzerinde çeşitli etkiler gösterebilir [132]. Proteinin özellikle C6 domeni hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olan tanımlanmış yanlış anlamlı mutasyonların birçoğunu barındırmaktadır [133]. Ancak bu mutasyonlar ile ilişkili, hastalığın ortaya çıkmasına neden olan ve prognozunun altında yatan moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır [134]. MYBPC3 mutasyonu nedeniyle hipertrofik kardiyomiyopatiye sahip hastaların çoğu heterozigottur. Mutasyonlar sıklıkla geç yaşta başlayan ve nispeten benign bir klinik seyir gösteren hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkilidir [135]. Ubikitin-proteazom sisteminin (UPS) yaş ilerledikçe veriminin azalması, kesik proteinlerin degradasyonunun bozulmasına neden olur. Anormal peptitlerin birikmesi sonucunda da klinik bir fenotip oluşur. Bu da, MYBPC3 mutasyonları olan hastaların nispeten geç yaşta klinik bulgu göstermesinin sebebini bir dereceye kadar açıklamaktadır [111].

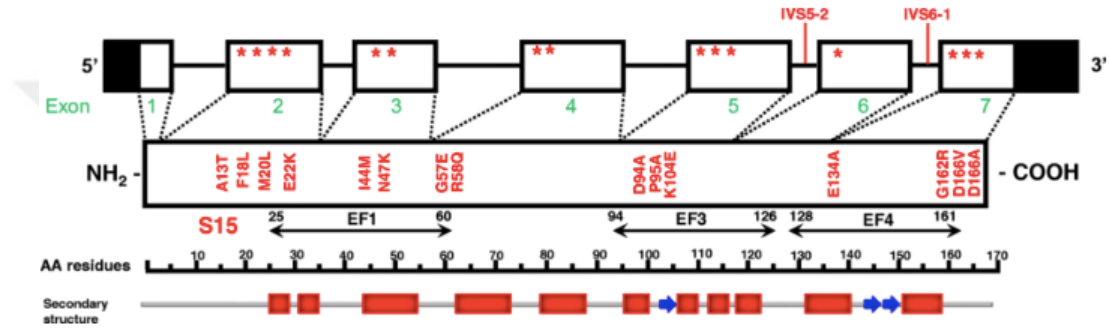
Hipertrofik kardiyomiyopati vakalarının %1-3'ü MYL3 ve MYL2 genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanır [28]. Esansiyel ve düzenleyici hafif zincirler Ca^{+2} bağlayan EF-hand protein ailesinin üyeleridir [136]. Evrimsel olarak Ca^{+2} bağlama yeteneğini kaybetmiş olan esansiyel hafif zincirin (ELC) insanda kardiyak iki izoformu bulunur. MYL4 geni tarafından kodlanan atriyal izoform (ELCa) ve MYL3 geni tarafından kodlanan ventriküler izoform (ELCv) [137, 138]. Şimdiye kadar MYL3 geninde meydana gelen on üç mutasyonun hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olduğu tespit edilmiştir. İlginç bir şekilde mutasyonların hepsi fonksiyonel olmayan EF-hand domenlerinde, çoğu da esansiyel hafif zincirin aktin ile etkileşimde olduğu amino (N-) ucu ile miyozin ağır zincir ile etkileşimde olduğu karboksi (C-) ucunda konumlanan EF-hand domenlerinde bulunmaktadır (Şekil 2-13).



Şekil 2-13: MYL3 Şematik Gösterimi [136]

Mutasyonların çeşitli hipertrofik kardiyomiyopati fenotiplerine neden olduğu gösterilmiştir. Bazı mutasyonlar (p.Ala57Gly, p.Glu143Lys ve p.Met149Val) ise genç yaşta ani ölüm ile ilişkili bulunmuştur [136].

Düzenleyici hafif zinciri (RLC) kodlayan MYL2 geninde ise hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkili on altı mutasyon tanımlanmıştır [136]. Bu mutasyonların çoğu, proteinin amino (N-) ucunda yer alan iki fonksiyonel kısımda bulunur. Bu kısımlar Ca^{+2}/Mg^{+2} u bağlayan EF-hand domenleri ile kardiyak miyozin hafif zincir kinaz (cMLCK) bağımlı fosforilasyon bölgesidir (Şekil 2-14) [139].



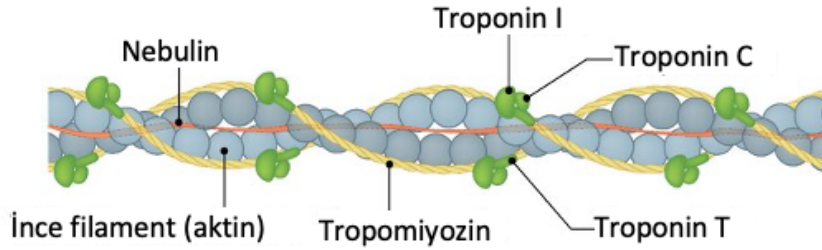
Şekil 2-14: MYL2 Şematik Gösterimi [136]

Düzenleyici hafif zincir, kardiyak miyozin hafif zincir kinaz tarafından fosforile, kardiyak miyozin hafif zincir fosfataz (cMLCP) tarafından defosforile edilebilen bir serin kalıntısı (Ser-15) içerir [140]. Kas kasılması sırasında, Ca^{+2} konsantrasyonundaki artış, Ca^{+2} -kalmodulin bağımlı miyozin hafif zincir kinazı aktive eder ve düzenleyici hafif zincirin fosforilasyonuna yol açar. Hipertrofik kardiyomiyopati mutasyonları tarafından düzenleyici hafif zincirin fosforilasyonu ve Ca^{+2} bağlanması önemli ölçüde değiştirilir [141]. Serin kalıntısının defosforilasyonu da, Ca^{+2} duyarlılığında azalmaya yol açar [142]. Hafif zincirler ile ilişkili hipertrofik kardiyomiyopati nadir görülür. Ancak genellikle malign bir klinik profil sergiler [136].

2.2.1.5.2. İnce Filamentler ile İlişkili Mutasyonlar

ACTC1 geni tarafından kodlanan globüler bir protein olan G-aktin molekülleri bir araya gelerek aktin polimerlerini oluşturur. İki polimerin biribiri etrafında sarılması ile ince filamentin omurgası olan çift sarmal F-aktin molekülü oluşur. Her aktin molekülünde miyozin için bir bağlanma yeri bulunur. TPM1 geni tarafından kodlanan tropomiyozin ise üst üste sarılı iki polipeptitten oluşmuş, yedi G-aktin molekülü

uzunluğunda, çubuk şeklinde bir proteindir. Tropomiyozin molekülleri aktin filamenti (F-aktin) boyunca uç uca eklenmiş şekilde dizilir. Her G-aktin molekülünde bulunan miyozin bağlanma yerini kısmen kapatarak çapraz köprülerin aktin ile temasına engel olur (Şekil 2-15) [16].



Şekil 2-15: İnce Filamentlerin Yapısı [15]

Hem aktin hem de tropomiyozin ile etkileşimde olan troponin kompleksi, tropomiyozine bağlı (cTnT), inhibitör (cTnI) ve Ca^{+2} bağlayıcı (cTnC) olmak üzere üç alt birimden oluşur [143]. İnce ve kalın filamentler arasındaki etkileşimin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar [111]. Düşük Ca^{+2} ve ATP koşullarında aktin ve miyozin arasında güçlü bir etkileşim olmasını önler [144]. Diyastol sırasında inhibitör alt birimi, aktin ve miyozin arasındaki etkileşimi inhibe eder. Bununla birlikte Ca^{+2} bağlayıcı alt birimine Ca^{+2} bağlandığında, inhibitör alt birimin fonksiyonunu azaltan konformasyonel bir değişikliğe uğrar. Bu değişim sonucunda troponin kompleksi, tropomiyozini aktin moleküllerindeki miyozin bağlanma bölgelerinden uzağa çeker. Böylece aktin ve miyozin arasındaki çapraz köprü oluşumu ile kasılma gerçekleşir [76].

Kardiyak troponin kompleksinde meydana gelen mutasyonların çoğu yanlış anlamlı mutasyonlar olup [28] hipertrofik kardiyomiyopati vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır [76]. Tropomiyozine bağlı alt birimi kodlayan TNNT2 geninde meydana gelen çoğu mutasyonun, tropomiyozin bağlanma bölgesinde (69-180. amino asitler) bulunduğu [145] ve tropomiyozin ile aktin arasındaki etkileşimi bozduğu gösterilmiştir [146]. Aynı zamanda bu alt birimde mutasyona sahip olan hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında Ca^{+2} duyarlılığının arttığı da tespit edilmiştir [147]. Bu bireylerde hafif hipertrofi görülmesine rağmen genç yaşta ani kardiyak ölüm görülme sıklığının daha yüksek olduğu bilinmektedir [148].

İnhibitör alt birimi kodlayan TNNI3 geninde meydana gelen çoğu mutasyon, molekülün aktine bağlandığı karboksi (C-) ucunda veya inhibitör peptid bölgesinde

bulunur [145]. Karboksi (C-) ucundaki mutasyonların inhibitör alt birim ile aktin arasındaki etkileşimi, inhibitör peptid bölgesindeki mutasyonların ise inhibitör alt birim ile Ca^{+2} bağlayıcı alt birim arasındaki etkileşimi değiştirdiği ve Ca^{+2} duyarlılığını arttırdığı bulunmuştur [149]. İnhibitör alt birim ile olan etkileşimi, Ca^{+2} bağlayıcı alt biriminin Ca^{+2} afinitesini etkiler [146]. β -adrenerjik stimülasyon sırasında inhibitör alt birimin iki serin kalıntısı (Ser-23/24), protein kinaz A tarafından fosforile edilir. Fosforilasyon sonucunda troponinin Ca^{+2} duyarlılığı ve Ca^{+2} bağlayıcı alt birim ile inhibitör alt birim arasındaki etkileşim azalarak diyastol süreci hızlanır [150]. Bu alt birimde meydana gelen diğer bazı mutasyonların ise inhibitör alt birimin protein kinaz A aracılı fosforilasyonu üzerinde etkili olduğu bilinmektedir.

Diğer iki alt birime göre Ca^{+2} bağlayıcı alt birimi kodlayan TNNC1 geninde daha az mutasyon tanımlanmıştır [149]. Ca^{+2} bağlayan EF-hand protein ailesinin üyesi olan bu alt birim, karboksi (C-) ucunda iki, amino (N-) ucunda da bir tane olmak üzere üç tane fonksiyonel EF-hand domeni (II-IV) içerir [151]. Bu alt birimde, Ca^{+2} 'un iki farklı rolü vardır. Birincisi iki yüksek afiniteli bağlanma bölgesi aracılığıyla yapısal C-terminalini stabilize eder. İkincisi kalp kasılmasının kilit Ca^{+2} sensörü olan düzenleyici N-terminalini ise tek düşük afiniteli bağlanma bölgesi aracılığıyla aktive eder [152]. Bu alt birimdeki yanlış anlamalı mutasyonlar, Ca^{+2} afinitesini veya diğer moleküller ile olan etkileşimlerini değiştirerek protein fonksiyonunu etkiler [153]. Miyofilament Ca^{+2} duyarlılığının artmasına neden olan çoğu TNNC1 mutasyonu, bu alt birimin artmış Ca^{+2} afinitesi ile ilişkilidir. Ca^{+2} bağlayıcı alt birimde meydana gelen mutasyonlar, şiddetli sol ventrikül hipertrofisi ilişkilidir ve semptomlar genellikle erken başlangıçlıdır [154].

Alfa-tropomiyozin molekülünü kodlayan TPM1 geninde meydana gelen hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkili mutasyonların sıklığı %1'den fazla değildir [155]. Tropomiyozin, F-aktin üzerinde üç durumda bulunur: (1) Ca^{+2} yokluğunda aktin üzerindeki miyozin bağlanma bölgelerinin tropomiyozin tarafından kapatıldığı bloke durum, (2) Ca^{+2} varlığında miyozinin aktine zayıf bağlanmasını mümkün kılan kapalı durum ve (3) miyozinin güçlü bir şekilde aktine bağlı olduğu açık durum [156, 157]. Bu gendeki yanlış anlamalı mutasyonlar tropomiyozinin aktine bağlanmasını, aktin-miyozin etkileşimlerini ve miyofilament Ca^{+2} duyarlılığını değiştirir [158]. Bu değişim sıklıkla miyofilamentin Ca^{+2} duyarlılığının artması yönündedir [159]. TPM1 geni mutasyonları

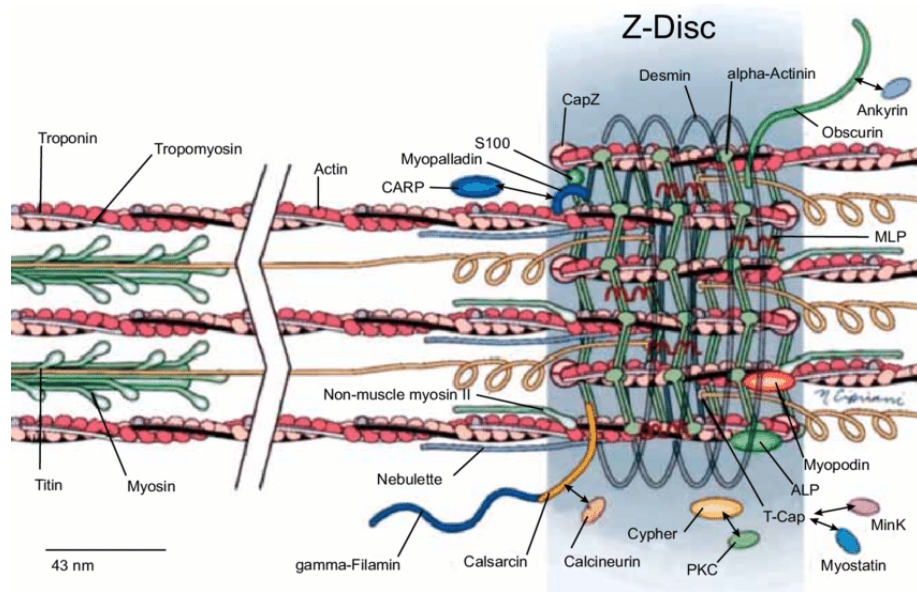
çocukluk veya genç erişkinlikte yüksek ani kardiyak ölüm insidansı ile ilişkili bulunmuştur [160].

Kardiyak aktini kodlayan ACTC1 genindeki mutasyonlar ise tüm vakaların %1,5'inden azını oluşturur. Bu mutasyonlardan bazıları, molekülün tropomiyozin ile etkileşime girdiği bölgelere yakın olan II. ve IV. domenlerde bulunur [161]. Bazıları da, aktinin miyozin ile etkileşime girdiği bölgelerde meydana gelerek kuvvet oluşumunu etkiler. Bunların dışında hem miyozin hem de tropomiyozin bağlanma bölgelerini aynı anda etkileyebilen mutasyonlar da tespit edilmiştir [162].

Kalın filament proteinlerindeki mutasyonlar ile karşılaştırıldığında, ince filament proteinlerindeki mutasyonların neden olduğu hipertrofik kardiyomiyopati, daha hafif bir hipertrofi ve artmış sistolik disfonksiyon riski taşır. Bununla birlikte, ciddi kardiyak aritmiler ve ani kardiyak ölüm riski açısından iki grup arasında fark görünmemektedir [163].

2.2.1.5.3. Z-Disk Proteinleri ile İlişkili Mutasyonlar

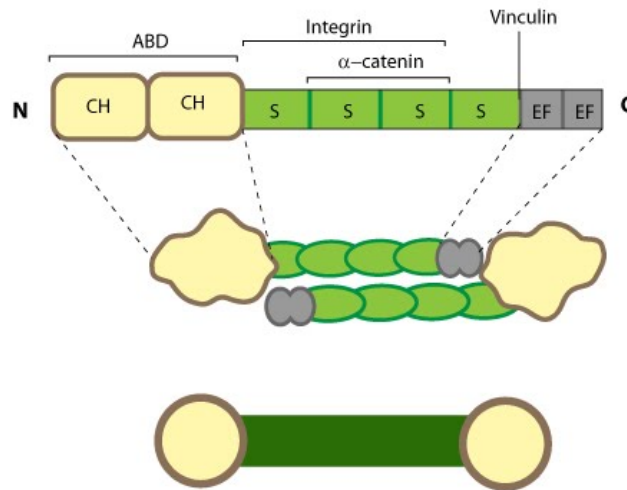
Kalın ve ince filament bileşenlerinin yanı sıra Z-diski ile ilişkili proteinlerde meydana gelen mutasyonların da hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olduğu belirlenmiştir [111]. Z-diski, sarkomerlerin lateral sınırlarını belirleyen ve miyofilament organizasyonunu koruyan, yüzlerce farklı proteinden oluşan en karmaşık makromoleküler yapılardan biridir (Şekil 2-16) [164, 165].



Şekil 2-16: Z-diskinin Yapısına Katılan Proteinler [166]

Başlangıçta sadece mekanik stabilite için önemli yapısal bir birim olarak kabul edilmesine rağmen günümüzde Z-diskinin biyomekanik stresin algılanması ve iletilmesinde rol aldığı bilinmektedir [111, 167]. Bitişik sarkomerlerden gelen aktin filamentleri, titin ve nebulin proteinleri doğrudan Z-diskine bağlanır [167].

TTN geni tarafından kodlanan büyük bir protein olan titin, M çizgisinden Z-diskine kadar uzanan ve yüksek gerilim altında Ca^{+2} duyarlılığını arttıran bir gerilim sensörüdür [168]. TTN geninde hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkilendirilen az sayıda mutasyon tanımlanmıştır [169]. ACTN2 geni tarafından kodlanan alfa-aktinin de hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkilendirilen proteinlerden biridir. Çeşitli hücre iskeleti bileşenlerini içeren spektrin gen süper ailesine aittir. Merkezinde bulunan dört spektrin tekrarı, amino (N-) ucunda yer alan bir aktin bağlanma domeni ve karboksi (C-) ucunda yer alan aktin filamentlerinin çapraz bağlamasını sağlayan iki EF-hand domeninden oluşur (Şekil 2-17) [170].



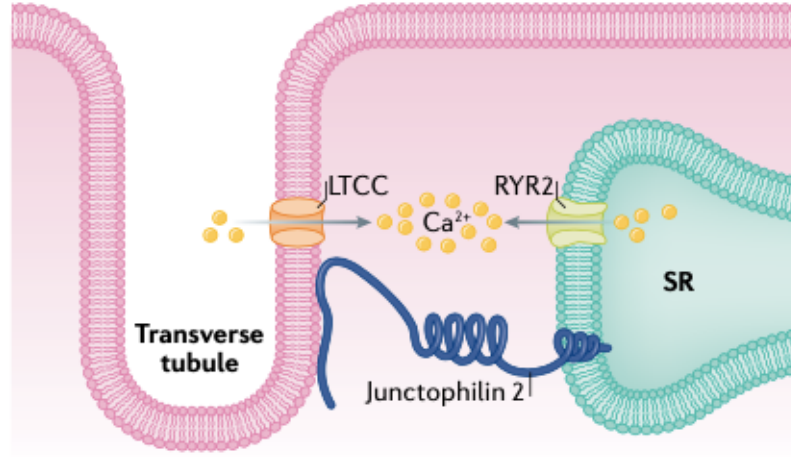
Şekil 2-17: Alfa-aktinin Proteininin Bileşenleri [171]

Kardiyak kas LIM proteinini kodlayan CSRP3 (sistein ve glisin açısından zengin protein 3) geninde meydana gelen mutasyonlar da hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkilendirilmiştir [172, 173]. Glisin açısından zengin iki adet LIM domeninden oluşan kas LIM proteini çeşitli proteinlerle etkileşime girer ve aktin polimerizasyonunda yer alır [174, 175]. Z-diski ile ilişkili miyozenin-2 proteinini kodlayan MYOZ2 geninde meydana gelen mutasyonların da, ciddi seyirli hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olabileceği bilinmektedir [176]. Bugüne kadar gözlemlenen en güçlü protein-protein etkileşimini sağlayan diğer bir Z-diski proteini olan teletonin, bitişik iki titin molekülünün

amino (N-) uçlarını birbirine yapıştırır [177]. Miyozenin-2 ve kas LIM proteini de dahil olmak üzere çeşitli proteinlerle de etkileşime giren teletonini kodlayan TCAP genindeki mutasyonlar da hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında gösterilmiştir [178, 179]. Titinle ilişkili, bir M-bandı proteini olan miyomezin-1 proteininde de varsayılan bir mutasyon hipertrofik kardiyomiyopatiye bağlanmıştır [180]. Hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkili diğer Z-diski proteinlerini kodlayan genler arasında VCL, LDB3, ANKRD1, NEXN yer almaktadır. Bununla birlikte, bu genlerde görülen mutasyonların her biri çok nadir görülen hipertrofik kardiyomiyopati vakaları ile ilişkilidir [111].

2.2.1.5.4. Ca^{+2} İlişkili Proteinler ile İlişkili Mutasyonlar

Sarkoplazmik retikulumdan Ca^{+2} salınmasında ve sitozolden geri alınmasında rol oynayan proteinlerin çoğu, ryanodin reseptörleri ve Ca^{+2} -ATPaz aktivitelerinin düzenlenmesi ile ilişkilidir. CASQ2 geni tarafından kodlanan calsequestrin-2, sarkoplazmik retikulumda ryanodin reseptörlerine bağlı halde bulunan düşük afiniteli, yüksek kapasiteli bir Ca^{+2} bağlayıcı proteindir [111]. Bu özelliği sayesinde sarkoplazmik retikulum içerisinde büyük miktarlarda Ca^{+2} tamponlayarak, ryanodin kanallarının açılması ile birlikte Ca^{+2} 'u sitozole kolayca bırakır [181]. CALR3 geni tarafından kodlanan calreticulin 3 proteini de, benzer şekilde bir Ca^{+2} bağlayıcı proteindir. Henüz fonksiyonu kesin olarak belirlenemeyen [182] bu proteinde hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkili olan iki mutasyon tanımlanmıştır [183]. Ca^{+2} -ATPaz tarafından Ca^{+2} geri alımını inhibe eden phospholamban proteini, PLN geni tarafından kodlanır [111]. Proteinin inhibitör etkisi, protein kinaz A veya kalmodulin bağımlı protein kinaz II tarafından fosforilasyonu ile ortadan kaldırılır. Böylece sitozolden Ca^{+2} -ATPaz aracılı Ca^{+2} alımı gerçekleşir. PLN geninin hem promotör hem de proteini kodlayan bölgelerinde lokalize olan nadir mutasyonlar hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkilendirilmiştir. JPH2 geni tarafından kodlanan junctophilin-2 proteininin amino (N-) T-tübülü membranında yer alan L-tipi voltaj duyarlı Ca^{+2} kanalları ile karboksi (C-) ucu ise sarkoplazmik retikulum membranında yer alan tip-2 ryanodin reseptörleri ile ilişkilidir. Bu kanallar arasında oluşturduğu köprü ile Ca^{+2} homeostazında kritik bir rol oynar (Şekil 2-18) [108].



Şekil 2-18: Junctophilin 2 Proteinin Hücre İçinde Yerleşimi [184]

Ca^{2+} ilişkili proteinlerde meydana gelen mutasyonlar da Z-diski proteinlerinde olduğu gibi nadir hipertrofik kardiyomiyopati vakalarından sorumludur [111]. Birçok mutasyon sadece bir veya birkaç ailede tanımlandığı için hipertrofik kardiyomiyopati ile sağlam bir nedensel ilişki kurulmamıştır [185]. Bu varyantların sarkomerik genlerdeki mutasyonlara benzer veya bunlardan farklı mekanizmalarla hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olup olmadığı bilinmemektedir [21].

2.2.1.6. Hipertrofik Kardiyomiyopati Tanısı

Hipertrofik kardiyomiyopati, miyokardiyal hipertrofinin mevcut olduğu tek durum değildir [12]. LAMP2 (Danon hastalığı), PRKAG2 (Wolff-Parkinson-White sendromu), GLA (Anderson-Fabry hastalığı), RAF1 ve PTPN11 (LEOPARD sendromu ve Noonan sendromu), GAA (Pompe hastalığı), TTR (amiloidoz) ve FXN (Friederich ataksisi) genlerinde meydana gelen mutasyonlar, hipertrofik kardiyomiyopati ile benzer fenotipik özellikler gösteren fenokopilere neden olur [186, 187]. Çoğunlukla PRKAG2 (AMP kinazın γ 2-alt birimi), GLA (α -galaktosidaz A) ve LAMP2'de (lizozom ile ilişkili membran proteini 2) meydana gelen patojenik varyantlar, hipertrofik kardiyomiyopati tanısı konan hastaların yaklaşık %2'sinde tanımlanmaktadır [188]. Özellikle birden fazla sistemi etkileyenlerin aksine, etkisini yalnızca kalpte gösteren fenokopilerin hipertrofik kardiyomiyopatiden ayırıcı tanısı zor olmaktadır [189]. Bununla birlikte etiyoloji ve tedavideki farklılıklar göz önüne alındığında tanısal ayırım önem teşkil etmektedir [2].

Prognozu öngörmedeki rolü sınırlı olsa da genetik test, kesin tanı koymak için hipertrofik kardiyomiyopatide önemli bir klinik araç haline gelmiştir [78]. Semptom gösteren kişide nedensel mutasyonun tanımlanması, hastalığı geliştirme riski olan aile üyelerinin presemptomatik tanısına olanak tanır. Risk altındaki akrabaların kademeli olarak taranması amacıyla, hipertrofik kardiyomiyopati tanı kriterlerini sağlayan bireylere yapılan genetik test uygulamaları giderek artmaktadır [76]. Genetik test, kardiyomiyopatilerle ilişkili olduğu bilinen genleri içeren kapsamlı multigen panellerin kullanımına dayanmaktadır [190].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklerin Tanımı

Çalışmamızda hasta ve kontrol olmak üzere iki örnek grubu kullanılmıştır. Hasta grubu hipertrofik kardiyomiyopati teşhisi konmuş, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji, Çocuk Kardiyolojisi ve İstanbul-Cerrahpaşa Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Kardiyoloji bölümlerinde takip edilen 70 bireyden oluşmaktadır. Kontrol grubu olarak hipertrofik kardiyomiyopatiye dair herhangi bir patolojik bulgusu ve aile öyküsü olmayan, düzenli olarak ekokardiyografi takibi yapılan Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu (BESYO) öğrencileri ve hakemler arasından seçilen 41 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Çalışmaya katılacak olan gönüllülere, yapılacak araştırma ile ilgili bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutularak imzalatılmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların klinik değerlendirmeleri ve kan örneklerinin alınması İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji, Çocuk Kardiyolojisi ve Cerrahpaşa Kardiyoloji Enstitüsü Kardiyoloji bölümleri tarafından gerçekleştirilmiştir. EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri gerekli tüm koşullar sağlanarak anabilim dalımıza getirilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarının kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldıktan sonra yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi kullanılarak mutasyon analizleri yapılmıştır.

3.2. Kullanılan Kimyasallar, Sarf Malzemeler ve Kitler

- MasterPure DNA Purifikasyon Kiti, Versiyon II (Lucigen)
- Absolut etanol (Merck)
- Izopropanol (AppliChem)
- Qubit dsDNA HS Assay Kit (Thermo Fisher)
- DNase/RNase free, PCR-grade su (Multicell)
- KAPA HyperPlus Library Preparation Kit (Roche)
- KAPA Dual-Indexed Adapter Kit (15 µM) (Roche)
- HyperCap Bead Kit (Roche)
- HyperCap Target Enrichment Kit (Roche)
- SeqCap EZ Share Prime Choice Probes (Roche)
- MiSeq Reagent Kit v3 (Illumina)

- PhiX Control (FC-110-3001, Illumina)
- 0.5 mL Qubit tüpleri (Thermo Fisher)
- 0.2 mL PCR tüpleri (Axygen)
- 0.5 ve 1.5 mL mikrosantrifüj tüpleri (Eppendorf)
- 50 mL konik santrifüj tüpleri (Falcon)
- Filtreli pipet uçları (10 -100 -1000 μ L) (Axygen)

3.3. Kullanılan Cihazlar

- Mikropipet takımı (Axygen, Eppendorf)
- 4°C ve -20°C Buzdolabı (Bosch)
- Isı bloğu (Thermo Block TDB-120, Biosan)
- Vorteks (VELP Scientifica)
- Spin (Neuaton iFuge M08)
- Mikrosantrifüj (Heraus Instruments Biofuge)
- Qubit 3.0 (Thermo Fisher)
- Plate santrifüj (Beckman Coulter)
- PCR cihazı (SimpliAmp Thermal Cycler, Thermo Fisher)
- Magnet (DynaMag-96 Side Skirted Magnet, Thermo Fisher)
- NextSeq 500 Sistemi (Illumina)

3.4. Kullanılan Yöntemler

3.4.1. Kan Örneğinden Genomik DNA İzolasyonu

EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden 'MasterPure DNA Purification Kit For Blood Version II' kiti kullanılarak genomik DNA izolasyonu yapılmıştır.

Steril 1,5 mL'lik mikrosantrifüj tüpüne taze kan örneğinden 300 μ L aktarılarak üzerine 900 μ L 'Red Cell Lysis Solution' eklenmiştir. Oda sıcaklığında 5 dakika inkübasyona bırakıldıktan sonra vorteks yapılmıştır. Inkübasyon ve vorteks aşaması ikinci kez tekrarlanmıştır. Oda sıcaklığında 13.000 g'de 25 saniye santrifüj edildikten sonra süpernatant atılmıştır. Tüpün dibinde bırakılan az bir süpernatant ile pellet dipten kaldırılarak homojenize hale getirilmiştir. Üzerine 450 μ L 'Tissue and Cell Lysis Solution' ve 1,5 μ L 'RNase A' eklenerek iyice pipetaj yapılmıştır. 37°C'de gerçekleştirilen 30 dakikalık inkübasyon sonrasında reaksiyonun durması için buz

üzerinde 5 dakika bekletilmiştir. 262,5 µL 'MPC Protein Precipitation Reagent' eklendikten sonra 30 saniye vorteks yapılmıştır. Oda sıcaklığında 13.000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek hücre kalıntıları ve proteinlerin tüpün dibine çökmesi sağlanmıştır. DNA'nın olduğu süpernatant kısmı yeni bir 1,5 mL'lik mikrosantrifüj tüpüne transfer edilmiştir. Üzerine 750 µL izopropanol eklendikten sonra DNA görünür hale gelene kadar tüp alt üst edilmiştir. Oda sıcaklığında 13.000 g'de 2 dakika santrifüj edilerek DNA çöktürülmüştür. Ardından izopropanol uzaklaştırılıp DNA pelleti üzerine 100 µL %70'lik etanol eklenmiştir. Bir süre beklendikten sonra tüm etanol uzaklaştırılmıştır. Tüp tamamen kuruduktan sonra 100 µL DNase/RNase free su eklenerek DNA çözünür hale getirilmiştir. Elde edilen saf genomik DNA -20°C'de saklanmıştır.

3.4.2. DNA Konsantrasyonunun Belirlenmesi

Genomik DNA konsantrasyonunu belirlemek için Qubit yöntemi kullanılmıştır.

Her bir örnek ve standart (S1 ve S2) için 199 µL 'dsDNA HS Buffer' ile 1 µL 'dsDNA HS Reagent' kullanılarak çalışma solüsyonu hazırlanmıştır. Vorteks yapıldıktan sonra oda sıcaklığında 5 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyon sonrasında 0.5 mL'lik Qubit tüplerine standartlar için 190 µL, örnekler için 198 µL çalışma solüsyonu aktarılmıştır. Ardından standart tüplerine 10 µL standart (S1 ve S2), örnek tüplerine de 2 µL örnek eklenmiştir. Oda sıcaklığında 2 dakika inkübasyonun ardından önce standartlar sonrasında örnekler Qubit cihazında okutularak DNA konsantrasyonu belirlenmiştir.

3.4.3. Yeni Nesil Dizileme

Çalışmaya dahil edilen bireylerde hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkili mutasyonlar, SeqCap EZ Share Prime Choice Probları kullanılarak yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile tespit edilmiştir. SeqCap EZ Ani Kardiyak Ölüm Paneli'nde bulunan genler tablo 3-1'te verilmiştir.

Tablo 3-1: SeqCap EZ Ani Kardiyak Ölüm Panelinde Bulunan Genler

	Gen	Lokus	Kodladığı Protein
1	ABCC9	12p12.1	ATP Binding Cassette Subfamily C Member 9 (Sulfonylurea Receptor 2)

2	ACTA2	10q23.31	Actin Alpha 2, Smooth Muscle
3	ACTC1	15q14	Actin Alpha Cardiac Muscle 1
4	ACTN2	1q43	Actinin Alpha 2
5	ADAMTS2	5q35.3	A Disintegrin-Like And Metalloprotease With Thrombospondin Type 1 Motif 2
6	AKAP9	7q21.2	A-Kinase Anchoring Protein 9 (Protein Kinase A Anchoring Protein 9)
7	ALPK3	15q25.3	Alpha Kinase 3
8	ANK2	4q25-q26	Ankyrin 2
9	ANKRD1	10q23.31	Ankyrin Repeat Domain 1 (Cardiac Muscle)
10	ANO5	11p14.3	Anoctamin 5 (Transmembrane Protein 16E)
11	ASPH	8q12.3	Aspartate Beta-Hydroxylase (Junctin)
12	B4GALT7	5q35.3	Beta-1,4-Galactosyltransferase 7
13	BAG3	10q26.11	BAG Family Molecular Chaperone Regulator 3
14	BGN	Xq28	Biglycan (Dermatan Sulphate Proteoglycan I)
15	CACNA1C	12p13.33	Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 C
16	CACNA1D	3p21.1	Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 D
17	CACNA2D1	7q21.11	Calcium Voltage-Gated Channel Auxiliary Subunit Alpha-2/Delta-1
18	CACNB2	10p12	Calcium Voltage-Gated Channel Auxiliary Subunit Beta 2
19	CALM1	14q32.11	Calmodulin 1
20	CALM2	2p21	Calmodulin 2
21	CALM3	19q13.32	Calmodulin 3
22	CALR3	19p13.11	Calreticulin 3
23	CASQ2	1p13.1	Calsequestrin 2 (Cardiac Muscle)

24	CAV3	3p25.3	Caveolin 3
25	CBS	21q22.3	Cystathionine Beta-Synthase
26	CCM2	7p13	Cerebral Cavernous Malformations 2
27	CHST14	15q15.1	Carbohydrate Sulfotransferase 14
28	COL1A2	7q21.3	Collagen Type I Alpha 2 Chain
29	COL3A1	2q32.2	Collagen Type III Alpha 1 Chain
30	COL5A1	9q34.3	Collagen Type V Alpha 1 Chain
31	COL5A2	2q32.2	Collagen Type V Alpha 2 Chain
32	CRYAB	11q23.1	Crystallin Alpha B
33	CSRP3	11p15.1	Cysteine And Glycine-Rich Protein 3 (Cardiac LIM Protein)
34	CTF1	16p11.2	Cardiotrophin 1
35	CTNNA3	10q21.3	Catenin Alpha 3
36	DES	2q35	Desmin
37	DMD	Xp21.2-p21.1	Dystrophin
38	DSC2	18q12.1	Desmocollin 2 (Cadherin Family Member 2)
39	DSE	6q22.1	Dermatan Sulfate Epimerase
40	DSG2	18q12.1	Desmoglein 2 (Cadherin Family Member 5)
41	DSP	6p24.3	Desmoplakin
42	DTNA	18q12.1	Dystrobrevin Alpha (Dystrophin-Related Protein 3)
43	ELN	7q11.23	Elastin
44	EMD	Xq28	Emerin (LEM Domain Containing 5)
45	EYA4	6q23.2	EYA Transcriptional Coactivator And Phosphatase 4
46	FBN1	15q21.1	Fibrillin 1
47	FBN2	5q23.3	Fibrillin 2
48	FHL1	Xq26.3	Four And A Half LIM Domains 1
49	FHL2	2q12.2	Four And A Half LIM Domains 2
50	FKBP14	7p14.3	FKBP Prolyl Isomerase 14

51	FKTN	9q31.2	Fukutin (Fukuyama Type Congenital Muscular Dystrophy Protein)
52	FLNC	7q32.1	Filamin C (Actin Binding Protein 280)
53	GATA4	8p23.1	GATA Binding Protein 4 (Transcription Factor GATA-4)
54	GATAD1	7q21.2	GATA Zinc Finger Domain Containing 1
55	GJA5	1q21.2	Gap Junction Protein Alpha 5 (Connexin 40)
56	GLA	Xq22.1	Galactosidase Alpha
57	GPD1L	3p22.3	Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase 1 Like
58	HCN4	15q24.1	Hyperpolarization Activated Cyclic Nucleotide Gated Potassium Channel 4
59	HTRA1	10q26.13	High-Temperature Requirement Serine Peptidase 1
60	ILK	11p15.4	Integrin Linked Kinase
61	JPH2	20q13.12	Junctophilin 2
62	JUP	17q21.2	Junction Plakoglobin (Desmoplakin-3) (Catenin Gamma)
63	KCNA5	12p13.32	Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily A Member 5
64	KCND3	1p13.2	Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily D Member 3
65	KCNE1	21q22.12	Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily E Regulatory Subunit 1
66	KCNE2	21q22.11	Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily E Regulatory Subunit 2
67	KCNE3	11q13.4	Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily E Regulatory Subunit 3
68	KCNE5	Xq23	Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily E Regulatory Subunit 5
69	KCNH2	7q36.1	Potassium Voltage-Gated Channel

			Subfamily H Member 2
70	KCNJ2	17q24.3	Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 2
71	KCNJ5	11q24.3	Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 5
72	KCNJ8	12p12.1	Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 8
73	KCNQ1	11p15.5-p15.4	Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily Q Member 1
74	KRIT1	7q21.1	Krev Interaction Trapped 1
75	LAMA4	6q21	Laminin Subunit Alpha 4
76	LAMP2	Xq24	Lysosomal Associated Membrane Protein 2
77	LDB3	10q23.2	LIM Domain Binding 3
78	LMNA	1q22	Lamin A/C
79	LMNB2	19p13.3	Lamin B2
80	MADD	11p11.2	MAP Kinase Activating Death Domain
81	MIB1	18q11.2	Mindbomb E3 Ubiquitin Protein Ligase 1
82	MYBPC3	11p11.2	Myosin Binding Protein C3
83	MYH11	16p13.11	Myosin Heavy Chain 11
84	MYH6	14q11.2	Myosin Heavy Chain 6
85	MYH7	14q11.2	Myosin Heavy Chain 7
86	MYL2	12q24.11	Myosin Light Chain 2
87	MYL3	3p21.31	Myosin Light Chain 3
88	MYLK	3q21.1	Myosin Light Chain Kinase
89	MYLK2	20q11.21	Myosin Light Chain Kinase 2
90	MYOT	5q31.2	Myotilin (Titin Immunoglobulin Domain Protein)
91	MYOZ1	10q22.2	Myozenin 1 (Filamin-,Actinin- And Telethonin-Binding Protein)
92	MYOZ2	4q26	Myozenin 2

93	MYPN	10q21.3	Myopalladin (Sarcomeric Protein Myopalladin)
94	NEBL	10p12.31	Nebulette (Actin-Binding Z-Disk Protein)
95	NEXN	1p31.1	Nexilin F-Actin Binding Protein
96	NOTCH1	9q34.3	Notch Receptor 1
97	NPPA	1p36.22	Natriuretic Peptide A
98	PDLIM3	4q35.1	PDZ And LIM Domain 3 (Alpha-Actinin-2-Associated LIM Protein)
99	PKP2	12p11.21	Plakophilin 2
100	PLN	6q22.31	Phospholamban
101	PLOD1	1p36.22	Procollagen-Lysine,2-Oxoglutarate 5-Dioxygenase 1
102	PRDM16	1p36.32	PR/SET Domain 16 (Transcription Factor MEL1)
103	PRKAG2	7q36.1	Protein Kinase AMP-Activated Non-Catalytic Subunit Gamma 2
104	PRKG1	10q11.23-q21.1	Protein Kinase CGMP-Dependent 1
105	RANGRF	17p13.1	RAN Guanine Nucleotide Release Factor
106	RBM20	10q25.2	RNA Binding Motif Protein 20
107	RYR2	1q43	Ryanodine Receptor 2
108	SCN10A	3p22.2	Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 10
109	SCN1B	19q13.11	Sodium Voltage-Gated Channel Beta Subunit 1
110	SCN2B	11q23.3	Sodium Voltage-Gated Channel Beta Subunit 2
111	SCN3B	11q24.1	Sodium Voltage-Gated Channel Beta Subunit 3
112	SCN4B	11q23.3	Sodium Voltage-Gated Channel Beta Subunit 4
113	SCN5A	3p22.2	Sodium Voltage-Gated Channel Alpha

			Subunit 5
114	SGCD	5q33.2-q33.3	Sarcoglycan Delta (Dystrophin Associated Glycoprotein, Delta Sarcoglycan)
115	SLC2A10	20q13.12	Solute Carrier Family 2 Member 10 (GLUT10)
116	SLC8A1	2p22.1	Solute Carrier Family 8 Member A1 (Sodium/Calcium Exchanger)
117	SLMAP	3p14.3	Sarcolemma Associated Protein
118	SMAD3	15q22.33	SMAD Family Member 3
119	SMAD4	18q21.2	SMAD Family Member 4
120	SNTA1	20q11.21	Syntrophin Alpha 1
121	TAZ	Xq28	Tafazzin
122	TBX20	7p14.2	T-Box Transcription Factor 20
123	TCAP	17q12	Titin-Cap (Telethonin)
124	TGFB2	1q41	Transforming Growth Factor Beta 2
125	TGFB3	14q24.3	Transforming Growth Factor Beta 3
126	TGFBR1	9q22.33	Transforming Growth Factor Beta Receptor 1
127	TGFBR2	3p24.1	Transforming Growth Factor Beta Receptor 2
128	TMEM43	3p25.1	Transmembrane Protein 43
129	TMPO	12q23.1	Thymopoietin
130	TNNC1	3p21.1	Troponin C1
131	TNNI3	19q13.42	Troponin I3, Cardiac Type
132	TNNT2	1q32.1	Troponin T2, Cardiac Type
133	TNXB	6p21.33-p21.32	Tenascin XB
134	TPM1	15q22.2	Tropomyosin 1
135	TRDN	6q22.31	Triadin
136	TRIM63	1p36.11	Tripartite Motif Containing 63 (Muscle-Specific RING Finger Protein 1)
137	TRPM4	19q13.33	Transient Receptor Potential Cation

			Channel Subfamily M Member 4 (Calcium-Activated Non-Selective Cation Channel)
138	TTN	2q31.2	Titin
139	TTR	18q12.1	Transthyretin (Prealbumin)
140	TXNRD2	22q11.21	Thioredoxin Reductase 2
141	VCL	10q22.2	Vinculin

3.4.3.1. SeqCap EZ Share Prime Choice Problarının Hazırlanması

Donmuş halde bulunan SeqCap EZ Share Prime Choice Probları buz üzerinde çözdürülmüştür. Vorteks yapıldıktan sonra 10.000 g'de 30 saniye santrifüj edilmiştir. 0.2 mL'lik PCR tüplerine, tek kullanımlık olarak 4.5 µL olacak şekilde aligotlanmış ve -20°C'de muhafaza edilmiştir.

3.4.3.2. Örnek Kütüphanesinin Hazırlanması

Çalışmaya dahil edilen örnekler, 35 µL'de 100 ng DNA olacak şekilde 0.2 mL PCR tüpleri içerisinde hazırlanmıştır.

3.4.3.2.1. DNA'nın Fragmente Edilmesi

Buz üzerinde 5 µL 'KAPA Frag Buffer (10X)' ve 10 µL 'KAPA Frag Enzyme'den oluşan fragmentasyon karışımı eklenmiştir. Vorteks ve spin yapıldıktan sonra tüpler PCR cihazına alınmıştır. 37°C'de 20 dakika inkübe edilmiştir.

3.4.3.2.2. Fragmente DNA Uçlarının Onarılması ve Adenin Bazı Eklenmesi

İnkübasyon sonrası buz üstüne alınan tüplere 7 µL 'KAPA End Repair & A-Tailing Buffer' ile 3 µL 'KAPA End Repair & A-Tailing Enzim' oluşan karışım eklenmiştir. Vorteks ve spin yapıldıktan sonra tüpler PCR cihazına alınmıştır. 65°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir.

3.4.3.2.3. Adaptör Ligasyonu

İnkübasyon sonrası tekrar buz üstüne alınan tüplerin her birine 5 µL 'KAPA Dual-Index Adapter' eklenmiştir. Ardından 30 µL 'KAPA Ligation Buffer', 10 µL

'KAPA DNA Ligase' ve 5 µL PCR-grade sudan oluşan ligasyon karışımı ilave edilmiştir. Vorteks ve spin yapıldıktan sonra tüpler PCR cihazına alınmıştır. Cihaz kapağı açık bırakılarak 20°C'de 15 dakika inkübe edilmiştir.

3.4.3.2.4. Ligasyon Sonrası Saflaştırılma

İnkübasyon sonrasında tüplere 88 µL 'AMPure XP Beads' eklenmiştir. Vorteks yapıldıktan sonra oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edilmiştir. Ardından manyetik standla alınan tüpler berrak oluncaya kadar bekletildikten sonra süpernatant atılmıştır. Manyetik stand üzerinde tüplere 200 µL taze hazırlanmış %80 etanol eklenmiştir. Oda sıcaklığında 30 saniye beklendikten sonra etanol uzaklaştırılmıştır. İkinci kez manyetik stand üzerinde tüplere 200 µL taze hazırlanmış %80 etanol eklenmiştir. Oda sıcaklığında 30 saniye beklendikten sonra etanol uzaklaştırılmıştır. Kalan etanol varsa tamamen uzaklaştırıldıktan sonra beadlerin kuruması beklenmiştir. Sonrasında manyetik stand üzerinden alınan tüplere 53 µL PCR-grade su eklenmiştir. Oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edildikten sonra tekrar standla alınarak berrak oluncaya kadar beklenmiştir. Daha sonra her bir örnekten 50 µL süpernatant alınarak yeni 0.2 mL PCR tüplerine aktarılmıştır.

3.4.3.2.5. Fragmente DNA'ların Uzunluklarına Göre (250-450 Baz Çifti) Seçilmesi

Saflaştırma sonrasında tüplere 35 µL 'AMPure XP Beads' eklenmiştir. Vorteks yapıldıktan sonra oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edilerek ~450 baz çiftinden büyük fragmanların bağlanması sağlanmıştır. Ardından manyetik standla alınan tüpler berrak oluncaya kadar bekletildikten sonra her birinden, 80 µL süpernatant (~450 baz çiftinden küçük fragmanları içeren) alınarak yeni 0.2 mL PCR tüplerine aktarılmıştır. Üzerlerine 10 µL 'AMPure XP Beads' eklenmiştir. Vorteks yapıldıktan sonra oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edilerek ~250 baz çiftinden büyük fragmanların bağlanması sağlanmıştır. Ardından manyetik standla alınan tüpler berrak oluncaya kadar bekletildikten sonra süpernatant atılmıştır. Manyetik stand üzerinde tüplere 200 µL taze hazırlanmış %80 etanol eklenmiştir. Oda sıcaklığında 30 saniye beklendikten sonra etanol uzaklaştırılmıştır. İkinci kez manyetik stand üzerinde tüplere 200 µL taze hazırlanmış %80 etanol eklenmiştir. Oda sıcaklığında 30 saniye beklendikten sonra etanol uzaklaştırılmıştır. Kalan etanol varsa tamamen uzaklaştırıldıktan sonra beadlerin kuruması beklenmiştir. Sonrasında manyetik stand üzerinden alınan tüplere 23 µL PCR-

grade su eklenmiştir. Oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edildikten sonra tekrar standa alınarak berrak oluncaya kadar beklenmiştir. Daha sonra her bir örnekten 20 µL süpernatant alınarak yeni 0.2 mL PCR tüplerine aktarılmıştır.

3.4.3.3. Örnek Kütüphanesinin LM-PCR ile Amplifikasyonu

Tüplere 25 µL 'KAPA Hifi HS Ready Mix (2X)' ve 5 µL 'Library Amplification Primer Mix (10X)'ten oluşan LM-PCR karışımı eklenmiştir. Vorteks ve spin yapıldıktan sonra tüpler PCR cihazına alınmıştır. Tablo 3-2'de verilen amplifikasyon adımları uygulanmıştır.

Tablo 3-2: LM-PCR Amplifikasyon Adımları

Adım 1	98°C'de 45 saniye
Adım 2 (7 döngü)	98°C'de 15 saniye
	60°C'de 30 saniye
	72°C'de 30 saniye
Adım 3	72°C'de 1 dakika
Adım 4	+4°C'de ∞

3.4.3.4. Amplifikasyon Sonrası Saflaştırma

Amplifikasyon sonrası tüplere 50 µL 'AMPure XP Beads' eklenmiştir. Vorteks yapıldıktan sonra oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edilmiştir. Ardından manyetik standı alınan tüpler berrak oluncaya kadar bekletildikten sonra süpernatant atılmıştır. Manyetik stand üzerinde tüplere 200 µL taze hazırlanmış %80 etanol eklenmiştir. Oda sıcaklığında 30 saniye beklendikten sonra etanol uzaklaştırılmıştır. İkinci kez manyetik stand üzerinde tüplere 200 µL taze hazırlanmış %80 etanol eklenmiştir. Oda sıcaklığında 30 saniye beklendikten sonra etanol uzaklaştırılmıştır. Kalan etanol varsa tamamen uzaklaştırıldıktan sonra beadlerin kuruması beklenmiştir. Sonrasında manyetik stand üzerinden alınan tüplere 53 µL PCR-grade su eklenmiştir. Oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edildikten sonra tekrar standa alınarak berrak oluncaya kadar beklenmiştir. Daha sonra her bir örnekten 50 µL süpernatant alınarak yeni 0.2 mL PCR

tüplerine aktarılmıştır. Bu aşamadan sonra örnek kütüphanesinin konsantrasyonu Qubit cihazında ölçülmüştür.

3.4.3.5. Hibridizasyon

Amplifiye edilmiş 96 örnek kütüphanesi, 8'li olarak tek bir tüp içerisinde birleştirilmiştir. Oluşturulan havuzların her birinin 1 µg fragmente DNA içermesi için 8 örneğin her birinden 125 ng alınmıştır. Bundan sonraki süreç 12 adet multipleks DNA örnek kütüphane havuzu ile ilerlemiştir. Her bir havuzun üzerine 5 µL 'COT Human DNA' ile 5 µL 'HyperCap Universal Blocking Oligos' eklendikten sonra total hacmin iki katı kadar 'AMPure XP Beads' ilave edilmiştir. Vorteks yapıldıktan sonra oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edilmiştir. Ardından manyetik standı alınan tüpler berrak oluncaya kadar bekletildikten sonra süpernatant atılmıştır. Manyetik standı üzerindeyken tüplere 190 µL taze hazırlanmış %80 etanol eklenmiştir. Oda sıcaklığında 30 saniye bekledikten sonra etanol uzaklaştırılmıştır. Tüplerde kalan etanol varsa tamamen uzaklaştırıldıktan sonra beadlerin kuruması beklenmiştir.

Beadler kuruduktan sonra tüplerin üzerine 7.5 µL '2X Hybridization Buffer' ile 3 µL 'Hybridization Component A' eklenmiştir. Vorteks yapıldıktan sonra oda sıcaklığında 2 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında manyetik standı alınan tüpler berrak oluncaya kadar bekletilmiştir. Ardından tüm süpernatant alınarak önceden aligotlanmış 4.5 µL Share Prime Choice Prob içeren tüplere aktarılmıştır. Vorteks yapıldıktan sonra tüpler, kapağı 57°C'ye ayarlanan PCR cihazına alınmıştır. Tablo 3-3'te verilen hibridizasyon adımları uygulanmıştır.

Tablo 3-3: PCR Cihazında Hibridizasyon Adımları

Adım 1	95°C'de 5 dakika
Adım 2	47°C'de 16-20 saat

3.4.3.6. Capture Beadlerin Arındırılması

İyice vortekslendikten sonra 'Capture Beadler'den her bir havuz için ayrı olarak 0.2 mL PCR tüplerine 50 µL aktarılmıştır. Manyetik standı alınan tüpler berrak oluncaya kadar bekletildikten sonra süpernatant atılmıştır. Bu aşamada beadlerin,

bulundukları biotinli solüsyondan ayrılması sağlanmıştır. Daha sonra tüplere 100 µL 'Bead Wash Buffer (1X)' eklenmiştir. Vorteks yapıldıktan sonra tekrar manyetik standa alınan tüpler berrak oluncaya kadar bekletildikten sonra süpernatant atılmıştır. İkinci kez tüplere 100 µL 'Bead Wash Buffer (1X)' eklenmiştir. Vorteks yapıldıktan sonra tekrar manyetik standa alınan tüpler berrak oluncaya kadar bekletildikten sonra süpernatant atılmıştır. Manyetik stand üzerinde olan tüplere bu kez 50 µL 'Bead Wash Buffer (1X)' eklenmiştir. Vorteks yapıldıktan sonra her bir tüpten 50 µL alınarak yeni 0.2 mL PCR tüplerine aktarılmıştır. Manyetik standa alınan tüpler berrak oluncaya kadar bekletildikten sonra süpernatant atılmıştır.

3.4.3.7. Hibridize Probların Seçilmesi

Hibridizasyondan gelen 15 µL PCR ürünü alınarak 'Capture Beadler'e ilave edilmiştir. Vorteks ve spin yapıldıktan sonra tüpler PCR cihazına alınmıştır. Cihaz kapağı 57°C'ye ayarlanarak 47°C'de 15 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında tüplere 100 µL 'Wash Buffer I (1X)' eklenmiştir. Vorteks ve spin yapıldıktan sonra manyetik standa alınan tüpler berrak oluncaya kadar bekletildikten sonra süpernatant atılmıştır. Ardından 200 µL 'Stringent Wash Buffer (1X)' eklenmiştir. Vorteks ve spin yapıldıktan sonra tüpler PCR cihazına alınmıştır. Cihaz kapağı 57°C'ye ayarlanarak 47°C'de 5 dakika inkübe edilmiştir. Manyetik standa alınan tüpler berrak oluncaya kadar bekletildikten sonra süpernatant atılmıştır. İkinci kez 200 µL 'Stringent Wash Buffer (1X)' eklenmiştir. Vorteks ve spin yapıldıktan sonra tüpler PCR cihazına alınmıştır. Cihaz kapağı 57°C'ye ayarlanarak 47°C'de 5 dakika inkübe edilmiştir. Manyetik standa alınan tüpler berrak oluncaya kadar bekletildikten sonra süpernatant atılmıştır. Tüplere 200 µL 'Wash Buffer I (1X)' eklenmiştir. Vorteks yapıldıktan sonra oda sıcaklığında 1 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Manyetik standa alınan tüpler berrak oluncaya kadar bekletildikten sonra süpernatant atılmıştır. Tüplere 200 µL 'Wash Buffer II (1X)' eklenmiştir. Vorteks yapıldıktan sonra oda sıcaklığında 1 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Manyetik standa alınan tüpler berrak oluncaya kadar bekletildikten sonra süpernatant atılmıştır. Tüplere 200 µL 'Wash Buffer III (1X)' eklenmiştir. Vorteks yapıldıktan sonra oda sıcaklığında 1 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Manyetik standa alınan tüpler berrak oluncaya kadar bekletildikten sonra süpernatant atılmıştır. Ardından manyetik stand üzerinden alınan tüplere 15 µL PCR-grade su eklenmiştir.

3.4.3.8. Multipleks Örnek Kütüphanesinin LM-PCR ile Amplifikasyonu

Tüplere 25 µL 'KAPA Hifi HS Ready Mix (2X)' ve 5 µL 'Post LM-PCR Oligos 1 & 2'den oluşan LM-PCR karışımı eklenmiştir. Pipetaj ve spin yapıldıktan sonra tüpler PCR cihazına alınmıştır. Tablo 3.4'te verilen amplifikasyon adımları uygulanmıştır.

Tablo 3-4: LM-PCR Amplifikasyon Adımları

Adım 1	98°C'de 45 saniye
Adım 2 (14 döngü)	98°C'de 15 saniye
	60°C'de 30 saniye
	72°C'de 30 saniye
Adım 3	72°C'de 1 dakika
Adım 4	+4°C'de ∞

3.4.3.9. Amplifikasyon Sonrası Saflaştırma

Amplifikasyon sonrası örneklere 90 µL 'AMPure XP Beads' eklenmiştir. Vorteks yapıldıktan sonra oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edilmiştir. Ardından manyetik standda alınan tüpler berrak oluncaya kadar bekletildikten sonra süpernatant atılmıştır. Manyetik stand üzerinde tüplere 200 µL taze hazırlanmış %80 etanol eklenmiştir. Oda sıcaklığında 30 saniye beklendikten sonra etanol uzaklaştırılmıştır. İkinci kez manyetik stand üzerinde tüplere 200 µL taze hazırlanmış %80 etanol eklenmiştir. Oda sıcaklığında 30 saniye beklendikten sonra etanol uzaklaştırılmıştır. Kalan etanol varsa tamamen uzaklaştırıldıktan sonra beadlerin kuruması beklenmiştir. Sonrasında manyetik stand üzerinden alınan tüplere 53 µL PCR-grade su eklenmiştir. Oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edildikten sonra tekrar standda alınarak berrak oluncaya kadar beklenmiştir. Daha sonra her bir örnekten 50 µL süpernatant alınarak yeni 0.2 mL PCR tüplerine aktarılmıştır. Bu aşamadan sonra multipleks örnek havuzunun konsantrasyonu Qubit cihazında ölçülmüştür.

3.4.3.10. Kütüphane Denatürasyonu ve Dilüsyonu

Her birinden 100 ng olacak şekilde 12 adet havuz tek bir tüpte toplanmıştır. Bu tüpün konsantrasyonu Qubit cihazında ölçülmüştür. Yaklaşık 4 ng/μL olacak şekilde dilüsyon yapıldıktan sonra tekrar Qubit ölçümü yapılmıştır. Denatürasyon işlemi için en az 4 nM kütüphane gerektiği için PCR-grade su ile 4 nM'a (50 μL) seyreltilmiştir. 5 μL kütüphane (4 nM) üzerine 5 μL NaOH (0.2 N) eklenerek 2 nM denatüre kütüphane elde edilmiştir. Vorteks ve spin yapıldıktan sonra oda sıcaklığında 5 dakika inkübasyona bırakılmıştır. 10 μL denatüre kütüphane (2 nM) üzerine 990 μL 'Hybridization Buffer' eklenerek 20 pM denatüre kütüphane elde edilmiştir. Vorteks ve spin yapıldıktan sonra 270 μL denatüre kütüphane (20 pM) üzerine 330 μL 'Hybridization Buffer' eklenerek final konsantrasyonu olan 9 pM denatüre kütüphane elde edilmiştir.

Denatürasyon işlemi için en az 4 nM PhiX kontrol kütüphanesi gerektiği için 2 μL PhiX (10 nM) üzerine 3 μL Tris-Cl, pH 8.5 with 0.1% Tween20 (10 mM) eklenerek 4 nM PhiX elde edilmiştir. 5 μL PhiX (4 nM) üzerine 5 μL NaOH (0.2 N) eklenerek 2 nM denatüre PhiX elde edilmiş olup vorteks ve spin yapıldıktan sonra oda sıcaklığında 5 dakika inkübasyona bırakılmıştır. 10 μL denatüre PhiX (2 nM) üzerine 990 μL 'Hybridization Buffer' eklenerek final konsantrasyonu olan 20 pM denatüre PhiX elde edilmiş olup vorteks ve spin yapılmıştır.

3.4.3.11. Örnek Kütüphanesi ile PhiX Kütüphanesinin Birleştirilmesi

Vorteks ve spin yapıldıktan sonra 600 μL denatüre kütüphaneden (9 pM), 6 μL çekilerek uzaklaştırılmıştır. Kalan 594 μL üzerine 6 μL PhiX (20 pM) eklendikten sonra vorteks ve spin yapılmıştır. 96°C'de 2 dakika inkübasyondan sonra 5 dakika da buzda inkübasyona bırakılmıştır. Cihaza verilmek üzere Reagent Tray'e yüklenmiştir.

3.4.4. Sonuçların Değerlendirilmesi

Okuma başlatılırken veri formatı FASTQ olacak şekilde gerekli seçimler yapılmıştır. Dizileme sonucunda elde edilen bu FASTQ dosyalarındaki diziler, cihazdaki dahili yazılım kullanılarak Burrows Wheeler Aligner (BWA) aracı ile referans genoma (GRCh38/hg38) hizalanarak BAM dosyasına çevrilmiştir. BAM dosyasındaki PCR duplikasyonları Picard paketi dahilindeki Mark Duplicates aracı ile işaretlenerek analizin yanlış ya da eksik bilgi vermesini engellenmek amacıyla silinmiştir. Son halini almış BAM dosyasında, sistematik hataların sifıra indirgenmesi

ve tutarlı veriler elde edilmesi amacıyla Genome Analysis Toolkit (GATK) içerisinde bulunan BaseRecalibrator aracı ile kalite skorları rekaliibrasyona tabi tutulmuştur. Yine GATK 4.0'da dahil edilmiş olan ApplyBQSR aracı ile gerekli düzenlemeler yapıldıktan sonra nihai dosya elde edilmiştir. Ardından bu BAM dosyası kullanılarak GATK dahilinde bulunan HaplotypeCaller aracı ile ham varyant listesi elde edilmiştir. Elde edilen VCF dosyasındaki varyantlar, varyasyon türüne göre SelectVariants aracı ile tek nokta mutasyonları (SNP) ve insersiyon-delesyon (Indel) mutasyonları olarak iki sınıfa ayrılmıştır. VariantFiltration aracı kullanılarak yapılan tutarlı varyant filtrelemesi sonucunda oluşan iki ayrı dosya birleştirilerek son VCF dosyası oluşturulmuştur. Annovar, SnpEFF, VEP anotasyon araçları, veritabanları ve in house oluşturulmuş veritabanları kullanılarak varyantlar anlamlandırıldıktan sonra gerekli filtrelerden geçirilerek ilgili hastanın klasörüne kaydedilmiştir.

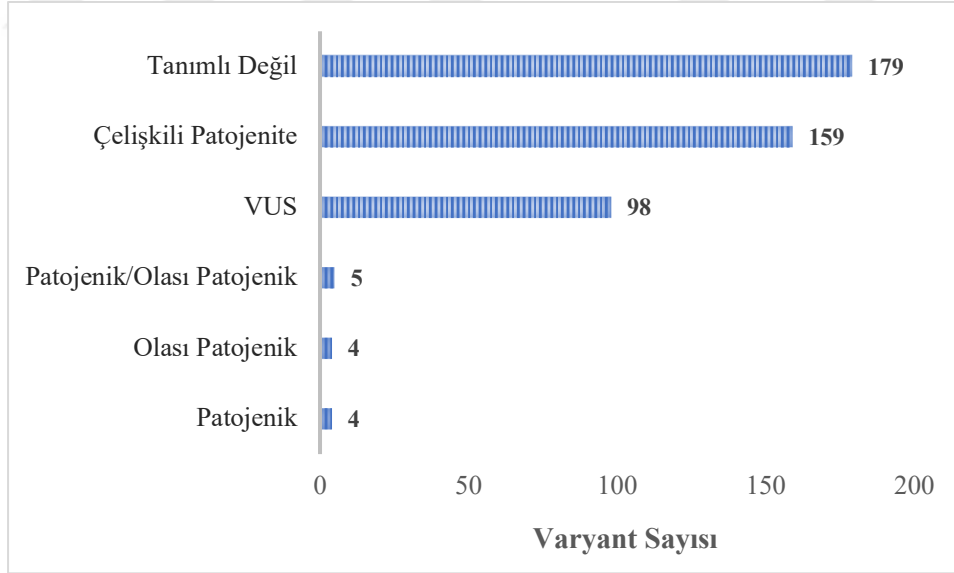
Çalışmamızda en az 10 kere (10X) ve %99,9 (Q30) güvenilirlikte dizilenmiş, heterozigot olanlar için en az %20, homozigot olanlar için de en az %98 okuma derinliği olan varyantlar değerlendirmeye alınmıştır. Şüpheli görülen varyantlar, sekansları referans genoma hizalanmış olarak görselleştiren IGV programında BAM (.bam) ve .bai uzantılı index dosyaları aracılığıyla kontrol edilmiştir.

4. BULGULAR

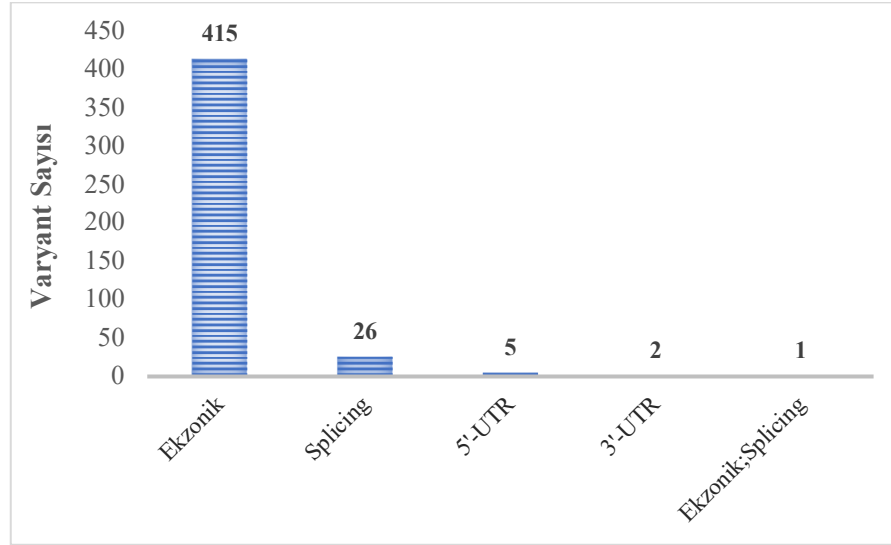
Çalışmamıza, hasta grubu olarak hipertrofik kardiyomiyopati tanısı almış 70 birey, kontrol grubu olarak da ailesinde hipertrofik kardiyomiyopati olgusu ile ani ölüm olmayan, düzenli olarak ekokardiyografi (EKO) takibi yapılan, metabolik hastalıkları kontrol edilen profesyonel aktif sporcu olan hakemler ile Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu (BESYO) öğrencilerinden oluşan 41 sağlıklı birey dahil edilmiştir.

Hasta grubunun yaş aralığı 10-82 olup yaş ortalaması 43.51 ± 16.52 olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunun yaş aralığı ise 26-51 olup yaş ortalaması 36.27 ± 7.89 dur. Hasta grubunda 27 kadın (38.6%), 43 erkek (61.4%) yer alırken, kontrol grubunda 12 kadın (29.3%), 29 erkek (70.7%) bulunmaktadır.

Yeni nesil dizileme (NGS) analizi sonucunda, kontrol grubunda saptanan varyantlar çıkarıldıktan sonra hasta grubunda 449 farklı varyant tespit edilmiştir. Bu varyantların ClinVar veri tabanında tanımlı etkilerine göre dağılımı şekil 4-1'de, fonksiyonel etkilerine göre dağılımı ise şekil 4-2'de gösterilmiştir.

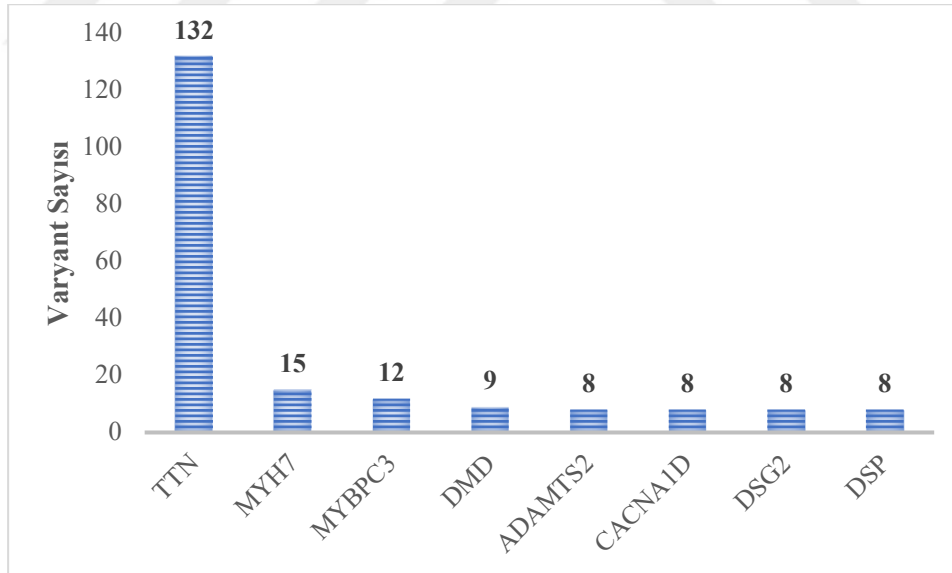


Şekil 4-1: Varyantların ClinVar Veri Tabanında Tanımlı Etkilerine Göre Dağılımı



Şekil 4-2: Varyantların Fonksiyonel Etkilerine Göre Dağılımı

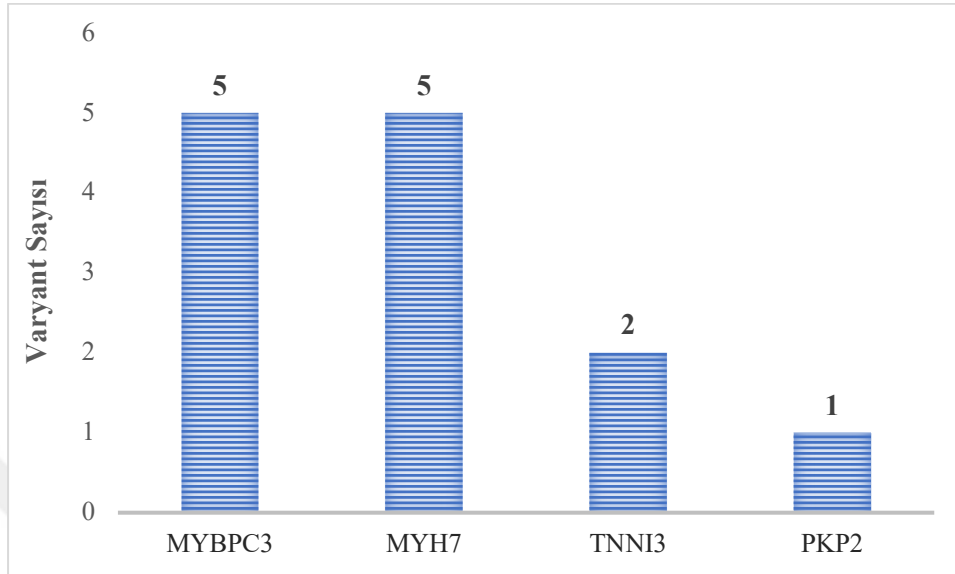
Çalışmamızda en çok varyant saptanan gen, 132 varyant ile TTN geni olmuştur. Bunu sırasıyla 15 varyant ile MYH7 geni, 12 varyant ile MYBPC3 geni ve 9 varyant ile DMD geni takip etmektedir. En çok varyantın tespit edildiği ilk sekiz gen şekil 4-3'te gösterilmiştir.



Şekil 4-3: En Çok Varyantın Tespit Edildiği Genler ve Varyantların Dağılımı

Elde edilen varyantlar arasında, ClinVar veri tabanında patojenik ve/veya olası patojenik olarak tanımlanmış 13 farklı varyant tespit edilmiştir. Çalışmamızda 15 vakada saptanmış olan bu varyantlar MYBPC3, MYH7, TNNI3 ve PKP2 olmak üzere

dört farklı gende bulunmaktadır. Varyantların genlerdeki dağılımı şekil 4-4'te verilmiştir.



Şekil 4-4: Patojenik ve/veya Olası Patojenik Varyantların Dağılımı

Patojenik ve/veya olası patojenik varyantlara ait detaylı bilgiler tablo 4-1'de verilmiştir.

Tablo 4-1: Patojenik ve/veya Olası Patojenik Varyantlar

Gen	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid ve Amino Asit Değişimi	dbSNP ID	ClinVar Etkisi
MYBPC3	Ekzonik	Frameshift delesyon	NM_000256.3:c.2864_2865delCT p.Pro955fs	rs397515990	Patojenik / Olası Patojenik
MYBPC3	Ekzonik	Frameshift insersiyon	NM_000256.3:c.3688_3691dupTT CA p.Ser1231fs	.	Patojenik
MYBPC3	Splicing	.	NM_000256.3:c.1227-2A>G .	rs730880531	Patojenik / Olası Patojenik
MYBPC3	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000256.3:c.772G>A p.Glu258Lys	rs397516074	Patojenik / Olası Patojenik

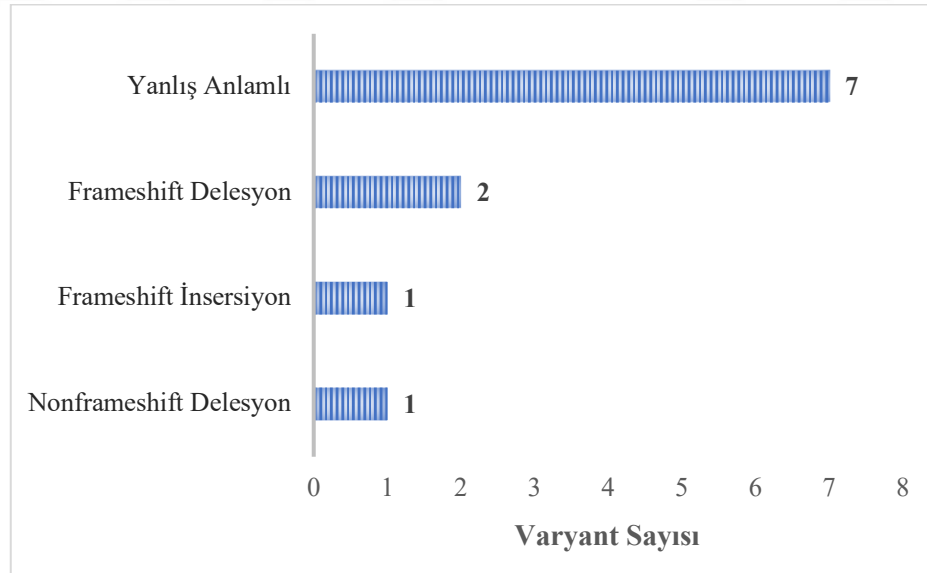
MYBPC3	Ekzonik	Frameshift delesyon	NM_000256.3:c.3620delG p.Ser1207fs	rs2095878223	Olası Patojenik
MYH7	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000257.4:c.730T>C p.Phe244Leu	rs730880849	Patojenik
MYH7	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000257.4:c.1987C>T p.Arg663Cys	rs397516127	Patojenik
MYH7	Ekzonik	Nonframeshift delesyon	NM_000257.4:c.2539_2541delAA G p.Lys847del	rs397516155	Olası Patojenik
MYH7	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000257.4:c.2207T>C p.Ile736Thr	rs727503261	Patojenik
MYH7	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000257.4:c.2555T>A p.Met852Lys	rs397516157	Olası Patojenik
TNNI3	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000363.5:c.422G>A p.Arg141Gln	rs397516347	Patojenik / Olası Patojenik
TNNI3	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000363.5:c.434G>A p.Arg145Gln	rs397516349	Patojenik / Olası Patojenik
PKP2	Splicing	.	NM_004572.3:c.1034+1G>C .	rs869025496	Olası Patojenik

MYBPC3 geninde tespit edilen c.2864_2865delCT (p.Pro955fs) ve c.3688_3691dupTTCA (p.Ser1231fs) varyantları ikişer vakada tespit edilmiştir. Patojenik ve/veya olası patojenik diğer varyantların her biri ise birer vakada tanımlanmıştır. Varyantların fonksiyonel etkilerine göre dağılımı şekil 4-5'te gösterilmiştir.



Şekil 4-5: Patojenik ve/veya Olası Patojenik Varyantların Fonksiyonel Etkilerine Göre Dağılımı

Ekzonik varyantların 7 tanesinin yanlış anlamlı mutasyona, 3 tanesinin çerçeve kayması mutasyonlarına sebep olduğu belirlenmiştir. Patojenik ve/veya olası patojenik varyantların ekzonik etkilerine göre dağılımı şekil 4-6'da gösterilmiştir.



Şekil 4-6: Patojenik ve/veya Olası Patojenik Varyantların Ekzonik Etkilerine Göre Dağılımı

Çalışmamızda yer alan 52 vakada, ClinVar veri tabanında önemi belirlenememiş varyant (VUS; Variant of Uncertain Significance) olarak tanımlanan 98 farklı varyant

tespit edilmiş olup varyantların 52 farklı gende dağıldığı belirlenmiştir. VUS'lara ait detaylı bilgiler tablo 4-2'de verilmiştir.

Tablo 4-2: Önemi Belirlenememiş Varyantlar (VUS)

Gen	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid ve Amino Asit Değişimi	dbSNP ID
ABCC9	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_005691.3:c.497G>A p.Arg166His	rs772244404
ACTN2	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001103.3:c.1823G>A p.Arg608Gln	rs529944004
ADAMTS2	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_014244.5:c.2834C>T p.Pro945Leu	rs200309353
ADAMTS2	Splicing	.	NM_014244.5:c.2958+5G>A .	rs370239549
ADAMTS2	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_014244.5:c.2261A>G p.Gln754Arg	rs779256197
ADAMTS2	5'-UTR	.	NM_014244.5:c.-13C>A .	rs886060499
ADAMTS2	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_014244.5:c.2903G>A p.Arg968Gln	rs777490675
AKAP9	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_005751.4:c.5468A>T p.Gln1823Leu	rs147772200
AKAP9	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_005751.4:c.11270A>G p.Asn3757Ser	rs571076507
ALPK3	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_020778.5:c.322G>A p.Val108Met	rs151295172

ALPK3	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_020778.5:c.515T>G p.Met172Arg	rs767791247
ANK2	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001148.6:c.7396C>T p.Arg2466Cys	rs562115547
ANK2	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001148.6:c.10948G>C p.Glu3650Gln	rs746987182
ANO5	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_213599.2:c.794A>G p.Asn265Ser	rs377553546
ANO5	Ekzonik	Sessiz	NM_213599.2:c.567A>G p.Ala189Ala	rs546565538
CACNA1C	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_199460.3:c.82G>A p.Ala28Thr	rs373687005
CBS	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000071.2.2:c.400G>A p.Gly134Arg	rs147474549
COL1A2	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000089.4:c.1228G>T p.Ala410Ser	.
COL1A2	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000089.4:c.2642A>C p.Glu881Ala	rs751201659
COL5A1	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000093.5:c.1304C>T p.Pro435Leu	rs772379819
CSRP3	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_003476.5:c.352G>A p.Glu118Lys	rs763096875
CSRP3	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_003476.5:c.568G>T p.Val190Leu	rs145073736
CTNNA3	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001127384.2:c.2278T>C	rs760532002

			p.Ser760Pro	
CTNNA3	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001127384.2:c.2501G>T p.Arg834Leu	rs373081692
DMD	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004006.2:c.5531G>A p.Arg1844Gln	rs751221923
DSE	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001322939.2:c.1061G>A p.Arg354His	rs371480627
DSG2	Ekzonik	Nonframeshift insersiyon	NM_001943.5:c.3143_3160dupAAAG AGTTCTAGCACCTG p.Glu1048_Pro1053dup	.
DSP	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004415.4:c.2164G>A p.Val722Ile	.
DSP	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004415.4:c.8590T>C p.Phe2864Leu	rs764514210
DSP	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004415.4:c.2386A>G p.Thr796Ala	.
DSP	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004415.4:c.3800G>A p.Arg1267Gln	rs759698959
DTNA	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001390.4:c.2087C>T p.Thr696Met	rs200977103
DTNA	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001390.4:c.829G>A p.Gly277Ser	.
ELN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001278939.1:c.2035G>A p.Gly679Ser	rs781904032
FKBP14	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_017946.4:c.25G>A p.Val9Ile	.

FLNC	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001458.4:c.3649A>T p.Ser1217Cys	rs759597112
HCN4	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_005477.3:c.3232C>T p.Arg1078Cys	rs781376523
HTRA1	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_002775.5:c.451C>A p.Gln151Lys	rs754645487
HTRA1	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_002775.5:c.245C>G p.Pro82Arg	rs541204010
JUP	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001352773.1:c.1372G>A p.Ala458Thr	rs139559495
KCNA5	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_002234.4:c.260G>A p.Arg87Gln	rs71537801
KCNJ5	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000890.5:c.119C>T p.Thr40Met	rs185412918
LMNB2	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_032737.4:c.403G>A p.Ala135Thr	rs372474156
MYBPC3	3'-UTR	.	NM_000256.3:c.*275G>A .	rs916334281
MYH6	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_002471.3:c.353C>T p.Ser118Leu	.
MYH6	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_002471.3:c.4907G>A p.Arg1636His	rs746448302
MYH6	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_002471.3:c.3142A>G p.Met1048Val	.
MYH6	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_002471.3:c.5141G>C	.

			p.Arg1714Pro	
MYH7	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000257.4:c.3830G>A p.Arg1277Gln	rs397516195
MYH7	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000257.4:c.1541G>A p.Gly514Asp	rs397516111
MYH7	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000257.4:c.632C>T p.Pro211Leu	rs727503277
MYL3	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000258.3:c.460C>T p.Arg154Cys	rs143852164
MYLK	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_053025.4:c.1360G>A p.Val454Met	rs746226982
MYLK2	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_033118.4:c.1606G>A p.Ala536Thr	rs749619576
MYPN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001256267.1:c.3935G>A p.Arg1312Gln	rs761812034
MYPN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001256267.1:c.466G>A p.Asp156Asn	.
NEBL	Splicing	.	NM_006393.2:c.2612-6A>G .	rs377317796
NEXN	Ekzonik	Nonframshift delesyon	NM_144573.3:c.1481_1483delATG p.Asp494del	rs1064796362
NOTCH1	Ekzonik	Sessiz	NM_017617.5:c.5901G>A p.Ala1967Ala	rs762092431
NOTCH1	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_017617.5:c.1750G>A p.Val584Ile	rs763886355

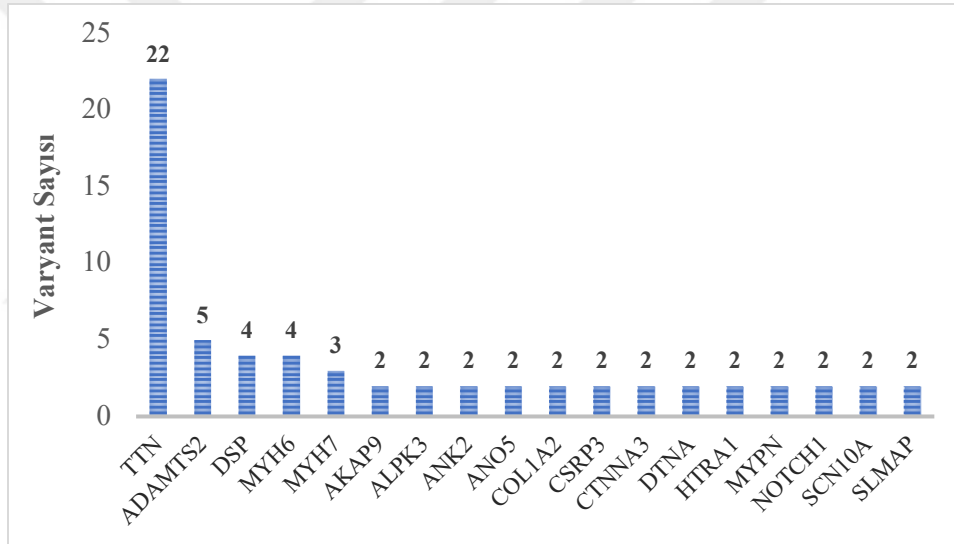
PDLIM3	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_014476.6:c.11C>T p.Thr4Met	rs781358846
PKP2	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004572.3:c.2083C>T p.Arg695Cys	rs199583774
RBM20	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001134363.3:c.1139G>A p.Arg380Gln	rs777080028
RYR2	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001035.3:c.11197G>A p.Asp3733Asn	rs760307737
SCN10A	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_006514.3:c.2428G>T p.Gly810Trp	rs145712124
SCN10A	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_006514.3:c.4736G>A p.Arg1579Gln	rs781118074
SLC2A10	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_030777.4:c.877C>T p.Arg293Cys	rs539783215
SLMAP	Splicing	.	NM_001304420.2:c.1969+5A>G .	rs199881493
SLMAP	Ekzonik	Sessiz	NM_001304420.2:c.2136A>G p.Gln712Gln	.
SMAD4	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_005359.6:c.796A>G p.Thr266Ala	.
TCAP	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_003673.4:c.341A>G p.Gln114Arg	rs1355624192
TMEM43	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_024334.2:c.947G>C p.Trp316Ser	rs199526104
TNNC1	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_003280.3:c.442A>G	rs397516848

			p.Ile148Val	
TNNI3	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000363.5:c.514C>T p.His172Tyr	rs730881075
TNNT2	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001276345.2:c.461G>A p.Arg154Gln	rs745632066
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.11312-4344C>T p.Pro5379Ser	rs182516675
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.6959G>A p.Arg2320His	rs374615369
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.64241G>A p.Arg21414His	rs727504690
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.95497T>A p.Ser31833Thr	rs764271138
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.21497T>G p.Phe7166Cys	rs781740874
TTN	Ekzonik	Frameshift delesyon	NM_001267550.2:c.13939del p.Glu4647fs	rs781363456
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.52553G>A p.Arg17518His	rs559590585
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.86637T>A p.Asn28879Lys	.
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.83062C>T p.Arg27688Cys	rs757441189
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.9449G>A p.Arg3150Gln	rs141093658

TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.101599C>G p.Leu33867Val	rs76194811
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.36803C>G p.Pro12268Arg	rs997014833
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.66550G>A p.Gly22184Ser	.
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.752A>G p.His251Arg	rs587782983
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.28132C>T p.Pro9378Ser	rs879082824
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.53149C>T p.Arg17717Cys	rs369001587
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.23443C>T p.Arg7815Trp	rs528264100
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.72296C>T p.Ala24099Val	rs781721483
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.72295G>T p.Ala24099Ser	rs748236500
TTN	Ekzonik	Frameshift insersiyon	NM_133379.5:c.12997dupA p.Ile4333fs	rs397517806
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.7817C>T p.Ala2606Val	rs370857722
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.28466G>A p.Arg9489Gln	rs189431308
TXNRD2	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_006440.5:c.611A>G	rs199765650

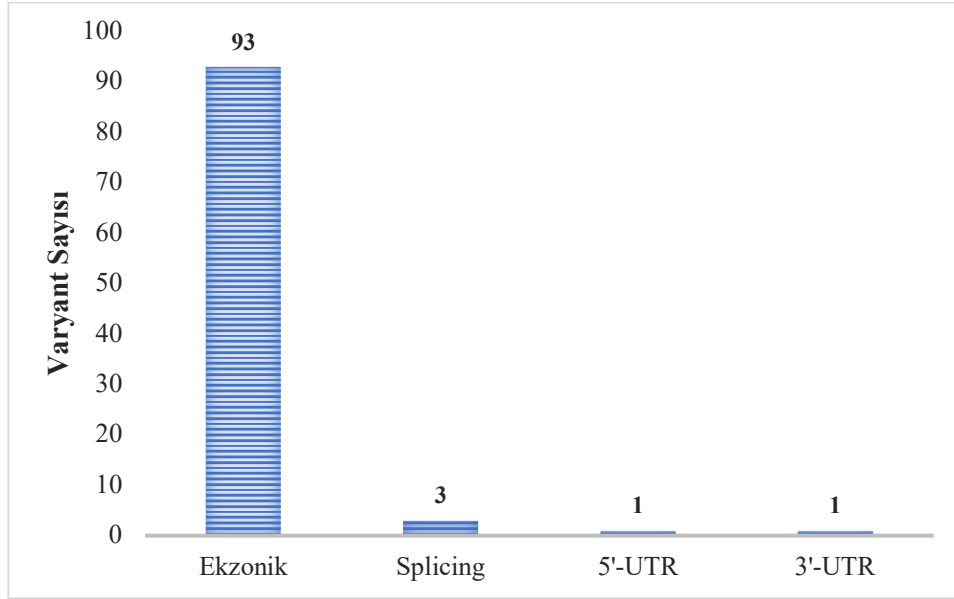
ELN geninde saptanan c.2035G>A (p.Gly679Ser) varyantı, DSP geninde saptanan c.3800G>A (p.Arg1267Gln) varyantı ve SLMAP geninin splicing bölgesinde meydana gelen c.1969+5A>G varyantı ikişer vakada tespit edilmiştir. Önemi belirlenememiş diğer varyantların her biri ise birer vakada tanımlanmıştır.

Çalışmamızda en fazla VUS'un tespit edildiği gen 22 varyant ile TTN geni olarak belirlenmiştir. ADAMTS2 geninde 5 adet, DSP ile MYH6 genlerinde 4'er adet ve MYH7 geninde ise 3 adet VUS saptanmıştır. Birden fazla VUS'un tespit edildiği genler ve varyantların dağılımı şekil 4-7'de gösterilmiştir.



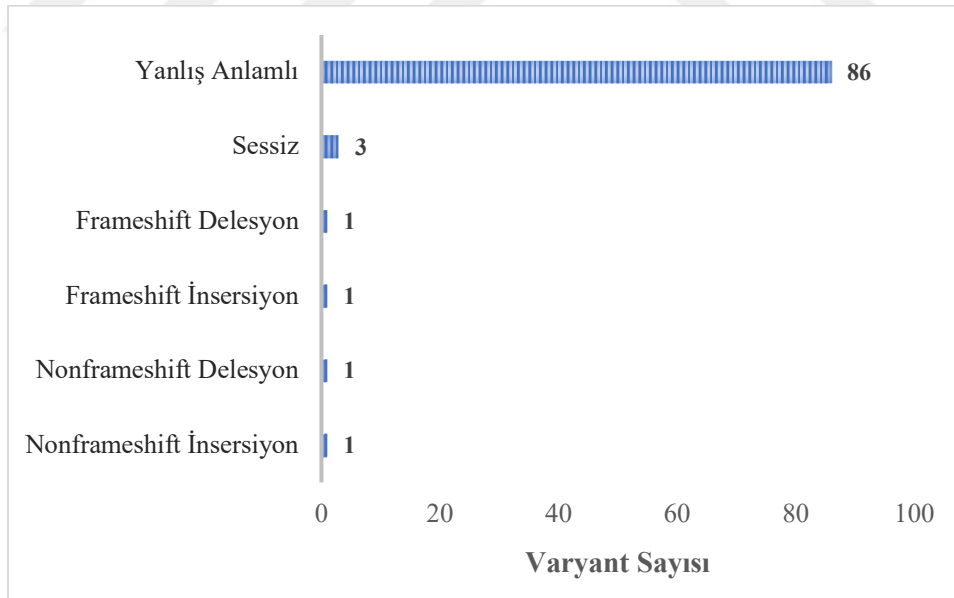
Şekil 4-7: Birden Fazla VUS Saptanan Genler ve Varyantların Dağılımı

VUS'ların fonksiyonel etkilerine göre dağılımı ise şekil 4-8'de gösterilmiştir.



Şekil 4-8: VUS'ların Fonksiyonel Etkilerine Göre Dağılımı

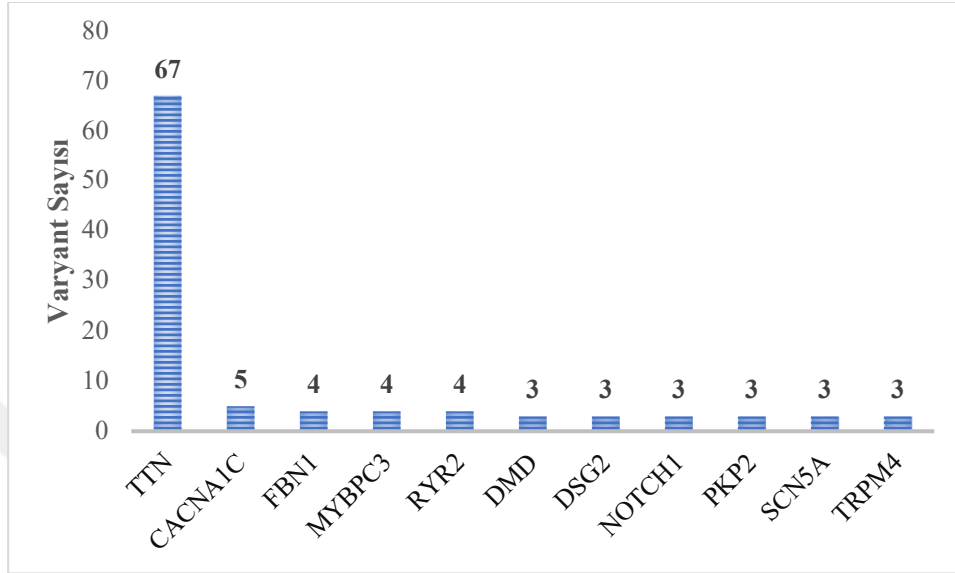
Ekzonik varyantların 86 tanesinin yanlış anlamlı mutasyona, 3 tanesinin sessiz mutasyona ve 2 tanesinin çerçeve kayması mutasyonlarına sebep olduğu belirlenmiştir. VUS'ların ekzonik etkilerine göre dağılımı şekil 4-9'da gösterilmiştir.



Şekil 4-9: VUS'ların Ekzonik Etkilerine Göre Dağılımı

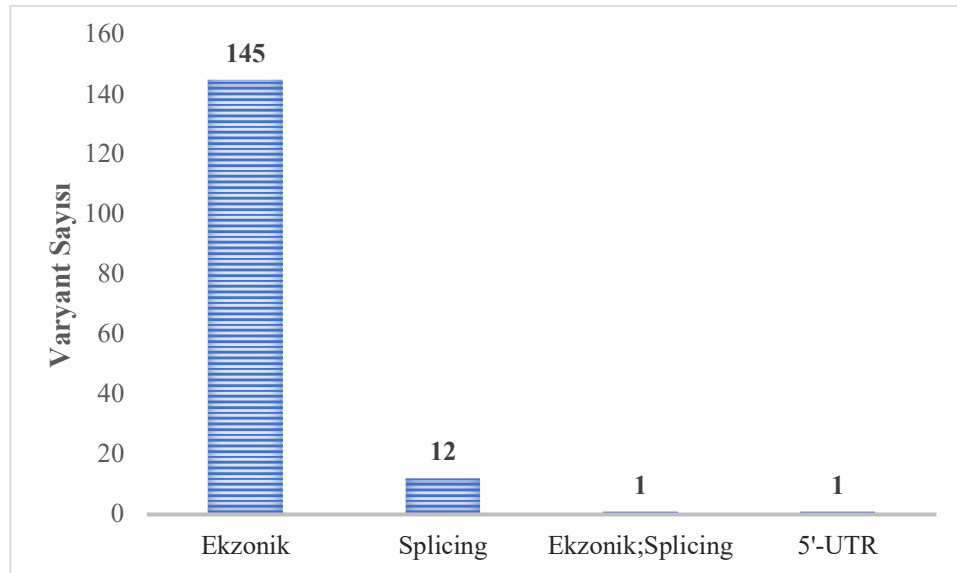
Çalışmamızda yer alan 66 vakada, ClinVar veri tabanında patojenitesi çelişkili olarak tanımlanan 159 farklı varyant tespit edilmiş olup varyantların 56 farklı gende dağıldığı belirlenmiştir. Bu genler arasında TTN geni, 67 varyant ile en fazla varyant

tespit edilen gen olmuştur. CACNA1C geninde 5 adet, FBN1, MYBPC3 ve RYR2 genlerinde ise 4'er adet varyant saptanmıştır. Patojenitesi çelişkili ikiden fazla varyantın tespit edildiği genler ve varyantların dağılımı şekil 4-10'da gösterilmiştir.



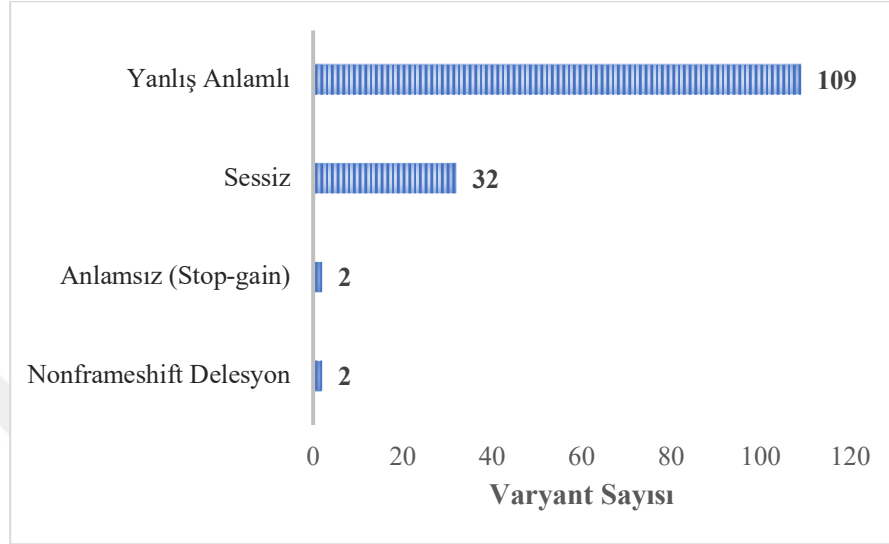
Şekil 4-10: Patojenitesi Çelişkili İkiden Fazla Varyant Saptanan Genler ve Varyantların Dağılımı

Patojenitesi çelişkili varyantların fonksiyonel etkilerine göre dağılımı şekil 4-11'de gösterilmiştir.



Şekil 4-11: Patojenitesi Çelişkili Olan Varyantların Fonksiyonel Etkilerine Göre Dağılımı

Ekzonik varyantların 109 tanesinin yanlış anlamlı mutasyona, 32 tanesinin sessiz mutasyona, 2 tanesinin stop kodonu oluşturan anlamsız mutasyona ve 2 tanesinin de çerçeve kayması oluşturmeyen delesyona sebep olduğu belirlenmiştir. Varyantların ekzonik etkilerine göre dağılımı şekil 4-12'de gösterilmiştir.



Şekil 4-12: Patojenitesi Çelişkili Olan Varyantların Ekzonik Etkilerine Göre Dağılımı

PLOD1 geninde saptanan c.1675C>T (p.Arg559Cys) varyantı en sık görülen patojenitesi çelişkili varyant olup 5 ayrı vakada tespit edilmiştir. FKTN geninde saptanan c.166C>T (p.Arg56Cys) ile TTN geninde saptanan c.41103C>T (p.Gly13701Gly) ve c.48953T>C (p.Ile16318Thr) varyantları da 3'er vakada tespit edilmiştir. Birden fazla hastada saptanan patojenitesi çelişkili varyantlar tablo 4-3'te verilmiştir.

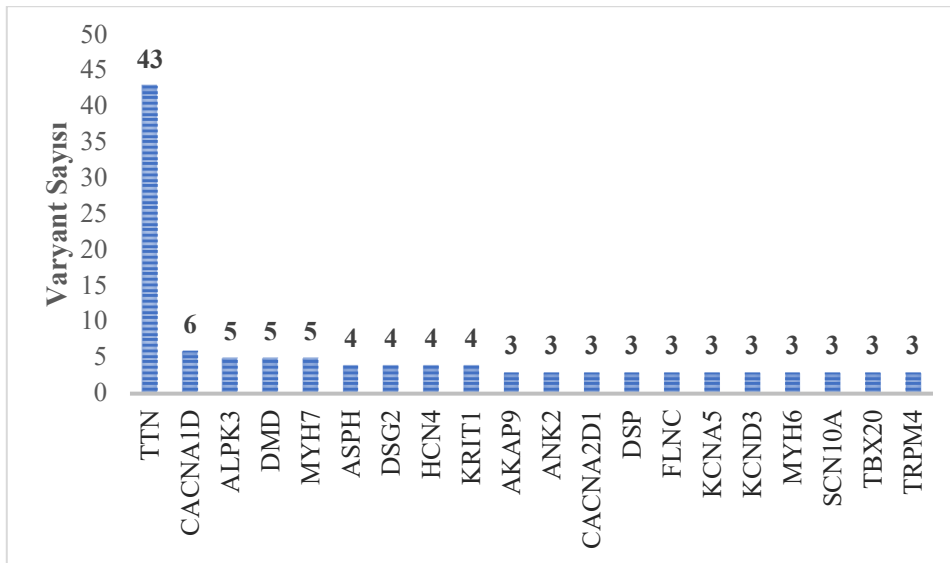
Tablo 4-3: Birden Fazla Hastada Saptanan Patojenitesi Çelişkili Varyantlar

Gen	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid ve Amino Asit Değişimi	dbSNP ID	Hasta Sayısı
PLOD1	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001316320.2:c.1675C>T p.Arg559Cys	rs138490756	5
FKTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001079802.1:c.166C>T p.Arg56Cys	rs41277797	3

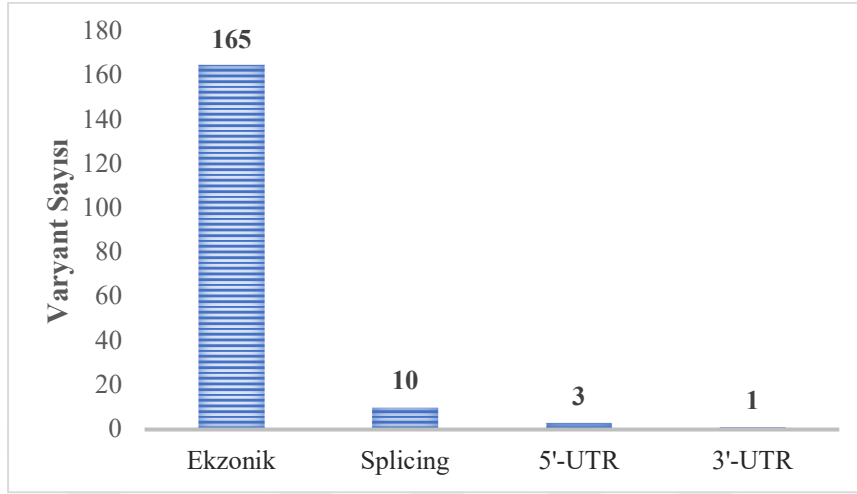
TTN	Ekzonik	Sesssiz	NM_001267550.2:c.41103C>T p.Gly13701Gly	rs72650077	3
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.48953T>C p.Ile16318Thr	rs72677243	3
CACNA1D	Ekzonik	Sesssiz	NM_000720.4:c.2310C>A p.Ile770Ile	rs41276445	2
CAV3	Ekzonik	Sesssiz	NM_001234.5:c.417C>T p.Val139Val	rs147250678	2
COL3A1	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000090.3:c.2002C>A p.Pro668Thr	rs1801183	2
DSC2	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_024422.6:c.1914G>C p.Gln638His	rs147742157	2
FBN1	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000138.4:c.3058A>G p.Thr1020Ala	rs111801777	2
KCNE2	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_172201.1:c.22A>G p.Thr8Ala	rs2234916	2
KCNE2	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_172201.1:c.170T>C p.Ile57Thr	rs74315448	2
KCNQ1	UTR5	.	NM_000218.3:c.-5T>C .	.	2
SLC2A10	Ekzonik	Sesssiz	NM_030777.4:c.1512G>A p.Ser504Ser		2
TGFB2	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001135599.3:c.272G>A p.Arg91His	rs10482721	2
TRPM4	Ekzonik	Sesssiz	NM_017636.4:c.1368C>G p.Thr456Thr		2

p.Thr456Thr					
TRPM4	Ekzonik	Anlamsız (Stop-gain)	NM_017636.4:c.1575G>A p.Trp525*	rs71352737	2
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.101766G>C p.Gln33922His	rs55886356	2
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.12547A>G p.Lys4183Glu	rs201565932	2
TTN	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.32624C>T p.Pro10875Leu	rs72650031	2

Çalışmamızda saptanan 179 varyantın patojenitesi hakkında ise ClinVar veri tabanında henüz bir bilgi bulunmamaktadır. 63 vakada tespit edilen bu varyantların 71 farklı gende dağıldığı belirlenmiştir. Varyantlardan 43 tanesinin TTN geninde olduğu belirlenmiştir. CACNA1D geni de 6 adet varyant ile TTN genini takip etmektedir. Patojenitesi hakkında bilgi olmayan ikiden fazla varyantın tespit edildiği genler ve varyantların dağılımı şekil 4-13'te gösterilmiştir. Bu varyantların fonksiyonel etkilerine göre dağılımı da şekil 4-14'te verilmiştir.

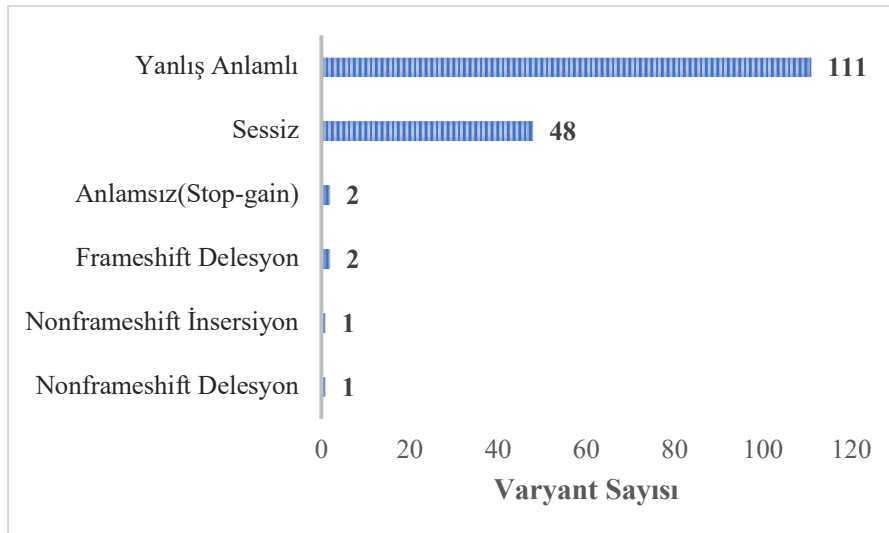


Şekil 4-13: Patojenitesi Hakkında Bilgi Olmayan İkiden Fazla Varyant Saptanan Genler ve Varyantların Dağılımı



Şekil 4-14: Patojenitesi Hakkında Bilgi Olmayan Varyantların Fonksiyonel Etkilerine Göre Dağılımı

Ekzonik varyantların 111 tanesinin yanlış anlamlı mutasyona, 49 tanesinin sessiz mutasyona, 2 tanesinin stop kodonu oluşturan anlamsız mutasyona ve 2 tanesinin çerçeve kayması mutasyonlarına sebep olduğu belirlenmiştir. Varyantların ekzonik etkilerine göre dağılımı şekil 4-15'te gösterilmiştir.



Şekil 4-15: Patojenitesi Hakkında Bilgi Olmayan Varyantların Ekzonik Etkilerine Göre Dağılımı

Çalışmamızda saptanan patojenitesi hakkında bilgi olmayan yanlış anlamlı varyantların patojenitelerinin değerlendirilmesi amacıyla in silico tahmin programları (SIFT, PolyPhen, Mutation Taster, FATHMM, PROVEAN, ClinPred ve DANN) kullanılmıştır ve tahmini patojenite değerleri tablo 4-4'te verilmiştir.

Tablo 4-4: Patojenitesi Hakkında Bilgi Olmayan Yanlış Anlamlı Varyantların In Silico Patojenite Değerleri

Hasta No	Gen	Varyant	dbSNP ID	SIFT	PolyPhen	Mutation Taster	FATHMM	PROVEAN	ClinPred	DANN
1	KCNE1	p.Asn79Asp	rs199473358	D	D	D	D	N	D	0.996
2	KRIT1	p.Arg243Gln	rs755359146	T	D	D	T	N	T	0.998
	NOTCH1	p.Thr328Ser	rs757299499	T	D	D	D	N	T	0.994
3	CACNA1D	p.Gly460Asp	rs367786816	T	B	D	D	N	T	0.981
4	TXNRD2	p.Ala100Val	.	D	D	D	T	D	D	0.999
5	DMD	p.Thr2749Ser	.	T	P	D	T	N	D	0.995
6	CACNA2D1	p.Arg99His	rs562957992	T	B	D	T	N	T	0.998
	TTN	p.Gly18710Ser	.	D	D	D	T	D	D	0.913
7	MYH6	p.Met92Ile	rs989677877	D	B	D	D	D	D	0.996
8	SLMAP	p.Glu615Lys	.	D	P	D	T	N	D	0.999
	TTN	p.Ala35785Pro	.	D	D	D	T	D	D	0.831
9	TTN	p.Lys6212Asn	.	T	B	D	T	D	T	0.907
10	DSG2	p.Leu796Phe	.	D	D	D	T	D	D	0.999
	KCNA5	p.Gly302Arg	rs564798632	T	B	N	D	N	T	0.940
12	TTN	p.Ile9780Thr	.	T	P	D	T	D	T	0.781
13	DMD	p.Asn2845Ser	rs759943330	T	B	D	T	N	T	0.985
16	DSP	p.Gly1997Ala	.	D	D	D	T	D	D	0.998
17	CCM2	NM_001363458 2:C.31-	.	T	.	N	T	N	T	0.993

10496C>G										
	HCN4	p.Ala599Thr	.	D	D	D	D	D	D	0.997
	PRDM16	p.Ile456Val	rs748673433	T	B	N	T	N	T	0.925
18	MYBPC3	p.Met1110Leu	.	T	.	D	D	N	D	0.967
20	PKP2	p.Gln19Pro	rs776453793	T	D	D	D	N	D	0.988
	SCN1B	p.Gly216Ser	.	T	B	N	D	N	T	0.871
21	ASPH	p.Ile758Val	.	D	D	D	T	N	D	0.999
	MYL2	p.Asn60Lys	.	D	D	D	T	D	D	0.996
	MYLK	p.Ser609Gly	.	T	B	N	T	N	T	0.984
22	DMD	p.Arg2649Gln	.	T	B	D	T	N	D	0.999
24	KRIT1	p.Pro41Ala	.	D	D	D	T	N	D	0.996
25	SCN10A	p.Gly491Val	.	D	P	D	D	D	D	0.993
	TTN	p.Gly4211Glu	.	D	.	D	T	D	T	0.892
26	TTN	p.Thr30934Ala	.	T	P	D	T	D	D	0.976
27	LDB3	p.Asn114Ser	.	T	B	D	T	N	T	0.861
28	CACNA2D1	p.Ser987Gly	.	T	B	N	T	N	T	0.994
	KRIT1	p.Val334Phe	.	D	D	D	T	N	D	0.996
	TTN	p.Val22130Leu	.	D	D	D	T	N	T	0.932
29	ALPK3	p.Gly288Glu	rs142197641	T	B	N	T	N	T	0.868
30	TBX20	p.Ala63Thr	rs201839825	T	B	N	D	N	T	0.978
	TTN	p.Pro34258Thr	rs752360286	D	D	D	T	D	T	0.898
31	MYH7	p.Arg1050Leu	.	D	D	D	D	D	D	0.999
32	HCN4	p.Pro1061Leu	rs1010963303	D	B	D	D	N	T	0.998
	PKP2	p.Ser27Ile	.	D	D	D	D	N	D	0.993
	TBX20	p.Asn16Ser	.	D	B	D	D	N	D	0.995
33	AKAP9	p.Gln3444His	rs981017281	D	.	N	T	N	D	0.989

	ANK2	p.Gly3077Val	.	D	.	D	T	D	D	0.997
	CTNNA3	p.Ala468Val	.	T	B	D	T	D	D	0.997
	TRPM4	p.Ser834Gly	.	T	B	D	T	N	T	0.842
	TTN	NM_001267550.2:c.11311+2827G>A	rs375836455	T	B	N	T	N	T	0.939
34	CACNA1D	p.Ile1154Asn	.	D	P	D	D	D	D	0.994
	KCNA5	p.Met210Ile	.	T	B	D	T	N	D	0.947
	TTN	p.Val1559Ala	.	D	P	D	T	N	T	0.946
35	COL3A1	p.Asn1257Ile	.	D	P	D	T	D	D	0.994
36	LDB3	p.Lys724Arg	.	D	D	D	D	N	D	0.999
	NEBL	p.Arg833Gly	.	D	P	D	T	D	D	0.995
	TTN	p.Pro35741Thr	.	T	B	D	T	D	T	0.807
37	SCN10A	p.Val763Ile	rs569904203	D	D	D	D	N	T	0.998
	TTN	p.Glu10610Gly	.	D	B	D	T	D	D	0.995
38	DMD	p.Met124Val	.	D	B	D	D	N	T	0.983
	DSP	p.Gln1979His	.	D	D	D	T	D	D	0.998
40	ACTN2	NM_001103.3:c.784-539C>T	.	.	.	N	.	.	.	0.793
	CACNA1D	p.Phe531Cys	.	D	D	D	D	D	D	0.959
	LMNB2	p.Glu251Gly	.	.	.	D	D	.	D	0.999
	TTN	p.Ile22935Thr	rs971232021	T	B	D	T	D	D	0.897
	TTN	NM_001267550.2:c.11311+4945G>A	rs148325035	D	B	N	T	N	T	0.988
41	KCNJ2	p.Phe159Ser	.	D	P	D	D	D	D	0.998
	TTN	p.Ser31902Leu	rs770705757	T	B	N	T	D	T	0.875

44	CACNA1D	p.Ser2072Gly	.	T	B	D	T	N	D	0.988
47	ASPH	p.Arg369His	rs761647989	T	B	D	T	N	T	0.967
	DSG2	p.Val675Ala	.	T	B	N	T	N	T	0.759
48	SCN5A	p.Ser2014Thr	.	D	D	D	D	N	D	0.993
49	ASPH	p.Arg426His	rs772711048	T	D	N	T	N	D	0.999
50	CACNB2	p.Thr254Met	.	T	B	D	D	N	T	0.982
	KCNE5	p.His101Asp	.	T	B	N	T	N	T	0.971
51	MYPN	NM_001256267 .1:c.903- 622T>C	.	.	.	D	.	.	.	0.627
	MYPN	p.Ile527Thr	rs759234608	T	B	N	T	N	T	0.166
	TTN	p.Arg32498Cys	rs753498594	T	B	D	T	N	T	0.869
52	ANK2	p.Leu3616Gln	.	D	D	D	D	N	D	0.993
53	TTN	p.Val19541Ile	.	T	B	D	T	N	T	0.925
54	FLNC	p.Ile314Val	.	T	B	N	D	N	T	0.643
	TTN	p.His28968Gln	.	T	P	D	T	D	T	0.664
	TTN	p.Pro11482Ser	rs375905219	D	P	D	D	D	T	0.909
	TTN	p.Glu1397Asp	.	T	B	N	T	N	T	0.656
55	TTN	p.Gly31437Val	.	D	D	D	T	D	D	0.929
56	MYLK2	p.Tyr500Cys	rs974471969	D	D	D	T	N	D	0.998
	TTN	p.Pro18891Ser	.	D	D	D	T	D	T	0.947
	TTN	p.Gly5662Asp	rs760089168	T	D	D	T	D	T	0.902
	TTN	NM_001267550 .2:c.11312- 3783A>T	.	T	B	N	T	N	T	0.762
57	HCN4	p.Pro6Leu	rs772656493	D	P	D	D	N	T	0.987
	TTN	p.Asp25432Gly	rs760107858	D	D	D	T	D	T	0.893

58	DTNA	p.Ala135Ser	.	D	P	D	T	N	D	0.997
	PRDM16	p.Ser466Asn	.	T	P	D	T	N	T	0.974
59	FBN1	p.Gly1091Ala	.	D	.	D	D	D	D	0.999
	TRIM63	p.Arg74His	rs142710853	D	P	D	D	D	T	1.000
60	MYH7	p.Pro99Arg	.	D	D	D	D	D	D	0.999
	TRIM63	p.Thr232Met	rs376414719	D	D	D	T	D	D	0.999
61	MYH7	p.Asp1904Asn	.	T	D	D	T	N	D	0.999
62	ALPK3	p.Asp298Gly	rs201851851	D	B	N	T	N	D	0.995
	TTN	p.Arg20690Gln	rs753480368	T	D	D	T	D	T	0.969
64	KCND3	p.Asp512Ala	.	D	P	D	D	D	D	0.994
	NEXN	p.Asn567Ser	.	T	B	D	T	N	T	0.884
	TTN	p.Leu19192Val	.	T	B	N	T	N	T	0.945
65	ACTN2	p.Lys711Arg	.	T	P	D	T	N	D	0.997
	FLNC	p.Gly2651Val	.	D	P	D	T	D	D	0.997
	TTN	p.Glu25884Lys	rs747699837	T	D	D	T	N	D	0.958
	TTN	p.Ile22380Thr	rs773461641	D	B	D	T	D	T	0.872
66	RBM20	p.Met846Val	.	T	.	N	T	N	T	0.342
	TTN	p.Val14403Leu	.	T	D	D	T	N	D	0.942
68	KRIT1	p.Asp288Gly	rs766293925	D	D	D	T	N	D	0.998
	TTN	p.Lys23563Thr	.	D	P	D	T	D	T	0.827
69	ANO5	p.Tyr168Cys	rs759887116	T	B	N	T	N	T	0.745
5 30	MYH7	p.Ala423Val	.	D	B	D	D	D	D	0.995
28 43	ALPK3	p.Arg1440His	rs182140062	T	P	D	T	N	D	0.999

In silico tahmin programlarında zararlı (D; deleterious) ve muhtemel zararlı (P; probably damaging) olarak değerlendirilen 8 yeni varyant tespit edilmiştir. Bu varyantlara ait detaylar tablo 4-5'te verilmiştir.

Tablo 4-5: In Silico Patojenik Olarak Değerlendirilen Varyantlar

Hasta No	Gen	Amino Değişimi	Asit dbSNP ID	SIFT	PolyPhen	Mutation Taster	FATHMM	PROVEAN	ClinPred	DANN
17	HCN4	p.Ala599Thr	.	D	D	D	D	D	D	0.997
25	SCN10A	p.Gly491Val	.	D	P	D	D	D	D	0.993
31	MYH7	p.Arg1050Leu	.	D	D	D	D	D	D	0.999
34	CACNA1D	p.Ile1154Asn	.	D	P	D	D	D	D	0.994
40	CACNA1D	p.Phe531Cys	.	D	D	D	D	D	D	0.959
41	KCNJ2	p.Phe159Ser	.	D	P	D	D	D	D	0.998
60	MYH7	p.Pro99Arg	.	D	D	D	D	D	D	0.999
64	KCND3	p.Asp512Ala	.	D	P	D	D	D	D	0.994

Çalışmamızda yer alan hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında saptanan tüm varyantlara ait detaylar tablo 4-6'da verilmiştir.

Tablo 4-6: Tüm Hastalarda Saptanan Varyantlar

Hasta No	Gen	Genotip	Fonksiyonel Etki	Ekzonik Etki	Nükleotid Değişimi	Amino Değişimi	Asit dbSNP ID	ClinVar Etkisi
1	ADAMTS2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_014244.5:c.2834C>T	p.Pro945Leu	rs200309353	VUS
	ANKRD1	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_014391.2:c.570C>A	p.Ile190Ile	.	Yeni Varyant
	MYBPC3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000256.3:c.1504C>T	p.Arg502Trp	rs375882485	Patojenitesi Çelişkili
	HCN4	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_005477.3:c.3232C>T	p.Arg1078Cys	rs781376523	VUS
	ALPK3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_020778.5:c.322G>A	p.Val108Met	rs151295172	VUS

	KCNE1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000219.6:c.235A>G	p.Asn79Asp	rs199473358	.
	SLMAP	Het	Splicing	.	NM_001304420.2:c.1969+5A>G	.	rs199881493	VUS
2	RYR2	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001035.3:c.2760G>A	p.Glu920Glu	rs186181155	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_133379.5:c.16135C>T	p.Pro5379Ser	rs182516675	VUS
	KRIT1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001350672.1:c.728G>A	p.Arg243Gln	rs755359146	.
	NOTCH1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_017617.5:c.2864G>A	p.Arg955His	rs557049479	Patojenitesi Çelişkili
	NOTCH1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_017617.5:c.983C>G	p.Thr328Ser	rs757299499	Yeni Varyant
	MYH7	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_000257.4:c.5715G>A	p.Glu1905Glu	.	Yeni Varyant
	PLOD1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001316320.2:c.1675C>T	p.Arg559Cys	rs138490756	Patojenitesi Çelişkili
	TRPM4	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_017636.4:c.1368C>G	p.Thr456Thr	rs56118173	Patojenitesi Çelişkili
	TRPM4	Het	Ekzonik	Anlamsız (Stop-gain)	NM_017636.4:c.1575G>A	p.Trp525*	rs71352737	Patojenitesi Çelişkili
3	CACNA1D	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000720.4:c.1379G>A	p.Gly460Asp	rs367786816	.
	ANO5	Het	Ekzonik	Frameshift delesyon	NM_213599.2:c.970delT	p.Cys324fs	.	Yeni Varyant
	FBN1	Hom	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000138.4:c.8149G>A	p.Glu2717Lys	rs187553035	Patojenitesi Çelişkili
	DSC2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_024422.6:c.1914G>C	p.Gln638His	rs147742157	Patojenitesi Çelişkili
4	MYBPC3	Het	Ekzonik	Anlamsız (Stop-gain)	NM_000256.3:c.1204G>T	p.Glu402*	.	Yeni Varyant
	CACNA1C	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_199460.3:c.911T>C	p.Ile304Thr	rs201756421	Patojenitesi Çelişkili
	SMAD4	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_005359.6:c.796A>G	p.Thr266Ala	rs1909898933	VUS
	SNTA1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_003098.3:c.784A>C	p.Thr262Pro	rs200316080	Patojenitesi

								Çelişkili
	TXNRD2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_006440.5:c.299C>T	p.Ala100Val	.	Yeni Varyant
5	NEXN	Het	Ekzonik	Nonframeshift elesyon	NM_144573.3:c.1481_1483delATG	p.Asp494del	rs1064796362	VUS
	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.49224A>G	p.Thr16408Thr	.	Yeni Varyant
	FLNC	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001458.4:c.4488T>C	p.Asn1496Asn	rs377258966	Patojenitesi Çelişkili
	KCNQ1	Het	Splicing	.	NM_000218.3:c.1251+7A>G	.	rs770801514	.
	TCAP	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_003673.4:c.341A>G	p.Gln114Arg	rs1355624192	VUS
	DMD	Hom	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004006.2:c.8245A>T	p.Thr2749Ser	.	Yeni Varyant
	CAV3	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001234.5:c.417C>T	p.Val139Val	rs147250678	Patojenitesi Çelişkili
	FKTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001079802.1:c.166C>T	p.Arg56Cys	rs41277797	Patojenitesi Çelişkili
	MYH7	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000257.4:c.1268C>T	p.Ala423Val	.	Yeni Varyant
6	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.56128G>A	p.Gly18710Ser	.	Yeni Varyant
	TMEM43	Het	Splicing	.	NM_024334.2:c.706-3C>A	.	.	Yeni Varyant
	CACNA2D1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001366867.1:c.296G>A	p.Arg99His	rs562957992	.
	ELN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001278939.1:c.2035G>A	p.Gly679Ser	rs781904032	VUS
7	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.7302C>T	p.Leu2434Leu	.	Yeni Varyant
	CACNB2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_201596.3:c.1696G>A	p.Ala566Thr	rs202218948	Patojenitesi Çelişkili
	MYH6	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_002471.3:c.276G>A	p.Met92Ile	rs989677877	.
	MYH7	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000257.4:c.730T>C	p.Phe244Leu	rs730880849	Patojenik

	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.41103C>T	p.Gly13701Gly	rs72650077	Patojenitesi Çelişkili
8	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.107353G>C	p.Ala35785Pro	.	Yeni Varyant
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.83171T>G	p.Val27724Gly	rs201896662	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.6959G>A	p.Arg2320His	rs374615369	VUS
	SLMAP	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001304420.2:c.1843G>A	p.Glu615Lys	.	Yeni Varyant
	ANK2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001148.6:c.11119G>A	p.Asp3707Asn	rs199549660	Patojenitesi Çelişkili
	HTRA1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_002775.5:c.451C>A	p.Gln151Lys	rs754645487	VUS
	MYBPC3	Het	UTR3	.	NM_000256.3:c.*275G>A	.	rs916334281	VUS
	MYH6	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_002471.3:c.353C>T	p.Ser118Leu	.	VUS
	DSG2	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001943.5:c.1851C>T	p.Leu617Leu	rs202057770	Patojenitesi Çelişkili
9	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.18636A>T	p.Lys6212Asn	.	Yeni Varyant
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.11311+3703A>G	.	rs144226338	Patojenitesi Çelişkili
	AKAP9	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_005751.4:c.5468A>T	p.Gln1823Leu	rs147772200	VUS
	MYH7	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000257.4:c.1987C>T	p.Arg663Cys	rs397516127	Patojenik
	DMD	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004006.2:c.5531G>A	p.Arg1844Gln	rs751221923	VUS
	TGFB2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.18636A>T	p.Lys6212Asn	.	Patojenitesi Çelişkili
10	NPPA	Het	UTR5	.	NM_006172.4:c.-10C>T	.	rs113598038	.
	PDLIM3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_014476.6:c.11C>T	p.Thr4Met	rs781358846	VUS
	RBM20	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001134363.3:c.1139G>A	p.Arg380Gln	rs777080028	VUS
	KCNA5	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_002234.4:c.904G>C	p.Gly302Arg	rs564798632	.

	MYH6	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_002471.3:c.327C>T	p.Tyr109Tyr	rs147148031	.
	DSG2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001943.5:c.2386C>T	p.Leu796Phe	.	Yeni Varyant
	DMD	Hom	Splicing	.	NM_004006.2:c.6614+7C>T	.	rs180719577	Patojenitesi Çelişkili
11	AKAP9	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_005751.4:c.6176A>G	p.Glu2059Gly	rs73226383	Patojenitesi Çelişkili
	BAG3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004281.3:c.211C>T	p.Arg71Trp	rs387906874	Patojenitesi Çelişkili
12	KCND3	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_004980.4:c.1353C>T	p.Asn451Asn	rs148320813	.
	RYR2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001035.3:c.5294C>G	p.Ser1765Cys	rs564806219	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.81464T>C	p.Ile27155Thr	rs397517720	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.29339T>C	p.Ile9780Thr	.	Yeni Varyant
	ADAMTS2	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_014244.5:c.798C>T	p.Tyr266Tyr	rs139249329	Patojenitesi Çelişkili
	MYBPC3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000256.3:c.1084A>G	p.Ser362Gly	rs730880633	Patojenitesi Çelişkili
	TTR	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000371.3:c.328C>A	p.His110Asn	rs121918074	Patojenitesi Çelişkili
	CACNA1D	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_000720.4:c.2310C>A	p.Ile770Ile	rs41276445	Patojenitesi Çelişkili
	FKTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001079802.1:c.166C>T	p.Arg56Cys	rs41277797	Patojenitesi Çelişkili
	TRPM4	Het	Ekzonik	Anlamsız (Stop-gain)	NM_017636.4:c.1575G>A	p.Trp525*	rs71352737	Patojenitesi Çelişkili
13	ABCC9	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_005691.3:c.497G>A	p.Arg166His	rs772244404	VUS
	DMD	Hom	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004006.2:c.8534A>G	p.Asn2845Ser	rs759943330	.
	COL3A1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000090.3:c.2002C>A	p.Pro668Thr	rs1801183	Patojenitesi Çelişkili

14	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.86983G>A	p.Ala28995Thr	rs774191975	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.52702A>G	p.Ile17568Val	rs377571654	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.34474C>A	p.Pro11492Thr	rs182428755	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.30067A>C	p.Arg10023Arg	.	Yeni Varyant
	KCNA5	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_002234.4:c.260G>A	p.Arg87Gln	rs71537801	VUS
	MYH6	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_002471.3:c.4907G>A	p.Arg1636His	rs746448302	VUS
15	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.33063A>G	p.Glu11021Glu	rs115744476	Patojenitesi Çelişkili
	FLNC	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001458.4:c.3649A>T	p.Ser1217Cys	rs759597112	VUS
	MYH7	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000257.4:c.3830G>A	p.Arg1277Gln	rs397516195	VUS
	DSG2	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001943.5:c.1116C>T	p.Pro372Pro	rs542079618	.
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.101766G>C	p.Gln33922His	rs55886356	Patojenitesi Çelişkili
	SLC2A10	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_030777.4:c.1512G>A	p.Ser504Ser	rs117587497	Patojenitesi Çelişkili
16	DSP	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004415.4:c.5990G>C	p.Gly1997Ala	.	Yeni Varyant
	CSRP3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_003476.5:c.352G>A	p.Glu118Lys	rs763096875	VUS
	TRPM4	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_017636.4:c.1368C>G	p.Thr456Thr	rs56118173	Patojenitesi Çelişkili
17	PRDM16	Hom	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_022114.4:c.1366A>G	p.Ile456Val	rs748673433	.
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.87280G>A	p.Glu29094Lys	rs199501185	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.82933C>T	p.Arg27645Cys	rs751318609	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.20241C>T	p.Gly6747Gly	.	Yeni Varyant

	CCM2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001363458.2:c.31-10496C>G	.	.	Yeni Varyant
	GATA4	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001308093.2:c.423G>T	p.Ala141Ala	.	Yeni Varyant
	CTNNA3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001127384.2:c.2278T>C	p.Ser760Pro	rs760532002	VUS
	MYPN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001256267.1:c.3935G>A	p.Arg1312Gln	rs761812034	VUS
	HCN4	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_005477.3:c.1795G>A	p.Ala599Thr	.	Yeni Varyant
	FKTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001079802.1:c.166C>T	p.Arg56Cys	rs41277797	Patojenitesi Çelişkili
18	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.61355T>A	p.Ile20452Asn	rs375946418	Patojenitesi Çelişkili
	MYBPC3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000256.3:c.3328A>T	p.Met1110Leu	.	Yeni Varyant
19	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.47248G>A	p.Val15750Ile	rs72677232	Patojenitesi Çelişkili
	ADAMTS2	Het	Splicing	.	NM_014244.5:c.2958+5G>A	.	rs370239549	VUS
	CAV3	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001234.5:c.417C>T	p.Val139Val	rs147250678	Patojenitesi Çelişkili
20	CASQ2	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001232.3:c.942C>T	p.Leu314Leu	rs776904733	.
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.98431C>T	p.Arg32811Cys	rs371807358	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.49413G>T	p.Trp16471Cys	rs202094100	Patojenitesi Çelişkili
	NEBL	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_006393.2:c.604G>A	p.Gly202Arg	rs137973321	Patojenitesi Çelişkili
	PKP2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004572.3:c.56A>C	p.Gln19Pro	rs776453793	.
	ALPK3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_020778.5:c.515T>G	p.Met172Arg	rs767791247	VUS
	SCN1B	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_199037.5:c.646G>A	p.Gly216Ser	.	Yeni Varyant

21	RYR2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001035.3:c.11197G>A	p.Asp3733Asn	rs760307737	VUS
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.89426G>A	p.Arg29809Gln	rs72648238	Patojenitesi Çelişkili
	MYLK	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_053025.4:c.1825A>G	p.Ser609Gly	.	Yeni Varyant
	FLNC	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001458.4:c.6689G>A	p.Arg2230His	rs376035195	Patojenitesi Çelişkili
	ASPH	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004318.4:c.2272A>G	p.Ile758Val	.	Yeni Varyant
	ANO5	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_213599.2:c.794A>G	p.Asn265Ser	rs377553546	VUS
	KCNJ5	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000890.5:c.119C>T	p.Thr40Met	rs185412918	VUS
	TMPO	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_003276.2:c.2068C>T	p.Arg690Cys	rs17028450	Patojenitesi Çelişkili
	MYL2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000432.3:c.180C>A	p.Asn60Lys	.	Yeni Varyant
	DMD	Hom	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004006.2:c.3326A>T	p.Asn1109Ile	rs200596739	Patojenitesi Çelişkili
22	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.99901G>A	p.Glu33301Lys	rs72648278	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.82245C>G	p.Leu27415Leu	.	Yeni Varyant
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.64241G>A	p.Arg21414His	rs727504690	VUS
	TNNC1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_003280.3:c.442A>G	p.Ile148Val	rs397516848	VUS
	ALPK3	Het	Splicing	.	NM_020778.5:c.4094-1G>A	.	.	Yeni Varyant
	TNNI3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000363.5:c.514C>T	p.His172Tyr	rs730881075	VUS
	DMD	Hom	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004006.2:c.7946G>A	p.Arg2649Gln	.	Yeni Varyant
	PLOD1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001316320.2:c.1675C>T	p.Arg559Cys	rs138490756	Patojenitesi Çelişkili
23	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.95497T	p.Ser31833Thr	rs764271138	VUS

				>A				
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.21497T>G	p.Phe7166Cys	rs781740874	VUS
	SCN10A	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_006514.3:c.2428G>T	p.Gly810Trp	rs145712124	VUS
	ANO5	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_213599.2:c.567A>G	p.Ala189Ala	rs546565538	VUS
	MYH6	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_002471.3:c.3142A>G	p.Met1048Val	.	VUS
	MYBPC3	Het	Ekzonik	Frameshift delesyon	NM_000256.3:c.2864_2865delCT	p.Pro955fs	rs397515990	Patojenik / Olası Patojenik
	SLC2A10	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_030777.4:c.1512G>A	p.Ser504Ser	rs117587497	Patojenitesi Çelişkili
24	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.25110T>C	p.His8370His	.	Yeni Varyant
	CACNA1D	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_000720.4:c.2058G>A	p.Leu686Leu	rs146747080	Patojenitesi Çelişkili
	AKAP9	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_005751.4:c.11270A>G	p.Asn3757Ser	rs571076507	VUS
	KRIT1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001350672.1:c.121C>G	p.Pro41Ala	.	Yeni Varyant
	LDB3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001171610.2:c.919G>A	p.Val307Ile	rs201417512	Patojenitesi Çelişkili
25	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.12632G>A	p.Gly4211Glu	.	Yeni Varyant
	SCN10A	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_006514.3:c.1472G>T	p.Gly491Val	.	Yeni Varyant
	CACNA1C	Het	Ekzonik	Nonframeshift delesyon	NM_199460.3:c.2548_2550delGAG	p.Glu850del	rs575583988	Patojenitesi Çelişkili
	KCNQ1	Het	UTR5	.	NM_000218.3:c.-5T>C	.	rs532941548	Patojenitesi Çelişkili
	MYBPC3	Het	Ekzonik	Frameshift insersiyon	NM_000256.3:c.3688_3691dupTTCA	p.Ser1231fs	.	Patojenik
26	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.92800A>G	p.Thr30934Ala	.	Yeni Varyant

	CACNA1C	Het	Splicing	.	NM_199460.3:c.3109-10C>T	.	rs186741807	Patojenitesi Çelişkili
	MIB1	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_020774.3:c.333G>A	p.Val111Val	rs770026342	.
	KCNQ1	Het	UTR5	.	NM_000218.3:c.-5T>C	.	rs532941548	Patojenitesi Çelişkili
	MYBPC3	Het	Ekzonik	Frameshift insersiyon	NM_000256.3:c.3688_3691dupTTCA	p.Ser1231fs	.	Patojenik
27	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.72226T>G	p.Leu24076Val	rs202098308	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Frameshift delesyon	NM_001267550.2:c.13939del	p.Glu4647fs	rs781363456	VUS
	SCN5A	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001099404.1:c.2989G>A	p.Ala997Thr	rs137854609	Patojenitesi Çelişkili
	LDB3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001171610.2:c.341A>G	p.Asn114Ser	.	Yeni Varyant
	DTNA	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001390.4:c.2087C>T	p.Thr696Met	rs200977103	VUS
	FBN1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000138.4:c.3058A>G	p.Thr1020Ala	rs111801777	Patojenitesi Çelişkili
28	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.85406C>G	p.Ser28469Cys	rs202040332	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.66702C>T	p.Ala22234Ala	rs371802557	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.66388G>C	p.Val22130Leu	.	Yeni Varyant
	FBN2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001999.4:c.8282C>T	p.Ala2761Val	rs201962592	Patojenitesi Çelişkili
	DSE	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001322939.2:c.1061G>A	p.Arg354His	rs371480627	VUS
	CACNA2D1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001366867.1:c.2959A>G	p.Ser987Gly	.	Yeni Varyant
	KRIT1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001350672.1:c.1000G>T	p.Val334Phe	.	Yeni Varyant
	MYH6	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_002471.3:c.5141G>C	p.Arg1714Pro	.	VUS

	ALPK3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_020778.5:c.4319G>A	p.Arg1440His	rs182140062	.
29	CACNA1C	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_199460.3:c.6521A>G	p.Asn2174Ser	rs201090446	Patojenitesi Çelişkili
	MYH7	Het	Ekzonik	Nonframeshift delesyon	NM_000257.4:c.2539_2541delAAG	p.Lys847del	rs397516155	Olası Patojenik
	FBN1	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_000138.4:c.510C>T	p.Tyr170Tyr	rs111671429	Patojenitesi Çelişkili
	ALPK3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_020778.5:c.863G>A	p.Gly288Glu	rs142197641	.
	LMNB2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_032737.4:c.403G>A	p.Ala135Thr	rs372474156	VUS
	CACNA1D	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_000720.4:c.2250C>A	p.Ile750Ile	rs41276445	Patojenitesi Çelişkili
	KCNE2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_172201.1:c.22A>G	p.Thr8Ala	rs2234916	Patojenitesi Çelişkili
30	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.102772C>A	p.Pro34258Thr	rs752360286	.
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.52553G>A	p.Arg17518His	rs559590585	VUS
	TBX20	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001077653.2:c.187G>A	p.Ala63Thr	rs201839825	.
	PRKAG2	Het	Splicing	.	NM_016203.4:c.755-10T>C	.	rs774367787	.
	LDB3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001171610.2:c.856G>A	p.Ala286Thr	rs373632943	Patojenitesi Çelişkili
	PKP2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004572.3:c.2431C>A	p.Arg811Ser	rs139734328	Patojenitesi Çelişkili
	MYH7	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000257.4:c.1268C>T	p.Ala423Val	.	Yeni Varyant
	KCNE2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_172201.1:c.22A>G	p.Thr8Ala	rs2234916	Patojenitesi Çelişkili
31	ANK2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001148.6:c.10901T>A	p.Val3634Asp	rs66785829	Patojenitesi Çelişkili
	MYOT	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_006790.3:c.261C>A	p.Thr87Thr	.	Yeni Varyant
	VCL	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_014000.2:c.1317T>C	p.Ser439Ser	rs71579355	Patojenitesi

							Çelişkili
	MYH7	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000257.4:c.3149G>T	p.Arg1050Leu	Yeni Varyant
	FBN1	Het	Splicing	.	NM_000138.4:c.538+4A>G	rs375721252	Patojenitesi Çelişkili
	TXNRD2	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_006440.5:c.87G>C	p.Ala29Ala	Yeni Varyant
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.12547A>G	p.Lys4183Glu	Patojenitesi Çelişkili
32	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.97538G>A	p.Arg32513His	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.86637T>A	p.Asn28879Lys	VUS
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.83062C>T	p.Arg27688Cys	VUS
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.71036G>A	p.Arg23679Lys	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.63577C>T	p.Arg21193Cys	Patojenitesi Çelişkili
	TBX20	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001077653.2:c.846T>C	p.Phe282Phe	Yeni Varyant
	TBX20	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001077653.2:c.47A>G	p.Asn16Ser	Yeni Varyant
	KCNH2	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_000238.4:c.453C>T	p.Pro151Pro	Yeni Varyant
	CACNB2	Het	Splicing	.	NM_201596.3:c.1206+3A>T	rs200174877	Patojenitesi Çelişkili
	NEBL	Het	Splicing	.	NM_006393.2:c.2612-6A>G	rs377317796	VUS
	PKP2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004572.3:c.80G>T	p.Ser27Ile	Yeni Varyant
	HCN4	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_005477.3:c.3182C>T	p.Pro1061Leu	rs1010963303
33	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.79883G>A	p.Arg26628Gln	Patojenitesi Çelişkili

	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.70371C>T	p.Asp23457Asp	.	Yeni Varyant
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.11311+2827G>A	.	rs375836455	.
	ANK2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001148.6:c.9230G>T	p.Gly3077Val	.	Yeni Varyant
	AKAP9	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_005751.4:c.10332G>T	p.Gln3444His	rs981017281	.
	CTNNA3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001127384.2:c.1403C>T	p.Ala468Val	.	Yeni Varyant
	TPM1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001018005.2:c.845C>G	p.Thr282Ser	rs397516395	Patojenitesi Çelişkili
	TRPM4	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_017636.4:c.2500A>G	p.Ser834Gly	.	Yeni Varyant
34	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.4676T>C	p.Val1559Ala	.	Yeni Varyant
	GPD1L	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_015141.3:c.681G>A	p.Ala227Ala	rs973664942	.
	CACNA1D	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000720.4:c.3461T>A	p.Ile1154Asn	.	Yeni Varyant
	DSP	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004415.4:c.2164G>A	p.Val722Ile	.	VUS
	KCNA5	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_002234.4:c.630G>T	p.Met210Ile	.	Yeni Varyant
	MYH6	Het	Splicing	.	NM_002471.3:c.4175+8C>T	.	.	Yeni Varyant
	SLMAP	Het	Splicing	.	NM_001304420.2:c.1969+5A>G	.	rs199881493	VUS
	KCNE2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_172201.1:c.170T>C	p.Ile57Thr	rs74315448	Patojenitesi Çelişkili
35	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.68458G>C	p.Ala22820Pro	rs72646880	Patojenitesi Çelişkili
	COL3A1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000090.3:c.3770A>T	p.Asn1257Ile	.	Yeni Varyant
	TRPM4	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_017636.4:c.357G>T	p.Val119Val	rs780610132	.

36	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.107221C>A	p.Pro35741Thr	.	Yeni Varyant
	CAV3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001234.5:c.233C>T	p.Thr78Met	rs72546668	Patojenitesi Çelişkili
	MYLK	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_053025.4:c.1360G>A	p.Val454Met	rs746226982	VUS
	NEBL	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_006393.2:c.2497A>G	p.Arg833Gly	.	Yeni Varyant
	LDB3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001171610.2:c.2171A>G	p.Lys724Arg	.	Yeni Varyant
	CALM1	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001363670.1:c.87C>T	p.Ile29Ile	.	Yeni Varyant
37	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.98892C>T	p.Pro32964Pro	rs374081262	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.31829A>G	p.Glu10610Gly	.	Yeni Varyant
	SCN5A	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001099404.1:c.2074C>A	p.Gln692Lys	rs45553235	Patojenitesi Çelişkili
	SCN10A	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_006514.3:c.2287G>A	p.Val763Ile	rs569904203	.
	PDLIM3	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_014476.6:c.750G>A	p.Ser250Ser	rs146946948	.
	DSP	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004415.4:c.8590T>C	p.Phe2864Leu	rs764514210	VUS
	TNNI3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000363.5:c.422G>A	p.Arg141Gln	rs397516347	Patojenik / Olası Patojenik
38	TNNT2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001276345.2:c.461G>A	p.Arg154Gln	rs745632066	VUS
	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.54189T>C	p.Tyr18063Tyr	rs2303834	Patojenitesi Çelişkili
	B4GALT7	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_007255.3:c.228C>T	p.Pro76Pro	.	Yeni Varyant
	DSP	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004415.4:c.5937G>C	p.Gln1979His	.	Yeni Varyant
	DMD	Hom	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004006.2:c.370A>G	p.Met124Val	.	Yeni Varyant

39	TNNT2	Het	Splicing	.	NM_001276345.2:c.720-4G>T	.	rs201753429	Patojenitesi Çelişkili
	DSP	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004415.4:c.2386A>G	p.Thr796Ala	.	VUS
	FLNC	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001458.4:c.192C>G	p.Leu64Leu	.	Yeni Varyant
	DSG2	Het	Ekzonik	Frameshift delesyon	NM_001943.5:c.462delC	p.Asp154fs	.	Yeni Varyant
	DSG2	Het	Ekzonik	Nonframeshift insersiyon	NM_001943.5:c.3143_3160dupAAAGAGTTCTAGCAC CTG	p.Glu1048_Pro1053dup	.	VUS
	MYBPC3	Het	Ekzonik	Frameshift delesyon	NM_000256.3:c.2864_2865delCT	p.Pro955fs	rs397515990	Patojenik / Olası Patojenik
40	NEXN	Het	Splicing	.	NM_144573.3:c.448-3T>C	.	.	Yeni Varyant
	ACTN2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001103.3:c.784-539C>T	.	.	Yeni Varyant
	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.94846C>T	p.Leu31616Leu	rs72648255	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.68804T>C	p.Ile22935Thr	rs971232021	.
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.26494A>G	p.Ile8832Val	rs72648989	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.20341G>A	p.Glu6781Lys	rs72648958	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.11311+4945G>A	.	rs148325035	.
	CACNA1D	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000720.4:c.1592T>G	p.Phe531Cys	.	Yeni Varyant
	ADAMTS2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_014244.5:c.2261A>G	p.Gln754Arg	rs779256197	VUS
	LMNB2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_032737.4:c.752A>G	p.Glu251Gly	.	Yeni Varyant
	TNNI3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000363.5:c.434G>A	p.Arg145Gln	rs397516349	Patojenik / Olası

Patojenik								
41	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.95705C>T	p.Ser31902Leu	rs770705757	.
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.9449G>A	p.Arg3150Gln	rs141093658	VUS
	FKBP14	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_017946.4:c.25G>A	p.Val9Ile	.	VUS
	COL5A1	Het	Splicing	.	NM_000093.5:c.3690+10G>A	.	rs576358783	.
	MYH7	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000257.4:c.2168G>A	p.Arg723His	rs397516135	Patojenitesi Çelişkili
	MYH7	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000257.4:c.1541G>A	p.Gly514Asp	rs397516111	VUS
	MYH7	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000257.4:c.632C>T	p.Pro211Leu	rs727503277	VUS
	FBN1	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_000138.4:c.6348G>A	p.Gly2116Gly	.	Yeni Varyant
	KCNJ2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000891.3:c.476T>C	p.Phe159Ser	.	Yeni Varyant
42	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.3409G>C	p.Gly1137Arg	rs72647870	Patojenitesi Çelişkili
43	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.101599C>G	p.Leu33867Val	rs76194811	VUS
	TTN	Het	Ekzonik	Anlamsız (Stop-gain)	NM_001267550.2:c.97020G>A	p.Trp32340*	.	Yeni Varyant
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.87412C>A	p.Pro29138Thr	rs72648227	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.38902C>T	p.Pro12968Ser	rs192528655	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.28547G>A	p.Arg9516His	rs374156904	Patojenitesi Çelişkili
	TMEM43	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_024334.2:c.983G>A	p.Arg328Gln	rs185611706	Patojenitesi Çelişkili
	SCN5A	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001099404.1:c.3080G>A	p.Arg1027Gln	rs763891399	Patojenitesi Çelişkili

	LAMA4	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001105206.3:c.1475T>A	p.Leu492His	rs3752579	Patojenitesi Çelişkili
	COL1A2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000089.4:c.1228G>T	p.Ala410Ser	.	VUS
	TRPM4	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_017636.4:c.651G>T	p.Pro217Pro	rs758473371	.
	PLOD1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001316320.2:c.1675C>T	p.Arg559Cys	rs138490756	Patojenitesi Çelişkili
	ALPK3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_020778.5:c.4319G>A	p.Arg1440His	rs182140062	.
44	SLC8A1	Het	Splicing	.	NR_038441.1:n.121+60032G>A	.	rs767868210	.
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.36803C>G	p.Pro12268Arg	rs997014833	VUS
	COL5A2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000393.5:c.4495G>T	p.Val1499Leu	rs527433112	Patojenitesi Çelişkili
	CACNA1D	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000720.4:c.6214A>G	p.Ser2072Gly	.	Yeni Varyant
	ANK2	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001148.6:c.6810C>T	p.Thr2270Thr	.	Yeni Varyant
	CACNA2D1	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001366867.1:c.879+9814T>C	.	.	Yeni Varyant
	MYLK2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_033118.4:c.1606G>A	p.Ala536Thr	rs749619576	VUS
	DSC2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_024422.6:c.1914G>C	p.Gln638His	rs147742157	Patojenitesi Çelişkili
45	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.90913T>C	p.Tyr30305His	rs544353741	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.627G>C	p.Ser209Ser	rs201942184	.
	AKAP9	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_005751.4:c.6906G>A	p.Thr2302Thr	rs746485312	.
	COL5A1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000093.5:c.1304C>T	p.Pro435Leu	rs772379819	VUS
	MYBPC3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000256.3:c.3362G>A	p.Arg1121His	rs397516018	Patojenitesi Çelişkili
	CACNA1C	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_199460.3:c.3294C>T	p.Asp1098Asp	rs111606207	Patojenitesi Çelişkili

46	RYR2	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001035.3:c.12159G>A	p.Glu4053Glu	rs41267517	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.35313G>A	p.Pro11771Pro	rs369739111	Patojenitesi Çelişkili
	MYL3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000258.3:c.460C>T	p.Arg154Cys	rs143852164	VUS
	ANK2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001148.6:c.7396C>T	p.Arg2466Cys	rs562115547	VUS
	MYPN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001256267.1:c.466G>A	p.Asp156Asn	.	VUS
	SNTA1	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_003098.3:c.828G>A	p.Lys276Lys	rs35938843	Patojenitesi Çelişkili
47	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.83516G>A	p.Arg27839Gln	rs376820301	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.66550G>A	p.Gly22184Ser	.	VUS
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.48727C>T	p.Pro16243Ser	rs72677242	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Splicing	.	NM_001267550.2:c.41330-7T>A	.	rs373636988	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.14698G>A	p.Ala4900Thr	rs72648923	Patojenitesi Çelişkili
	DSE	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001322939.2:c.2823T>C	p.Tyr941Tyr	rs148311424	.
	ASPH	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004318.4:c.1106G>A	p.Arg369His	rs761647989	.
	MYH7	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000257.4:c.2207T>C	p.Ile736Thr	rs727503261	Patojenik
	DSG2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001943.5:c.2024T>C	p.Val675Ala	.	Yeni Varyant
48	SCN5A	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001099404.1:c.6040T>A	p.Ser2014Thr	.	Yeni Varyant
	DSP	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004415.4:c.2774G>A	p.Arg925Gln	rs139799237	Patojenitesi Çelişkili
	MYH7	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_000257.4:c.1755C>A	p.Ile585Ile	rs201860580	Patojenitesi Çelişkili
	DMD	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_004006.2:c.324T>C	p.Leu108Leu	.	Yeni

								Varyant
49	ACTN2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001103.3:c.1823G>A	p.Arg608Gln	rs529944004	VUS
	TTN	Hom	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.33416G>C	p.Arg11139Thr	rs72650040	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Hom	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.752A>G	p.His251Arg	rs587782983	VUS
	ASPH	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004318.4:c.1277G>A	p.Arg426His	rs772711048	.
	HTRA1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_002775.5:c.245C>G	p.Pro82Arg	rs541204010	VUS
	MYBPC3	Hom	Splicing	.	NM_000256.3:c.1227-2A>G	.	rs730880531	Patojenik / Olası Patojenik
	CACNA1C	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_199460.3:c.2091C>T	p.Leu697Leu	.	Yeni Varyant
	KCNA5	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_002234.4:c.219G>A	p.Pro73Pro	rs200192209	.
	50 TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.28132C>T	p.Pro9378Ser	rs879082824	VUS
	NOTCH1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_017617.5:c.3679C>T	p.Pro1227Ser	rs777652834	Patojenitesi Çelişkili
	CACNB2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_201596.3:c.761C>T	p.Thr254Met	.	Yeni Varyant
	MYBPC3	Het	Ekzonik	Nonframeshift delesyon	NM_000256.3:c.2441_2443delAGA	p.Lys814del	rs727504288	Patojenitesi Çelişkili
	PKP2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004572.3:c.1558A>G	p.Ile520Val	rs763749576	Patojenitesi Çelişkili
	SLC2A10	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_030777.4:c.877C>T	p.Arg293Cys	rs539783215	VUS
	KCNE5	Hom	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_012282.4:c.301C>G	p.His101Asp	.	Yeni Varyant
51	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.101213G>A	p.Arg33738His	rs192391568	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.97492C>T	p.Arg32498Cys	rs753498594	.
	TTN; TTN-AS1	Het	Ekzonik; Splicing	Sessiz	NM_001267550.2:c.97386C>T	p.Thr32462Thr	rs376810671	Patojenitesi Çelişkili

	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.92176C>T	p.Pro30726Ser	rs72648247	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.55925T>A	p.Leu18642Gln	rs140714512	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.53149C>T	p.Arg17717Cys	rs369001587	VUS
	MYPN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001256267.1:c.903-6227T>C	.	.	Yeni Varyant
	MYPN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001256267.1:c.1580T>C	p.Ile527Thr	rs759234608	.
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.101766G>C	p.Gln33922His	rs55886356	Patojenitesi Çelişkili
	FBN1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000138.4:c.3058A>G	p.Thr1020Ala	rs111801777	Patojenitesi Çelişkili
52	TMEM43	Het	UTR3	.	NM_024334.2:c.*21G>A	.	rs745658635	.
	SCN10A	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_006514.3:c.2580T>G	p.Val860Val	rs754939557	.
	ANK2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001148.6:c.10847T>A	p.Leu3616Gln	.	Yeni Varyant
	MYPN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001256267.1:c.3335C>T	p.Pro1112Leu	rs71534278	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.12547A>G	p.Lys4183Glu	rs201565932	Patojenitesi Çelişkili
	COL3A1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000090.3:c.2002C>A	p.Pro668Thr	rs1801183	Patojenitesi Çelişkili
53	LMNA	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_170707.4:c.357C>T	p.Arg119Arg	rs41313880	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.58621G>A	p.Val19541Ile	.	Yeni Varyant
	GPD1L	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_015141.3:c.839C>T	p.Ala280Val	rs72552291	Patojenitesi Çelişkili
	DSP	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_004415.4:c.3891G>A	p.Gln1297Gln	.	Yeni Varyant
	NOTCH1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_017617.5:c.6727G>A	p.Gly2243Ser	rs61751491	Patojenitesi

								Çelişkili
	PKP2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004572.3:c.2083C>T	p.Arg695Cys	rs199583774	VUS
	ALPK3	Het	UTR5	.	NM_020778.5:c.-14G>A	.	.	Yeni Varyant
	JUP	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001352773.1:c.1942G>A	p.Val648Ile	rs143043662	Patojenitesi Çelişkili
54	RYR2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001035.3:c.3380A>G	p.Glu1127Gly	rs200525962	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.86904T>G	p.His28968Gln	.	Yeni Varyant
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.34444C>T	p.Pro11482Ser	rs375905219	.
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.4191G>T	p.Glu1397Asp	.	Yeni Varyant
	CACNA1D	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_000720.4:c.60C>T	p.His20His	.	Yeni Varyant
	FLNC	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001458.4:c.940A>G	p.Ile314Val	.	Yeni Varyant
	CTNNA3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001127384.2:c.2501G>T	p.Arg834Leu	rs373081692	VUS
55	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.94310G>T	p.Gly31437Val	.	Yeni Varyant
	TTN	Het	Splicing	.	NR_120594.1:n.-1714A>G	.	.	Yeni Varyant
	AKAP9	Het	Splicing	.	NM_005751.4:c.4246-9T>C	.	rs765294379	.
	COL1A2	Het	Splicing	.	NM_000089.4:c.594+5A>T	.	rs200744314	Patojenitesi Çelişkili
	NOTCH1	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_017617.5:c.5901G>A	p.Ala1967Ala	rs762092431	VUS
	KCNE2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_172201.1:c.170T>C	p.Ile57Thr	rs74315448	Patojenitesi Çelişkili
56	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.56671C>T	p.Pro18891Ser	.	Yeni Varyant

	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.16985G>A	p.Gly5662Asp	rs760089168	.
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.11312-3783A>T	.	.	Yeni Varyant
	TMEM43	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_024334.2:c.947G>C	p.Trp316Ser	rs199526104	VUS
	MYLK	Het	Ekzonik	Anlamsız (Stop-gain)	NM_053025.4:c.535C>T	p.Arg179*	rs761508149	Patojenitesi Çelişkili
	AKAP9	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_005751.4:c.5369T>G	p.Val1790Gly	rs151021935	Patojenitesi Çelişkili
	ABCC9	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_005691.3:c.3021C>T	p.Val1007Val	.	Yeni Varyant
	JUP	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001352773.1:c.1372G>A	p.Ala458Thr	rs139559495	VUS
	MYLK2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_033118.4:c.1499A>G	p.Tyr500Cys	rs974471969	.
	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.41103C>T	p.Gly13701Gly	rs72650077	Patojenitesi Çelişkili
57	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.76295A>G	p.Asp25432Gly	rs760107858	.
	TPM1	Het	UTR5	.	NM_001365778.1:c.-12G>A	.	.	Yeni Varyant
	HCN4	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_005477.3:c.17C>T	p.Pro6Leu	rs772656493	.
	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.41103C>T	p.Gly13701Gly	rs72650077	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.32624C>T	p.Pro10875Leu	rs72650031	Patojenitesi Çelişkili
	DSP	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004415.4:c.3800G>A	p.Arg1267Gln	rs759698959	VUS
58	PRDM16	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_022114.4:c.1397G>A	p.Ser466Asn	.	Yeni Varyant
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.70163G>A	p.Arg23388Gln	rs55853138	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.24015G>A	p.Glu8005Glu	rs753692236	.

	KCNH2	Het	Splicing	.	NM_000238.4:c.77-5C>G	.	rs72549419	Patojenitesi Çelişkili
	PKP2	Het	Splicing	.	NM_004572.3:c.1034+1G>C	.	rs869025496	Olası Patojenik
	DTNA	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001390.4:c.403G>T	p.Ala135Ser	.	Yeni Varyant
	DMD	Het	Splicing	.	NM_004006.2:c.265-9_265-6delCTTT	.	rs780278315	Patojenitesi Çelişkili
	PLOD1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_022114.4:c.1397G>A	p.Ser466Asn	.	Patojenitesi Çelişkili
	TGFB2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.70163G>A	p.Arg23388Gln	rs55853138	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.24015G>A	p.Glu8005Glu	rs753692236	Patojenitesi Çelişkili
59	TRIM63	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_032588.3:c.221G>A	p.Arg74His	rs142710853	.
	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.66372C>T	p.Thr22124Thr	rs756981729	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.28953T>C	p.Asp9651Asp	.	Yeni Varyant
	ADAMTS2	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_014244.5:c.1137T>C	p.Tyr379Tyr	rs754157433	.
	NOTCH1	Het	Ekzonik	Nonframeshift delesyon	NM_017617.5:c.2377_2379delAAC	p.Asn793del	rs587778561	.
	FBN1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000138.4:c.3272G>C	p.Gly1091Ala	.	Yeni Varyant
60	TRIM63	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_032588.3:c.695C>T	p.Thr232Met	rs376414719	.
	CASQ2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001232.3:c.928G>A	p.Asp310Asn	rs141314684	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.23443C>T	p.Arg7815Trp	rs528264100	VUS
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.11311+4672C>T	.	rs149748934	Patojenitesi Çelişkili
	SCN10A	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_006514.3:c.4736G>A	p.Arg1579Gln	rs781118074	VUS

	ADAMTS2	Het	UTR5	.	NM_014244.5:c.-13C>A	.	rs886060499	VUS
	NOTCH1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_017617.5:c.1750G>A	p.Val584Ile	rs763886355	VUS
	MYH7	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000257.4:c.296C>G	p.Pro99Arg	.	Yeni Varyant
	HCN4	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_005477.3:c.3195C>G	p.Val1065Val	rs4493011	.
	KCNE1	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_000219.6:c.389G>A	p.Ter130Ter	.	Yeni Varyant
	ABCC9	Het	Splicing	.	NM_005691.3:c.1165-6dupT	.	rs397517182	Patojenitesi Çelişkili
61	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.72296C>T	p.Ala24099Val	rs781721483	VUS
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.72295G>T	p.Ala24099Ser	rs748236500	VUS
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.20418A>C	p.Lys6806Asn	rs768932465	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Frameshift insersiyon	NM_001267550.2:c.11311+3721dupA	.	rs397517806	VUS
	PDLIM3	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_014476.6:c.246G>A	p.Arg82Arg	rs200354645	Patojenitesi Çelişkili
	CACNA1C	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_199460.3:c.82G>A	p.Ala28Thr	rs373687005	VUS
	PKP2	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_004572.3:c.2097A>G	p.Gln699Gln	rs727505293	Patojenitesi Çelişkili
	MYH7	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000257.4:c.5710G>A	p.Asp1904Asn	.	Yeni Varyant
	SCN1B	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_199037.5:c.782G>A	p.Arg261Gln	rs766204907	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.48953T>C	p.Ile16318Thr	rs72677243	Patojenitesi Çelişkili
	DSP	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004415.4:c.3800G>A	p.Arg1267Gln	rs759698959	VUS
62	KCND3	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_004980.4:c.1506C>A	p.Thr502Thr	.	Yeni Varyant
	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.77205G	p.Val25735Val	rs55857909	Patojenitesi

					>A			Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.62069G>A	p.Arg20690Gln	rs753480368	.
	ALPK3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_020778.5:c.893A>G	p.Asp298Gly	rs201851851	.
63	TTN	Het	Splicing	.	NM_001267550.2:c.87707-4G>T	.	rs201770959	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.23302G>A	p.Asp7768Asn	rs72648973	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.5464A>C	p.Met1822Leu	rs201581947	Patojenitesi Çelişkili
	TGFBR2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001024847.2:c.1234G>A	p.Val412Met	rs35766612	Patojenitesi Çelişkili
	COL1A2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000089.4:c.2642A>C	p.Glu881Ala	rs751201659	VUS
	CHST14	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_130468.3:c.807T>C	p.Asp269Asp	rs139229738	Patojenitesi Çelişkili
	DSG2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001943.5:c.1174G>A	p.Val392Ile	rs193922639	Patojenitesi Çelişkili
	CBS	Hom	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000071.2.2:c.400G>A	p.Gly134Arg	rs147474549	VUS
64	NEXN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_144573.3:c.1700A>G	p.Asn567Ser	.	Yeni Varyant
	KCND3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004980.4:c.1535A>C	p.Asp512Ala	.	Yeni Varyant
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.84640A>G	p.Met28214Val	rs72648221	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.74602A>G	p.Ile24868Val	rs72646898	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.57574C>G	p.Leu19192Val	.	Yeni Varyant
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.41521G>A	p.Asp13841Asn	rs201257644	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.10242C>T	p.Tyr3414Tyr	rs45447891	Patojenitesi Çelişkili

	ADAMTS2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_014244.5:c.2903G>A	p.Arg968Gln	rs777490675	VUS
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.48953T>C	p.Ile16318Thr	rs72677243	Patojenitesi Çelişkili
65	ACTN2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001103.3:c.2132A>G	p.Lys711Arg	.	Yeni Varyant
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.77650G>A	p.Glu25884Lys	rs747699837	.
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.67139T>C	p.Ile22380Thr	rs773461641	.
	CACNA1D	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_000720.4:c.2280C>T	p.Asn760Asn	.	Yeni Varyant
	SLMAP	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001304420.2:c.2136A>G	p.Gln712Gln	.	VUS
	FLNC	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001458.4:c.7952G>T	p.Gly2651Val	.	Yeni Varyant
	KCNH2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000238.4:c.442C>T	p.Arg148Trp	rs139544114	Patojenitesi Çelişkili
	CSRP3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_003476.5:c.568G>T	p.Val190Leu	rs145073736	VUS
	MYH7	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000257.4:c.2555T>A	p.Met852Lys	rs397516157	Olası Patojenik
66	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.43207G>C	p.Val14403Leu	.	Yeni Varyant
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.7817C>T	p.Ala2606Val	rs370857722	VUS
	ANKRD1	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_014391.2:c.153C>T	p.His51His	.	Yeni Varyant
	RBM20	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001134363.3:c.2536A>G	p.Met846Val	.	Yeni Varyant
67	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.28466G>A	p.Arg9489Gln	rs189431308	VUS
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.11311+3248C>A	.	rs72647899	Patojenitesi Çelişkili
	ASPH	Het	Ekzonik	Nonframeshift	NM_004318.4:c.322+4801_3	.	rs573164897	.

				insersiyon	22+4803dupGAA			
	MYBPC3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_000256.3:c.772G>A	p.Glu258Lys	rs397516074	Patojenik / Olası Patojenik
	CALM3	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001329922.1:c.429A>G	p.Val143Val	.	Yeni Varyant
68	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.70688A>C	p.Lys23563Thr	.	Yeni Varyant
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.13969A>C	p.Asn4657His	rs200204761	Patojenitesi Çelişkili
	KRIT1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001350672.1:c.863A>G	p.Asp288Gly	rs766293925	.
	PRKAG2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_016203.4:c.698C>G	p.Ala233Gly	rs201240745	Patojenitesi Çelişkili
	MYBPC3	Het	Ekzonik	Frameshift delesyon	NM_000256.3:c.3620delG	p.Ser1207fs	rs2095878223	Olası Patojenik
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.32624C>T	p.Pro10875Leu	rs72650031	Patojenitesi Çelişkili
69	ANO5	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_213599.2:c.503A>G	p.Tyr168Cys	rs759887116	.
	DSG2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001943.5:c.1781T>C	p.Leu594Pro	rs199681901	Patojenitesi Çelişkili
70	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.107089G>C	p.Glu35697Gln	rs199531140	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.103302T>C	p.Tyr34434Tyr	rs773408387	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.74961C>T	p.Asn24987Asn	rs754043680	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Sessiz	NM_001267550.2:c.49758T>C	p.Tyr16586Tyr	rs72677247	Patojenitesi Çelişkili
	TTN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001267550.2:c.39385G>A	p.Val13129Ile	rs774557269	Patojenitesi Çelişkili
	ANK2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001148.6:c.10948G>C	p.Glu3650Gln	rs746987182	VUS
	ADAMTS2	Het	Splicing	.	NM_014244.5:c.2751-4G>A	.	rs112155474	Patojenitesi Çelişkili

BAG3	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_004281.3:c.1588G>A	p.Val530Met	rs144678100	Patojenitesi Çelişkili
DTNA	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001390.4:c.829G>A	p.Gly277Ser	.	VUS
TRPM4	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_017636.4:c.308A>G	p.Tyr103Cys	rs144781529	Patojenitesi Çelişkili
TXNRD2	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_006440.5:c.611A>G	p.Tyr204Cys	rs199765650	VUS
PLOD1	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001316320.2:c.1675C> T	p.Arg559Cys	rs138490756	Patojenitesi Çelişkili
ELN	Het	Ekzonik	Yanlış anlamlı	NM_001278939.1:c.2035G> A	p.Gly679Ser	rs781904032	VUS

Het = heterozigot, Hom = homozigot

5. TARTIŞMA

Yeni nesil dizileme (NGS) teknolojisinin gelişmesi, hipertrofik kardiyomiyopati gibi kalıtsal kardiyak hastalıkların tanımlanmasını kolaylaştırmıştır [8]. Mevcut ortak görüş hipertrofik kardiyomiyopati teşhisi konan hastalarda moleküler nedeni saptamak ve klinik tarama için hedeflenecek risk altındaki akrabaları belirlemek için genetik testlerin uygulanması yönündedir [40, 60]. Genetik ve klinik heterojenitenin çok olduğu hipertrofik kardiyomiyopati gibi hastalıklarda kesin tanı için hedefe yönelik NGS yöntemi oldukça sık kullanılmaktadır [191]. Hem araştırmalarda hem de klinik teşhiste giderek daha yaygın hale gelen, zaman ve maliyet açısından verimli bir yaklaşım olan bu yöntem, çok sayıda aday genin aynı anda ve kısa süre içerisinde incelenmesine olanak veren, analizi tüm genom yaklaşımlarına göre daha kolay, yüksek hassasiyette güvenilir bir yöntemdir [192].

Hipertrofik kardiyomiyopati, kardiyak sarkomer proteinlerini kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonların neden olduğu Mendeliyen bir hastalık olarak tanımlansa da bu genlerdeki patojenik mutasyonlar hastalık etiyolojisini tanımlamada yetersiz kalmaktadır [193]. Klinik tanı kriterlerini karşılayan hastaların ancak bir kısmında nedensel bir mutasyon tanımlanabilmektedir [12]. Giderek artan bir şekilde, karmaşık bir genetik etiyolojiye sahip olduğu kabul edilen hipertrofik kardiyomiyopati için nedensel genlerin araştırılması devam etmektedir [194]. Hasta kohortlarına uygulanan geniş kapsamlı genetik testler, yeni hastalık genlerinin tanımlanması ve patogeneizde yaygın varyantların rolünün yeniden değerlendirilmesi yoluyla genetik kardiyomiyopati anlayışımızı ilerletmektedir [195]. Bu çalışmada da kardiyomiyopatiler, kanalopatiler ve aritmiler ile ilişkili genlerin yanı sıra hipertrofik kardiyomiyopati fenokopilerini de içeren kapsamlı bir panel kullanılarak hedefe yönelik yeni nesil dizileme yöntemi ile hastalıkla ilişkili mutasyonların saptanması amaçlanmıştır.

Hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olan mutasyonların çoğu kardiyak miyozin bağlayıcı protein C'yi kodlayan MYBPC3 (%50) ile β -miyozin ağır zinciri kodlayan MYH7 (%33) genlerinde meydana gelmektedir [76]. Bu mutasyonları, troponin inhibitör alt birimini kodlayan TNNI3 geninde meydana gelen mutasyonlar (%5) takip etmektedir [190]. Bununla uyumlu olarak, çalışmamızda MYBPC3 ve MYH7 genlerinde beşer varyant ve TNNI3 geninde iki varyant olmak üzere ClinVar veri

tabanında hipertrofik kardiyomiyopati için patojenik ve/veya olası patojenik olarak tanımlanmış on iki varyant saptanmıştır. Hasta grubumuzun %20'sinde (n=14) bulunan bu varyantlardan iki MYBPC3 çerçeve kayması varyantı (c.2864_2865delCT ve c.3688_3691dupTTCA) aralarında akrabalık ilişkisi olmadığı bilinen ikişer hasta tarafından paylaşılmaktadır.

Çalışmamızda saptanan bir diğer olası patojenik varyant ise desmozomun bileşenlerinden olan plakophilin-2 proteinini kodlayan PKP2 geninde bulunmaktadır. Intronun 5' ucunda bulunan splice donör alanında yer alan bu varyant (c.1034+1G>C) ClinVar veri tabanında aritmojenik sağ ventriküler displazisi (kardiyomiyopatisi) için olası patojenik olarak tanımlanmıştır. Ayrıca bu hastada hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkisi iyi bilinen sekiz sarkomerik gende (MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNT1, ACTC1, MYL2, MYL3, TPM1) herhangi bir varyant da tespit edilmemiştir [78].

Bu vakaların dışında ilave olarak, hasta grubumuzdaki 16 hastada da MYBPC3 veya MYH7 genlerine ait varyantlar tespit edilmiştir. Bu varyantlardan, ClinVar veri tabanında patojenitesi çelişkili olan, dilate kardiyomiyopati için VUS, hipertrofik kardiyomiyopati için patojenik olarak tanımlı MYBPC3 c.1504C>T (p.Arg502Trp) varyantı çalışmamızda bulunan bir hastada saptanmıştır. Saltzman ve ark. bu varyantın, başlıca Avrupa kökenli bir hipertrofik kardiyomiyopati kohortunda hastaların %2.4'ünde meydana gelen yaygın bir mutasyon olduğunu ve başka bir sarkomer proteininde meydana gelen mutasyonla birlikte bulunduğunda prognozun daha kötü olduğunu göstermiştir [196]. Bu amino asit kalıntısının klinik olarak önemli olduğu ve bunu değiştiren diğer varyantların da patojenik olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [197, 198].

Farklı iki hastada da hastalık ile ilişkisi henüz netleşmemiş, VUS olarak tanımlı iki MYBPC3 varyantı saptanmıştır. Bunlardan 3'-UTR bölgesinde bulunan c.*275G>A varyantı, ICSL'de (Illumina Clinical Services Laboratory) görünüşte sağlıklı olan bir popülasyonda yapılan yatkınlık taramasında gözlenmiştir. Varyant allel frekansı, hastalık prevalansı ve penetransı ile kalıtım biçiminden yararlanılarak hastalık nedeni olup olmadığının belirlenmesi için yapılan skorlamadan sonra varyantın hastalığa sebep olabilme ihtimali göz ardı edilememiştir. Protein üzerindeki etkisi ile ilgili bir çalışma henüz bulunmamaktadır (ClinVar Varyasyon ID 878299). VUS olarak tanımlı diğer MYBPC3 varyantının (c.1084A>G) neden olduğu amino asit değişimi (p.Ser362Gly)

proteinin düzenleyici m motifi ile C2 domeni arasındaki bağlayıcı (linker) kısımda meydana gelmektedir. In silico analizlerde de, kardiyak izoformun N-terminalinde bulunan ve miyozinin boyun segmenti (S2) ile etkileşime giren kısımda meydana gelen bu amino değişiminin protein yapısına ve fonksiyonuna zarar verme olasılığının yüksek olduğu tahmin edilmektedir [199]. Yine bu bağlayıcı kısımda meydana gelen başka bir mutasyon (p.Leu352Pro) hipertrofik kardiyomiyopati ile bağlantılı olarak rapor edilmiş olup bu protein bölgesinin fonksiyonel önemini desteklemektedir [200]. Önceki çalışmalarda hipertrofik kardiyomiyopati için olası patojenik olarak belirlenen ama aynı zamanda VUS olarak da tanımlı bulunan MYBPC3 c.2441_2443delAGA (p.Lys814del) varyantı da hasta grubumuzdaki bir hastada tespit edilmiştir [201-203]. Bu varyant, proteindeki ardışık dört lizin kalıntısından (Lys/811-814) dördüncüsünün silinmesine neden olmakta ancak okuma çerçevesinin bütünlüğü korunmaktadır. Yapılan bir çalışmada bu varyantın protein stabilitesi veya ekspresyon seviyeleri üzerinde olumsuz etkileri olmadığı gösterilmiştir [204]. Avrupa kökenli bir hipertrofik kardiyomiyopati kohortunda da patojenik bir varyant için beklenenden daha yüksek bir allel frekansına sahip olduğu gösterilse de mevcut kanıtlar, bu varyantın patojenik olup olmadığının belirlenmesi için yeterli değildir [205]. Bir hastada da VUS ve likely benign olarak tanımlı MYBPC3 (c.3362G>A) varyantı saptanmıştır. Proteinde zayıf korunumlu bir konumda meydana gelen konservatif bir amino asit değişimi (p.Arg1121His) olduğundan sekonder protein yapısını etkilemeyeceği düşünülmektedir. Çoklu in silico algoritmalar tarafından da benign olduğu tahmin edilmektedir. Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında bu pozisyonda başka bir varyant da bildirilmemiştir (ClinVar Varyasyon ID 42709). Söz konusu hastada bu varyant dışında, sekiz sarkomerik gende herhangi bir varyant tespit edilmemiştir. Hipertrofik kardiyomiyopati ile nadir ilişkili genlerden olan TTN geninde sessiz yeni bir varyant (c.627G>C, p.Ser209Ser) saptanmıştır.

Bilinen varyantların yanı sıra MYBPC3 geninde, ClinVar veri tabanında patojenitesi hakkında henüz bir bilgi bulunmayan iki yeni varyant saptanmıştır. Bu varyantlardan biri (c.1204G>T) erken sonlandırma kodonu oluşturan anlamsız mutasyona (p.Glu402*) neden olmakta ve DANN in silico analizinde (skor aralığı 0-1) 0.994 skor ile zararlı olarak değerlendirilmektedir. Diğer varyant (c.3328A>T) ise yanlış anlamlı mutasyona (p.Met1110Leu) neden olmaktadır. Titin bağlanma bölgesinde yer alan C9 domeninde meydana gelen bu amino asit değişimi çalışmamızda

kullanılan altı in silico tahmin programından (Mutation Taster, FATHMM, ClinPred) üçünde zararlı (D) olarak tanımlanmıştır [135].

Dört farklı hastada ise MYH7 geninde üç tanesi (c.296C>G, c.3149G>T, c.5710G>A) yanlış anlamlı varyant (sırasıyla p.Arg1050Leu, p.Asp1904Asn, p.Pro99Arg), bir tanesi de (c.5715G>A) sessiz varyant (p.Glu1905Glu) olmak üzere dört yeni varyant tespit edilmiştir. Yanlış anlamlı varyantlardan iki tanesi SIFT, PolyPhen, Mutation Taster, FATHMM, PROVEAN, ClinPred ve DANN in silico tahmin programlarının tümünde zararlı (D / 0.999) olarak değerlendirilmiştir. MYH7 c.296C>G (p.Pro99Arg) varyantı, hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkili çoğu mutasyonun görüldüğü miyozin başının (S1) aktin ve ATP bağlanma bölgelerini içeren motor domeninde (p.85-778) yer almaktadır ve patojenik olması muhtemeldir [206]. MYH7 c.3149G>T (p.Arg1050Leu) varyantı ise miyozin boyun (S2) domeninde (p.848-1218) yer almaktadır [207]. Yine bu domende, bu varyantın yakınında bulunan c.3158G>A (p.Arg1053Gln) varyantı Fin toplumunda hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında karşılaşılan en yaygın üçüncü patojenik varyant olarak belirlenmiştir [208].

Bunların yanı sıra VUS olarak tanımlı beş adet MYH7 varyantı saptanmıştır. Bu varyantlardan c.632C>T (p.Pro211Leu) varyantı, hipertrofik kardiyomiyopatili en az beş kişide ve ayrıca MYH7'de patojenik ikinci bir varyant taşıyan başka bir kişide de tanımlanmıştır [119, 209, 210]. Prolin kalıntısı yerine yine nonpolar ve nötr olan lösin geldiği için amino asit değişiminin proteini etkileyebileceği öne sürülmektedir. Ancak bu değişim de miyozinin baş domeninde (S1) yer almaktadır ve bu bölgede meydana gelen diğer yanlış anlamlı mutasyonlar gibi hastalığa neden olma olasılığının yüksek olduğu belirtilmiştir [119]. Eldeki veriler hastalıkla bir ilişkisi olduğunu öne sürse de bu varyantın klinik önemi belirsizliğini korumaktadır. Bizim çalışmamızda da bu varyantı taşıyan hastanın VUS olarak tanımlı ilave iki MYH7 varyantına daha sahip olduğu belirlenmiştir. Bu varyantlar (c.1541G>A, p.Gly514Asp ve c.2168G>A, p.Arg723His) ile beraber iki farklı hastada birden saptanan başka bir MYH7 varyantı da (c.1268C>T, p.Ala423Val) yapısal ve fonksiyonel değişiminin hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkili olduğu miyozin başının (S1) motor domeninde (p.85-778) yer almaktadır [119]. Miyozin molekülünün hafif meromiyozin (LMM) olarak adlandırılan kuyruk kısmında meydana gelen MYH7 c.3830G>A varyantında (p.Arg1277Gln) ise pozitif yüklü ve polar olan arginin kalıntısı nötr ve polar olan

glutamin ile yer değiştirmektedir. İkincil protein yapısını etkileyebilen bir amino asit değişimi olmakla birlikte, bu konumda meydana gelen benzer özelliklere sahip amino asit değişimleri tolere edilebilmektedir. Bununla birlikte in silico algoritmalar, bu değişimin protein yapısına ve fonksiyonuna zarar verip vermediği konusundaki tahminlerinde tutarlı değildir. Bu varyant önceki çalışmalarda da hipertrofik kardiyomiyopatili bireylerde gösterilmiştir [119, 211]. ClinVar veri tabanında hem VUS hem de likely benign olarak tanımlı diğer bir varyant olan MHY7 c.1755C>A (p.Ile585Ile) varyantı ile ilgili olarak izolösin kalıntısını değiştirmedeği ve splice konsensus dizisinde yer almadığı için (16. ekzon) klinik bir öneme sahip olmasının beklenmediği bilgisi bulunmaktadır (ClinVar Varyasyon ID: 42863).

Hasta grubunun geri kalanı içerisinde 6 bireyde iyi bilinen diğer sarkomerik genlerden TNNT2, MYL2, MYL3 ve TPM1 genlerinde varyantlar tespit edilmiştir. VUS olarak tanımlı olan bu varyantlardan TNNT2 c.514C>T varyantında yüksek oranda korunan histidin kalıntısının yerine aralarında orta derecede fizikokimyasal bir fark olan tirozin amino asidi (p.His172Tyr) gelmektedir. Hipertrofik kardiyomiyopatili bireylerde gözlenmiş olan bu varyant popülasyon veri tabanlarında bulunmamaktadır (ExAC frekansı yok) (ClinVar Varyasyon ID: 454410). In silico algoritmaların tümü, bu amino asit değişiminin protein yapısı ve fonksiyonu üzerindeki etkisini zararlı (D) ve muhtemel zararlı (P) olarak değerlendirilmiştir. Troponinin tropomiyozine bağlı olan alt birimini kodlayan TNNT2 geninde saptanan c.461G>A (p.Arg154Gln) varyantı gnomAD (Genome Aggregation Database) tarafından genel popülasyondaki 249.928 kromozomun 3'ünde tanımlanmıştır. Literatürde kardiyovasküler rahatsızlıklardan etkilenen bireylerde bildirilmemiştir. In silico algoritmaların beşinde (Polyphen, Mutation Taster, FATHMM, ClinPred, DANN) zararlı (D / 0.999) olarak tanımlanmıştır. In silico algoritmalara dayalı olarak yanlış anlamlı varyantların patojenitesini tahmin etmeye yönelik genel bir sonuç veren REVEL skoru da (0.5 < yetersiz < 0.7) yeterli bulunmamıştır [212]. Herhangi bir fonksiyonel çalışma da bildirilmemiştir (ClinVar Varyasyon ID: 404394). Miyozin esansiyel hafif zincirin ventriküler izoformunu kodlayan MYL3 geninde saptanan c.460C>T (p.Arg154Cys) varyantı proteinin EF-hand domeninde (EF-3), non-konservatif bir amino asit değişikliği ile sonuçlanmaktadır. Şimdiye kadar hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkisi kanıtlanan mutasyonların hepsi de fonksiyonel olmayan EF-hand domenlerinde tespit edilmiştir [136]. Bu varyant hipertrofik kardiyomiyopati

kohortlarında ve genetik test için sevk edilen hastalarda bildirilmiştir. Ancak klinik bulguların sınırlı olmasından dolayı vakaların çoğunda nedensellik için güçlü kanıtlar sağlanamamıştır [119, 211, 213]. Diğer yandan *in silico* algoritmaların tümü bu varyantın protein yapısı ve fonksiyonu üzerinde zararlı bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (REVEL skoru ≥ 0.7) [212]. Ancak bu tahmin, henüz fonksiyonel bir çalışma ile desteklenmemiştir. Bu arjinin kalıntısını etkileyen başka bir değişiklik (p.Arg154His) de hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkili olarak rapor edilmiştir ki bu pozisyondaki bir değişikliğin tolere edilemeyebileceğini desteklemektedir [214]. Özetle, patojenik bir etki için bazı şüpheler olsa da varyantın klinik önemi belirsizliğini korumaktadır. Alfa-tropomiyozin proteinini kodlayan TPM1 geninde meydana gelen c.845C>G varyantı ise yüksek oranda korunan nötr ve polar bir amino asit olan treonin yerine yine nötr ve polar olan serin amino asidinin gelmesi ile sonuçlanmaktadır (p.Thr282Ser). *In silico* algoritmaların biri (Mutation Taster) tarafından zararlı (D) olarak değerlendirilmiştir. Bu noktada hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkilendirilen başka bir varyant da bildirilmemiştir. Bununla birlikte, bir önceki metiyonin kalıntısında meydana gelen bir değişimin (Met281Thr) hipertrofik kardiyomiyopati ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir [155].

VUS'ların yanı sıra iki farklı hastada MYL2 ve TPM1 genlerinde iki yeni varyant tespit edilmiştir. Miyozin düzenleyici hafif zincirin amino (N-) ucundaki EF-hand domeninde Ca^{+2} bağlanması veya kardiyak miyozin hafif zincir kinaz (cMLCK) bağımlı fosforilasyon bölgesinde bozukluğa yol açan varyantlar hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkili bulunmuştur [215]. Çalışmamızda MYL2 geninde saptanan c.180C>A varyantı da bu EF-hand domeninin (EF-1) (p.25-60) sonuncu amino asit kalıntısında değişime (p.Asn60Lys) neden olmaktadır. Nötr ve polar bir amino asit ile pozitif yüklü polar bir amino asidin değişimi ile sonuçlanan bu varyant, *in silico* tahmin programlarından altı tanesinde zararlı (D / 0.996) olarak değerlendirilmiştir. Tropomiyozin ailesine ait yüksek oranda korunmuş, aktin bağlayıcı alfa-tropomiyozini kodlayan TPM1 geninde ise 5'-UTR bölgesinde bulunan c.-12G>A varyantı tespit edilmiştir [5].

Geri kalan hasta grubundaki 29 bireyde ise hipertrofik kardiyomiyopati ile nadir ilişkili genlerde varyantlar tespit edilmiştir. VUS olarak tanımlı varyantlardan biri aktinin ilişkili LIM proteinini kodlayan PDLIM3 geninde saptanmıştır. Bu varyant

(c.11C>T), aralarında orta derecede fizikokimyasal bir fark olan treonin ile metionin amino asitlerinin değişimi (p.Thr4Met) ile sonuçlanmaktadır. In silico algoritmalar arasında (SIFT, Polyphen, DANN) protein yapısı ve fonksiyonuna zarar verdiği (D,P / 0.998) yönünde tahminler bulunmaktadır. Literatürde PDLIM3 ile ilişkili koşullardan etkilenen bireylerde bildirilmemiştir (ClinVar Varyasyon ID: 201956). Troponin molekülünün kalsiyum bağlayıcı alt birimini kodlayan TNNC1 geninde meydana gelen c.442A>G varyantı ise, proteinin EF-hand domeninde konservatif bir amino asit değişikliğine (p.Ile148Val) yol açmaktadır. In silico algoritmalarından sadece Mutation Taster ve DANN, yüksek oranda korunan izolösün kalıntısında meydana gelen bu değişimin zararlı (D / 0.996) olma olasılığının yüksek olduğunu öne sürmektedir. Yapılan bir çalışma bu varyantın Ca^{+2} duyarlılığının azalmasına neden olduğunu göstermiştir [216]. Literatürde dilate kardiyomiyopati ve açıklanamayan ani ölüm vakalarında bildirilmiştir [216-218] (ClinVar Varyasyon ID: 44682). Kardiyak α -miyozin ağır zincirini kodlayan MYH6 geninde tespit edilen c.4907G>A varyantı benzer özelliklere sahip iki amino asit değişimi (p.Arg1636His) ile sonuçlanmaktadır. Bununla birlikte in silico algoritmaların tümü, türler arasında yüksek oranda korunmuş arginin amino asidinin değişmesinin, protein yapısı ve fonksiyonu üzerinde zararlı etkileri (D,P / 0.996) olabileceği konusunda hem fikirdir. Bu varyantın saptandığı hastada bilinen diğer sarkomerik genlerde varyant bulunmamakla birlikte zararlı olma olasılığı yüksek olan tek aday varyanttır (ClinVar Varyasyon ID: 1052381) CSRP3 geni tarafından kodlanan sistein ve glisin açısından zengin protein 3 (kas LIM proteini olarak da bilinir), hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkisi olduğu uzun süredir bilinen sarkomerik olmayan bir proteindir [219]. Kardiyomiyositlerde miyogenez, hücre iskeletinin korunması ve mekanik sinyal iletimini içeren karmaşık bir dizi fonksiyonu ve çeşitli proteinler ile etkileşimi bulunmaktadır [220]. CSRP3 geninin üçüncü ekzonunda saptadığımız bu varyant (c.352G>A) zayıf şekilde korunmuş olan, negatif yüklü ve polar glutamik asit kalıntısını pozitif yüklü ve polar lizin ile değiştirmektedir (p.Glu118Lys). In silico algoritmalarından beş tanesi (PolyPhen, Mutation Taster, FATHMM, PROVEAN, DANN) bu değişimin zararlı (D,P / 0.999) olabileceğini öngörmektedir (ClinVar Varyasyon ID: 239542). Alfa-protein kinaz 3 proteinin kodlayan ALPK3 geni de son zamanlarda kardiyomiyopati için aday bir gen olarak ortaya çıkmıştır. Az çalışılmış bir protein olmasına rağmen mevcut verilere göre ilgili kardiyak transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonunda ve kardiyomiyosit

farklılaşmasında rol aldığı, interkale disk oluşumuna ve sarkomerin yapısal organizasyonuna katıldığı gösterilmiştir [221]. ALPK3 geninde biallelik fonksiyon kaybı mutasyonu taşıyan kök hücrelerden farklılaşan kardiyomiyositlerde anormal Ca^{+2} kullanımı ile birlikte hücre içinde Ca^{+2} artışı gözlenmiştir [222]. Hasta grubumuzdaki iki farklı hastada saptanan nükleotid değişiminde (c.4319G>A) orta derecede korunan arginin kalıntısı aralarında küçük bir fizikokimyasal farkın bulunduğu histidin ile yer değişmektedir (p.Arg1440His). Popülasyon veritabanlarında mevcut olan (rs182140062, ExAC %0,003) bu varyant literatürde ALPK3 ile ilişkili koşullardan etkilenen bireylerde bildirilmemiştir. In silico algoritmalar bu amino asit değişiminin potansiyel etkisi konusunda hem fikir değildir (ClinVar Varyasyon ID: 1447475). Çalışmamızda tespit edilen bir diğer ALPK3 varyantı olan c.515T>G (p.Met172Arg) ise yakın zamanda VUS olarak tanımlanmıştır. In silico analizler bu değişimin etkisini protein üzerinde zararlı olabileceği yönünde desteklemektedir (ClinVar Varyasyon ID: 1329658)

Çalışmamızda, bir hastada saptanan tek varyant olma özelliği taşıyan TTN c.3409G>C varyantı (p.Gly1137Arg), proteinin Z-diski ile etkileşime girdiği bölgenin yakınında, non-konservatif bir amino asit değişikliği ile sonuçlanmaktadır. In silico algoritmadan beş tanesi (SIFT, PolyPhen, Mutation Taster, PROVEAN ve DANN) varyantın protein üzerinde zararlı bir etkisinin (D / 0.991) olacağını öngörmektedir. Hipertrofik kardiyomiyopati ve açıklanamayan ani ölümden etkilenen bireylerde bildirilmiştir. Bazı hastalarda potansiyel olarak patojenik olabilecek varyant(lar) ile birlikte görülmüştür (ClinVar Varyasyon ID: 46949) [213, 223]. Miyozin hafif zincirinin N-terminalindeki spesifik bir serin kalıntısını fosforile eden miyozin hafif zincir kinaz 2 enzimi, MYLK2 geni tarafından kodlanmaktadır [224]. Çalışmamızda saptanan, bildiğimiz kadarıyla daha önce patojenik veya benign olarak tanımlanmamış c.1606G>A varyantında (p.Ala536Thr) nonpolar alanin kalıntısının polar treonin amino asidi ile yer değiştirmesinin protein yapısını veya fonksiyonunu etkilemediği yönünde in silico analizlerin çoğu hem fikirdir (ClinVar Varyasyon ID: 647803). Bir diğer MYLK2 varyantı olan c.1499A>G (p.Tyr500Cys), popülasyon veritabanlarında mevcut olup (rsID yok, gnomAD %0.0009) literatürde MYLK2 ile ilişkili koşullardan etkilenen bireylerde bildirilmemiştir. In silico algoritmaların beşi (SIFT, PolyPhen-2, Mutation Taster, ClinPred ve DANN) bu değişikliğin potansiyel etkisinin zararlı (D / 0.998) olabileceği konusunda hem fikirdir (ClinVar Varyasyon ID: 1481900). Riyanodin

reseptörü-2'yi kodlayan RYR2 geninde tespit edilen, korunmuş bir nükleotidin değişmesi ile sonuçlanan c.3380A>G (p.Glu1127Gly) varyantı bu gende mutasyonel hotspotların bulunduğu bölgenin (1-16. ekzonlar) dışında bulunmaktadır [225]. Bununla birlikte in silico algoritmaların beşi (SIFT, PolyPhen-2, Mutation Taster, PROVEAN ve DANN) bu varyant için zarar verici (D / 0.999) bir sonuç öngörmektedir. Nedensellik için güçlü bir kanıt olmaksızın biri hipertrofik kardiyomiyopati, diğeri Brugada sendromlu iki hastada bulunmuştur [226, 227]. Hipertrofik kardiyomiyopati hastası bu varyant ile birlikte MYBPC3 geninde de bir VUS (p.Met555Thr) taşımaktadır (ClinVar Varyasyon ID: 43769)

FLNC geni, aktin filamentlerine çapraz bağlanıp, Z-diski ve sarkolemma proteinleri ile etkileşerek sarkomer bütünlüğünü koruyan yapısal bir protein olan filamin C proteinini kodlamaktadır [228]. Dilate kardiyomiyopati hastalarının %1-4.5'inde ve aritmojenik kardiyomiyopati hastalarının %3.2-3.3'ünde tanımlanan fonksiyon kaybı mutasyonları ile hipertrofik kardiyomiyopati hastalarının %1.3-9.7'sinde meydana gelen yanlış anlamlı mutasyonlar ile kalıtsal kardiyomiyopatinin önemli nedenlerinden biri olarak ortaya çıkmıştır [229, 230]. Çalışmamızda bir hastada saptanan FLNC c.3649A>T (p.Ser1217Cys) varyantı nöromusküler hastalıkların klinik özelliklerine sahip kişilerde gözlenmiştir. In silico algoritmalar, bu amino asit değişiminin protein yapısı ve fonksiyonu üzerindeki etkisi konusunda hem fikir değildir (ClinVar Varyasyon ID: 472045). Saptanan bir diğer FLNC varyantı c.6689G>A (p.Arg2230His) ise genel popülasyonda patojenik bir varyant için beklenenden daha yüksek bir allel frekansına sahiptir [205]. Bununla birlikte hipertrofik kardiyomiyopati nadir genetik varyantların neden olduğu bir hastalık olarak tanımlansa da yakın zamanda genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), yaygın genetik varyantların da hipertrofik kardiyomiyopati riskini arttırdığını göstermiştir [231, 232]. In silico algoritmalarından beş tanesi (SIFT, PolyPhen, Mutation Taster, FATHMM ve DANN) bu amino asit değişiminin muhtemelen zararlı olabileceğini (D,P /0.999) öne sürmektedir. VUS'ların yanı sıra hastalık ile ilişkisi nadir olan genlerden bazıları (ACTN2, ALPK3, ANKRD1, FLNC, MYH6, MYLK2, MYOT, MYPN, NEXN, PDLIM3, TRIM63 ve TTN) yeni varyantlar da saptanmıştır.

Kalan 4 hastada ise hastalık ile ilişkili genlerin hiçbirinde varyant saptanmamıştır. Bu hastalarla birlikte, bilinen genlerde varyant taşıyan diğer hastalarda

da başka hastalıklarla ilgili VUS'lar ile yeni varyantlar tespit edilmiştir. Yeni varyantlar içerisinde in silico algoritmaların tümünde zararlı (D) ve muhtemel zararlı (P) olarak değerlendirilen altı yanlış anlamlı varyant saptanmıştır. Bu varyantlar HCN4 (c.1795G>A, p.Ala599Thr), SCN10A (c.1472G>T p.Gly491Val), CACNA1D (c.3461T>A, p.Ile1154Asn ve c.1592T>G, p.Phe531Cys), KCNJ2 (c.476T>C, p.Phe159Ser) ve KCND3 (c.1535A>C, p.Asp512Ala) olmak üzere iyon kanallarını kodlayan genlerde yer almaktadır.

HCN (Hyperpolarization Activated Cyclic Nucleotide Gated Potassium Channel 4) geni tarafından kodlanan dört alt birimden oluşan F-tipi kanallar pacemaker hücrelerinin membran depolarizasyonunda önemli rol oynamaktadır [233, 234]. HCN4, HCN ailesinin dört izoformu içerisinde sinoatriyal düğümde baskın olan izoformdur [235]. Önceki çalışmalarda, pacemaker hücrelerinde F-tipi kanallardaki akımda meydana gelen değişimlerin hipertrofik kalplerin aritmisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [233]. SCN10A (Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 10) geni, voltaj kapılı sodyum kanallarının alfa alt birimlerinden birini (Nav1.8) kodlamaktadır. Periferik sinir sisteminin yanı sıra yakın zamanda insan kalbinde de tanımlanan SCN10A geni, GWAS'ta özellikle atriyoventriküler iletimdeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir [236, 237]. Iıo ve ark. SCN10A genindeki rs6795970 (G>A) polimorfizminin hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında kardiyak iletim anormallikleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir [238]. Kalpte voltaj kapılı L-tipi Ca^{+2} kanallarının alt birimlerinden biri olan alfa-1D alt birimi CACNA1D (Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 D) geni tarafından kodlanmaktadır. Kanal aktivitesi, por oluşturan alfa-1 alt birimi tarafından yönlendirilirken, diğerleri bu aktiviteyi düzenleyen yardımcı alt birimler olarak hareket etmektedir. Ca^{+2} kanal tiplerinin ayırt edici özellikleri öncelikle çeşitli alfa-1 izoformlarının, yani alfa-1A, B, C, D, E ve S'nin ekspresyonu ile ilgilidir. CACNA1D geni tarafından kodlanan alt birim sinoatriyal düğüm hücrelerinde eksprese edilen baskın izoformdur [239]. Barratt Ross ve ark.'nın hipertrofik kardiyomiyopati hastası olan bir ailenin üyelerine yaptıkları genetik test sonucunda hastalık ile ilişkili genlerde herhangi bir varyant tespit edilmemiştir. Ancak saptanan ilgi çekici varyantlar arasında CACNA1D geninde meydana gelen bir varyant da (p.Glu847Lys) bulunmaktadır [240]. KCNJ2 (Potassium Inwardly-Rectifying Channel, Subfamily J, Member 2) geni ise hücre içine K^{+} akımını sağlayan kanal proteininin alt birimlerini (Kir2.1) kodlamaktadır. Kir ailesi, çeşitli hücre tiplerinde K^{+} seviyesini korumakta ve

membran potansiyelini düzenlemektedir [241]. Bu kanallardan hücre içine doğru artmış K^+ akımları atriyal fibrilasyona eşlik etmektedir [242]. KCND3 (Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily D Member 3) geni ise Kv4.3 olarak da bilinen proteini kodlamaktadır. Bu gen, pacemaker hücrelerde membran repolarizasyonunda önemli rolü olan A tipi voltaj kapılı K^+ kanallarından Shal ailesinin alfa alt birimi olan Kv4.3'ü kodlar [243]. KCND3 geninde meydana gelen bazı mutasyonların (p.Val392Ile, p.Ser530Pro ve p.Gly600Arg) ani açıklanamayan ölüm patogenezinde nadir bir varyant olarak rol alabileceği bildirilmiştir [244]. Kanal proteinlerini kodlayan genlerin hipertrofik kardiyomiyopati patogenezinde birincil bir rolü olmasa da, varyantların hastalık prognozunda etkili olan ikincil (değiştirici) varyantlar olması mümkündür. Çevresel ve genetik değiştiricilerin, hipertrofik kardiyomiyopati ve diğer kardiyomiyopatilerin klinik heterojenliğinin altında yatan neden olduğu düşünülmektedir [245].

Özet olarak, hasta grubumuzdaki 15 hastada (%21.4), MYBPC3 (n=7), MYH7 (n=5), TNNT2 (n=2) veya PKP2 (n=1) genlerinde patojenik ve/veya olası patojenik olarak tanımlanmış bir varyant tespit edilmiştir. Bu hastalar da dahil olmak üzere toplam 28 hastada (%40) MYBPC3 (n=14) veya MYH7 (n=14) genlerine ait varyantlar bulunmaktadır. Böylece çalışmamız, MYBPC3 ve MYH7 genlerindeki varyantların hipertrofik kardiyomiyopati vakalarında bulunan en yaygın varyantlar olduğunu doğrulamaktadır. Patojenik / olası patojenik olan TNNT2 varyantları da dahil olmak üzere 8 hastada da diğer sarkomer genlerine ait varyantlar (TNNT2 (n=3), TNNT2 (n=2), TPM1 (n=2), MYL2 (n=1) ve MYL3 (n=1)) bulunmaktadır. Böylece hasta grubumuzdaki 36 hastada (%51,4) hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkisi iyi tanımlanmış olan sarkomer genlerinde en az bir varyant tespit edilmiştir. Günümüzde sekiz sarkomer geninde (MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNT2, ACTC1, MYL2, MYL3, TPM1) meydana gelen nadir varyantlar, patojenik bir etki için güçlü kanıtlara sahip olarak sınıflandırılmaktadır [246]. Bu hastaların dışında kalan 29 hastada (%41,4) hastalık ile nadir ilişkilendirilmiş genlerde en az bir varyant tespit edilmiştir. Geriye kalan 4 hastada (%5,7) ise bilinen genlerde herhangi bir varyant tespit edilememiştir.

Sonuçlarımız, hipertrofik kardiyomiyopati hastalarının çok sayıda spesifik genetik varyant taşıyabileceğini gösteren önceki verileri doğrulamaktadır [247-249]. Bazen klinik tabloyu karmaşıklaştıran patojenitesi bilinmeyen varyantlar, hipertrofik

kardiyomiyopati gelişimine katkıda bulunabilir ve/veya değiştirici etkilere sahip olabilir. Tanımlanan varyantların kardiyomiyopati fenotipinde birincil veya değiştirici bir rol oynayıp oynamadığını daha iyi anlamak için sistematik aile değerlendirmesini içeren ek araştırmalar gerekmektedir. Hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkili olduğu veya olmadığı yönünde güçlü kanıtlar elde edilene kadar tanımlanan bu varyantlar belirsiz bir öneme sahip olacaktır (VUS). Panelin kapsadığı gen sayısından bağımsız olarak, genetik testler hipertrofik kardiyomiyopati hastalarının %40-70'inde moleküler bir neden ortaya koymamaktadır [78]. Patojenik varyantlar genellikle genetik test yapılan hipertrofik kardiyomiyopatili hastaların yarısından azında bulunurken kalan hastaların çoğunluğunun artık genetik ve genetik olmayan faktörlerin karmaşık bir etiyolojisinin neden olduğu Mendeliyen olmayan bir hastalığa sahip olduğu düşünülmektedir [70]. İngiltere'de yakın zamanda yapılan bir araştırmada, patojenik veya olası patojenik sarkomerik varyantlar için negatif olan 240 hipertrofik kardiyomiyopati hastasında sarkomerik olmayan 51 aday gen NGS ile taranmış olup yalnızca bir tane ek varyant tanımlanmıştır [250]. Tanımlanabilir bir genetik etiyolojisi olmayan (genotip negatif) hastalarla karşılaştırıldığında, patojenik sarkomer varyantları taşıyan bireylerde sıklıkla daha genç yaşta ortaya çıkan hastalık daha şiddetli seyretmektedir [70, 251]. Yeni nesil dizileme (NGS), hipertrofik kardiyomiyopatili hastaların rutin moleküler taraması için oldukça doğru sonuçlar veren ve tekrarlanabilir bir yaklaşımdır. Ancak probanddaki varyantların tanımlanması, klinik değerlendirme veya genetik danışmanlık için tek başına yeterli değildir. Hipertrofik kardiyomiyopati fenotipinin altında yatan genetik nedenin ve klinik heterojenitenin, kodlayan ve kodlamayan DNA varyantlarının kümülatif fonksiyonel etkileri ile açıklanabileceğini varsaymak mümkündür.

Bu çalışma, Türk popülasyonundaki bir hipertrofik kardiyomiyopati kohortunun varyant çeşitliliğini tanımlamaktadır. Ancak hasta sayısının sınırlı olması ve hastaların çok sayıda varyant bulundurmasından dolayı sonuçlarımızın doğrulanması için daha geniş ölçekli ilave çalışmalara ihtiyaç vardır. Son olarak, çalışmamız önceden elde edilmiş sonuçların genişletilmesi ve moleküler tanının iyileştirilmesi için hedefe yönelik NGS yaklaşımının sunabileceği dikkate değer katkıyı desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Cao, Y. and P.Y. Zhang, *Review of recent advances in the management of hypertrophic cardiomyopathy*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017. **21**(22): p. 5207-5210.
2. Maron, B.J., M.S. Maron, and C. Semsarian, *Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(8): p. 705-15.
3. Geske, J.B., S.R. Ommen, and B.J. Gersh, *Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Update*. JACC Heart Fail, 2018. **6**(5): p. 364-375.
4. Maron, B.J. and M.S. Maron, *Hypertrophic cardiomyopathy*. Lancet, 2013. **381**(9862): p. 242-55.
5. Tardiff, J.C., et al., *Targets for therapy in sarcomeric cardiomyopathies*. Cardiovasc Res, 2015. **105**(4): p. 457-70.
6. Seidman, C.E. and J.G. Seidman, *Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history*. Circ Res, 2011. **108**(6): p. 743-50.
7. Wolf, C.M., *Hypertrophic cardiomyopathy: genetics and clinical perspectives*. Cardiovasc Diagn Ther, 2019. **9**(Suppl 2): p. S388-s415.
8. Ashley, E.A., C.M. Reuter, and M.T. Wheeler, *Genome Sequencing in Hypertrophic Cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2018. **72**(4): p. 430-433.
9. Katrancioğlu, N., et al., *Kardiyovasküler Hastalıklar ve Genetik*. Türkiye Klinikleri Cardiovascular Surgery - Special Topics, 2012. **4**(3): p. 138-42.
10. Altıparmak, I.H. and A. Özer, *Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunmada Genetik Danışmanlık*. Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics 2017. **10**(4): p. 217-27.
11. Sequeira, V., E. Bertero, and C. Maack, *Energetic drain driving hypertrophic cardiomyopathy*. FEBS Lett, 2019. **593**(13): p. 1616-1626.
12. Marian, A.J. and E. Braunwald, *Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy*. Circ Res, 2017. **121**(7): p. 749-770.
13. Pearson Education, Inc. 2016.
14. Course Hero, Inc. 2022.
15. https://www.amboss.com/us/knowledge/Muscle_tissue.
16. Widmaier, E.P., H. Raff, and K.T. Strang, *Vander İnsan Fiziyojisi*. 2010.
17. Pearson Education, Inc. 2012.
18. <https://www.chegg.com/homework-help/questions-and-answers/describe-electrical-conduction-heart-fig-139-1310-q36098155>.
19. Sultan, A., J. Singh, and F.C. Howarth, *Mechanisms underlying electro-mechanical dysfunction in the Zucker diabetic fatty rat heart: a model of obesity and type 2 diabetes*. Heart Fail Rev, 2020. **25**(5): p. 873-886.
20. Silverthorn DU, O.W., Garrison CW, Silverthorn AC, Johnson BR, *Human physiology : an integrated approach*. 2007: Pearson Education Inc/Benjamin Cummings, San Francisco.
21. Yotti, R., C.E. Seidman, and J.G. Seidman, *Advances in the Genetic Basis and Pathogenesis of Sarcomere Cardiomyopathies*. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2019. **20**: p. 129-153.

22. Seferović, P.M., et al., *Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. Eur J Heart Fail, 2019. **21**(5): p. 553-576.
23. Maron, B.J., et al., *Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention*. Circulation, 2006. **113**(14): p. 1807-16.
24. Özen, M., E. Karaca, and A. Yüksel, *Kardiyomiyopatilerin Genetik Temeli*. Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics, 2011. **4**(4): p. 5-12.
25. Semsarian, C., et al., *New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(12): p. 1249-1254.
26. Elliott, P. and W.J. McKenna, *Hypertrophic cardiomyopathy*. Lancet, 2004. **363**(9424): p. 1881-91.
27. Maron, B.J., *Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review*. Jama, 2002. **287**(10): p. 1308-20.
28. Ren, X., et al., *The Genetic and Molecular Bases for Hypertrophic Cardiomyopathy: The Role for Calcium Sensitization*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2018. **32**(1): p. 478-487.
29. Varnava, A.M., et al., *Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 2001. **88**(3): p. 275-9.
30. Muresan, I.D. and L. Agoston-Coldea, *Phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy: genetics, clinics, and modular imaging*. Heart Fail Rev, 2021. **26**(5): p. 1023-1036.
31. Eijgenraam, T.R., H.H.W. Silljé, and R.A. de Boer, *Current understanding of fibrosis in genetic cardiomyopathies*. Trends Cardiovasc Med, 2019.
32. Nagaraju, C.K., et al., *Myofibroblast Phenotype and Reversibility of Fibrosis in Patients With End-Stage Heart Failure*. J Am Coll Cardiol, 2019. **73**(18): p. 2267-2282.
33. Khalil, H., et al., *Fibroblast-specific TGF- β -Smad2/3 signaling underlies cardiac fibrosis*. J Clin Invest, 2017. **127**(10): p. 3770-3783.
34. de Boer, R.A., et al., *Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology*. Eur J Heart Fail, 2019. **21**(3): p. 272-285.
35. Eijgenraam, T.R., H.H.W. Silljé, and R.A. de Boer, *Current understanding of fibrosis in genetic cardiomyopathies*. Trends Cardiovasc Med, 2020. **30**(6): p. 353-361.
36. Menon, S.C., et al., *Diastolic dysfunction and its histopathological correlation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents*. J Am Soc Echocardiogr, 2009. **22**(12): p. 1327-34.
37. Olivotto, I., et al., *Defining phenotypes and disease progression in sarcomeric cardiomyopathies: contemporary role of clinical investigations*. Cardiovasc Res, 2015. **105**(4): p. 409-23.
38. Maron, M.S., et al., *The case for myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(9): p. 866-75.

39. Olivotto, I., et al., *Microvascular function is selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomere myofilament gene mutations*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(8): p. 839-48.
40. Elliott, P.M., et al., *2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2014. **35**(39): p. 2733-79.
41. Ho, C.Y., et al., *The Design of the Valsartan for Attenuating Disease Evolution in Early Sarcomeric Hypertrophic Cardiomyopathy (VANISH) Trial*. Am Heart J, 2017. **187**: p. 145-155.
42. Habib, M., S. Hoss, and H. Rakowski, *Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: Newer Echo and MRI Approaches*. Curr Cardiol Rep, 2019. **21**(8): p. 75.
43. Roşca, M., et al., *Right ventricular remodeling, its correlates, and its clinical impact in hypertrophic cardiomyopathy*. J Am Soc Echocardiogr, 2015. **28**(11): p. 1329-38.
44. Hughes, S.E., *The pathology of hypertrophic cardiomyopathy*. Histopathology, 2004. **44**(5): p. 412-27.
45. Mozaffarian, D. and J.H. Caldwell, *Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy: a case report and literature review*. Clin Cardiol, 2001. **24**(1): p. 2-8.
46. Goff, Z.D. and H. Calkins, *Sudden death related cardiomyopathies - Hypertrophic cardiomyopathy*. Prog Cardiovasc Dis, 2019. **62**(3): p. 212-216.
47. Bogaert, J. and I. Olivotto, *MR Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy: From Magnet to Bedside*. Radiology, 2014. **273**(2): p. 329-48.
48. Michels, M., et al., *Life-long tailoring of management for patients with hypertrophic cardiomyopathy : Awareness and decision-making in changing scenarios*. Neth Heart J, 2017. **25**(3): p. 186-199.
49. Patel, P., et al., *Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients Without Severe Septal Hypertrophy: Implications of Mitral Valve and Papillary Muscle Abnormalities Assessed Using Cardiac Magnetic Resonance and Echocardiography*. Circ Cardiovasc Imaging, 2015. **8**(7): p. e003132.
50. Maron, M.S., et al., *Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy*. N Engl J Med, 2003. **348**(4): p. 295-303.
51. Maron, B.J., et al., *Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Out of the Shadows: Known from the Beginning but Largely Ignored ... Until Now*. Am J Med, 2017. **130**(2): p. 119-123.
52. Maron, M.S., et al., *Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy*. Circulation, 2011. **124**(1): p. 40-7.
53. Olivotto, I., et al., *Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy*. Circulation, 2001. **104**(21): p. 2517-24.
54. Satpathy, C., et al., *Diagnosis and management of diastolic dysfunction and heart failure*. Am Fam Physician, 2006. **73**(5): p. 841-6.
55. Pritchett, A.M., et al., *Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(1): p. 87-92.

56. Tezel, D.T., *Diyastolik Kalp Yetersizliği ve Tedavisi*. Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics, 2008. **1**(2): p. 94-105.
57. Olivotto, I., et al., *Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging*. Circ Heart Fail, 2012. **5**(4): p. 535-46.
58. Maron, M.S., et al., *Contemporary Natural History and Management of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(12): p. 1399-1409.
59. Marian, A.J., *Contemporary treatment of hypertrophic cardiomyopathy*. Tex Heart Inst J, 2009. **36**(3): p. 194-204.
60. Gersh, B.J., et al., *2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation, 2011. **124**(24): p. 2761-96.
61. Maron, B.J., et al., *Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006*. Circulation, 2009. **119**(8): p. 1085-92.
62. Rowin, E.J., et al., *Clinical Profile and Consequences of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy*. Circulation, 2017. **136**(25): p. 2420-2436.
63. Hensley, N., et al., *Hypertrophic cardiomyopathy: a review*. Anesth Analg, 2015. **120**(3): p. 554-69.
64. Roma-Rodrigues, C. and A.R. Fernandes, *Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: advances and pitfalls in molecular diagnosis and therapy*. Appl Clin Genet, 2014. **7**: p. 195-208.
65. Kraker, J., et al., *Recent Advances in the Molecular Genetics of Familial Hypertrophic Cardiomyopathy in South Asian Descendants*. Front Physiol, 2016. **7**: p. 499.
66. Kogut, J. and E.D. Popjes, *Hypertrophic Cardiomyopathy 2020*. Curr Cardiol Rep, 2020. **22**(11): p. 154.
67. Maron, B.J., E.J. Rowin, and M.S. Maron, *Global Burden of Hypertrophic Cardiomyopathy*. JACC Heart Fail, 2018. **6**(5): p. 376-378.
68. Maron, B.J., et al., *Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults*. Circulation, 1995. **92**(4): p. 785-9.
69. Maron, B.J., *Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy*. Circulation, 2010. **121**(3): p. 445-56.
70. Ho, C.Y., et al., *Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe)*. Circulation, 2018. **138**(14): p. 1387-1398.
71. Zipes, D.P., et al., *Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2018: Elsevier Health Sciences.
72. Niimura, H., et al., *Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly*. Circulation, 2002. **105**(4): p. 446-51.
73. Sedaghat-Hamedani, F., et al., *Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis on 7675 individuals*. Clin Res Cardiol, 2018. **107**(1): p. 30-41.

74. Husser, D., et al., *Prevalence of clinically apparent hypertrophic cardiomyopathy in Germany-An analysis of over 5 million patients*. PLoS One, 2018. **13**(5): p. e0196612.
75. Finocchiaro, G., et al., *Impact of Demographic Features, Lifestyle, and Comorbidities on the Clinical Expression of Hypertrophic Cardiomyopathy*. J Am Heart Assoc, 2017. **6**(12).
76. Sabater-Molina, M., et al., *Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: A review of current state*. Clin Genet, 2018. **93**(1): p. 3-14.
77. Morita, H., et al., *Sarcomere gene mutations in hypertrophy and heart failure*. J Cardiovasc Transl Res, 2010. **3**(4): p. 297-303.
78. Alfares, A.A., et al., *Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity*. Genet Med, 2015. **17**(11): p. 880-8.
79. Marsiglia, J.D. and A.C. Pereira, *Hypertrophic cardiomyopathy: how do mutations lead to disease?* Arq Bras Cardiol, 2014. **102**(3): p. 295-304.
80. Ho, C.Y., et al., *Homozygous mutation in cardiac troponin T: implications for hypertrophic cardiomyopathy*. Circulation, 2000. **102**(16): p. 1950-5.
81. Helms, A.S., et al., *Sarcomere mutation-specific expression patterns in human hypertrophic cardiomyopathy*. Circ Cardiovasc Genet, 2014. **7**(4): p. 434-43.
82. Montag, J., et al., *Intrinsic MYH7 expression regulation contributes to tissue level allelic imbalance in hypertrophic cardiomyopathy*. J Muscle Res Cell Motil, 2017. **38**(3-4): p. 291-302.
83. Lombardi, R., et al., *Differential interactions of thin filament proteins in two cardiac troponin T mouse models of hypertrophic and dilated cardiomyopathies*. Cardiovasc Res, 2008. **79**(1): p. 109-17.
84. Burns, C., et al., *Multiple Gene Variants in Hypertrophic Cardiomyopathy in the Era of Next-Generation Sequencing*. Circ Cardiovasc Genet, 2017. **10**(4).
85. Maron, B.J., M.S. Maron, and C. Semsarian, *Double or compound sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a potential link to sudden death in the absence of conventional risk factors*. Heart Rhythm, 2012. **9**(1): p. 57-63.
86. Olivetto, I., et al., *Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy*. Mayo Clin Proc, 2008. **83**(6): p. 630-8.
87. Akhtar, M. and P. Elliott, *The genetics of hypertrophic cardiomyopathy*. Glob Cardiol Sci Pract, 2018. **2018**(3): p. 36.
88. Ito, K., et al., *Identification of pathogenic gene mutations in LMNA and MYBPC3 that alter RNA splicing*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017. **114**(29): p. 7689-7694.
89. Kraft, T., et al., *Hypertrophic Cardiomyopathy: Cell-to-Cell Imbalance in Gene Expression and Contraction Force as Trigger for Disease Phenotype Development*. Circ Res, 2016. **119**(9): p. 992-995.
90. Marston, S., et al., *How do MYBPC3 mutations cause hypertrophic cardiomyopathy?* J Muscle Res Cell Motil, 2012. **33**(1): p. 75-80.
91. Popp, M.W. and L.E. Maquat, *Leveraging Rules of Nonsense-Mediated mRNA Decay for Genome Engineering and Personalized Medicine*. Cell, 2016. **165**(6): p. 1319-1322.
92. Mort, M., et al., *A meta-analysis of nonsense mutations causing human genetic disease*. Hum Mutat, 2008. **29**(8): p. 1037-47.

93. Li, L., et al., *A Potential Oligogenic Etiology of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Classic Single-Gene Disorder*. *Circ Res*, 2017. **120**(7): p. 1084-1090.
94. Barefield, D., et al., *Haploinsufficiency of MYBPC3 exacerbates the development of hypertrophic cardiomyopathy in heterozygous mice*. *J Mol Cell Cardiol*, 2015. **79**: p. 234-43.
95. Fatkin, D., et al., *An abnormal Ca(2+) response in mutant sarcomere protein-mediated familial hypertrophic cardiomyopathy*. *J Clin Invest*, 2000. **106**(11): p. 1351-9.
96. Belus, A., et al., *The familial hypertrophic cardiomyopathy-associated myosin mutation R403Q accelerates tension generation and relaxation of human cardiac myofibrils*. *J Physiol*, 2008. **586**(15): p. 3639-44.
97. Witjas-Paalberends, E.R., et al., *Faster cross-bridge detachment and increased tension cost in human hypertrophic cardiomyopathy with the R403Q MYH7 mutation*. *J Physiol*, 2014. **592**(15): p. 3257-72.
98. Ashrafian, H., W.J. McKenna, and H. Watkins, *Disease pathways and novel therapeutic targets in hypertrophic cardiomyopathy*. *Circ Res*, 2011. **109**(1): p. 86-96.
99. Chung, J.H., et al., *Myofilament Calcium Sensitivity: Role in Regulation of In vivo Cardiac Contraction and Relaxation*. *Front Physiol*, 2016. **7**: p. 562.
100. Musumeci, B., et al., *Left Ventricular Remodeling in Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Current Knowledge*. *J Clin Med*, 2021. **10**(8).
101. Unno, K., et al., *Relation of functional and morphological changes in mitochondria to myocardial contractile and relaxation reserves in asymptomatic to mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy*. *Eur Heart J*, 2009. **30**(15): p. 1853-62.
102. Ashrafian, H., et al., *Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion*. *Trends Genet*, 2003. **19**(5): p. 263-8.
103. Marian, A.J., *Role of the Extracellular Matrix in the Pathogenesis of Hypertrophic Cardiomyopathy*. *JACC Basic Transl Sci*, 2019. **4**(4): p. 506-508.
104. Kraft, T. and J. Montag, *Altered force generation and cell-to-cell contractile imbalance in hypertrophic cardiomyopathy*. *Pflugers Arch*, 2019. **471**(5): p. 719-733.
105. Kraft, T., et al., *Familial hypertrophic cardiomyopathy: functional effects of myosin mutation R723G in cardiomyocytes*. *J Mol Cell Cardiol*, 2013. **57**: p. 13-22.
106. van Dijk, S.J., et al., *Contractile dysfunction irrespective of the mutant protein in human hypertrophic cardiomyopathy with normal systolic function*. *Circ Heart Fail*, 2012. **5**(1): p. 36-46.
107. Ingles, J., et al., *Clinical predictors of genetic testing outcomes in hypertrophic cardiomyopathy*. *Genet Med*, 2013. **15**(12): p. 972-7.
108. Landstrom, A.P. and M.J. Ackerman, *Beyond the cardiac myofilament: hypertrophic cardiomyopathy-associated mutations in genes that encode calcium-handling proteins*. *Curr Mol Med*, 2012. **12**(5): p. 507-18.
109. Coppini, R., et al., *Late sodium current inhibition reverses electromechanical dysfunction in human hypertrophic cardiomyopathy*. *Circulation*, 2013. **127**(5): p. 575-84.
110. Davis, J., et al., *A Tension-Based Model Distinguishes Hypertrophic versus Dilated Cardiomyopathy*. *Cell*, 2016. **165**(5): p. 1147-1159.

111. Tian, T., et al., *Progress in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy: a mini-review*. Gerontology, 2013. **59**(3): p. 199-205.
112. Barefield, D. and S. Sadayappan, *Phosphorylation and function of cardiac myosin binding protein-C in health and disease*. J Mol Cell Cardiol, 2010. **48**(5): p. 866-75.
113. Luther, P.K., et al., *Understanding the organisation and role of myosin binding protein C in normal striated muscle by comparison with MyBP-C knockout cardiac muscle*. J Mol Biol, 2008. **384**(1): p. 60-72.
114. Lee, K.H., et al., *Interacting-heads motif has been conserved as a mechanism of myosin II inhibition since before the origin of animals*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018. **115**(9): p. E1991-e2000.
115. Smelter, D.F., et al., *The HCM-linked W792R mutation in cardiac myosin-binding protein C reduces C6 FnIII domain stability*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2018. **314**(6): p. H1179-h1191.
116. Kampourakis, T., et al., *Myosin binding protein-C activates thin filaments and inhibits thick filaments in heart muscle cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014. **111**(52): p. 18763-8.
117. Kensler, R.W., R. Craig, and R.L. Moss, *Phosphorylation of cardiac myosin binding protein C releases myosin heads from the surface of cardiac thick filaments*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017. **114**(8): p. E1355-e1364.
118. Mamidi, R., et al., *Cardiac myosin binding protein-C Ser(302) phosphorylation regulates cardiac β -adrenergic reserve*. Sci Adv, 2017. **3**(3): p. e1602445.
119. Walsh, R., et al., *Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples*. Genet Med, 2017. **19**(2): p. 192-203.
120. Walsh, R., et al., *Defining the genetic architecture of hypertrophic cardiomyopathy: re-evaluating the role of non-sarcomeric genes*. Eur Heart J, 2017. **38**(46): p. 3461-3468.
121. Moore, J.R., L. Leinwand, and D.M. Warshaw, *Understanding cardiomyopathy phenotypes based on the functional impact of mutations in the myosin motor*. Circ Res, 2012. **111**(3): p. 375-85.
122. Kodera, N. and T. Ando, *The path to visualization of walking myosin V by high-speed atomic force microscopy*. Biophys Rev, 2014. **6**(3-4): p. 237-260.
123. Spudich, J.A., *The myosin mesa and a possible unifying hypothesis for the molecular basis of human hypertrophic cardiomyopathy*. Biochem Soc Trans, 2015. **43**(1): p. 64-72.
124. Toepfer, C.N., et al., *Hypertrophic cardiomyopathy mutations in MYBPC3 dysregulate myosin*. Sci Transl Med, 2019. **11**(476).
125. Witjas-Paalberends, E.R., et al., *Gene-specific increase in the energetic cost of contraction in hypertrophic cardiomyopathy caused by thick filament mutations*. Cardiovasc Res, 2014. **103**(2): p. 248-57.
126. Ho, C.Y., et al., *Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy*. Circulation, 2002. **105**(25): p. 2992-7.
127. Wang, S., et al., *Worse prognosis with gene mutations of beta-myosin heavy chain than myosin-binding protein C in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy*. Clin Cardiol, 2008. **31**(3): p. 114-8.
128. Burke, M.A., et al., *Clinical and Mechanistic Insights Into the Genetics of Cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(25): p. 2871-2886.

129. Captur, G., et al., *The embryological basis of subclinical hypertrophic cardiomyopathy*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 27714.
130. O'Leary, T.S., et al., *MYBPC3 truncation mutations enhance actomyosin contractile mechanics in human hypertrophic cardiomyopathy*. J Mol Cell Cardiol, 2019. **127**: p. 165-173.
131. McNamara, J.W., et al., *MYBPC3 mutations are associated with a reduced super-relaxed state in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. PLoS One, 2017. **12**(6): p. e0180064.
132. De Lange, W.J., et al., *E258K HCM-causing mutation in cardiac MyBP-C reduces contractile force and accelerates twitch kinetics by disrupting the cMyBP-C and myosin S2 interaction*. J Gen Physiol, 2013. **142**(3): p. 241-55.
133. Nadvi, N.A., et al., *Clinically Linked Mutations in the Central Domains of Cardiac Myosin-Binding Protein C with Distinct Phenotypes Show Differential Structural Effects*. Structure, 2016. **24**(1): p. 105-115.
134. Seeger, T., et al., *A Premature Termination Codon Mutation in MYBPC3 Causes Hypertrophic Cardiomyopathy via Chronic Activation of Nonsense-Mediated Decay*. Circulation, 2019. **139**(6): p. 799-811.
135. Carrier, L., et al., *Cardiac myosin-binding protein C (MYBPC3) in cardiac pathophysiology*. Gene, 2015. **573**(2): p. 188-97.
136. Yadav, S., et al., *Hereditary heart disease: pathophysiology, clinical presentation, and animal models of HCM, RCM, and DCM associated with mutations in cardiac myosin light chains*. Pflugers Arch, 2019. **471**(5): p. 683-699.
137. Fodor, W.L., et al., *Human ventricular/slow twitch myosin alkali light chain gene characterization, sequence, and chromosomal location*. J Biol Chem, 1989. **264**(4): p. 2143-9.
138. Grabarek, Z., *Structural basis for diversity of the EF-hand calcium-binding proteins*. J Mol Biol, 2006. **359**(3): p. 509-25.
139. Huang, W. and D. Szczesna-Cordary, *Molecular mechanisms of cardiomyopathy phenotypes associated with myosin light chain mutations*. J Muscle Res Cell Motil, 2015. **36**(6): p. 433-45.
140. Sheikh, F., R.C. Lyon, and J. Chen, *Functions of myosin light chain-2 (MYL2) in cardiac muscle and disease*. Gene, 2015. **569**(1): p. 14-20.
141. Szczesna, D., *Regulatory light chains of striated muscle myosin. Structure, function and malfunction*. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord, 2003. **3**(2): p. 187-97.
142. Sheikh, F., et al., *Mouse and computational models link Mlc2v dephosphorylation to altered myosin kinetics in early cardiac disease*. J Clin Invest, 2012. **122**(4): p. 1209-21.
143. Parmacek, M.S. and R.J. Solaro, *Biology of the troponin complex in cardiac myocytes*. Prog Cardiovasc Dis, 2004. **47**(3): p. 159-76.
144. McNally, E.M., D.Y. Barefield, and M.J. Puckelwartz, *The genetic landscape of cardiomyopathy and its role in heart failure*. Cell Metab, 2015. **21**(2): p. 174-182.
145. Marques, M.A. and G.A. de Oliveira, *Cardiac Troponin and Tropomyosin: Structural and Cellular Perspectives to Unveil the Hypertrophic Cardiomyopathy Phenotype*. Front Physiol, 2016. **7**: p. 429.
146. Palm, T., et al., *Disease-causing mutations in cardiac troponin T: identification of a critical tropomyosin-binding region*. Biophys J, 2001. **81**(5): p. 2827-37.

147. Sequeira, V., et al., *Perturbed length-dependent activation in human hypertrophic cardiomyopathy with missense sarcomeric gene mutations*. Circ Res, 2013. **112**(11): p. 1491-505.
148. Lopes, L.R., M.S. Rahman, and P.M. Elliott, *A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations*. Heart, 2013. **99**(24): p. 1800-11.
149. Cheng, Y. and M. Regnier, *Cardiac troponin structure-function and the influence of hypertrophic cardiomyopathy associated mutations on modulation of contractility*. Arch Biochem Biophys, 2016. **601**: p. 11-21.
150. Ramirez-Correa, G.A., et al., *Calcium sensitivity, force frequency relationship and cardiac troponin I: critical role of PKA and PKC phosphorylation sites*. J Mol Cell Cardiol, 2010. **48**(5): p. 943-53.
151. Potter, J.D. and J. Gergely, *The calcium and magnesium binding sites on troponin and their role in the regulation of myofibrillar adenosine triphosphatase*. J Biol Chem, 1975. **250**(12): p. 4628-33.
152. Li, M.X. and P.M. Hwang, *Structure and function of cardiac troponin C (TNNC1): Implications for heart failure, cardiomyopathies, and troponin modulating drugs*. Gene, 2015. **571**(2): p. 153-66.
153. Kalyva, A., et al., *Biochemical characterisation of Troponin C mutations causing hypertrophic and dilated cardiomyopathies*. J Muscle Res Cell Motil, 2014. **35**(2): p. 161-78.
154. Landstrom, A.P., et al., *Molecular and functional characterization of novel hypertrophic cardiomyopathy susceptibility mutations in TNNC1-encoded troponin C*. J Mol Cell Cardiol, 2008. **45**(2): p. 281-8.
155. Van Driest, S.L., et al., *Prevalence and spectrum of thin filament mutations in an outpatient referral population with hypertrophic cardiomyopathy*. Circulation, 2003. **108**(4): p. 445-51.
156. Lehman, W., *Switching Muscles On and Off in Steps: The McKillop-Geeves Three-State Model of Muscle Regulation*. Biophys J, 2017. **112**(12): p. 2459-2466.
157. McKillop, D.F. and M.A. Geeves, *Regulation of the interaction between actin and myosin subfragment 1: evidence for three states of the thin filament*. Biophys J, 1993. **65**(2): p. 693-701.
158. Redwood, C. and P. Robinson, *Alpha-tropomyosin mutations in inherited cardiomyopathies*. J Muscle Res Cell Motil, 2013. **34**(3-4): p. 285-94.
159. Michele, D.E., F.P. Albayya, and J.M. Metzger, *Direct, convergent hypersensitivity of calcium-activated force generation produced by hypertrophic cardiomyopathy mutant alpha-tropomyosins in adult cardiac myocytes*. Nat Med, 1999. **5**(12): p. 1413-7.
160. Gupte, T.M., et al., *Mechanistic heterogeneity in contractile properties of α -tropomyosin (TPM1) mutants associated with inherited cardiomyopathies*. J Biol Chem, 2015. **290**(11): p. 7003-15.
161. Mogensen, J., et al., *Clinical and genetic characteristics of alpha cardiac actin gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy*. J Med Genet, 2004. **41**(1): p. e10.
162. Despond, E.A. and J.F. Dawson, *Classifying Cardiac Actin Mutations Associated With Hypertrophic Cardiomyopathy*. Front Physiol, 2018. **9**: p. 405.

163. Coppini, R., et al., *Clinical phenotype and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with thin-filament gene mutations*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(24): p. 2589-2600.
164. Fatkin, D. and R.M. Graham, *Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies*. Physiol Rev, 2002. **82**(4): p. 945-80.
165. Luther, P.K., *Three-dimensional reconstruction of a simple Z-band in fish muscle*. J Cell Biol, 1991. **113**(5): p. 1043-55.
166. Sarantis, I., et al., *The cytoskeleton of the cardiac muscle cell*. Hellenic J Cardiol, 2012. **53**(5): p. 367-79.
167. Knöll, R., B. Buyandelger, and M. Lab, *The sarcomeric Z-disc and Z-discopathies*. J Biomed Biotechnol, 2011. **2011**: p. 569628.
168. Cazorla, O., et al., *Titin-based modulation of calcium sensitivity of active tension in mouse skinned cardiac myocytes*. Circ Res, 2001. **88**(10): p. 1028-35.
169. Arimura, T., et al., *Cardiac ankyrin repeat protein gene (ANKRD1) mutations in hypertrophic cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(4): p. 334-42.
170. Chiu, C., et al., *Mutations in alpha-actinin-2 cause hypertrophic cardiomyopathy: a genome-wide analysis*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(11): p. 1127-35.
171. Sjöblom, B., A. Salmazo, and K. Djinić-Carugo, *Alpha-actinin structure and regulation*. Cell Mol Life Sci, 2008. **65**(17): p. 2688-701.
172. Geier, C., et al., *Mutations in the human muscle LIM protein gene in families with hypertrophic cardiomyopathy*. Circulation, 2003. **107**(10): p. 1390-5.
173. Knöll, R., et al., *The cardiac mechanical stretch sensor machinery involves a Z disc complex that is defective in a subset of human dilated cardiomyopathy*. Cell, 2002. **111**(7): p. 943-55.
174. Arber, S. and P. Caroni, *Specificity of single LIM motifs in targeting and LIM/LIM interactions in situ*. Genes Dev, 1996. **10**(3): p. 289-300.
175. Han, M., J.K. Wen, and B. Zheng, *Roles of LIM proteins in cardiac hypertrophy*. Future Cardiol, 2005. **1**(3): p. 319-29.
176. Osio, A., et al., *Myozenin 2 is a novel gene for human hypertrophic cardiomyopathy*. Circ Res, 2007. **100**(6): p. 766-8.
177. Bertz, M., M. Wilmanns, and M. Rief, *The titin-telethonin complex is a directed, superstable molecular bond in the muscle Z-disk*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(32): p. 13307-13310.
178. Bos, J.M., et al., *Genotype-phenotype relationships involving hypertrophic cardiomyopathy-associated mutations in titin, muscle LIM protein, and telethonin*. Mol Genet Metab, 2006. **88**(1): p. 78-85.
179. Hayashi, T., et al., *Tcap gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(11): p. 2192-201.
180. Siegert, R., et al., *A myomesin mutation associated with hypertrophic cardiomyopathy deteriorates dimerisation properties*. Biochem Biophys Res Commun, 2011. **405**(3): p. 473-9.
181. Murphy, R.M., et al., *Quantification of calsequestrin 2 (CSQ2) in sheep cardiac muscle and Ca²⁺-binding protein changes in CSQ2 knockout mice*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011. **300**(2): p. H595-604.
182. Verhagen, J.M.A., et al., *Lack of evidence for a causal role of CALR3 in monogenic cardiomyopathy*. Eur J Hum Genet, 2018. **26**(11): p. 1603-1610.
183. Chiu, C., et al., *Genetic screening of calcium regulation genes in familial hypertrophic cardiomyopathy*. J Mol Cell Cardiol, 2007. **43**(3): p. 337-43.

184. Lim, G.B., *Protective transcriptional repression by junctophilin 2 fragment*. Nat Rev Cardiol, 2019. **16**(1): p. 5.
185. Kittleson, M.D., K.M. Meurs, and S.P. Harris, *The genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy in cats and humans*. J Vet Cardiol, 2015. **17 Suppl 1**(Suppl 1): p. S53-73.
186. Rapezzi, C., et al., *Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases*. Eur Heart J, 2013. **34**(19): p. 1448-58.
187. Semsarian, C. and J. Ingles, *Expanding the genetic spectrum of hypertrophic cardiomyopathy: X marks the spot*. Circ Cardiovasc Genet, 2013. **6**(6): p. 528-30.
188. Richards, S., et al., *Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology*. Genet Med, 2015. **17**(5): p. 405-24.
189. Deva, D.P., et al., *Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson-Fabry disease*. J Cardiovasc Magn Reson, 2016. **18**: p. 14.
190. Cirino, A.L. and C. Ho, *Hypertrophic Cardiomyopathy Overview*. 2021, GeneReviews [Internet].
191. Raje, N., et al., *Utility of next generation sequencing in clinical primary immunodeficiencies*. Curr Allergy Asthma Rep, 2014. **14**(10): p. 468.
192. Dilllott, A.A., et al., *Targeted Next-generation Sequencing and Bioinformatics Pipeline to Evaluate Genetic Determinants of Constitutional Disease*. J Vis Exp, 2018(134).
193. Walsh, R., et al., *Minor hypertrophic cardiomyopathy genes, major insights into the genetics of cardiomyopathies*. Nat Rev Cardiol, 2022. **19**(3): p. 151-167.
194. Maron, B.J., et al., *Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review*. J Am Coll Cardiol, 2022. **79**(4): p. 372-389.
195. Spracklen, T.F., et al., *Modern genomic techniques in the identification of genetic causes of cardiomyopathy*. Heart, 2022. **108**(23): p. 1843-1850.
196. Saltzman, A.J., et al., *Short communication: the cardiac myosin binding protein C Arg502Trp mutation: a common cause of hypertrophic cardiomyopathy*. Circ Res, 2010. **106**(9): p. 1549-52.
197. Faria, R., et al., *[One patient, one mutation and two cardiomyopathies - hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular noncompaction]*. Rev Port Cardiol, 2012. **31**(4): p. 317-9.
198. Niimura, H., et al., *Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy*. N Engl J Med, 1998. **338**(18): p. 1248-57.
199. Michie, K.A., et al., *A Highly Conserved Yet Flexible Linker Is Part of a Polymorphic Protein-Binding Domain in Myosin-Binding Protein C*. Structure, 2016. **24**(11): p. 2000-2007.
200. Richard, P., et al., *Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy*. Circulation, 2003. **107**(17): p. 2227-32.

201. Ehlermann, P., et al., *Adverse events in families with hypertrophic or dilated cardiomyopathy and mutations in the MYBPC3 gene*. BMC Med Genet, 2008. **9**: p. 95.
202. Berge, K.E. and T.P. Leren, *Genetics of hypertrophic cardiomyopathy in Norway*. Clin Genet, 2014. **86**(4): p. 355-60.
203. Cardim, N., et al., *Hypertrophic cardiomyopathy in a Portuguese population: mutations in the myosin-binding protein C gene*. Rev Port Cardiol, 2005. **24**(12): p. 1463-76.
204. Bahrudin, U., et al., *Ubiquitin-proteasome system impairment caused by a missense cardiac myosin-binding protein C mutation and associated with cardiac dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy*. J Mol Biol, 2008. **384**(4): p. 896-907.
205. Kobayashi, Y., et al., *Pathogenic variant burden in the ExAC database: an empirical approach to evaluating population data for clinical variant interpretation*. Genome Med, 2017. **9**(1): p. 13.
206. Walsh, R., et al., *Cardiomyopathy: a systematic review of disease-causing mutations in myosin heavy chain 7 and their phenotypic manifestations*. Cardiology, 2010. **115**(1): p. 49-60.
207. Kolokotronis, K., et al., *Biallelic mutation in MYH7 and MYBPC3 leads to severe cardiomyopathy with left ventricular noncompaction phenotype*. Hum Mutat, 2019. **40**(8): p. 1101-1114.
208. Vepsäläinen, T., et al., *MYH7 Genotype–Phenotype Correlation in a Cohort of Finnish Patients*. Cardiogenetics, 2022. **12**(1): p. 122-132.
209. Perrot, A., et al., *Prevalence of cardiac beta-myosin heavy chain gene mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. J Mol Med (Berl), 2005. **83**(6): p. 468-77.
210. Gruner, C., et al., *Sarcomere protein gene mutations in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy*. Circ Cardiovasc Genet, 2011. **4**(3): p. 288-95.
211. Zou, Y., et al., *Multiple gene mutations, not the type of mutation, are the modifier of left ventricle hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. Mol Biol Rep, 2013. **40**(6): p. 3969-76.
212. Ioannidis, N.M., et al., *REVEL: An Ensemble Method for Predicting the Pathogenicity of Rare Missense Variants*. Am J Hum Genet, 2016. **99**(4): p. 877-885.
213. Lopes, L.R., et al., *Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing*. J Med Genet, 2013. **50**(4): p. 228-39.
214. Poetter, K., et al., *Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle*. Nat Genet, 1996. **13**(1): p. 63-9.
215. Sitbon, Y.H., et al., *Insights into myosin regulatory and essential light chains: a focus on their roles in cardiac and skeletal muscle function, development and disease*. J Muscle Res Cell Motil, 2020. **41**(4): p. 313-327.
216. Pinto, J.R., et al., *Functional characterization of TNNC1 rare variants identified in dilated cardiomyopathy*. J Biol Chem, 2011. **286**(39): p. 34404-12.
217. Dewar, L.J., et al., *Investigating the Genetic Causes of Sudden Unexpected Death in Children Through Targeted Next-Generation Sequencing Analysis*. Circ Cardiovasc Genet, 2017. **10**(4).
218. Pugh, T.J., et al., *The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing*. Genet Med, 2014. **16**(8): p. 601-8.

219. Ingles, J., et al., *Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes*. *Circ Genom Precis Med*, 2019. **12**(2): p. e002460.
220. Vafiadaki, E., D.A. Arvanitis, and D. Sanoudou, *Muscle LIM Protein: Master regulator of cardiac and skeletal muscle functions*. *Gene*, 2015. **566**(1): p. 1-7.
221. Almomani, R., et al., *Biallelic Truncating Mutations in ALPK3 Cause Severe Pediatric Cardiomyopathy*. *J Am Coll Cardiol*, 2016. **67**(5): p. 515-25.
222. Phelan, D.G., et al., *ALPK3-deficient cardiomyocytes generated from patient-derived induced pluripotent stem cells and mutant human embryonic stem cells display abnormal calcium handling and establish that ALPK3 deficiency underlies familial cardiomyopathy*. *Eur Heart J*, 2016. **37**(33): p. 2586-90.
223. Campuzano, O., et al., *Rare Titin (TTN) Variants in Diseases Associated with Sudden Cardiac Death*. *Int J Mol Sci*, 2015. **16**(10): p. 25773-87.
224. Davis, J.S., et al., *The overall pattern of cardiac contraction depends on a spatial gradient of myosin regulatory light chain phosphorylation*. *Cell*, 2001. **107**(5): p. 631-41.
225. Medeiros-Domingo, A., 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*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(22): p. 2065-74.
226. Bottillo, I., et al., *Molecular analysis of sarcomeric and non-sarcomeric genes in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. *Gene*, 2016. **577**(2): p. 227-35.
227. Le Scouarnec, S., et al., *Testing the burden of rare variation in arrhythmia-susceptibility genes provides new insights into molecular diagnosis for Brugada syndrome*. *Hum Mol Genet*, 2015. **24**(10): p. 2757-63.
228. Vorgerd, M., et al., *A mutation in the dimerization domain of filamin c causes a novel type of autosomal dominant myofibrillar myopathy*. *Am J Hum Genet*, 2005. **77**(2): p. 297-304.
229. Valdés-Mas, R., et al., *Mutations in filamin C cause a new form of familial hypertrophic cardiomyopathy*. *Nat Commun*, 2014. **5**: p. 5326.
230. Verdonshot, J.A.J., et al., *A mutation update for the FLNC gene in myopathies and cardiomyopathies*. *Hum Mutat*, 2020. **41**(6): p. 1091-1111.
231. Harper, A.R., et al., *Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity*. *Nat Genet*, 2021. **53**(2): p. 135-142.
232. Tadros, R., et al., *Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect*. *Nat Genet*, 2021. **53**(2): p. 128-134.
233. Wei-qing, H., et al., *Expression of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel (HCN4) is increased in hypertrophic cardiomyopathy*. *Cardiovasc Pathol*, 2011. **20**(2): p. 110-3.
234. Chen, J., D.R. Piper, and M.C. Sanguinetti, *Voltage sensing and activation gating of HCN pacemaker channels*. *Trends Cardiovasc Med*, 2002. **12**(1): p. 42-5.
235. Chandler, N.J., et al., *Molecular architecture of the human sinus node: insights into the function of the cardiac pacemaker*. *Circulation*, 2009. **119**(12): p. 1562-75.

236. Denny, J.C., et al., *Identification of genomic predictors of atrioventricular conduction: using electronic medical records as a tool for genome science*. *Circulation*, 2010. **122**(20): p. 2016-21.
237. Yang, T., et al., *Blocking *Scn10a* channels in heart reduces late sodium current and is antiarrhythmic*. *Circ Res*, 2012. **111**(3): p. 322-32.
238. Iio, C., et al., *Association Between Genetic Variation in the *SCN10A* Gene and Cardiac Conduction Abnormalities in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy*. *Int Heart J*, 2015. **56**(4): p. 421-7.
239. Dolphin, A.C., *Calcium channel diversity: multiple roles of calcium channel subunits*. *Curr Opin Neurobiol*, 2009. **19**(3): p. 237-44.
240. Ross, S.B., et al., *Peripheral blood derived induced pluripotent stem cells (iPSCs) from a female with familial hypertrophic cardiomyopathy*. *Stem Cell Res*, 2017. **20**: p. 76-79.
241. Jongsma, H.J. and R. Wilders, *Channelopathies: *Kir2.1* mutations jeopardize many cell functions*. *Curr Biol*, 2001. **11**(18): p. R747-50.
242. Luo, X., et al., *MicroRNA-26 governs profibrillatory inward-rectifier potassium current changes in atrial fibrillation*. *J Clin Invest*, 2013. **123**(5): p. 1939-51.
243. Lee, Y.C., et al., *Mutations in *KCND3* cause spinocerebellar ataxia type 22*. *Ann Neurol*, 2012. **72**(6): p. 859-69.
244. Schmitt, N., M. Grunnet, and S.P. Olesen, *Cardiac potassium channel subtypes: new roles in repolarization and arrhythmia*. *Physiol Rev*, 2014. **94**(2): p. 609-53.
245. Cirino, A.L., et al., *A Comparison of Whole Genome Sequencing to Multigene Panel Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients*. *Circ Cardiovasc Genet*, 2017. **10**(5).
246. Ommen, S.R., et al., *2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*. *Circulation*, 2020. **142**(25): p. e558-e631.
247. Girolami, F., et al., *Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(14): p. 1444-53.
248. Golbus, J.R., et al., *Targeted analysis of whole genome sequence data to diagnose genetic cardiomyopathy*. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014. **7**(6): p. 751-759.
249. Forleo, C., et al., *Targeted next-generation sequencing detects novel gene-phenotype associations and expands the mutational spectrum in cardiomyopathies*. *PLoS One*, 2017. **12**(7): p. e0181842.
250. Thomson, K.L., et al., *Analysis of 51 proposed hypertrophic cardiomyopathy genes from genome sequencing data in sarcomere negative cases has negligible diagnostic yield*. *Genet Med*, 2019. **21**(7): p. 1576-1584.
251. Ko, C., et al., *Genetic testing impacts the utility of prospective familial screening in hypertrophic cardiomyopathy through identification of a nonfamilial subgroup*. *Genet Med*, 2018. **20**(1): p. 69-75.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

TÜRK TOPLUMUNDA HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİ İLE İLİŞKİLİ GENLERİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% **11**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **9**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **6**

YAYINLAR

% **3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **3**

2

Thuy Vy Nguyen, Minh Thu Tran Vu, Thi Nam Phuong Do, Thi Huynh Nga Tran et al. "Genetic Determinants and Genotype-Phenotype Correlations in Vietnamese Patients With Dilated Cardiomyopathy", Circulation Journal, 2021

Yayın

% **1**

3

hdl.handle.net

İnternet Kaynağı

% **1**

4

André Macedo Serafim da Silva. "Estudo clínico, histológico e molecular de pacientes com miopatias distal e miofibrilar", Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA), 2022

Yayın

% **1**

5

repub.eur.nl

İnternet Kaynağı

<% **1**