

PAPER DETAILS

TITLE: ATP bagimli potasyum kanali geninde (KCNJ8) rastlanan S422L varyasyonun koroner arter hastaligiyla iliskisinin arastirilmesi

AUTHORS: Didem SEÇER,Merih AKKAPULU,Metin YILDIRIM,Ahmet ÇELİK,Özden VEZİR,Nehir SUCU,Ali YALIN

PAGES: 554-560

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/2509147>

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(3):554-560

doi: 10.26559/mersinsbd.1136250

ATP bağımlı potasyum kanalı geninde (KCNJ8) rastlanan S422L varyasyonun koroner arter hastalığıyla ilişkisinin araştırılması

 Didem Seçer¹,  Merih Akkapulu²,  Metin Yıldırım³,  Ahmet Çelik⁴,
 Özden Vezir⁵,  Nehir Sucu⁴,  Ali Erdinç Yalın²

¹Mersin Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Biyokimya AD, Mersin, Türkiye

²Mersin Ü. Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Biyokimya AD, Mersin, Türkiye

³Tarsus Ü. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, Mersin, Türkiye

⁴Mersin Ü. Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Mersin, Türkiye

⁵Mersin Şehir Hastanesi, Kardiyoloji AD, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Koroner arter hastalığı (KAH), Amerika Birleşik Devletleri ve diğer gelişmiş ülkelerde ilk ölüm nedeni olan, dünyadaki en yüksek ölüm oranına sahip hastalıklardan biridir. Bireylerin yaşam kalitesinin artırılması açısından koroner arter hastalığına yatkınlığın olup olmadığının erken zamanda öğrenilebilmesi, önlem alınması veya tedavi şansının oluşturulabilmesi için genetik alt yapısının belirlenmesi önem taşımaktadır. K_{ATP} kanalları Kir6 ve SUR alt birimleri KCNJ8 (Kir6.1), KCNJ11 (Kir6.2), ABCC8 (SUR1) ve ABCC9 (SUR2) genleri tarafından kodlanmaktadır. Kir6.1 ve SUR2 proteinlerini içeren ATP bağımlı potasyum kanalları özellikle koroner arterlerde olmak üzere damar tonusu düzenlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. Çalışmamızda, risk faktörü olduğu düşünülen KCNJ8 genine ait S422L varyasyonunun koroner arter hastalığıyla ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. **Yöntem:** Çalışmamıza, koroner anjiyografi ile koroner arterlerinde %50 ve daha fazla darlığı saptanan 100 hasta ve %50 ve daha az darlığı olan 100 birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Olgulardan alınan kan örneklerinden S422L polimorfizmi, Tetra-Primer ARMS PCR yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. **Bulgular:** Bu çalışmada S422L varyasyonu ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı sayılabilecek bir ilişki tespit edilememiştir. **Sonuç:** Daha fazla örneklem üzerinden yapılacak çalışmalarla K_{ATP} genlerindeki varyasyonların koroner arter hastalığıyla ilişkisinin incelenmesinin genetik açıdan faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Koroner Arter Hastalığı, KCNJ8, S422L varyasyonu, Kir6.1

Yazının geliş tarihi: 27.06.2022

Yazının kabul tarihi: 08.09.2022

Sorumlu yazar: Ali Erdinç YALIN, Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yenişehir Kampüsü 33160, Yenişehir, Mersin. Tel: 03243412815, E-posta: aeyalin@gmail.com

Investigation of the association of S422L variation in the atp dependent potassium channel gene (KCNJ8) with coronary artery disease

Abstract

Aim: Coronary artery disease (CAD) is one of the diseases with the highest mortality rate in the world, being the first cause of death in the United States and other developed countries. In order to increase the life expectancy and quality of individuals, it is important to determine the genetic background of the disease in order to learn the presence or absence of a predisposition to coronary artery disease in the early period and to take precautions accordingly. KATP channels are encoded by the Kir6 and SUR subunits KCNJ8 (Kir6.1), KCNJ11 (Kir6.2), ABCC8 (SUR1) and ABCC9 (SUR2) genes. ATP-dependent potassium channels containing Kir6.1 and SUR2 proteins are critical in regulating vascular tone, particularly in the coronary arteries. **Method:** In our study, we investigated whether the S422L variation of the KCNJ8 gene, which is thought to be a risk factor, is associated with coronary artery disease. In this context, 100 patients with 50% or more stenosis in their coronary arteries by coronary angiography and 100 individuals with 50% or less stenosis were included in the study as the control group. S422L polymorphism was determined from the blood samples taken from the subjects using the Tetra-Primer ARMS PCR method. **Results:** In this study, no significant relationship was found between the S422L variation and coronary artery disease. **Conclusion:** We thought that it would be beneficial from a genetic point of view to examine the relationship between variations in KATP genes and coronary artery disease with studies to be conducted on larger samples.

Keywords: Coronary Artery Disease, KCNJ8, S422L variation, Kir6.1

Giriş

Koroner arter hastalığı günümüzde bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm ve morbidite sebeplerinin başında yer almaktadır. Bu hastalığın her geçen gün gelişen tedavilerine karşın görülme sıklığı artmaktadır. Koroner kalp hastalığı, kalp kaslarına giden kan akışının azalması nedeniyle oluşan bir hastalıktır. Miyokard iskemisi, doku nekrozu ve miyokard enfarktüsü (MI) ile sonuçlanır. İskemi durumu genellikle ateroskleroz, tromboz, spazm veya emboli gibi nedenlerle kanın kalbe az ulaşması sonucu ya da anemi, hipertansiyon gibi nedenlerle kan akışının azalması durumunda gelişen patolojik bir durumdur.¹

Koroner arter hastalığının önemli sebeplerinden biri olan ateroskleroz, erken yaşlarda gelişmeye başlayan, damar çeperlerinde kolesterol birikimi ile belirgin komplike bir hastalıktır. Çeşitli genetik faktörler ve çevresel etkiler gelişimine hız kazandırmaktadır.² Hayatın erken evrelerinde başlayarak orta yaş ve sonrasında koroner arter hastalığı ile

sonuçlanan aterosklerozun birçok nedeni vardır. Sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, ileri yaş, ailesel yatkınlık aterosklerozun risk faktörlerindendir. Bireylerin yaşam süresinin ve kalitesinin artırılması açısından koroner arter hastalığına yatkınlığının varlığını veya yokluğunu erken dönemde öğrenebilmek ve ona göre önlem alabilmek için hastalığın genetik alt yapısının belirlenmesi önem taşımaktadır.³

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde sanayileşmiş toplumların en önemli sağlık problemidir. ABD’de ölüm nedenlerinin ilk sırasında kalp kökenli ölümler yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre gelişmekte olan Güneydoğu Asya, Batı Asya ve Afrika ülkelerinde kardiyovasküler mortalitenin gelişmiş ülkelere göre %70 daha fazla olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde ise Türk Kardiyoloji Derneği’nin öncülüğünde yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri Çalışması) çalışmasında; 30 yaş ve üzeri yetişkinlerde

koroner kalp hastalığı (KKH) prevalansının 1990 yılındaki %5.4'lük sıklıktan 10 yıl sonra %8.1'e tırmandığı, nedeni bilinen ölümlerin %42.5'lik sıklık ile ilk sırada yer aldığı bildirilmiştir.⁴ TEKHARF çalışmasının 12 yıllık gözlem verilerine göre, Türkiye'de 2 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu tahmin edilmektedir. Yılda 160 bin vatandaşımızın ise koroner kalp hastalığından hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir. Ülkemizde toplam koroner kalp hastası halen yılda 90-100 bin civarında artmaktadır.⁵

ATP bağımlı potasyum kanalları (K_{ATP}) ilk olarak 30 yıl önce Noma tarafından, kardiyak miyositlerde bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda vasküler düz kas hücreleri dahil birçok hücre tipinde bu kanalların varlığına rastlanmıştır.⁶ Standart K_{ATP} kanalları, iki tip alt ünitelerden oluşmaktadır: SUR adı verilen ATP bağlama kaseti (ABC) taşıyıcı protein ailesinden olan sülfonilüre reseptör alt ünitesi ve Kir6 kanal oluşturucu alt üniteleridir. K_{ATP} kanalları, bu alt ünitelerin oluşturduğu heterooktoremik bir kompleks halindedir. K_{ATP} kanalları Kir6 ve SUR alt birimleri KCNJ8 (Kir6.1), KCNJ11 (Kir6.2), ABCC8 (SUR1) ve ABCC9 (SUR2) genleri tarafından kodlanmaktadır.⁷ Kir6.1 ve SUR2 proteinlerini içeren ATP bağımlı potasyum kanalları özellikle koroner arterlerde olmak üzere damar tonusu düzenlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. K_{ATP} kanalları her ne kadar Tip II diyabet, hiperinsülinizm, neonatal diyabet gibi hastalıklarda her yönüyle geniş kapsamlı olarak çalışılmış olsa da kalıtsal vasküler bozukluklarda yapılan araştırmalar aynı düzeye ulaşamamıştır. Kir6.1/SUR2 genleri üzerinde yapılan çalışmalar vasküler işlevler konusunda dikkat çekmektedir. Bu genlerin sürdürüldüğü fare modelleri bu alt birimlerin özellikle koroner sirkülasyonda olmak üzere kardiyovasküler sistemde oynadığı kritik rollere dikkat çekmektedir.^{8,9}

Mevcut bilgilerin ışığında çalışmamızda, risk faktörü olduğu düşünülen KCNJ8 geninde S422L polimorfizminin koroner arter hastalığıyla ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi ile Mersin Devlet Hastanesi Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi polikliniklerine başvurmuş toplam 200 birey dahil edildi. Koroner anjiyografi ile majör epikardiyal damarlarda veya dallarında %50 ve üzerinde kritik darlık tespit edilen 100 birey hasta grubu (KAH) olarak, normal koroner damar tespit edilen 100 birey de kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 22/10/2015 ve Karar No.2015/323).

Genetik Analiz

Araştırmalar NCBI alt veritabanları kullanılarak yapılmıştır. PubMed, NCBI'nin makale, kitap vb. ile ilgili bilgileri barındırdığı alt veri tabanıdır, bu veritabanı ile çalışılacak konu ile ilgili tüm makalelere ulaşıldı. OMIM veritabanı, çalışılacak genler ve bu genlerin ilişkilendirildiği hastalık fenotip bilgisine ulaşılmasını sağladı. İnsan genomunda ve diğer genomlarda, en sık rastlanan çeşitlilik, tek nükleotit polimorfizmleridir (SNP) ve dbSNP alt veritabanı kullanılarak genlerle ilişkili doğrulanan SNP'ler ile ilgili detaylı bilgilere ulaşıldı.

SNP Bilgileri

KCNJ8 geninde S422L (dbSNP HGVS: NM_004982.3 (KCNJ8): c.1265C> T (p.Ser422Leu)) varyasyonu araştırıldı. S422L, protein sekansındaki amino asit değişikliği, 422. pozisyonda Serin (S) ve Lösin (L) 'nin polimorfik varyasyonuna neden olur.

Primer Dizayn

Çalışmada, SNP (rs72554071) alellerinin belirlenmesinde kullanılacak T-ARMS metodolojisinin primerleri, çevrimiçi primer tasarım aracı olan PRIMER1 kullanılarak tasarlandı. Tasarlanan primerlerin PCR başarıları, kimyasal ve kinetik özellikleri ve özgünlükleri sırasıyla Vector NTI 11.0 paket programı, IDT ve NCBI-BLAST araçları kullanılarak kontrol

edildi. Tasarlanan primerler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Genomik DNA İzolasyonu

Çalışmada genomik DNA'nın izolasyonu için High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche, Mannheim, Almanya, Catalog#11-976-828-001) kullanıldı.

Tetra Primer ARMS PCR

KCNJ8 geninde S422L varyasyonunu saptayabilmek için T-ARMS PCR yöntemi kullanıldı. T-ARMS metodolojisinde kullanılan PCR bileşenlerinin miktarları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. KCNJ8, rs72554071 Varyasyonu : T-ARMS PCR Primerleri

KCNJ8FWDOuter:5'-AAACTACTGGCATCACCACACAAG-3'	Ortak Fragment:692 bp
KCNJ8REVOuter :5'-TTTTGTGCTCAAGGCCTGTTACTA-3'	
KCNJ8FWDInner :5'-TCCAGAAGGAAATCAAAACACCTT-3'(T Alel)	T Alel: 352 bp
KCNJ8REVInner :5'-GGGTTATCTTGCTGTCATGATTACG-3'(C Alel)	C Alel:388 bp

Tablo 2. T-ARMS PCR Yönteminde Kullanılacak Bileşen Miktarları

Reaktif	Stok Derişimi	Final Derişimi	Hacim (µL)
Taq Polimeraz	5.0 U/µL	1.25 U	0.25
DNA Örnekleri	100.0 ng/µL	200.0 ng	2.0
<i>Mastermiks İçindekileri</i>			
PCR Buffer	10.0X	1.0X	2.5
Mg ²⁺ Çözeltisi	25.0 mM	1.5 mM	1.5
dNTP	2.0 mM	0.2 mM	2.5
Primer 1	10.0 µM	0.3µM	0.8
Primer 2	10.0 µM	0.3µM	0.8
Primer 3	10.0 µM	0.3µM	0.8
Primer 4	10.0 µM	0.3µM	0.8
Toplam			9.7
ddH ₂ O			13.05
Mastermiks Toplam			22.75
Genel Toplam			25.0

S422L'nin Termocycler programı

Örnekler 4 dakika boyunca 95°C'de inkübe edilmiştir, ardından 32 döngü boyunca; 30 saniye denatürasyon (94°C), 45 saniye yapışma (61°C) ve 45 saniye uzatma (72°C), sonunda ise, 72°C'de ilave 8 dakikalık uzatma işlemi uygulanmıştır.

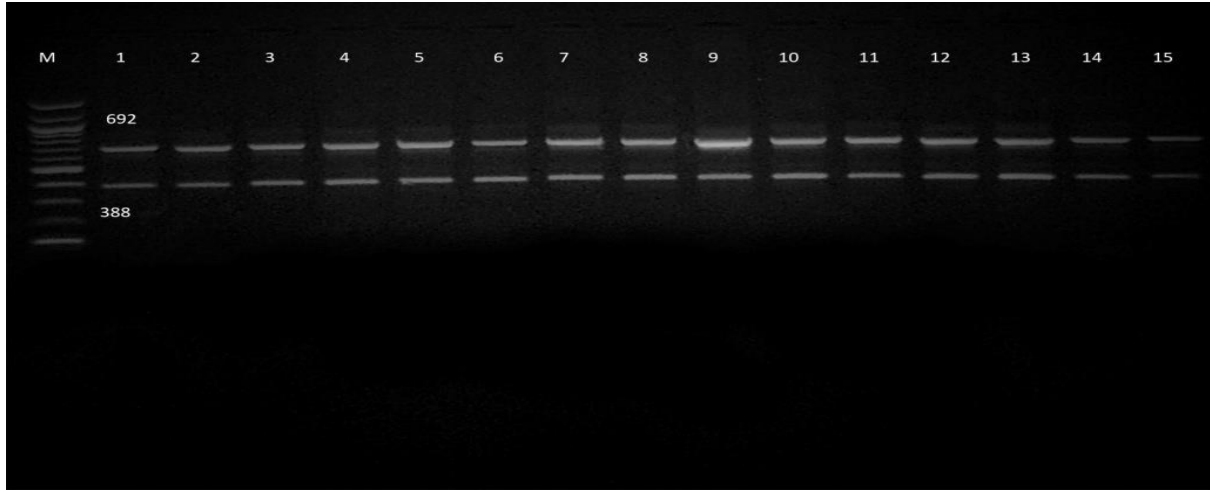
Jel elektroforezi

Ürünler, etidyum bromür içeren TBE 1X tamponda % 2 agaroz jel elektroforezi ile analiz edildi. Agaroz jelde yürütülen amplikonların baz çifti uzunlukları DNA ladder (100 bp DNA Ladder, Includes Gel Loading Dye, NEW ENGLAND Biolabs Inc, Catalog#N3231S, Lot#1091506) kullanılarak belirlendi. Görüntüler, UV transilluminasyon (DNR Bio-Imaging

System, Kudüs, İsrail) altında görselleştirildi ve fotoğraflandı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 100 hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait toplam 200 bireyde KCNJ8 geninde S422L (dbSNP HGVS: NM_004982.3 (KCNJ8): c.1265C> T (p.Ser422Leu)) varyasyonu araştırıldı. KCNJ8 geninde; çalışmamızda kontrol ve hasta grubunu oluşturan bireylerde TCG kodonu Serin (Ser) amino asitini kodlamakta iken C, T'ye dönüştüğünde TTG Lösin (Leu) aminoasitini kodlamaktadır. Hem hasta hem de kontrol grubunda normal allel olan Serin'i kodlayan Sitozin (C) bulunduğu CC homozigot yabancı olduğu belirlendi (Şekil 1).



Şekil 1. S422L varyasyonunun agaroz jel elektroforezindeki görüntüsü (M: Marker, 1-15: Olgular)

Yapılan genetik analizde hasta ve kontrol tüm olgularda CC genotipi tespit edildi; CT ve TT genotipine rastlanılmadı. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde koroner arter hastalığı ile S422L genotip dağılımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Allel dağılımlarına bakıldığında kontrol ve hasta grubunda sadece C alleli gözlemlendi, T alleleline ise rastlanılmadı. Sonuç olarak koroner arter hastalığı ile S422L allel dağılımı arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tartışma ve Sonuç

Koroner arter hastalığına sahip olan hastaların önemli bir çoğunluğunda risk faktörlerinin bulunmaması, son yıllarda ateroskleroz patogeneğinde rolü bulunan genetik ve çevresel etkenler üzerindeki çalışmalar araştırmacıların ilgi odağı haline gelmiştir. İnsanların yaşam kalitesinin artırılması açısından koroner arter hastalığına yatkınlığın olup olmadığının erken zamanda öğrenilebilmesi, önlem alınması veya tedavi şansının oluşturulabilmesi için genetik alt yapısının belirlenmesi önem taşımaktadır.¹⁰

K_{ATP} kanallarının son 35 yıldır yaygın olarak ifade edildiği ve farklı hücre tiplerinde farklı fonksiyonlara sahip oldukları bilinmektedir. Yapılan çalışmalar K_{ATP} genlerinin genetik manipülasyonunun kardiyovasküler patolojilere yol açabileceğini göstermiştir. Ancak yakın

zamana kadar K_{ATP} gen mutasyonları kaynaklı kardiyovasküler hastalıklar için çok az kanıt olduğu da bilinmektedir. Dört K_{ATP} kanalı geninin her biri için nakavt fare modelleri üretilerek kapsamlı bir şekilde analiz edilmiştir. Bunlardan Kir6.2'nin nakavt fare modelinde glikoza bağımlı insülin salgısının olmayışı insanlarda hiperinsülinizmi işaret etmektedir. SUR1 nakavt fare modeli, Kir6.2^{-/-} ile aynı fenotipi tekrarlamış ve yine pankreasta etki etmiştir. Kir6.1 ve SUR2 nakavt fare modellerinin vasküler düz kas veya endotel kanal aktivitesine etki ettiği gösterilmiştir. Kir6.1 ve SUR2 genlerinin susturulmuş fare modelleri, bu alt birimlerin özellikle kardiyovasküler sistemdeki koroner dolaşımda kritik rol üstlenmektedir. Benzer fenotip içeren bu genler bazal hipertansiyon, koroner arter vazospazmı ve ani kardiyak ölüm geliştirebilirler.¹¹ Bu araştırmalar incelenerek KCNJ8 geninde S422L varyasyonu çalışılmıştır.

Ermis ve ark.'nın yaptığı çalışmada, Erken Repolarizasyon Sendromu (ERS) teşhisi konulmuş kişilerde KCNJ8 geninde S422L varyasyonunu araştırılmıştır. Kontrol grubunda yalnızca bir örnekte varyasyon tespit edilmiştir. Deney ve kontrol gruplarının her ikisinde de ERS ile KCNJ8 geni S422L varyasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.¹²

Veeramah ve ark.'nın yaptığı çalışmada, Eskenazi Yahudilerinde yüksek frekansta görülen J Dalga Sendromunun KCNJ8 genindeki S422L varyasyonu ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. Avrupa, Ortadoğu, Eskenazi Yahudi ve Eskenazi Yahudi olmayan popülasyondan 722 kişide S422L varyasyonunun genotiplendirilmesi yapılmıştır. S422L varyasyonunun Eskenazi Yahudileri hariç çalışılan tüm popülasyonda neredeyse hiç olmadığı, Eskenazi Yahudisi olan 291 bireyin 23'ünün (%7.9) heterozigot olduğu ve genel allel sıklığının %4 olduğu gösterilmiştir. İstisna olarak Eskenazi olmayan Yahudiler'in bulunduğu 48 kişinin 3'ünde S422L allelinin heterozigot olduğu gösterilmiştir. Böylece Eskenazi Yahudilerindeki allel frekansı Yahudi olmayan popülasyondan anlamlı derecede yüksek bulunarak değişiklik heterozigot olarak kaydedilmiştir.¹³

Fedele ve ark., çalışmalarında iskemik kalp hastalığı ve koroner mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun patolojisi ile iyon kanallarındaki genetik polimorfizmlerin ilişkisini incelemişlerdir. Çalışmaya koroner arter hastalığı bulunan 155 kişi ile endotelyuma bağlı veya bağlı olmayan mikrovasküler fonksiyon bozukluğu bulunan 46 kişi deney grubu olarak, normal koroner arterlere sahip 41 kişi de kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. K_{ATP} kanal protein genlerinden KCNJ8'de bulunan gen varyasyonu çalışılmıştır. Çalışılan gruplar ile S422L varyasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.¹⁴

Hector Barajas-Martínez ve ark. KCNJ8 genindeki mutasyonlar ile Brugada (BrS) ve erken repolarizasyon (ERS) sendromları arasındaki ilişkiyi incelemek ve S422L mutasyonu nedeniyle K_{ATP} kanal akımının (I_{K-ATP}) fonksiyon kazanımının altında yatan mekanizmayı aydınlatmak için yaptıkları çalışmada 204 J dalga sendromlu olgu arasında 3 BrS, 1ERS hastasında S422L mutasyonuna rastlamışlardır. Mutasyon bulunan hastaların tümü aritmisi olan hastalardır.¹⁵

Haissaguerre ve ark. tarafından bildirilen, S422L varyantı olan bir hastada J-nokta elevasyonunun erken repolarizasyonla ilişkili çoklu (>100)

yanıtsız ventriküler fibrilasyon (VF) nöksü gösterilmiştir. Ek olarak Delaney ve arkadaşları 325 kişi üzerinden erken repolarizasyon ile iki atriyal fibrilasyon (AF) probandı göstermiştir.¹⁶ Medeiros-Domingo ve ark. analiz ettikleri 101 hastanın aynı varyantı taşıyan Brugada sendromlu hastayı rapor etmişlerdir.¹⁷

Bu çalışmada S422L varyasyonu ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı sayılabilecek bir ilişki tespit edilememiştir. Fakat çalışılan örneklerin sayısı itibarı ile bu varyasyonların koroner arter hastalığı ile ilişkisinin olmadığını söylemek yanıltıcı olabilir. Bu sebeple daha fazla örneklem üzerinden yapılacak çalışmalarla K_{ATP} genlerindeki varyasyonların koroner arter hastalığıyla ilişkisinin incelenmesi genetik açıdan faydalı olacaktır. Daha geniş gruplarda çalışılarak analizlerin gerçekleştirilmesiyle daha duyarlı ve özgün sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Yazar katkısı: D.S.; Fikir/kavram, tasarım, veri toplama veya işleme, analiz veya yorum, kaynak taraması, makalenin yazımı, malzemeler. M.A.; Veri toplama veya işleme, analiz veya yorum, makalenin yazımı. M.Y.; Veri toplama veya işleme, analiz veya yorum, makalenin yazımı. A.Ç.; Fikir/kavram, tasarım, biyolojik materyal toplama, makalenin yazımı. Ö.V.; Fikir/kavram, tasarım, biyolojik materyal toplama, makalenin yazımı. N.S.; Fikir/kavram, tasarım, biyolojik materyal toplama, makalenin yazımı. A.E.Y.; Fikir/kavram, tasarım, denetleme/danışmanlık, veri toplama veya işleme, analiz veya yorum, kaynak taraması, makalenin yazımı, eleştirel inceleme, kaynaklar ve fon sağlama, malzemeler.

Çıkar çatışması/Mali destek: Çıkar çatışması bulunmamaktadır. Bu çalışma Didem Seçer'in Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapılan "ATP Bağımlı Potasyum Kanalı Genlerinde Rastlanan Varyasyonların Koroner Arter Hastalığıyla İlişkilerinin Araştırılması" başlıklı Yüksek Lisans Tezinden üretilmiştir.

Teşekkür: Bu çalışma, 2016-1-TP2-1416 numaralı proje kapsamında Mersin

Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

- Bishop ML, Duben-Engelkirk JL, Fody EP. Clinical Chemistry, Principals, Procedures, Correlations. 4th ed.; New York, 2000;429-430.
- Gökdemir O, Palaoğlu KE. Aterogenezin hücrel ve moleküler biyolojisi, Kolesterol taşınması ve lipoprotein metabolizması. İstanbul, 1993;4-5.
- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003; p 23:168-175.
- Deveci SE, Açık Y, Güler H, Gülbayrak C. Elazığ Emniyet Müdürlüğü kurum hekimliğine başvuran emniyet teşkilatı çalışanı ve eşlerinde koroner arter hastalıkları risk faktörleri araştırması. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 2006; 235-243.
- Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. Tekharf; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, *Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi*, İstanbul, 2003.
- Noma A. ATP-Regulated K⁺ Channels in Cardiac Muscle. *Nature*. 1983;305:147-148.
- Nichols GC, Singh KG, Grange KD. KATP Channels and Cardiovascular Disease: Suddenly a Syndrome. *NIH Public Access*, 2013;112(7):1059-1072.
- Miki T, Suzuki M, Shibasaki T, Uemura H, Sato T, Yamaguchi K, Koseki H, Iwanaga T, Nakaya H, Seino S. Mouse Model of Prinzmetal Angina by Disruption of the Inward Rectifier Kir6.1. *Nat Med.*, 2002; 8:466-472.
- Chutkow WA, Pu J, Wheeler MT, Wada T, Makielski JC, Burant CF, McNally EM. Episodic Coronary Artery Vasospasm and Hypertension Develop in the Absence of SUR2 K(ATP) Channels. *Journal of Clinical Investigation*, 2002;110:203-208.
- Libby P, (Bölüm çevirisi: Karasu Ç.) Aterosklerozisin Önlenmesi Ve Tedavisi, In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Eds., Harrison İç Hastalıkları Prensibi, 15. Baskı, İstanbul, 2004;1382-1386.
- Seino S, Iwanaga T, Nagashima K, Miki T. Diverse Roles of K(ATP) Channels Learned From Kir6.2 Genetically Engineered Mice. *Diabetes*, 2000; 49:311-318.
- Ermış E. Erken Repolarizasyon Bulunan Kişilerde Ani Ölüm Ve Aritmi Belirteci Testlerin Değerlendirilmesi Ve KCNJ8-S422L Gen Mutasyon İlişkisinin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, 2012.
- Veeramah RK, Karafet MT, Wolf D, Samson AR, Hammer FM. The KCNJ8-S422L Variant Previously Associated With J-Wave Syndromes Is Found At An Increased Frequency In Ashkenazi Jews. *Eu J Hum Genet.*, 2014;22:94-98.
- Fedele F, Mancone M, Chilian MW, Severino P, Canali E, Logan S, De Marchis LM, Volterrani M, Palmirotta R, Guadagni F. Role of Genetic Polymorphisms of Ion Channels in the Pathophysiology of Coronary Microvascular Dysfunction and Ischemic Heart Disease. *Basic Res Cardiol*, 2013;108:387.
- Barajas-Martínez H, Hu D, Ferrer T, Onetti G, Wu Y, Burashnikov E, Boyle M, Surman T, Urrutia J, Veltmann C, Schimpf R, Borggreffe M, Wolpert C, Ibrahim B, Sánchez-Chapula J, Winters S, Haïssaguerre M, Antzelevitch C. Molecular Genetic and Functional Association of Brugada and Early Repolarization Syndromes with S422L Missense Mutation in KCNJ8. *Heart Rhythm.*, 2012;9(4):548-555.
- Haïssaguerre M, Chatel S, Sacher F, Weerasooriya R, Probst V, Lousouarn G, Horlitz M, Liersch R, Schulze-Bahr E, Wilde A, Kaab S, Koster J, Rudy Y, Le Marec H, Schott JJ. Ventricular fibrillation with prominent early repolarization associated with a rare variant of KCNJ8/KATP channel. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:93-98.
- A Delaney JT, Muhammad R, Blair MA, Kor K, Fish FA, Roden DM, Darbar D KCNJ8 mutation associated with early repolarization and atrial fibrillation. *Europace*. 2012;14(10):1428-32.