



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

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KASIK FITIĞI (İNGUINAL HERNİA) GÖZLENEN
ÇOCUKLARDA ELN (ELASTİN) GENİ g28197A>G
MUTASYONUN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Melda YAVUZ

**DANIŞMAN
Prof.Dr. Aydın RÜSTEMOĞLU**

AKSARAY-2024



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

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KASIK FITIĞI (İNGUİNAL HERNİA) GÖZLENEN
ÇOCUKLARDA ELN (ELASTİN) GENİ g28197A>G
MUTASYONUN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Melda YAVUZ

**DANIŞMAN
Prof.Dr. Aydın RÜSTEMOĞLU**

Bu araştırma Aksaray Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
2022-003 proje numarası ile desteklenmiştir.

AKSARAY-2024

Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Melda Yavuz tarafından savunulan Kasık Fıtığı (inguinal hernia) Gözlenen Çocuklarda ELN (Elastin) Geni g28197A>G Araştırılması isimli çalışma, jürimiz tarafından Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Başkanı: Prof. Akın YILMAZ

HİTİT Üniversitesi

Onaylıyorum ☒ Onaylamıyorum ☐

Danışman: Prof. Dr. Aydın

RÜSTEMOĞLU

Aksaray Üniversitesi

Onaylıyorum ☒ Onaylamıyorum ☐

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Bülent

TURHAN

Aksaray Üniversitesi

Onaylıyorum ☒ Onaylamıyorum ☐

Bu tez, Aksaray Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmenliği'nin ilgili maddeleri uyarınca jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Doç Dr. Funda ÇETİNKAYA

Enstitü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

Kasık Fıtığı (inguinal hernia) Gözlenen Çocuklarda ELN (Elastin) Geni g28197A>G Araştırılması Yüksek lisans tezinin içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını bildiririm. Beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

İmza

Melda YAVUZ

TEŞEKKÜR

Tez konusunun seçiminden çalışmaların yürütülmesi ve sonuçlandırılmasına kadar, rahatça çalışabilmem için her aşamada yardım ve desteklerini esirgemeyen danışmanım Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Aydın RÜSTEMOĞLU hocama,

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Mehmet TAŞPINAR ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Bülent TURHAN hocalarıma,

Bu çalışmada desteklerinden dolayı, Aksaray Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi'ne,

Tez çalışmam sırasında araştırılacak hasta grubunun oluşturulmasını sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Betül ÖZTÜRK'e,

Tezim süresince hep yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen; babam CUMA YAVUZ'a ve annem HATİCE YAVUZ'a, kardeşlerime ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Melda YAVUZ
AKSARAY, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Fıtık (Herni).....	4
2.2 Kasık Fıtığı	4
2.2.1 İnguinal (kasık) bölge embriyolojisi.....	4
2.2.2 İnguinal (kasık) bölge anatomisi	5
2.3 Kasık Fıtığı Çeşitleri	5
2.4 Kasık Fıtığı Teşhisi	7
2.5 İndirekt Kasık Fıtığının Epidemiyolojisi.....	8
2.6 Kasık Fıtığı Oluşumu	8
2.6.1 Çocuklarda kasık fıtığı oluşumu.....	8
2.6.2 Erişkinlerde kasık fıtığı oluşumu.....	9
2.7 Kasık Fıtığında Risk Faktörleri	10
2.8 İndirekt Kasık Fıtığının Genetik Özellikleri	11
2.8.1 Mikrofibril bozuklukları	12
2.8.2 Elastin bozuklukları	13
2.8.3 Kollajen bozuklukları	15
2.8.4 Hücre dışı matrisin glikozaminglikan (GAG) bileşeninin bozuklukları..	17
2.8.5 Cinsel farklılaşma bozuklukları.....	18
2.8.6 Alta yatan genetik hastalık şüphesini artıran klinik faktörler.....	18
2.9 Elastik Lifler ve Elastin.....	21
2.9.1 Elastin özellikleri	22
2.9.2 ELN (Elastin) geni.....	23
2.9.3 ELN geni çalışmaları	25
2.9.4 Elastin geni rs2071307 lokusu.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1 Çalışma Grupları	29
3.2 Çözeltiler	30
3.2.1 Agaroz jel hazırlanmasında kullanılan kimyasallar.....	30
3.2.2 Agaroz jel hazırlanmasında kullanılan çözeltiler	30
3.3 Periferik Kandan DNA İzolasyonu	30
3.3.1 Kandan DNA izolasyonunda kullanılan protokol.....	30
3.4 Agaroz Jel Elektroforezi.....	31
3.5 ELN Geni g28197A>G Mutasyonunun Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Genotiplenmesi.....	32
3.6 İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR.....	36
4.1 Genomik DNA İzolasyonu.....	36
4.1.1 DNA'nın kalitatif tayini.....	36

4.1.2 DNA'nın kantitatif tayini.....	36
4.2 Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR).....	36
4.3 İstatistiksel Analiz Bulguları	37
5. TARTIŞMA	39
KAYNAKLAR	43



YÜKSEK LİSANS TEZİ

KASIK FITIĞI (İNGUİNAL HERNİ) GÖZLENEN ÇOCUKLARDA ELN (ELASTİN) GENİ G28197A>G MUTASYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Melda YAVUZ

Aksaray Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof.Dr Aydın RÜSTEMOĞLU

ÖZET

Fıtıklar önemli bir sağlık sorunu olup her yaşta gözlenebilen bir sorundur. Karın duvarı fıtıklarının her yaşta görülme olasılığı %1.7 olup, bu fıtıkların da yaklaşık %75'i kasık fıtıklarıdır. Çocuklarda en sık gözlenen cerrahi sorunlardan biri olup, zamanında doğan bebeklerde görülme sıklığı % 1-5 olarak tahmin edilmektedir. Kasık fıtığının potansiyel kalıtım modeli hala belirsizdir. Yapılan sınırlı sayıda çalışmalarda ELN genindeki yanlış anlamalı g28197A>G mutasyonunu kasık fıtığıyla yüksek düzeyde ilişkili olduğu bildirilmiştir. Literatürdeki sınırlı sayıda yapılan çalışmalar kasık fıtıklarının genetik temelleriyle ilgili bazı kanıtlar sunsa da bu konudaki bilgilerimiz hala çok yetersizdir. Hedeflenen bu çalışmamızda çocuklarda kasık fıtığı oluşumuyla ilişki olabileceği düşünülen ELN genindeki g28197A>G mutasyonların araştırılması amaçlanmıştır. Bu kapsamda, Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalına başvuran kasık fıtığı tanısı almış 142 hastadan ve kasık fıtığı açısından sağlıklı 148 kontrol gönüllülerinden alınan kan örneklerinden DNA izole edilmiştir. Elde edilen DNA'lar kullanılarak ELN genindeki g28197A>G mutasyonlarının Gerçek Zamanlı PCR (Real Time PCR) ile genotiplemesi yapılmıştır. Elde edilen genotip dağılımları hasta ve kontrol grupları için ayrı ayrı hesaplanarak karşılaştırması yapılmıştır. Çalışmamızda ELN geni g28197A>G mutasyonu genotip dağılımı GG, GA ve AA genotiplerinin hasta ve kontrol grupları için sırasıyla %55.63, %37.33 ve %7.04; ve %39.19, %49.32 ve %11.49 olarak tespit edilmiştir. Bu lokus için GG genotipi hasta grubunda kontrole nazaran anlamlı olarak yüksek ($p=0.007$; OR,95%CI=1.95, 1.22-3.10) tespit edilmiştir. Allel sıklığı açısından bakıldığında da G alleli kasık fıtığı hastalarında yüksek tespit edilmiştir ($p=0.007$; OR,95%CI=1.64, 1.15-2.34). Elde ettiğimiz sonuçlar ELN geni g28197 lokusunun çocukluk çağı kasık fıtığı oluşumu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kasık Fıtığı, ELN, g28197

Ocak, 2024; 48 sayfa

M.Sc. THESIS

**INVESTIGATION OF ELN (ELASTIN) GENE G28197A>G MUTATION IN
CHILDREN WITH INGUINAL HERNIA**

Melda YAVUZ

**Aksaray University
Institute of Health Sciences
Department of Medical Biology**

Supervisor: Prof.Dr Aydın RÜSTEMOĞLU

ABSTRACT

Hernias are an important health problem and can be observed at any age. The probability of abdominal wall hernias occurring at all ages is 1.7%, and approximately 75% of these hernias are inguinal hernias. It is one of the most common surgical problems in children, and its incidence in term babies is estimated to be 1-5%. The potential inheritance pattern of inguinal hernia is still unclear. In a limited number of studies, it has been reported that the missense g28197A>G mutation in the ELN gene is highly associated with inguinal hernia. Although a limited number of studies in the literature provide some evidence about the genetic basis of inguinal hernias, our knowledge on this subject is still very insufficient. In this targeted study, we aimed to investigate g28197A>G mutations in the ELN gene, which are thought to be related to the formation of inguinal hernia in children. In this context, DNA was isolated from blood samples taken from 142 patients diagnosed with inguinal hernia who applied to Aksaray University Faculty of Medicine Department of Pediatric Surgery and 148 healthy control volunteers for inguinal hernia. Using the obtained DNAs, g28197A>G mutations in the ELN gene were genotyped with Real Time PCR (Real Time PCR). The resulting genotype distributions were calculated and compared separately for the patient and control groups. In our study, the genotype distribution of the ELN gene g28197A>G mutation was 55.63%, 37.33% and 7.04% for the patient and control groups of GG, GA and AA genotypes, respectively; and 39.19%, 49.32% and 11.49%. The GG genotype for this locus was determined to be significantly higher in the patient group compared to the control ($p = 0.007$; OR, 95%CI = 1.95, 1.22-3.10). In terms of allele frequency, the G allele was found to be high in inguinal hernia patients ($p = 0.007$; OR, 95%CI = 1.64, 1.15-2.34). Our results show that the ELN gene g28197 locus may be associated with the occurrence of childhood inguinal hernia.

Key Words: Inguinal Hernia, ELN, g28197

January, 2024; 48 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Kasık fıtığı çeşitleri	5
Şekil 2.2. Bilateral dev kasık fıtığı	6
Şekil 2.3. Elastinin dizilişi A) Aort B) Akciğer ve C) kulak kıkırdığında.	22
Şekil 2.4. İnsan tropoelastinin alan yapısı	25
Şekil 3.1. Agaroz jel elektroforezinde genomik DNA'nın yürütülmesi	32
Şekil 3.2. Agaroz jelde yürütülen DNA'nın UV ışık altında görüntüsü.....	32
Şekil 3.3. ELN geninin g28197 Bölgesi için Kullanılan PZR Programı.	34
Şekil 3.4. ELN geninin g28197 Bölgesi için Real-Time PZR programının çalışmaya hazır şekli	34
Şekil 4.1. ELN geni g28197 Bölgesi İçin Real-Time PCR Amplifikasyon Eğrileri. A- Homozigot AA; B- Homozigot GG; C- Heterozigot GA.	37

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 3.1. Tezde kullanılan malzemeler.....	29
Çizelge 3.2. ELN geninin g28197 Bölgesi için kullanılan primer ve probalar	33
Çizelge 3.3. Real-Time PZR kullanılan bileşenler ve miktarları.....	34
Çizelge 4.1. Kasık fıtığı hastası ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet bilgileri	37
Çizelge 4.2. Kasık Fıtığı Hastası ve Kontrol gruplarının ELN geni g28197 polimorfizmi bakımından karşılaştırılması	38



SİMGELER VE KISALTMALAR

ECM	Ekstrasellüler Matriks
PPV	Patent Prosesus Vajinalis
İİH	İndirect İnguinal Hernia
ELN	Elastin
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
TBX1	T-box Transcription Factor 1
EMT	Epitelyal Mezenşimal Geçiş
GWAS	Genom-Çaplı İlişki Analizi
EFEMP1	EGF-içeren Fibrulin-benzeri Ekstrasellüler Matriks Protein 1
WT1	Wilms' Tümörü süpresör gen1
EBF2	Erken B-hücre Faktörü 2
SIRT1	Sirtuin-1
ADAMTS6	Trombospondin Motifli bir Disintegrin ve Metalloproteinaz 6
SVAS	Supravalvüler Aort darlığı
EDTA	Ethylenediaminetetraasetik Asit
MMP	Matriks Metalloproteinaz
RT-PZR	Gerçek Zamanlı PZR
TBE	Tris-Borik Asit EDTA
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
FBN1	Fibrilin-1
POP	Pelvik Organ Prolapsusu

1. GİRİŞ

İnguinal herni (kasık fıtığı), karın içerisinde bulunan organların karın duvarındaki var olan veya sonradan oluşmuş zayıf bölgelerden çıkarak derinin alt kısmında şişlik oluşturmasıdır. Yani kasık fıtığı karın içerisinde var olan organların deri altından belirgin bir şişlik ile dışarı taşması halidir. Yaşam boyu kasık fıtıklarının oluşma riski erkeklerde %27 ve kadınlarda %3 olarak görülmektedir (Öberg vd., 2017).

Kasık fıtığına sebep olan birçok etken mevcuttur. Kasık fıtıkları doğuştan veya sonradan olabilmekle beraber genetik olabileceği de düşünülmektedir. Kasık fıtığının sebeplerine bakıldığında zaman karın içi basıncın artmasına bağlı olarak meydana geldiği bilinmektedir. Karın içi basıncı artıran ana sebepler ise kronik kabızlık, ağır kaldırma, prostat büyümesi, kronik öksürük hali, fıtığın bulunduğu yerde ağrı ve yanma, gebelik durumu, yorucu etkinlikler ve erkek cinsiyete sahip olma gibi sebeplerdir (Tarhan, t.y.). Özetleyecek olursak erkek olmak, ileri yaş, kronik akciğer hastalığı, düşük vücut kitle indeksi veya ailede var olan benzer hastalık öyküsü gibi kasık fıtığı oluşumuna neden olabilen birçok sebep vardır (Ramkhalawan ve Makki, 2021b).

Kasık fıtığı bazı risk barındırdığı durumlarda acil tedavi edilmesi gerekmektedir. Kasık fıtığının tek tedavisi ameliyat olmaktır. Kasık fıtığı laparoskopik yama metodu denilen bir yöntem ile tedavi edilmektedir. Kasık fıtığı onarımı, dünya çapında yılda 20 milyondan daha fazla ameliyatı yapılmakta olan en yaygın cerrahi operasyonlardan biridir (Ramkhalawan ve Makki, 2021b). Fıtık bölgesinde oluşan kızarma ve yahut morarma gibi durumun söz konusu olması acil müdahale gerektirir. Hasta ameliyat sonrası dönemde hastalığın tekrar oluşma durumu olması halinde kronik bir ağrı ve ciddi komplikasyonlar yaşar (Ramkhalawan ve Makki, 2021b).

Kasık fıtıkları üç çeşittir. Bunlar direk, indirekt ve femoral olarak ayrılmıştır. Direk kasık fıtıkları kasık duvarında var olan zayıf bölgeden çıkan kasık fıtığıdır. Bu fıtıklar yaşın ilerlemesine bağlı olarak görülme ihtimali artan fıtıklardır. İndirekt fıtıklar ise hemen hemen her yaş grubunda var olabilen ve en sık görülme olasılığına sahip fıtık çeşittir. Bu tür fıtıklar testislere kadar inebilen fıtıklardır. Son olarak femoral fıtık görülme sıklığı en az olan fıtıklardır ve kadınlarda görülme olasılığı

daha fazladır. Bu fitik da gebelik durumuna bağlı olarak ve zorlanma ile bacağa giden ana damarların olduğu yerlerde oluşabilmektedir (Tarhan, t.y.).

Fıtık eşitleri içerisinde en yaygın İndirekt İnguinal Hernia (İİH) grlr ve genel olarak çocuklarda oluşma ihtimali hayli yüksektir. ocuk cerrahlarının en fazla gerçekleştirdiği ameliyat indirekt kasık fıtığı ameliyatıdır (Kızılkaya, 2020). İndirekt kasık fıtığı konjenital ve edinilmiş indirekt kasık fıtığı olmak üzere iki çeşittir. Konjenital İİH'nin genel olarak i halkadaki konjenital bir zayıflıktan ve kalıcı bir prosesus vajinalisin sebep olduğu düşünülür. Bu durum doğumdan sonraki ilk aylar ya da yıllarda saptanabilen bir durumdur. nemli birçok kanıt olmasına rağmen İİH etiyolojisi incelendiği zaman genetik faktörlerin buradaki görevi tam olarak bilinmemektedir. Önerilen hipotezeler de kalıtım şekli olarak; eksik penetrans ile otozomal dominant kalıtım, cinsiyet etkisi ile otozomal dominant kalıtım, X bağlantılı baskın kalıtım ve poligenik kalıtımdır (Gong vd., 1994).

Kasık fıtığının oluşumunun multifaktöryel temelli olduğu, ileri yaş, düşük BMI ve gen mutasyonlarının temel risk faktörleri olduğu kabul görmektedir. Özellikle ocuklarda gözlenen kasık fıtıklarında aile öykülerinin bulunması bu fıtıkların genetik temellerinin ön planda olmasını düşündürmektedir (Öberg ve ark., 2017).

Obliteratif olmayan portal ven sebebiyle gelişen indirekt kasık fıtığı, çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır. Bu hastalığın kalıtsal özelliklere sahip olduğu dşnlmekte olup, birçok sendromla ilişkilendirilmiştir. Bu sendromlar arasında Loeys-Dietz Sendromu (LDS), mikrofibril bozukluklarına neden olan Marfan sendromu (MFS), elastin bozukluklarına bağlı olarak gelişen Williams sendromu, kollajen bozukluklarına sebep olan Ehlers-Danlos sendromu, glikozaminoglikan bozukluğu bulunan mukopolisakkaridozlar ve komple androjen duyarsızlığı gibi sendromlar yer almaktadır. Ayrıca, İİH, Spigelian fıtıık gibi diğer fıtııklarla birlikte de ortaya çıkabilir (Kızılkaya, 2020).

Bu sendromlardan bağımsız olarak görülen İİH'lerin bazı genlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir ve bu genlerin oluşum mekanizmalarını açıklamak için halen birçok çalışma yürütülmektedir. Bu genler arasında Ins13 geni, SIRT1 geni, COL1A1 geni, TBX3 geni, GATA6 geni, FBN1geni ve ELN geni yer almaktadır (Kızılkaya, 2020).

Kasık fıtığında önemli olan genlerden ve bizim çalışmamızda incelemek istediğimiz gen Elastin (ELN) genidir. Elastin genindeki (g28197A > G) bir yanlış anlamlı mutasyon, artan kasık fıtığı riski ile ilişkii olduğu söylenmiştir. Yapılan bu çalışmada ELN geninin ekson 20 g28197A > G missense mutasyonu anormal elastik liflerin üretimine ve fasya transversalis fonksiyonunun kaybına sebep olduğu ve böylece kasık fıtığının oluşumunda etkisi olabileceği düşünülmüştür (Rodrigues vd., 2006).



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Fıtık (Herni)

Fıtık, doğuştan veya edinsel olabilmektedir ve karın içi organlarının, peritonunda dahil olduğu anatomik olarak zayıf bir noktadan veya travmatik hasarlı bir bölgeden dışarı çıkması ile oluşur (Savaş, 2009). Karın duvarı fıtıkları en yaygın fıtıklardır ve içinde en büyük grubu kasık bölge fıtıkları oluşturmaktadır. Bu oran yaklaşık olarak %75'tir (Özkeçeci, 2010).

2.2 Kasık Fıtığı

Kasık fıtığı, karın içindeki organların karın duvarında var olan veya sonradan oluşmuş zayıf bölgelerden çıkarak derinin alt kısmında şişlik oluşturmasıdır. Yani kasık fıtığı karın içi içindeki organların deri altından belirgin bir şişlik ile dışarı taşması halidir (Tarhan, t.y.). Bizim üzerinde duracağımız ve çalışma yaptığımız fıtık da kasık fıtığıdır.

2.2.1 İnguinal (kasık) bölge embriyolojisi

İnguinal kanallar cinsel gelişimin morfolojik olarak farklılık olmayan safhasının sonucu olarak her iki cinste meydana gelmektedir. Mezonefrozun dejenerasyonundan sonra gubernakulum karnın her iki yanındaki gonadların inferior kutuplarından başlayarak ileride inguinal kanalı meydana getirecek bölgeden geçer ve labioskrotal şişkinliklerin iç yüzeyine tutunur. PV gubernakulumun ventralinde gelişir. Erkek fetüslerde testisler genellikle 26. haftada kasık kanalından skrotuma inmeye başlar ve genellikle 32. haftada skrotuma girer. Skrotumda vajinal kılıf adı verilen PV'nin distal kısmı testislerin önünü ve yanlarını kaplar ve PV'nin proksimal kısmı normal gelişim sırasında kaybolur. Dişi bir fetüste, yumurtalıklar arka karın duvarının bel bölgesinden pelvisin yan duvarına doğru iner. Aynı zamanda levator kordonunun kranial kısmı ovaryan ligamanını, kaudal kısmı ise round ligamanını oluşturur. Yuvarlak bağ kasık kanalından geçerek labia majorada son bulur ve PV normal gelişim sırasında kaybolur (Kızılkaya, 2020).

2.2.2 İnguinal (kasık) bölge anatomisi

Kasık bölgesi, karın ön duvarında, alt kasık bağı (Poupart bağı) birleştiren çizgi üzerinde yer alır, orta hat linea alba ve üst bölge, anterior iliak omurganın orta hattıdır. Kasık kanalı bu bölgede bulunur. Erişkin kasık kanalı yukarıdan aşağıya, dıştan içe doğru oblik olarak uzanır ve 6-7 cm uzunluğundadır. Ön duvarı eksternal oblik fasyadan, üst duvarı internal oblik ve transversus abdominis kaslarından, alt duvarı inguinal ligamentten ve arka duvarı transvers fasyadan oluşur. Kasık halkası transversalis fasyası içindedir ve deri altı kasık halkası eksternal oblik kasın aponevrozu içindedir (Kızılkaya, 2020).

Erkeklerde, kasık kanalı içerisinden funikulus spermatikus geçer. Kasık kanalı içerisinde vas deferens, eksternal spermatik arter, internal spermatik arter, vas deferens arteri ve plexus pampiniformis yer alır. Bu yapılar, dıştan içe doğru sırasıyla eksternal spermatik fasya, kremasterik fasya ve internal spermatik fasya ile kaplıdır. Ilioinguinal sinirin inguinal dalı, inguinal kanaldan geçer. Ayrıca, inguinal kanalın derin kısmında genitofemoral sinirin genital dalı ve inferior epigastrik arter bulunmaktadır (Kızılkaya, 2020).

2.3 Kasık Fıtığı Çeşitleri



Şekil 2.1. Kasık fıtığı çeşitleri.

Kasık fıtıkları üç çeşittir. Bunlar direk, indirekt ve femoral olarak ayrılmıştır. Direk kasık fıtıkları kasık duvarında var olan zayıf bölgeden çıkan kasık fıtığıdır. Bu fıtıklar yaşın ilerlemesine bağlı olarak görülme ihtimali artan fıtıklardır. İndirekt fıtıklar ise hemen hemen her yaş grubunda var olabilen ve en sık görülme olasılığına sahip fıtık çeşittir. Bu tür fıtıklar testislere kadar inebilen fıtıklardır. Bu fıtığın varlığında cerrahi operasyon şarttır. Son olarak femoral fıtıkların görülme sıklığı en

az olan fitiklardır ve kadınlarda görölme olasılığı daha fazladır. Bu fitık da gebelik durumuna bağılı olarak ve zorlanma ile bacağı giden ana damarların olduğı yerlerde oluşabilmektedir (Tarhan, t.y.).

Klinik belirti göstererek ortaya çıkan kasık fitıklarının %60'ı sağda, %30'u solda ve %10-20'si de bilateraldir (Tiryaki vd., 2012). Kasık fitıklarının sağ tarafta daha fazla meydana gelmesinin altında yatan faktör ise, sağ testisin sola kıyasla skrotum içine daha geç ulaşması ve bundan dolayı bu tarafta yer alan processus vaginalisin kapanmasının gecikmesidir. İH'lerin %30'u ilk 6 ayda %90'ı da ilk 2 yaşta klinik olarak semptom vererek kendini göstermektedir (Sarıkış vd., 2012).

Kasık fitıklarının bu üç çeşitinin haricinde dev fitıklar olarak adlandırılan fitıklar vardır. Dev kasık fitıkları, az gelişmiş ölkelerde sosyoekonomik düzeyi düşük hastalarda daha sık görölür. Uzun süredir ihmal edilen kasık fitığının çok büyüdüğü, skrotum derisinin uyluk ve dizine doğru sarktığı görülebilir. Bu fitıklar kasık ve skrotum bölgesinde kaşıntı, egzama benzeri deri lezyonları ve yaralara neden olabilir. Dev kasık fitığı kesesinde ince bağırsak, kalın bağırsak ve karın içi diğer iç organlar görülebilmektedir. Dev kasık fitığı son yıllarda nadir görölmele birlikte önemli bir cerrahi patolojidir. Kasık fitığı tanısı konan hastalarda fitıkların büyük boyutlara ulaşmadan tedavi edilmesi önerilmelidir (Kaya vd., 2013).



Şekil 2.2. Bilateral dev kasık fitığı.

2.4 Kasık Fıtığı Teşhisi

Kasık fıtıklarının çoğu palpasyonla teşhis edilebilir. Bununla birlikte, deneyimli cerrahlar bile vakaların yaklaşık %70'inde doğrudan ve dolaylı bir fıtığı klinik muayene ile ayırt edebilirler (Schumpelick vd., 1994). Genel olarak kasık fıtığı teşhisinde doktorun muayenesi tanı koymak için yeterlidir. Doktor, hastanın şikayetlerini dinledikten özellikle fıtık bölgesinde olası bir şişlik veya ağrı olup olmadığını, yürüme, ağır kaldırma, öksürme gibi aktivitelerle şişkinliğin büyüüp büyümediğini, elle içeri itilebilip itilemediğini sorar. Fıtık, karın içi basıncın artması ile belirgin hale geldiği için doktor hastayı birde ayakta ve öksürürken muayene eder. Eğer muayene sırasında belirgin bir bulgu olmazsa ve fıtık şüphesi devam ediyorsa, doktor ultrason gibi görüntüleme testleri isteyebilir (Tarhan, t.y.). Semptom bildiren ancak uygun bulguları olmayan hastalarda sonografi kullanılabilir. Valsalva manevrası ile desteklenen sırtüstü ve dik pozisyonlarda yapılan ultrason muayenesi ile %90'ın üzerinde duyarlılık ve özgüllük ile kasık fıtığı tanısı konulabilmektedir. Dolaylı fıtıkları direkt fıtıklardan ayırmanın yolu, dubleks ultrasonografi yardımıyla bile %73'ten yüksek değildir (Schumpelick vd., 1994).

Klinik veya sonografik bulguları olmayan nadir kasık ağrısı vakalarında, obturator hernileri tespit edebilmek için bilgisayarlı tomografi kullanılır. İnvazivliği nedeniyle, herniografi çok fazla tercih edilmemektedir (Schumpelick vd., 1994).

Çocuklarda indirekt kasık fıtığı genellikle belirtisiz seyreder. Ailenin genellikle fark ettiği ilk belirti, çocuğun kasık bölgesinde oluşan şişliktir. Bu detayı aile verirse, ameliyat kararı açısından önemli olabilir. Oluşan şişlik, karın içindeki organların karın zarına yerleşmesiyle belirginleşir. İİH'de herniye olan organın türüne bağlı olarak farklı isimler verilir; örneğin, Meckel divertikülü varsa Littre hernisi, bağırsak lümeni kısmi olarak herniye olmuşsa Richter hernisi, iki farklı bağırsak segmenti tek bir keseye herniye olmuşsa Maydl hernisi, appendiks içeriyorsa Amyand herni olarak adlandırılır. Karın içi basıncını arttıran hareketler, örneğin ağlama ve ıkınma, şişkinliği artırabilir; fakat çocuk rahatladığında şişkinlik genellikle azalır. Ancak inkarserasyon veya strangülasyon durumlarında şişlik kendiliğinden yok olmaz ve bu duruma kasık bölgesindeki kızarıklıkta artış ve safralı kusma da eşlik edebilir (Kızılkaya, 2020).

2.5 İndirekt Kasık Fıtığının Epidemiyolojisi

Çocuk cerrahlarının en sık gerçekleştirdiği ameliyat, indirekt kasık fıtığı onarımıdır. Çocukların %1–4.4'ünde İİH bulunmaktadır ve bu oran prematüre bebeklerde %30'a kadar çıkabilir. İİH en sık doğumun ilk aylarında görülür ve yaş ilerledikçe görülme oranı azalır. İndirekt kasık fıtığı erkeklerde kızlara göre 6-10 kat daha sık karşılaşılmaktadır. İİH'lerin %60'ı sağ tarafta, %30'u sol tarafta ve %10'u bilateral olarak ortaya çıkar (Tiryaki vd., 2012). Prematüre çocuklarda bilateral İİH görülme sıklığı %50'ye kadar çıkabilir. Bu çocuklarda İİH kliniği olmadan preperitoneal vak (PPV) görülme oranının daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir. Laparoskopik incelemede, insidental PPV saptanma oranı %20 olarak bildirilmiştir ve bu hastalarda ileride İİH kliniği ile hastaneye başvurma oranı %6 olarak rapor edilmiştir. Çocukluk çağındaki İİH'lerde komplikasyon oranı yüksektir ve %10-15 inkarserasyon riski vardır. Omentum ve bağırsak genellikle erkeklerde, tuba ve over ise genellikle kızlarda herniye olur. İnkarserasyonların %70'i bir yaştan altındaki çocuklarda gelişir ve redükte edilemeyen inkarserasyonların %70'i de yine bir yaştan altındaki çocuklardır. İnkarserasyon sebepli yapılan operasyonlarda komplikasyon oranı %20 olarak belirlenmiştir (Kızılkaya, 2020).

2.6 Kasık Fıtığı Oluşumu

Kasık fıtığı her yaşta var olabilecek bir fıtık türüdür. Kasık fıtığı doğum öncesi, doğum sonrası çocukluk dönemi ve yetişkinlik dönemi olarak farklı zamanlarda meydana gelir.

2.6.1 Çocuklarda kasık fıtığı oluşumu

Testis, embriyonik ve doğum öncesi dönemde karın içinde gelişimini tamamlar. Ancak doğumdan hemen birkaç hafta önce, kasık kanalını kullanarak karın içinden çıkarak aşağıya iner ve skrotumda yerini alır. Bu sırada karındaki açıklık kapanır. Eğer bu açıklık çok geniş kalırsa (birkaç cm kadar), bağırsaklar bu alandan dışarıya doğru kayar ve doğuştan gelen kasık fıtığı (konjenital kasık fıtığı) oluşur. Eğer küçük bir delik kalırsa (birkaç mm kadar), bu durumda bağırsaklar geçemez, ancak sıvılar geçerek birikir, şişer ve hidrosel adı verilen duruma yol açar (Tarhan, t.y.).

Skrotumda yer almayan testisler kriptorşidizm terimi ile ifade edilir. Kriptorşidik testisler ya oluşmamıştır ya da inmemiş olacak bulunur. Kriptorşidizm, konjenital hastalıkları olan bebeklerde daha sık rastlanır ve en çok inmemiş testis şeklinde görülmektedir. Erken doğan bebeklerin %30'unda ve zamanında doğan erkek bebeklerin ise %2 ile %5'inde inmemiş testis bulunmaktadır. İnmemiş testislerin en sık bulunduğu bölge eksternal inguinal halkanın hemen ağız kısmıdır ve inmemiş testislerin yaklaşık olarak %10'u çift taraflı olarak görülmektedir (Bozkurt ve Sancaktutar, 2012).

En sık görülen durum olan inmemiş testis, genellikle kasık fıtığı ile birlikte ortaya çıkar ve bu durumun temel nedeni prosesus vajinalis'in açık kalmasıdır. Primer kasık fıtığı, tüm yenidoğanların yaklaşık %1 ila %5'inde görülürken, prematüre doğan bebeklerde bu oran %9 ila %11'e kadar yükselmektedir. Kasık fıtığı olan bebekler genellikle semptomatik değildir ve cerrahi müdahale gerekiyorsa yapılmalıdır. Tedavi edilmeyen inmemiş testis ile beraber görülen kasık fıtıkları, ilerleyen zamanlarda sıkışabilir veya strangüle olabilir, bu da semptomatik hale gelmelerine neden olabilir (Bozkurt ve Sancaktutar, 2012).

Çocuklarda fıtığın yeniden ortaya çıkması, %5-10'luk nüks vakalarının belgelendiği yetişkinlere göre daha az yaygın olsa da, tıbbi bir zorluk olmaya devam etmektedir. Çocuklarda fıtığın yeniden ortaya çıkma oranı %0,8 ile %3,8 arasında bildirilmektedir. Bununla birlikte, relapsın kesin sıklığı tanımlanmamıştır ve çalışmaların gösterdiğinden daha fazla olabilir (S. Somuncu ve Somuncu, 2021).

2.6.2 Erişkinlerde kasık fıtığı oluşumu

Testisin karın içinden dışarı çıktığı delik tamamen kapanmakla beraber yine de diğer karın duvarlarının yapısına göre daha zayıf yani daha güçsüz bir bölgedir. Karın içi basıncını artıran birtakım olaylar bu noktanın tekrar açılmasına sebep olarak buradan bağırsakların dışarıya doğru çıkmasına neden olur. Karın içi basıncı artıran temel nedenler ise ağır kaldırma, kronik kabızlıkla beraber gelen ıkınma, kronik öksürme yaşlı erkeklerde gelişen prostat büyümesi (idrar yapmak için ıkınma) başlıca nedenler olmaktadır. Bu şekilde oluşan fıtık şekline de indirekt kasık fıtığı denir. İndirekt kelimesi, fıtığın kasık kanalının (testisin geçtiği kanal) aracılık etmesi ile çıktığını ifade etmektedir. Direkt kasık fıtığı ise hemen bu zayıf bölgenin birkaç cm

iç tarafından çıkar. Bu zayıf bölgede karın içi basınç artışı ile ilgilidir. Direkt ve indirekt fıtıktan sonra diğer bir kasık fıtığı tipi de femoral (bacakla ilgili) fıtıktır. Femoral fıtıklarda var olan zayıf nokta ise bacağa giden ana damarların (femoral arter ve ven) geçtiği kanaldır (femoral kanal). Temel olarak erişkinlerdeki kasık fıtığında zayıf bir noktanın varlığı ile kasık fıtığı meydana gelmektedir (Tarhan, t.y.).

2.7 Kasık Fıtığında Risk Faktörleri

2007 yılında ABDde de yapılan araştırmada ABD'li yetişkinler arasında (5.316 erkek ve 8.136 kadın) kasık fıtığı vakası için risk faktörlerini incelenmiştir. Kadınlarda ileri yaş, kırsal kesimde ikamet, boy uzunluğu, kronik öksürük ve göbek fıtığı, kasık fıtığı ile ilişkilendirilmiştir. Kasık fıtığının nedeni olarak fibroblastlar tarafından kollajen sentezindeki bir kusur öne sürülmüştür (Ruhl ve Everhart, 2007). Ayrıca bağ dokusu metabolizmasını olumsuz etkileyebilen sigara içmenin de kasık fıtığı için bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür ve bir çalışmada sigara içenler arasında fıtığın tekrarlaması ile ilişkilendirilmiştir (Ruhl ve Everhart, 2007).

Kasık fıtığının gelişmesi için risk faktörleri, yaş, cinsiyet, fiziksel olarak zorlu işlerde çalışmak gibi maddeler sayılabilmektedir. Birincil kasık fıtığı gelişimi için risk faktörleri erkek cinsiyet ve yaşlılıktır. Bir patent vajinal süreç, sistemik bağ dokusu bozuklukları ve düşük vücut kitle indeksi (VKİ) de riskler arasında sayılabilir. Artan yaş ve düşük VKİ hem medial hem de lateral fıtık onarımı riskini artırır. Ancak yüksek VKİ karın içi basıncı artırır ve ayrıca bir nüks geliştirme riskini artırıyor gibi görünmektedir. Sigara nüks riskini artırır, ancak birincil kasık fıtığı gelişimi için bir risk faktörü olup olmadığı kesin değildir. Sigara içme ve herniasyon arasındaki ilişkinin açıklanmasına yönelik hipotezlerden bir tanesi, insan fibroblastlarında gösterilen artan kollajen yıkımı ve azalan sentez olabilir. Yüksek intraabdominal basıncın da bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (Öberg vd., 2017).

Bazı ailelerde indirekt kasık fıtığının daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Bu durum kasık fıtığının genetik kökeni olabileceğini düşündürmüştür. Fakat kasık fıtığı ile genetik yatkınlık arasındaki ilişkiyi gösteren yeterince anlamlı veri ortaya konulamamıştır. Yapılan bir çalışmada, birinci derece akrabada kasık fıtığı ameliyat öyküsü ile ilişkili risk olasılıklarını belirlemek için baba, anne ve kardeşlerdeki kasık fıtığı ameliyatlarına ilişkin bilgiler değerlendirilmiştir. Annesi kasık fıtığı ameliyatı

geçirmiş bir kişinin kasık fıtığı olma riski %2,89; babası kasık fıtığı nedeniyle ameliyat olan bir kişide kasık fıtığı riski %1,75; kardeşinde kasık fıtığı ameliyatı olan bir kişide kasık fıtığı riski ise %2,54 artmış olduğu görülmüştür. En yüksek olasılık, kasık fıtığı nedeniyle ameliyat olan anneler ile kızları arasında %6,01 ile görülmüştür (Burcharth vd., 2017).

2.8 İndirekt Kasık Fıtığının Genetik Özellikleri

Kasık fıtıkları, karmaşık bir kalıtım modeline sahip kalıtsal bir bileşene sahiptir ve bağ dokusu homeostazında da yer alan bazı genlerin kasık fıtığına duyarlı olduğu gösterilmiştir (Öberg vd., 2017).

Oblitere olmayan processus vaginalis nedeniyle gelişen İİH, çeşitli faktörlerle multifaktöriyel bir hastalıktır. Genetik yatkınlığı olduğuna inanılsa da, birçok sendromla ilişkilendirilmiştir. Marfan sendromu gibi mikrofibril bozuklukları, Williams sendromu gibi elastin bozuklukları, Ehlers-Danlos sendromu gibi kollajen bozuklukları, mukopolisakkaridozlar gibi glikozaminoglikan bozuklukları ve komplet androjen insensitivitesi gibi sendromlar arasında bağlantılar bulunmaktadır. Ayrıca, İİH, spigelian fıtık gibi diğer fıtık tipleriyle birlikte görülebilir (Kızılkaya, 2020).

Kasık kanalı, kollejenden oluşan doku, elastin ve mikrofibrillerden oluşan elastik lifler ve hücre dışı matriksin (ECM) glikozaminoglikan (GAG) bileşenini içerir. Normal bağ dokusu yapısı için hayati önem taşıyan bu bileşenlerin her birinin genetik anormallikleri, kasık fıtığı insidansında artışa yol açar (Barnett vd., 2009). Sağlıklı bir bağ dokusu yapısının bu temel bileşenlerinin her birisinin genetik anomalileri artan kasık fıtığı frekansına sebep olmaktadır (S. Somuncu ve Somuncu, 2021). Bunlar; Mikrofibril hastalıkları, elastin hastalıkları, kollajen hastalıkları, hücre dışı matriksin GAG bileşeni hastalıkları, etiyolojisi bilinmeyen 22q mikrolezyon sendromu, kromozomal bozukluklar gibi genetik hastalıklardır (Barnett vd., 2009). Kasık fıtığı riskini artıran diğer sendrom ve hastalıklar ise;

- 1) Marfan sendromu
- 2) Loeys-Dietz Sendromu
- 3) Williams sendromu

- 4) Cutix Laxa
- 5) Costello Sendromu
- 6) Menkes hastalığı ve OHS
- 7) Ehlers-Danlos Sendromu
- 8) Osteogenesis imperfekta
- 9) Mukopolisakkaridozlar: Hurler sendromu/Hunter sendromu
- 10) Tam androjen duyarsızlık sendromu
- 11) Kalıcı Müllerian kanal sendromu
- 12) DiGeorge (22q11.2) mikrolelesyon sendromu
- 13) Kromozomal bozukluklar ve tek gen kusurlarıdır (Barnett vd., 2009).

2.8.1 Mikrofibril bozuklukları

Elastik lifler, dokulara esneklik sağlayan önemli hücre dışı liflerdir. Elastik lif, bir elastin çekirdek ile bir mikrofibril kılıftan meydana gelir. Mikrofibriller, elastik liflerin üretimini sağlar ve mimari stabilitesi için gerekli olan glikoproteinlerdir. En az 15 proteinin mikrofibril yapımında yer almaktadır. Ancak bu glikoproteinler arasında fibrillin-1 en büyük ve en önemli rolü üstlenmektedir. Mikrofibril yapısı, üzerinde küçük elastin kümelerinin birleştiği çerçeveyi oluşturan mikrofibril demeti ile elastik fiber oluşumundaki ilk adımdır. Doğum öncesi ve erken doğum sonrası yaşamda, mikrofibriller merkezi bir çapraz bağlı elastin çekirdeği etrafında bir kılıf oluşturmıştır. Bu yeni oluşan elastik lifler, aorta, elastik arterler, cilt bağlar ve vücuttaki diğer elastik bağ dokularında birikmektedir (Barnett vd., 2009).

2.8.1.1 Marfan sendromu

Mikrofibrilin en sık görülen genetik bozukluğu Marfan sendromudur ve her canlı doğumun 1/5000 de görülmektedir. Marfan sendromuna (MFS), 15. Kromozomda (15q21.1) bulunan fibrillin-1 genindeki mutasyonlar sebep olmaktadır. Bu sendromda normal olmayan fibrillin-1 sentezlenmesi, kullanılması ve salgılanması görülür. Fibrillin-1 geninde şimdiye kadar 600'den fazla mutasyon tespit edilmiştir. MFS, otozomal dominant olarak kalıtılır ve vakaların %15 ila %30'u sporadik olarak ortaya çıkar. Marfan sendromunun ana belirtileri kardiyovasküler, oküler ve iskelet sistemlerini etkileyen anormalliklerle kendini gösterir. Durumun klinik değişikliği öyledir ki, yeni tanı koyulan hastaların yaklaşık %75'inin etkilenen bir ebeveyni

olacaktır, bazı ebeveynler erken ölüm veya değişken fenotipik özellikler nedeniyle daha önce teşhis edilmemiştir. Tekrarlayan kasık fıtığı, MFS için tanı kriterlerine dahil edilmesine rağmen, bu hastalarda kasık fıtığı insidansına ilişkin çok az rapor vardır (Barnett vd., 2009). Bir çalışmada MFS hastalarında kasık fıtığı yaygınlığı %42 olarak belirtilmiştir (Aoyama vd., 1995).

2.8.1.2 Loeys-Dietz sendromu

Loeys-Dietz sendromu (LDS), belirtilerini yoğun olarak kalp üzerinde gösteren önemli bir otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Bu hastalık ilk 2005 yılında tanımlanan bir hastalık olmakla beraber MFS ile benzer özellikleri mevcuttur (Barnett vd., 2009). LDS, dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGFB) 2/3, reseptörleri (TGFB β) 1/2 ve SMAD3 genlerindeki mutasyondan dolayı ortaya çıkmaktadır (Barnett vd., 2009). Şimdiye kadar ki LDS hastalarına bakıldığı zaman %37 gibi bir oranda LDS hastalarında kasık fıtığı gözlemlenmiştir (Callewaert vd., 2006). Fakat tekrarlayan kasık fıtığı ile ilişki hakkında bir veri yoktur (Callewaert vd., 2006).

MFS de olduğu gibi LDS de de dismorfik özellikler başlarda hafif seyrederken zamanla şiddetlenebilmektedir. Bu sendromda asemptomatik aort kökü dilatasyonu ani ölümle aort diseksiyonuna ilerler. Aort diseksiyonu riski MFS'ye göre bu hastalıkta daha fazla gözlemlenir ve yaşam süresi olan 37 yıl burada daha kısadır. Böyle bir durumda da erken tanının önemi göz ardı edilmemelidir. LDS hastalarının yarısından fazla bir kısmında vücudun farklı yerlerinde kan damarlarında kıvrımlanma ve kan damarlarında genişleme görülmektedir. MFS de olduğu gibi tekrarlayan kasık fıtığı ile gelen hastaya LDS tanısı konması ve kardiyolojik değerlendirme sonrasında aort dilatasyonu veyahut vasküler anevrizmaların önemli tedavisi başlatılır (Barnett vd., 2009).

2.8.2 Elastin bozuklukları

Normal elastik lif oluşumu elastin oluşumuna ve mikrofibril oluşumuna bağlıdır. Elastik lifin çekirdeğini elastin meydana getirir ve ayrıca en bol lif proteini olan elastin her bir lifin %90'ını meydana getirir. Elastini kodlayan gen, ELN'dir ve 7q11.2'de bulunmaktadır. Elastin başlangıçta, olgun bir

elastik lif oluşturmak için lizil oksidazın etkisi altında çapraz bağlar oluşturan öncü molekül tropoelastin olarak salgılanmaktadır (Barnett vd., 2009).

2.8.2.1 Williams Sendromu

Williams sendromu (WS) veya Williams-Beurer sendromu (WBS), ELN genini ve çevresindeki diğer genleride kapsayan 7q11.2 bölgesindeki mikrolelesyon sebebi ile oluşan bir genetik bozukluktur. Elfin benzeri yüz özellikleri, supravavüler aort ve/veya pulmonik stenoz, infantil hiperkalsemi ve nefrokalsinoz ve gelişme geriliği ile kendini gösterir. Bu sendromda kardiyolojik olarak bazı anormaliler de gözlemlenir. Hastaların yarısında çıplak gözle bakıldığında irisin yıldız şeklinde olduğu görülür. Yüz dismorfizmi ince olabilmektedir. Ayrıca erken tanı genellikle supravavüler aort darlığı ve/veya mental retardasyon bulgularından sonra konur. WS insidansı canlı doğumda 1:20.000 ila 50.000 arasındadır (Barnett vd., 2009).

Williams sendromu otozomal dominant olarak kalıtılır fakat neredeyse tüm yeni oluşan vakalar sporadiktir ve normal bir ebeveynin sperm veya yumurtasındaki yeni bir mutasyon varlığı nedeniyle oluşur (Barnett vd., 2009).

Williams sendromunda kasık fıtığı insidansı 2 kohortta bildirilmiştir. Amenta ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, doğrulanmış WS'li hastaların %24'ünde kasık fıtığı onarımı gerçekleşmiştir (Amenta vd., 2005). WS'li 110 hastadan oluşan ikinci bir kohortta, klasik WS'li hastaların %33'ünde kasık fıtığı tespit edilmiştir (Lowery vd., 1995). Şaşırtıcı bir şekilde, WS'li monozigotik ikizlerde kasık fıtığı varlığı saptanmıştır (Pankau vd., 1993). Başka bir çalışmada WBS hastalarının %5'inde umbilikal herni ve %40 kadarında kasık fıtığı görülebileceği ve cerrahi sonrası nüksler meydana gelebileceği vurgulanmıştır (Nur, 2021).

2.8.2.2 Cutix laxa

Cutix laxa (CL), fazla gevşek deri ve ilişkili bağ dokusu hastalığı ile kendini gösterir. Klinik olarak daha hafif otozomal dominant CL ve daha şiddetli otozomal resesif CL olmak üzere iki çeşit CL grubu vardır. Otozomal dominant CL gevşek deri, artmış kasık fıtığı insidansı, gastrointestinal divertiküller ve aortik/arteriyel dilatasyon ile karakterizedir. ELN genindeki mutasyonlar, otozomal dominant CL ile ilişkilendirilmiştir. Otozomal resesif CL, şiddetli aort hastalığı ve pulmoner amfizem

ile beraber fazlalık, sarkık, elastik olmayan deri ile kendini gösterir (Barnett vd., 2009). Cutix laxa'lı 20 kişilik yapılan çalışma grubunda kasık fıtığının gelişme oranının klinik olarak %51 olduğu belirtilmiştir (Hadj-rabia vd., 2013).

2.8.2.3 Costello sendromu

İlk olarak 1971'de tanımlanan Costello sendromu (CS), kaba yüz hatları, makrosefali, seyrek saçlar, kalın dudaklar mevcuttur ayrıca özellikle ellerde ve ayaklarda belirgin olan ve derin solar ve palmar kırışıklıklara neden olan fazla deri ile karakterizedir (Barnett vd., 2009). Bu sendrom nadir görülen bir hastalıktır ve 12q12.1'deki HRAS genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu sendromda kasık fıtığının önemli ölçü de artıran sebep ise anormal elastogenezdır. Elastin bağlayıcı proteinde eksiklik bu sendromun altında yatan ikinci bir unsur gibi görünmektedir (Hinek vd., 2000). En geniş hasta serisinde kasık fıtığı insidansının %60 olduğunu bildirmiştir (Hennekam, 2003).

2.8.2.4 Menkes hastalığı ve OHS

Menkes hastalığı (MD) ve daha hafif varyantı olan oksipital horn sendromu (OHS), düşük bakır seviyelerinin akış etkisi, bakıra bağımlı enzimlerin bozulmuş işlevi ile beraber, bakırın bozulmuş olarak taşınması ve hücrel olarak kullanımıyla alakalı meydana gelen bozukluktur (Barnett vd., 2009). Menkes hastalığı olan çocukların karakteristik yüz hatları buruşuktur ve saçları seyrek bınunla beraber hipotoni, gelişimsel gecikme yavaş büyüme ve nöbetler görülür. OHS, menkes hastalığına göre daha hafiftir ve ayırt edici kama şeklindeki oksipital kemik kalsifikasyonlarının ile karakterize edilir. Kasık fıtığı her iki durumda da yaygın görülür ve Menkes hastalığının prezentasyon özelliğı olarak bildirilmiştir (Mandelstam ve Fisher, 2005). Kasık fıtığının tekrarlması sık görülen bir durumdur (Tümer ve Moller, 2010). Her iki hastalık da X'e bağılı resesif olarak kalıtılır ve Xq12-q13'teki delesyonlar veya ATP7A'daki mutasyonlar vakaların %95'inden fazlasında gözlemlenmiştir (Qi ve Byers, 1998).

2.8.3 Kollajen bozuklukları

Kollajen ailesi, zincirler halinde meydana geldikten sonra vücuttaki dokularda ipe benzer üçlü sarmal konfigürasyonda düzenlenen, yapısal olarak benzer proteinlerin

bir ailesidir. Üçlü sarmal konfigürasyon, bozulmaya karşı direnç ve ECM'ye önemli ölçüde bir kararlılık kazandırır (Qi ve Byers, 1998). Kolajen, fibroblast tarafından üretilen bir maddedir. Tip I ve tip III kollajenler, yara iyileşmesi ve fitik gelişimi ile ilgili olan 29 kollajen arasındaki iki önemli formudur (S. Somuncu ve Somuncu, 2021). Kollajenler, insan vücudundaki tüm proteinlerin %25'ini oluştururken ayrıca insanda en çok bulunan proteindir. Kollajen, karın duvarı fasiyal katmanlarının baskın yapısal proteindir ve kasık fitiğı olan yetişkin hastalarda kollajen oluşumunda spesifik anormallikler gösterilmiştir (Franz, 2006; Wagh vd., 1974). Kasık fitikları çoğı kollajenopatide daha sık görülür (Barnett vd., 2009).

2.8.3.1 Ehlers-Danlos sendromu

Ehlers-Danlos sendromu (EDS), kardinal özellikler olarak eklem hipermobilitesi ve cilt hiperekstansibilitesine sahip, genetik ve klinik olarak heterojen bir koşullar grubudur. Bu sendromun 16 alt tipi mevcuttur ve her alt tipin şiddeti farklıdır. Kollajen oluşumunda meydana gelen anormallikler, EDS'nin klinik özelliklerinin birçoğına sebep olur. EDS hastalarında kasık fitiğı oranına ilişkin raporlar fazla değildir. EDS hastalarında kasık fitiğı tekrarına ilişkin veri eksikliğine cevap olarak, Hollanda popölasyonunda yapılan bir çalışmada genel kasık fitiğı oranının %16 olduğunu ve genel Hollanda popölasyonundan 2,5 kat daha yaygın olduğunu bildirilmiştir (Liem vd., 1997). Kasık fitiğı EDS'de erken yaşlarda oluşmuş ve en yüksek oran ise çocukluk döneminde gözlemlenmiştir. Kasık fitiğı ayrıca EDS'nin fenotipik belirtileri daha hafif olan hastalarda daha fazla oluştuğı görölmüş (Barnett vd., 2009).

2.8.3.2 Osteogenesis imperfekta

Kollajen genlerinde meydana gelen kalıtsal anormalliklerin sebep olduğu bir diğer hastalık osteogenesis imperfekta'dır (OI) (Barnett vd., 2009). Bu hastalık sık kırılan kırılğan kemikler ile kendini gösterir. Gen mutasyonları ve değışiklik gösteren klinik özelliklere bağılı olarak 7 alt tipi tanımlanmıştır. COL1A1 ve COL1A2 kollajen genlerindeki mutasyonlar, OI tip I ila IV vakalarının %90'ında tespit edilebilir (Ward vd., 2001). Kalıtımı genel olarak otozomal dominanttır, fakat son zamanlarda, kırıldakla ilişkili protein üretimi için gendeki mutasyonların bazı otozomal resesif OI tip VII vakalarına neden olduğu gösterilmiştir (Barnes vd., 2006). Kasık fitiğı,

OI'li hastalarda daha sık görülür (Falvo vd., 1974). Bağ gevşekliği olan hastalarda kasık fıtığı oranı arttığı gözlemlenmiş ve bu oran %24 olarak hesaplanmıştır. Klinik olarak belirsiz OI olan hastalarının %9'unda kasık fıtığı gelişimi gözlemlenmiştir (Barnett vd., 2009).

2.8.4 Hücre dışı matrisin glikozaminglikan (GAG) bileşeninin bozuklukları

Hücre dışı matris, elastik lifler, kollajen ve GAG'lardan meydana gelir. GAG malzemesi, çoğunlukla kombinasyon halinde bulunan proteoglikan kompleksleri oluşturan proteoglikan ve polisakarit moleküllerinden oluşur. Hücre dışı matrisin GAG bileşeninin işlevi, elastik liflere ve kollajen ağına doğrudan yapısal destek sağlamaktır. Ayrıca mikrofibril ve elastik lif birleşiminde de önemli role sahiptir (Kielty, 2006). Glikozaminglikan bileşeninin fonksiyon bozukluğu mukopolisakkaridoz (MPS) gibi çoğunlukla içinde anormal maddelerin birikmesiyle meydana gelir (Barnett vd., 2009).

2.8.4.1 Mukopolisakkaridozlar: Hurler sendromu/Hunter sendromu

Mukopolisakkaridozlar, lizozomal enzimlerinin kalıtsal eksikliklerinden dolayı meydana gelmektedir. Lizozom enziminin eksikliğine bağlı olarak, GAG'lar çeşitli bağ dokularında birikerek organ yapısının ve işlevinin değişmesine sebebiyet verir. Hurler sendromu (MPS I) en yaygın MPS'dir ve ECM içerisindeki GAG heparan ve dermatan sülfatın birikmesine yol açan α L-iduronidaz eksikliğinden dolayı oluşmaktadır. Klinik özellikleri arasında kısa boy, kaba yüz özellikleri, bulanık kornealar, kemik anormallikleri, sık orta kulak iltihabı ve kasık fıtıkları bulunmaktadır (Wraith vd., 1987). Otozomal resesif olarak kalıtılır (Froissart vd., 1998). MPS I'in klinik belirtilerine ilişkin bir incelemede, kasık fıtığı sıklığı %33 olarak saptanmış ve hastaların %30'unda hem göbek hem de kasık fıtığı gözlemlenmiştir (Roubicek vd., 1985).

Hunter sendromu (MPS II), MPS I ile benzer özelliklere sahip olmakla beraber daha hafif seyreder ve tanı koyulması uzun zaman alabilir. MPS II'de bulanık kornealar gözlemlenmez. MPS II, heparan ve dermatan sülfat birikimine yol açan iduronat 2-sülfataz eksikliğinden meydana gelir ve X'e bağlı olarak kalıtılır (Froissart vd., 1998). Yapılan bir çalışmada MPS II'li 52 hastanın klinik özelliklerinin gözden

geçirilmesi ile bu hastalarda fitik sıklığı vurgulanmıştır (Young ve Harper,1983). Göbek fıtığı %76, sağ kasık fıtığı %51 ve sol kasık fıtığı %32 oranında görülmüştür. (Roubicek vd., 1985). Kasık fıtığı, MPS VII dahil olmak üzere diğer MPS tiplerinde de belirgin olarak gözlemlenmiştir (Sly vd., 1973).

2.8.5 Cinsel farklılaşma bozuklukları

Genetik, hormonal ve anatomik faktörlerin normal testis inişinde ve sonrasında processus vajinalisin obliterasyonunda görev aldığı düşünülmektedir (Clarnette ve Hutson, 1996).

Prosesus vajinalisi çevreleyen düz kas hücrelerinin androjene duyarlı apoptozu, prosesus vajinalisin normal kapanması için bir mekanizmadır (Tanyel, 2004). Ayrıca androjen reseptörü geni gibi androjen üretimi veya duyarlılığı ile ilgili genlerdeki değişiklikler, kasık fıtığı gelişimi için önemli bir risk faktörü olan kriptorşidizmlili küçük bir hasta alt grubunda gösterilmiştir (Ferlin vd., 2008; Aschim vd., 2004). Normalin dışında androjen üretimi veya duyarlılığı ile cinsel farklılaşma bozukluklarının prosesus vajinalis kapanmamasına ve kasık fıtığına yol açabileceği düşünülmektedir (Barnett vd., 2009).

2.8.6 Altta yatan genetik hastalık şüphesini artıran klinik faktörler

Kasık fıtığı ile ilgili literatür taramasında genetik faktörlere bakıldığı zaman bazı farklı şablonlar ortaya çıkıyor. Göbek ve kasık fıtığı ele alındığında OMIM'de 49 genetik sendrom ile beraber ortaya çıktığı şekilde bir liste vardır. Hem kasık fıtığının hem de göbek fıtığının hastada var olması, bu durumun altta yatan bir bağ dokusu hastalığı olma olasılığını artırmaktadır. Kasık fıtığı gelişen bebekler de kalçanın gelişimsel displazisi daha sık olduğu gösterilmiştir (Lindhagen, 1988). Mesane ve bağırsak divertikülleri ile kasık fıtığı, Williams sendromu da dahil olmak üzere birçok bağ dokusu sendromunda daha sık rastlanır (Barnett vd., 2009). Tekrarlayan fıtığın ve/veya bilateral fıtığın altta yatan genetik sebebi bir belirteç olarak henüz önemi bilinmemektedir. Tekrarlayan fitik veya bilateral fıtığın genetik olarak yatkınlığı olan hastalarda daha sık görüldüğünü düşünmek mantıklı olsada, tekrarlayan ve iki taraflı fıtıklarda sadece bireysel vaka raporlarında belgelendirilmiştir (Barnett vd., 2009).

Literatürde İİH ile farklı genler arasında ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.

Yapılan bir çalışmada gubernakuler gelişimde *Ins13* geninin görev aldığı ve *Ins13* gen ekspresyonunda bir artış gözlenmesi durumunda kollajen yapısında bozukluğuna neden olarak İİH gelişiminde rol oynayabileceği belirtilmiştir (Koskimies vd., 2003).

Bir diğer çalışmada gelişimsel genleri düzenleyerek embriyolojik farklılaşmada görev alan ve fibroblast proliferasyonunda görevli olan *SIRT1* gen misregülasyonunun İİH oluşumunda rol alabileceği gösterilmiştir (Han vd., 2014).

TBX3 geni, *T-box* ailesinin en erken eksprese olan genidir ve 12q24.21 lokasyonunda yer alır. *TBX3*, embriyonik kök hücrelerin self-renewing özelliklerini korumada ve diferansiasyon sürecinde *GATA6* ile birlikte rol oynar. Literatürde, *TBX3* geninin üriner sistem gelişiminde önemli bir rol oynadığı ve heterozigosite kaybının üriner sistem bozukluklarına neden olduğu, bu durumun ise *WNT* sinyal yolağı aracılığıyla gerçekleştiği belirtilmiştir. *TBX3* gen varyantlarının indirekt kasık fıtığı (İİH) gelişiminde rol oynayabileceğini düşündüren veriler de bulunmaktadır. Ayrıca, *GATA6*'nın bazı DNA sekans varyantlarının da İİH ile ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir (Kızılkaya, 2020).

Deneyisel bir çalışmada *ELF5*, *KIF18A*, *NPTX1* ve *COL23A1*'in varyantlarının domuzlarda kasık fıtığı oluşumunda etkili olduğu tespit edilmiş olmasına dayanarak başka bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada hasta grubunda *ELF5*, *KIF18A* ve *COL23A1* genlerinin polimorfizm sonuçları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bu da kasık fıtığı etyopatogenezinde bu genlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir. *ELF5*, *KIF18A*, *NPTX1* ve *COL23A1* genlerinin olası işlev bozukluğunun; anormal kollajen metabolizmasına yol açacağı, değiştirilmiş bir apoptoz yolu ile düz kas yıkımına neden olabileceği belirtilmiştir (Genç, 2023).

Genom Çapında İlişkilendirme Analizi (Genome-Wide Association Analysis-GWAS) ile yapılan bir çalışmada 72.805 gönüllüde (5.295 vaka ve 67.510 kontrol) cerrahi olarak doğrulanmış kasık fıtıklarının *EFEMP1*, *WT1*, *EBF2* ve *ADAMTS6* bölgelerinde dört yeni kasık fıtığı duyarlılığı lokusunu belirlenmiştir. Bunlardan

özellikle EFEMP1 genindeki rs2009262 varyantının kasık fıtığıyla yüksek düzeyde ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Jorgenson vd., 2015).

Mihailov ve arkadaşları tam ekzom dizileme yoluyla bir Estonya multipleks ailesinde kasık fıtığı ile birlikte ayrılan titini kodlayan TTN geninde c.88880A>C (p.Lys29627Thr) heterozigot yanlış anlamlı mutasyonu göstermiştir. TTN'nin A bandındaki bu yanlış anlamlı varyantın, kısmi penetrasyonlu otozomal dominant kasık fıtığı için en açık potansiyel mutasyon olduğunu belirtmişlerdir (Nikopensus ve Nikkolo, 2016).

Matris Metalloproteinazlar (MMP), hücre genişlemesi ve programlanmış hücre ölümü, anjiyogenez üzerindeki zıt sonuçlar ve hücre hareket ve bağışıklık sistemindeki değişiklikleri kapsayan çeşitli pratik biyolojik özelliklere sahip çinko bağımlı endopeptidaz protein ailesinin üyesidir. MMP'ler, ECM metabolizmasında doku yenilenmesi ve onarımının aracıları olarak bulunur. Kollajen alt tiplerinin bozulması, değişen bir üretimden veya dengesiz bozulmadan kaynaklanabilir. Bölünme, MMP'lerin eylemiyle kontrol edilir. MMP1 ve MMP13, fibriler tip I, II ve III kollajenleri parçalayan majör matriks enzimleridir. Belirli bağ dokusu bileşenlerinin orantısız parçalanmasında, osteoartritte, aterosklerozda, tümör hücresi yayılmasında ve metastazda patolojik bir işlev taşıdıkları gösterilmiştir. Özellikle MMP1 ve MMP13 protein ifadelerindeki değişiklikler, tip I ila III kolajenin farklı oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (Somuncu vd., 2020).

Epiteryal mezankimal geçiş eksikliklerinin çocuklarda dolaylı kasık fıtığına neden olduğuna dair bir çalışma yapılmıştır. Kasık fıtığı anormalliklerin büyük çoğunluğunun, PV'nin obliterasyon olmaması veya tamamlanmamış füzyonundan dolayı olduğu bilinmektedir. Somuncu ve arkadaşları, fıtıkların oluşumundaki farklılıkları incelemek için yetişkin/çocuk hastalarda ve kontrollerinde epitelyal genlerin kantitatif değişikliklerini analiz etmeyi ve erişkin hastalarda indirekt kasık fıtığının potansiyel epigenetik nedenlerini de araştırmak amacıyla bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada dolaylı kasık fıtığı ameliyatı geçirmiş hastalardan fıtık kesesi örnekleri alınmıştır. Bu çalışmada yine 0-5 yaş arası çocuklar ve 35-55 yaş arası yetişkin hastalar deney grubu oluşturulmuştur. Bu çalışmada amaç çocuklarda dolaylı kasık fıtığına sebebiyet veren faktörlerin erişkinlere göre farklı olduğunu göstermektir. Çalışmada EMTyi kontrol eden epiteryal genler yani kreatin 1, kreatin

15, filaggrin 2 ve STAT3 genlerinin mRNA seviyeleri değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonucunda ise çocuk hastalarda epiteyal genlerin ifadesinin normal seyrettiğini ve bu durumun da hastalığın gelişme nedenin olamayacağı sonucuna varılmıştır. Yetişkin bireylerde ise EMT yolu geni olan STAT3 geninin yukarı regüle edilmesi sonucunda epiteyal genlerin önemli miktarda azalması söz konusu olmuş ve bu durumda hastalığın EMT yolu ile gelişme ihtimali olduğunu düşündürmüştür (Somuncu vd., 2020).

Sonuç olarak kasık fıtığı, genellikle fetal testisin inmesinden sonra processus vaginalis'in kapanmaması sebebi ile çocukluk çağında sık rastlanan bir durumdur. Bazı durumlarda kasık fıtığı, altta yatan bir genetik durumun ortaya çıkan bir özelliği olabilir (Barnett vd., 2009).

2.9 Elastik Lifler ve Elastin

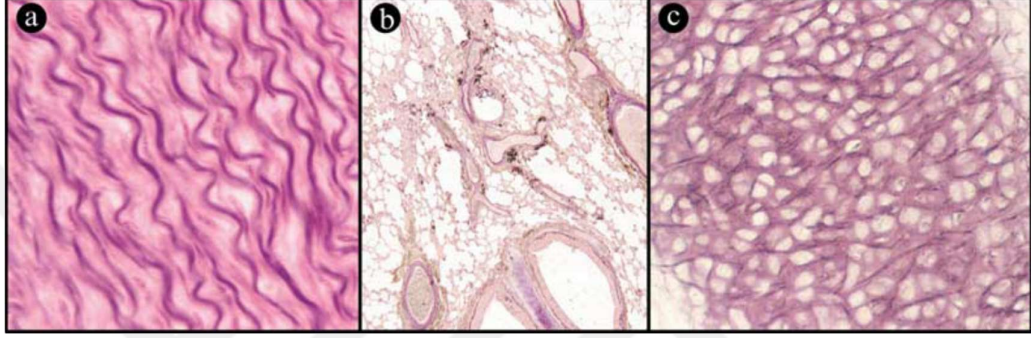
Elastik lifler, akciğerler, mesane, kan damarları ve cilt benzeri dokuların tekrarlanan deformasyonuna karşı dokuları korumaya yardımcı olan liflerdir. Elastin ve yardımcı proteinlerinden oluşan lifler, yıllarca stabil kalmasıyla beraber sınırlı gelişimsel pencere de üretilmektedir. Bozulmaları sonucunda, doku esnekliğini kaybederek dokularda yaşlanmaya sebep olmaktadır (Lasio vd., 2018).

Elastik lifler, dokulara yayılma sağlayan güçlü hücre dışı liflerdir. Her elastik lif, bir elastin çekirdek ve bir mikrofibril örtü içerir. Mikrofibriller, elastik liflerin üretimi ve yapısal sabitliği için hayati önem taşıyan glikoproteinlerdir (S. Somuncu ve Somuncu, 2021).

Elastik lifler, geniş bir doku yelpazesini esnekliği ile korumayı sağlayan hücre dışı matrisin (ECM) temelinde yer almaktadır. Elastin, elastik liflerin ana bileşenidir. Elastin, önemli ölçüde değişmeyen, dayanıklı yapıya sahip, çözünmez bir biyopolimerdir (Mithieux ve Weiss, 2006). ECM'de bir kez biriktiğinde, elastin son derece kararlı olup yaklaşık olarak 70 yıla varan yarılanma ömrüne sahiptir. Genetik değişiklikler elastinin biriken miktarını veya kalitesine etki edebilmektedir. Bu durumda elastik dokunun fonksiyonun etkileyebilmektedir (Lasio vd., 2018).

Elastin çok sayıda tropoelastinin bir araya gelmesi ile oluşur. Tropoelastin, uzunluğu yaklaşık 60-70 kDa olan bir proteindir. Tropoelastin, çözelti içerisinde bir monomer

olarak iki şekilde bulunur: açık küresel bir molekül ve şişmiş bir polipeptittir. Tropoelastinin çapraz bağlanması, lisil oksidaz enziminin veya LOX benzeri proteinler 1-4 gibi diğer aile üyelerinin etkisiyle başlatılır. Elastin, aortun %30-57'sini, elastik bağların %50'sini, ana vasküler damarların %28-32'sini, akciğerin %3-7'sini, tendonların %4'ünü ve derinin kuru ağırlığının %2-5'ini oluşturmaktadır (Mithieux ve Weiss, 2006).



Şekil 2.3. Elastinin dizilişi A) Aort B) Akciğer ve C) kulak kıkırdağında.

2.9.1 Elastin özellikleri

2.9.1.1 Fiziksel

Elastin saflaştırıldığı zaman soluk sarı renktedir, ultraviyole ışıktaki ise mavi floresan renktedir. Kuru haldeyken sert, kırılabilir camı bir katıdır ve ıslakken esnek ve elastik bir hal alır. Elastinin sıvı içeriği sıcaklık ile birlikte değişmektedir. Sıcaklığın azalması durumunda elastinin şişmiş hacminde ciddi bir artış meydana gelmektedir. 36°C'de saflaştırılmış sığır ligamentum nuchae (temel olarak elastinden oluşur) 0.46 g su/g protein içerir; 2°C'de bu, 0,76 g su/g proteine yükselir (Mithieux ve Weiss, 2006).

2.9.1.2 Yapısal

Elastinin çözünür halinin ikincil yapısını daha iyi anlaşılır olması için birçok çalışma bulunmaktadır. Var olan çalışmalarda, oksalik asit (-elastin) veya potasyum hidroksit (-elastin) ile çözündürülmüş elastin, elastinin sentetik polipeptit modelleri ve tropoelastin üzerinde yapılmış çalışmalardır. Kullanılan teknikler arasında dairesel dikroizm, FT-Raman ve elektron mikroskobu yer alır (Mithieux ve Weiss, 2006).

2.9.1.3 Biyolojik

Elastinin biyolojik olarak işlevi temel de doku ve organlara esneklik sağlamaktır. Fakat yapılan çalışmalarda elastin ve elastin peptitlerinin daha farklı biyolojik özellikleri de olduğunu gösterilmiştir (Faury vd., 1998). Doğrudan ve dolaylı olarak elastin aracılı hücre sinyali için kanıtlar sunulmuştur. Elastin, arteriyel ve akciğer terminali hava yolu dallanma morfogenezini düzenlemektedir (Li vd., 1998).

Elastin reseptörleri, kolay birleşme sağlamak için, bir EBP (elastin bağlayıcı protein) alt birimine dayanan elastin-laminin reseptörünü ve integrin V3'ü içerir. ELR, cilt fibroblast proliferasyonunun düzenlenmesine, monositler ve fibroblastlar için kemotaksiye, endotele bağlı vazorelaksasyona, düz kas hücrelerinin (SMC) kemoatraktanlara göç tepkisinin inhibisyonuna, aort halkalarında yaşa bağlı vazodilatasyona, SMC proliferasyonunun düzenlenmesine ve lökositlerde ve endotel hücrelerinde Ca^{2+} seviyelerinde artışa aracılık eder (Mithieux ve Weiss, 2006).

2.9.2 ELN (Elastin) geni

Elastin gen ürünü tropoelastin, 750 ila 800 amino asitten oluşan bir proteindir ve çok sayıda insan, sığır, civciv, sıçan, fare ve koyun türleri için tam dizisi bilinmektedir (Debelle ve Tamburro, 1999). Bir norm olarak elastin geni, bazıları hidrofobik dizileri, diğerleri ise lizin içeren bölümleri kodlayan 36 ekzona sahiptir. Bu model türler arasında korunur; ancak bazı durumlarda bazı eksonların bulunmadığı, bazılarının ise tamamen türe özgü olduğu, mesela ekson 26A'nın insan genine özgü olduğu gözlenmiştir. Hidrofobik diziler, işlevselliği etkilemeden kayda değer bir değişkenlik sergilerken, aksine, lizin açısından zengin diziler ve ekzon 33 ve 36 tarafından kodlananlar çok iyi korunur (Debelle ve Tamburro, 1999).

Elastinin çözünebilir öncüsü ilk olarak bakır eksikliği olan domuzların aortundan izole edilmiştir (Sandberg vd., 1995) ve ardından elastin triptik sindiriminden kaynaklanan peptitlerin analizi, büyük hidrofobik alanlar ve alanin açısından zengin daha küçük bölgelerin tanımlanmasına yol açmıştır. Daha sonra bu bölgelerin gerçek kapsamı ve önemi birçok tür için tespit edilmiştir (Debelle ve Tamburro, 1999).

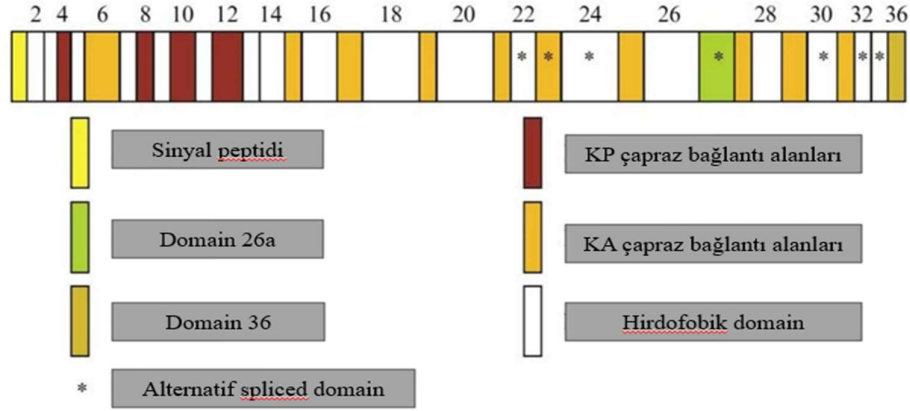
Birincil transkript yaklaşık 40 kb uzunluğundadır ve büyük intronlar arasına serpiştirilmiş küçük ekzonlar vardır ve bu da alışılmışın dışında düşük bir

ekson/intron oranına sebep olur (Piontkivska vd., 2004). Tüm ekzonlar, üç nükleotidin katları olarak bulunur ve ekson-intron sınırları her zaman aynı şekilde ayrılır. Bir kodonun birinci nükleotidi 30 numaralı bağlantı noktasında bulunurken, ikinci ve üçüncü nükleotitler eksonların 50 numaralı sınırında bulunur. Bu eksonların, çoklu intragenik çoğaltma olayları yoluyla ortaya çıkmış olması muhtemeldir (Mithieux ve Weiss, 2006).

Tropoelastinin birincil transkripti, kapsamlı alternatif ayıklamaya tabi tutulur. Ekzon-intron sınırlarındaki kodonların bölünmesi molekül boyunca tutarlı olduğundan, alternatif ayıklama, kodlama dizisinin korunmasıyla kaset benzeri bir tarzda gerçekleşir (Mithieux ve Weiss, 2006).

Tropoelastini kodlayan insan geni, 7q11.2 bölgesinde bulunan tek bir kopyadır (Fazio vd., 1991). İnsan elastin geni 34 eksona sahiptir (Indik vd., 1987).

İnsanda en az yedi ekzonda alternatif ayıklanma olduğu bilinmektedir: 22, 23, 24, 26A, 30, 32 ve 33. Farklı dokularda proteinin yapısal işlevini uyarlamak için bireysel ekzonların alternatif olarak ayıklama kullanılabilir. Araştırılan tüm türlerde gözlenen izoform oranlarında yaşa bağlı değişiklikler ile gelişimsel olarak düzenlenmiş ve dokuya özgü görünmektedir. En sık gözlemlenen insan tropoelastin izoformunda, yalnızca belirli hastalık durumlarında ifade edildiği bildirilen ekson 26A yoktur. Williams-Beuren sendromu, kutis laxa ve supralavüler aort stenozu tropoelastin geninin mutasyonları veya silinmeleri ile ilişkilendirilmiştir (Mithieux ve Weiss, 2006).



Şekil 2.4. İnsan tropoelastinin alan yapısı.

İnsan tropoelastini 34 alandan oluşur ve değişen hidrofobik ve çapraz bağlama bölgelerinin hakimiyetindedir (Mithieux ve Weiss, 2006).

ELN geni kasık fıtığında önemli bir gendir. Elastin genindeki (g28197A > G) bir yanlış anlamlı mutasyon, artan kasık fıtığı riski ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan bu çalışmada Eln genindeki mutasyonların olasılığını araştırmak için kasık fıtığı olan bireyleri ve kasık fıtığı olmayan bireyler karşılaştırılmıştır. Sonuçlara bakıldığında zaman Eln geninin ekson 20 g28197A > G missense mutasyonu anormal elastik liflerin üretimine ve fasya transversalis fonksiyonunun kaybına neden olduğu ve bu sebeple kasık fıtığının oluşumunda görev aldığı düşünülmektedir (Rodrigues vd., 2006).

2.9.3 Eln geni çalışmaları

Eln geninin kasık fıtığı üzerinde etkisini anlayabilmek için yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. Hiniko ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kasık fıtığının altında yatan patolojiyi anlayabilmek ve kasık fıtığındaki genetik yönleri belirleyebilmek adına 1.983 vaka ve 172.507 kontrol ile BioBank Japan (BBJ) verilerini kullanarak kasık fıtığı olan kişilerde bir genom çapında ilişkilendirme çalışması (GWAS) gerçekleştirilmiştir. Sonrasında UK Biobank (UKBB) verileriyle trans-etnik bir meta-analiz yapılmıştır. Çalışma sonunda Elastini kodlayan Eln'ye en yakın lokusu GWAS anlamlılık düzeyinde belirleyip, transetnik meta-analiz, BBJ veya UKBB GWAS'ta yeni tanımlanmış beş lokus dahil olmak üzere 23 ek önemli lokus ortaya çıkarmışlardır. Bunlar; TGFB2, RNA5SP214/VGLL2, LOC646588, HMCN2 ve

ATP5F1CP1/CDKN3. Sonrasında yapılan analizler ile, elastin lif oluşumu dahil olmak üzere hücre dışı bileşenlerde GWAS'ın önemli sinyallerinin örtüştüğünü ortaya çıkarmıştır (Hikino vd., 2021).

Bu çalışma ile Japon popülasyonunda önemli bir ELN geni lokusu ve farklı popülasyonlarda beş ek lokus belirlenmiştir. Aşağı akış analizleri, popülasyonlar arasında oldukça paylaşılan genetik mimarileri ortaya çıkarılmış ve hücre dışı bileşenlerin kasık fıtıklarının gelişimindeki önemli rollerini vurgulanmıştır. Bu bulgular kasık fıtığının altında yatan mekanizmalar hakkındaki anlayışımızı derinleştirmiştir (Hikino vd., 2021).

Elastin genindeki (g28197A> G) yanlış anlamlı bir mutasyon, kasık fıtığı riskinin artmasıyla ilişkilidir. Pelvik organ prolapsusu (POP) ile kasık fıtıkları arasındaki ortak epidemiyolojik ve patofizyolojik özellikler nedeniyle araştırmacılar, elastin gen polimorfizmi ile POP arasında benzer bir ilişkinin var olduğunu öne sürmüşlerdir (Haya vd., 2020).

Başka bir çalışmada Rodrigues ve arkadaşları, kasık fıtığı hastalarında ve yaşlılarda fasya transversalis elastik liflerinin yapısal ve kantitatif değişikliklerini göstermişler (Rodrigues vd., 2006). Yine aynı kişiler başka bir çalışma yaparak elastinin tek zincir konformasyon polimorfizmine (SSCP) sahip kasık fıtığı olan 49 hastanın (7si kadın 42si erkek), 75 tane de fıtığı olmayan kontrolü seçilerek ELN geninin 34 ekzonunu araştırma adına analizler yapmışlar. Çalışmada 47 kasık fıtığı hastasında ve 24 kontrolde elastin hidrofobik alanda bir S422G amino asit değişimine yol açan bir g28197A>G (rs2071307) missense mutasyonunun sebebiyet verdiği anormal bir ekzon 20 paterni saptamışlardır. Elde edilen sonucun, g28197A>G mutasyonunun kasık fıtığı oluşumunda rolü olduğunu gösterdiği ileri sürülmüştür. Bunun nedeni de büyük ihtimal anormal elastik lif üretiminden kaynaklanmaktadır. Ayrıca bu durum bozulmuş fasya transversalis fonksiyonunu da açıklamaktadır (Rodrigues vd., 2006).

2.9.4 Elastin geni rs2071307 lokusu

ELN geninin rs2071307 lokusu ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bunlar;

Reichheld ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, rs2071307 polimorfizminin β -dönüş oluşumuna yönelik lokal eğilimi azalttığını, bunun sonucunda polipeptit

hidrasyonunda bir artış ve artan hidrodinamik yarıçap, dönme yarıçapı ve asferiklik olarak kendini gösteren konformasyonel topluluğun genişlemesi durumunu göstermiştir (Reichheld vd., 2021).

2017 yılında Longobardo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada biküspit aort kapağı (BAV), hastalarının elastinin genetik ve biyomoleküler yapıları arasındaki ilişkiyi tespit edilmesi amaçlanmıştır. Biküspit aort kapağı (BAV), aort duvarı değişiklikleriyle ilişkilidir. Elastinin yanlış katlanmasından sorumlu elastin geninin tek nükleotid polimorfizminin (ELN rs2071307) analizi ve plazmadaki elastin çözünür fragmanlarının (ESF) miktarı için bir kan örneği alınarak çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya 49 BAV hastası dahil edilmiştir. Çalışma sonuçlarında da BAV hastalarında elastinin genetik ve biyomoleküler yapıları ile aortun mekanik özellikleri arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Longobardo vd., 2017).

2018 yılında Kore popülasyonunda intrakraniyal anevrizmaya (IA) duyarlı ELN geninin tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP'ler) tanımlamak amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada ELN geninin iki SNP'si, rs2071307 (Gly422Ser) ve rs2856728 (intron), IA'lı 90 hastada ve 90 yaş ve frekans uyumlu kontrolde genotiplenmiştir. Çalışma sonucunda rs2071307'nin (Gly422Ser) G alelinin IA gelişimi ile anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (Eon vd., 2018).

Khoury ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ELN rs2071307 ve FBN2 rs331079 gen varyantları yumuşak doku patolojileriyle ilişkilendirilmiştir. Bu varyantların hem Aşil tendinopatisi (AT) hem de ön çapraz bağ (ÖÇB) yırtıkları için predispozan faktörler olup olmadığını belirlemek amacıyla bir çalışma yapılmıştır. AT çalışması için 135 vaka (TEN grubu) ve 239 asemptomatik kontrol çalışmaya alınmış. ÖÇB rüptürü çalışması için kohort 141 vakadan (ÖÇB grubu) ve 219 kontrolden oluşturulmuş. ELN rs2071307 hem de FBN2 rs331079 varyantları genotiplenmiştir. Sonuca bakıldığında zaman, ELN rs207137 varyantı AT veya ACL yırtılmasıyla ilişkili olmadığı, fakat FBN2 genindeki DNA dizisi varyasyonu hem AT hem de ACL kopması ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Khoury vd., 2015).

ELN polimorfizmiyle ilgili olarak başka bir çalışmada izole sistolik hipertansiyonlu (ISH) 358 hastada, diyastolik kan basıncı (DBP) yüksek olan 413 esansiyel hipertansiyon (EH) hastasında ve yaş uyumlu 244 normotansif (NT) kontrolde ELN

geninin beş tek nükleotid polimorfizmi (SNP) için genotipleme yapılmıştır. Sonuç olarak, ISH, rs34208922 ve rs2071307 SNP'leri ile istatistiksel olarak ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ek olarak brakial ayak bileği nabız dalga hızı (baPWV) ve C-reaktif proteini (CRP), rs34208922 ve rs2071307 ile anlamlı düzeyde ilişkili çıkmıştır. Bu çalışma sonucunda ELN genindeki varyantlar, Çin Han popülasyonunda artan ISH riski ve aort sertliği ile ilişkili olduğuna karar verilmiştir (Deng vd., 2009).

Oliveira ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise kasık fıtığı ameliyatına başvuran 47 ve aynı yaş grubunda, kasık fıtığı tanısı olmayan 50 erkek birey ELN genindeki rs2071307 polimorfizminin dağılımının belirlenmesi ve bu polimorfizmin pozitif aile öyküsü ile ilişkisini değerlendirmiştir. Çalışma sonunda ise ELN geninin rs2071307 polimorfizmi, ilgili genotipleriyle birlikte, Nyhus sınıflamasına göre tip IIIa kasık fıtığı ile ilişkisi bulunamamış. Ayrıca bu polimorfizm fıtık için birinci derece akrabalarda pozitif aile öyküsünde etkili olmadığı saptanmıştır (Oliveira vd., 2020).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Grupları

Bu çalışma Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi kliniği ve Tıbbi Biyoloji AD ile beraber yürütülmüştür. Araştırmada Aksaray Üniversitesi Çocuk Cerrahisi kliniğine kasık fıtığı teşhisi ile başvurup çalışmaya katılmaya ebeveynleri veya vasileri tarafından gönüllü olarak kabul eden 142 kasık fıtığı hastası ve herhangi bir nedenle (labial füzyon veya sünnet nedeni ile) Çocuk Cerrahisi kliniğine başvuran kasık fıtığı olmayan çalışmaya katılmaya ebeveynleriveya vasileri tarafından gönüllü olarak kabul eden 148 kontrol örneğinden oluşan toplam 290 örnek incelendi. Araştırmaya katılmayı onaylayan gönüllülerden EDTA'lı tüplere 1-5 ml arası kan örnekleri alındı. Bu çalışma için Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (05-SBKAEK) gerekli onay alınmıştır. Çalışma Aksaray Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2022-003 Proje numarası ile desteklenmiştir. Çalışmanın tamamı Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Laboratuvarında yapılmıştır.

Çizelge 3.1. Tezde kullanılan malzemeler

<u>AGARÖZ JELDE</u> <u>KULLANILAN</u> <u>MALZEMELER</u>	<u>REAL TIME PZR</u> <u>KULLANILAN</u> <u>MALZEMELER</u>	<u>KANDAN DNA</u> <u>İZOLASYONUNDA</u> <u>KULLANILAN</u> <u>MALZEMELER</u>
1) Agaroz 2) Hassas terazi 3) Mezür 4) Mikro dalga 5) Etidyum bromür 6) Elektroforez tankı 7) Bromofenol 8) Parafilm 9) TBE (TrisBorat-EDTA) 10) Erlen Mayer 11) Jel görüntüleme cihazı	1) Real-Time PZR 2) Bilgisayar 3) Buz 4) DNA 5) Steril su (dh2O) 6) Master mix 7) Primer prob	1) DNA izolasyon kiti 2) Kan örnekleri 3) Proteinaz K 4) Saf Etanol 5) BL Tampon, BW tampon, TW tampon, AE Tampon. 6) Santrifüj 7) Mikro pipetler 8) Ependorf tüpleri 9) Pipet ucu 10) Rak 11) Etiket 12) Filtreli tüp 13) Vorteks

3.2 Çözeltiler

3.2.1 Agaroz jel hazırlanmasında kullanılan kimyasallar

1. Borik Asit

2. Trizma Baz

3. Agaroz

4. Ethidium Bromide

5. NaOH (Sodyum Hidroksit)

6. EDTA

3.2.2 Agaroz jel hazırlanmasında kullanılan çözeltiler

1. EDTA (etilendiamin Tetra Asedik Asit)

2. Tris-Borik Asit-EDTA (5XTBE)

3. Etidyum bromür

3.3 Periferik Kandan DNA İzolasyonu

Toplam 290 gönüllü bireyden, içerisinde EDTA bulunan tüplere alınan 1-2 ml periferik kan örnekleri çalışmaya başlayıncaya kadar uygun koşullarda buzdolabında +4 derecede muhafaza edildi. Bu kan örneklerinin DNA'ları, 200 µl kan kullanılarak GeneAll firmasına ait DNA izolasyon kiti yardımı ile izole edildi.

3.3.1 Kandan DNA izolasyonunda kullanılan protokol

- 1) 1.5ml ependorf tüpüne 20 µl proteinaz K (20mg/ml)koyulur.
- 2) Üzerine 200 µl kan eklenir.
- 3) 200 µl BL tampon eklenir ve vorteks yapılır. Daha sonra 56°C 'de 10dk inkübe edilir.
- 4) 200 µl saf etanol eklenir ve kısa vorteks yapıldıktan sonra kısa spin yapılır.

- 5) Karışımı column Type G'ye dikkatli aktarılır. >8000 rpm'de 1dk santrifüj edilir ve yeni tüpe aktarılır.
- 6) 600 µl BW Tampon eklenir ve >8000 rpm de 1dk santrifüj edilir ve yeni tüpe aktarılır.
- 7) 700 µl TW Tampon eklenir ve >8000 rpm de 1dk santrifüj edilir ve tüpün dibindeki dökülür.
- 8) >13.000 rpm de 1dk santrifüj edilir alttaki tüpü atılır ve üstü ependorf tüpüne aktarılır.
- 9) 200 µl AE Tampon ekle ve 1dk oda sıcaklığında inkübe edilir.
- 10) >13.000 rpm de 1dk santrifüj edilir ve üstteki tüp atılır DNA elde edilmiş olur.

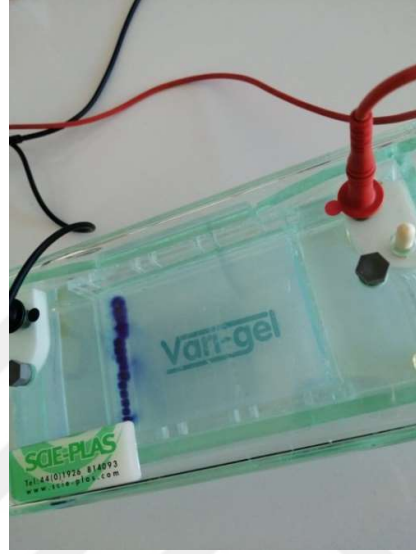
Bu protokol GeneAll firmasına ait DNA izolasyonunun uygulanma klavuzunda yazmaktadır ve ona uygun olarak yapılmıştır.

3.4 Agaroz Jel Elektroforezi

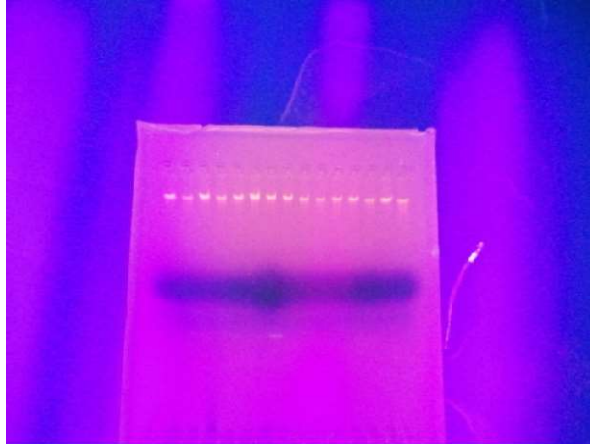
Agaroz jel elektroforezi, 0,5 ila 25 kb DNA fragmanlarının ayrılması, tanımlanması ve saflaştırılması için basit ve oldukça etkili bir yöntemdir. Protokol üç aşamaya ayrılabilir: ayrılacak DNA parçalarının boyutuna uygun agaroz konsantrasyonuna sahip bir jel hazırlanır; DNA numuneleri numune kuyucuklarına yüklenir ve jel, optimum ayrımı sağlayacak bir voltajda ve bir süre boyunca çalıştırılır; ve jel boyanır veya jele ve elektroforez tamponuna etidyum bromür dahil edilmişse, UV ışığıyla aydınlatıldığında doğrudan görüntülenir (Voytas, 2001).

Jel hazırlamada 0.6 gram agaroz tartılır ve 60ml 1XTBE içerisine koyulur. Agaroz kaynatılıp çözündürülür ve 60 dereceye kadar soğutulur. Soğuduktan sonrada içersine 3µl etidyum bromür eklenir. Hazırlanan sıvı haldeki jel tarakları takılı halde hazırlanmış agaroz jel elektroforez tankına dökülerek donması beklenir. Jel donduktan sonra taraklar çıkarılır. 1 µl boromofenol mavisi parafilm alınır ve 1-2 µl DNA ile karıştırılır ve jeldeki kuyucuklara tek tek yüklenir. DNA örnekleri 1XTBE tamponu içinde 120 V'da 30 dakika yürütülür ve sonrasında jel UV altında bakılıp genomik DNA'nın kalitesi analiz edilir.

Agaroz jelde elektroforezinde kullanılan 5X (TBE) tamponunun pH derecesi 8.0 olup içerisinde trizma baz, Na₂EDTA ve borik asit bulunmaktadır. Elektroforez yükleme solüsyonunun içerisinde ise bromofenol mavisi, % 10 SDS ve gliserol bulunmaktadır.



Şekil 3.1. Agaroz jel elektroforezinde genomik DNA'nın yürütülmesi



Şekil 3.2. Agaroz jelde yürütülen DNA'nın UV ışık altında görüntüsü.

3.5 ELN Geni g28197A>G Mutasyonunun Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Genotiplenmesi

Real-Time polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), genotipleme, mutasyon tespiti ve kimerizm gibi analizler için nükleik asitlerin miktarını belirlemeye yardımcı en

gelişmiş tekniktir (Wilhelm ve Pingoud, 2003). Real-Time kantitatif PZR, nükleik asitlerin spesifik, hassas ve tekrarlanabilir miktar tayinine olanak sağlamaktadır. Gerçek zamanlı kantitatif PCR, ortaya çıktığı andan bu yana moleküler teşhis alanında çok önemli yer edinmiştir ve bu teknik hızla ilerleyerek bir çok uygulamada kullanılmaktadır (Arya vd., 2005).

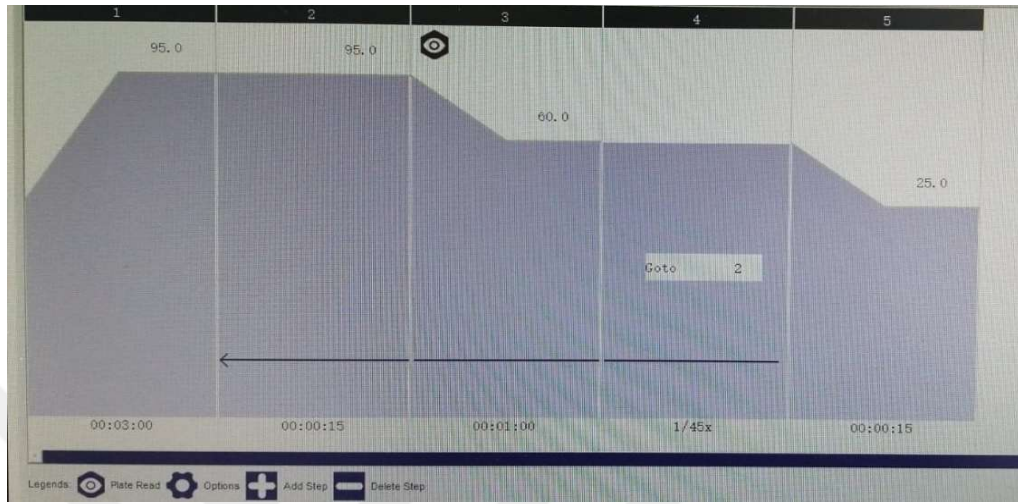
Bizim çalışmamızda, ELN geni g28197A>G mutasyonunun belirlenebilmesi amacıyla hedef bölgeye özel tasarlanan primer çiftleri ve Taqman prob aracılığıyla Real-Time PZR yöntemi kullanılmıştır. Kullanılan primer ve probler çizelge 3.2.'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. ELN geninin g28197 Bölgesi için kullanılan primer ve problar.

PRİMER/PROB	NÜKLEOTİD DİZİSİ
F-Primer	GAGTCGGAGTTGGAGGCATT
R-Primer	CTAAGGCTCACGGGAAATGC
Prob	GGTGTCCCTG/AGTGTCGGAG FAM/VIC

Real-Time PZR yapılışı, çizelge 3.3'de bulunan malzemelerimiz bir PZR reaksiyonu için geçerlidir. Kaç tane reaksiyon yapılacaksa o orana göre hesaplama yapılır. Hesaplamadan sonra RT-PZR cihaz programı oluşturulur. Programda öncelikle genimizin adını, lokusunu ve günün tarihini belirterek etiket ismi oluşturulur. Daha sonra siklus 44 olacak şekilde ayarlanır. Sonra bazlarımızı yazarak boya seçimleri yapılır. Adenin için VIC guanin için FAM boyası seçilir. Kaç tane örnek çalışılacaksa isimleri girilir ve strip tüpleri ile eşleştirilir. En sonda her bir strip ve örnek için adenin ve guanin seçilir böylelikle program çalıştırılmak üzere oluşturulmuş olur. Program oluşturduktan sonra DNA'lar ve malzemelerimiz buzluktan çıkarılır. ELN geni g28197 mutasyonu Real-Time PZR yönteminde kullanılan bileşenleri ve her bir reaksiyon için miktarlarını çizelge 3.3 de görebiliriz. Hesaplamaya uygun olacak şekilde ependorf tüpüne öncelikle master mix sonra prob ve en son su eklenip karıştırılarak homojenizasyonu sağlanır. RT-PZR için 0.1 ml'lik 8'li strip tüplere bu karışım her bir tüpe 17µl olacak şekilde eşit miktarda dağıtıldıktan sonra 3'er µl örnek DNA'ları eklenir. Her bir reaksiyon miktarı 20µl olur. Tüplerin ağzı kapatıldıktan sonra PZR cihazına yerleştirilir. RT-PCR 1 saat 40 dakika sonunda sonuçları bize verir.

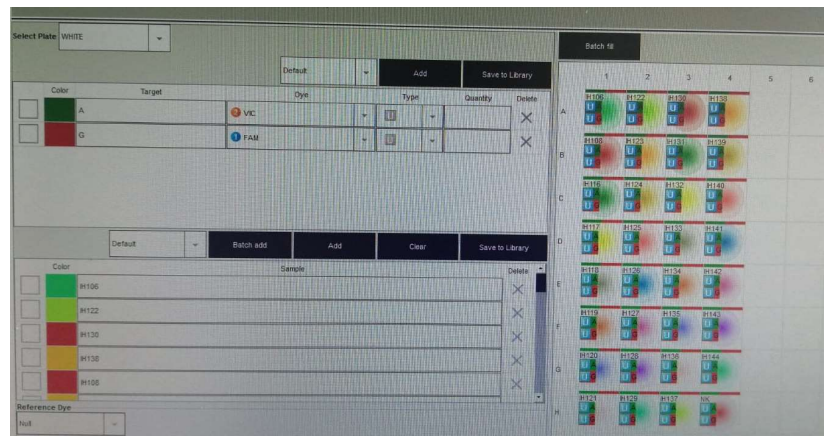
ELN geni g28197 mutasyonunun için yapılan Real- Time PZR reaksiyonunda gereken PZR koşulları Şekil 3.3’de de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



Şekil 3.3. ELN geninin g28197 Bölgesi için Kullanılan PZR Programı.

Çizelge 3.3. Real-Time PZR kullanılan bileşenler ve miktarları.

Bileşen	Miktar (µl) bir reaksiyon için
DNA	3
dH ₂ O	6.5
Master Mix (2X)	10
Primer-prob (40x)	0.5
Toplam miktar	20



Şekil 3.4. ELN geninin g28197 Bölgesi için Real-Time PZR programının çalışmaya hazır şekli.

3.6 İstatistiksel Analiz

Hasta ve kontrol gruplarının her biri için ilgili bölgeler açısından alel/genotip sıklıklarının hesaplanmasında SPSS 16.0 yazılım programı kullanılmıştır. Tespit edilen genotip sıklıkları için Hardy Weinberg dengesi, hasta ve kontrol gruplarının verilerinin karşılaştırılması ve OR (Odds Ratio) değerlerinin hesaplanması Fischer'in kesin ki-kare testi ile yapılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında ve OR (Odds Ratio) değerlerinin hesaplanmasında SPSS 16.0 yazılım programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

4.1 Genomik DNA İzolasyonu

4.1.1 DNA'nın kalitatif tayini

İzole edilen tüm genomik DNA'lar %1 (w/v)'lik agaroz jel elektroforezinde analiz edildi. Genomik DNA'lara ait bantlar ultraviyole (UV) ışık altında parlak, net ve keskin tekli bantlar halinde gözlemlenmiştir.

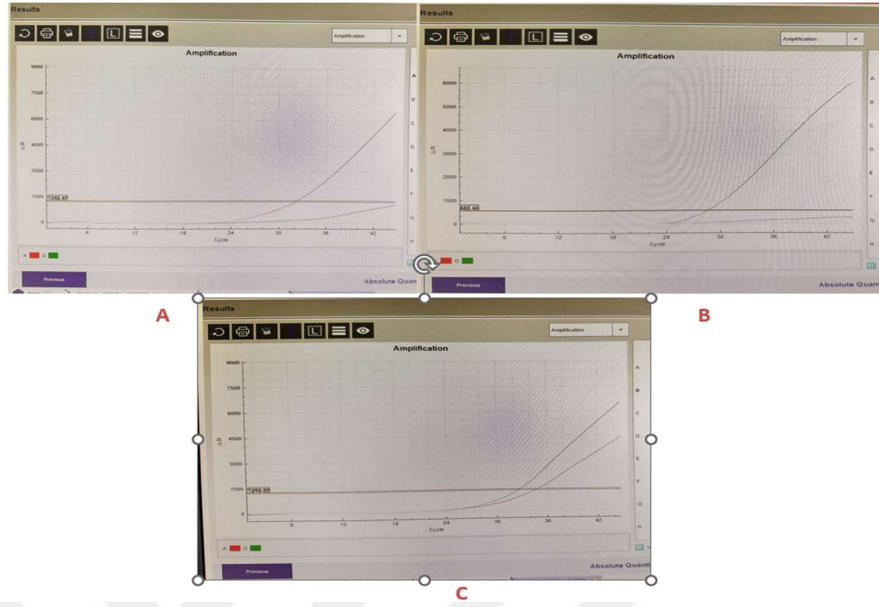
4.1.2 DNA'nın kantitatif tayini

İzole edilen genomik DNA'nın kantitatif tayini, spektrofotometrik ölçümlerle gerçekleştirildi. Spektrofotometre analizlerinden elde edilen sonuçlara göre, OD₂₆₀ değerine göre belirlenen DNA konsantrasyonları birbirinden farklılık gösterse de, tüm örnekler steril distile su ile sulandırılarak konsantrasyonları 150 ng/μL olarak ayarlandı. DNA'ların saflığı, OD₂₆₀ ve OD₂₈₀ değerlerinin birbirlerine olan oranı hesaplanarak belirlendi ve örneklerin saflığının 1.52-1.79 aralığında olduğu tespit edildi.

4.2 Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)

Çalışılan ELN gen bölgesi için RT-PCR yöntemiyle genotipleme yapılmıştır.

ELN geni g28197 polimorfizmi için RT-PCR şartları yukarıdaki şekil 3.3'te verilmiş olup, farklı genotipler için amplifikasyon eğrileri Şekil 4.1'de verilmektedir.



Şekil 4.1. ELN geni g28197 Bölgesi İçin Real-Time PCR Amplifikasyon Eğrileri. A- Homozigot AA; B- Homozigot GG; C- Heterozigot GA.

4.3 İstatistiksel Analiz Bulguları

Çizelge 4.1’de çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol bireylerinin yaş ve cinsiyet bilgileri verilmektedir.

Çizelge 4.1 Kasık fıtığı hastası ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet bilgileri.

		Kasık Fıtığı Hastası	Kontrol
Örnek sayısı		142	148
Cinsiyet	Erkek	122 (% 85.92)	140 (% 94.60)
	Kadın	20 (% 14.08)	8 (% 5.40)
Yaş (S.D.)		4.97 (3.89)	4.52 (3.90)

Hasta grubu toplam 142 kişiden oluşmuş olup 122 erkek ve 20 kız çocuğu bulunmaktadır. Ortalama yaş 4.97 yıl olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubu ise 148 kişiden oluşan, ortalama yaşı 4.52 yıl olan 140 erkek ve 8 kız çocuğundan oluşmuştur.

Çizelge 4.2’de çalışılan ELN geni g28197 polimorfizmi için elde edilen genotipik ve allelik karşılaştırma sonuçları verilmektedir.

Çizelge 4.2 Kasık Fıtığı Hastası ve Kontrol gruplarının ELN geni g28197 polimorfizmi bakımından karşılaştırılması.

Genotip	KF (n=142)		Kontrol (n=148)		P	P	OR, CI	%95
	N	%	N	%				
GG	79	55.63	58	39.19	0.006 ¹	0.007 ²	1.95, 3.10	1.22-
GA	53	37.33	73	49.32		0.044 ³	0.61, 0.98	0.38-
AA	10	7.04	17	11.49		0.228	0.58, 1.32	0.26-
Allel								
G	211	74.30	189	63.85	0.007 ⁴		1.64, 2.34	1.15-
A	73	25.70	107	36.15				

KF- Kasık Fıtığı; ¹- Genotip dağılımı bakımından karşılaştırma; ²- GG vs GA+AA; ³- GA vs GG+AA; ⁴- Allel dağılımı bakımından karşılaştırma.

ELN geni g28197 polimorfizmi için elde ettiğimiz değerler GG, GA ve AA genotiplerinin hasta ve kontrol grupları için sırasıyla %55.63, %37.33 ve %7.04; ve %39.19, %49.32 ve %11.49 olarak gözlenmiştir. Bu bölge için de genotip dağılımlarını birlikte dikkate aldığımızda hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0.006). Genotipleri ayrı ayrı karşılaştırdığımızda ise GG genotipinin kasık fıtığı olan çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu (p=0.007), buna karşın GA genotipi ise kontrol grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu (p=0.044) tespit edilmiştir. Allel dağılımlarını karşılaştırdığımızda da hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür (p=0.007).

5. TARTIŞMA

Yaşam boyu kasık fıtıklarının oluşma riski erkekler de %27 ve kadınlarda %3 olarak görülmektedir (Öberg vd., 2017). Kasık fıtığı onarımı, dünya çapında yılda 20 milyondan daha fazla ameliyatı yapılmakta olan en yaygın cerrahi operasyonlardandır (Ramkhalawan ve Makki, 2021b).

Kasık fıtıkları, karmaşık bir kalıtım modeline sahip kalıtsal bir bileşene sahiptir ve bağ dokusu homeostazında da yer alan bazı genlerin kasık fıtığına duyarlı olduğu gösterilmiştir (Öberg vd., 2017). İndirekt kasık fıtığı, çeşitli nedenlerle oblitere olmayan processus vaginalis sebebiyle gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır (Kızılkaya, 2020). Kasık kanalı, kollejenden oluşan doku, elastin ve mikrofibrillerden oluşan elastik lifler ve hücre dışı matriksin (ECM) glikozaminoglikan (GAG) bileşenini içerir. Normal bağ dokusu yapısı için hayati önem taşıyan bu bileşenlerin her birinin genetik anormallikleri, kasık fıtığı insidansında artışa yol açar (Barnett vd., 2009). Sağlıklı bir bağ dokusu yapısının bu temel bileşenlerinin her birinin genetik anomalileri artan kasık fıtığı frekansına sebep olmaktadır (S. Somuncu ve Somuncu, 2021).

Çalışmamızda incelediğimiz lokus ELN geninin g28197 (rs2071307) lokusudur. ELN geninin kodladığı elastin proteini ekstraselüler matriks için önemli bir proteindir (Mithieux ve Weiss, 2006). ELN genindeki mutasyonlar ve delesyonlar, supralavüler aort darlığı (SVAS) ve otozomal dominant cutis laxa ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Lasio vd., 2018).

Literatürde Elastin genindeki g28197A>G (rs2071307) yanlış anlamlı mutasyonunun kasık fıtığı ile ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır (Haya vd., 2020). ELN geni ile ilgili birkaç çalışma yapılmıştır bunlara aşağıda yer verilmiştir.

Rodrigues Junior ve arkadaşları bir çalışmada direkt ve indirekt kasık fıtığı arasında hücre dışı matriks açısından farklılıklar olup olmadığını doğrulamak için, indirekt kasık fıtığı olan 36 ve direkt kasık fıtığı olan 21 erkek hastanın transversalis fasyasındaki kollajen ve elastik lif miktarını incelenmişlerdir. Direkt kasık fıtığı olan hastaların transvers fasyasında indirekt kasık fıtığı hastalarına kıyasla daha düşük miktarda kollajen ve daha yüksek miktarda elastik lif olduğunu gösterilmiş. Direkt

kasık fıtığı hastalarından alınan transversalis fasyasında elastikiyetten sorumlu olan olgun ve elaunin elastik liflerde yapısal değişiklikler ve dirençten sorumlu olan oksitalan elastik liflerin yoğunluğunda azalma gözlemlenmiştir. Bu değişiklikler sonucunda ise transversalis fasya esnekliğini kaybetmiş. Bu sonuçlar da, hücre dışı matrisin direkt kasık fıtığının oluşumunda etkili olduğunu, elastik lif ve kollajen sentezindeki genetik kusurlarla da ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Rodrigues Junior vd., 2002).

ELN genindeki g28197A>G yanlış anlamlı mutasyonunu kasık fıtığına etkisini inceleyen çalışma 2006 yılında Rodrigues ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada tek iplikli konformasyon polimorfizm (SSCP) yöntemi kullanılarak 49 kasık fıtığı hastasının ve 75 fıtıklaşmamış kontrol ile ELN geninin 34 eksonunu incelemişler. İlk SSCP analizinde, 19 kasık fıtığı hastasının ve 16 fıtıklaşmamış kontrolün 34 ELN gen ekzonunu incelenmiş ve 19 hastanın tamamında ve kontrolün 11'inde anormal bant hareketliliği tespit etmişlerdir. Dizi analizi, protein düzeyinde (NP_000492) bir S422G ikamesine karşılık gelen tek bir g28197A > G nükleotit ikamesinden oluşan bir ekson 20 yanlış anlamlı mutasyonu ortaya çıkmış. Toplamda g28197A > G missense mutasyonu, 49 fıtık hastasının 47'sinde ve 75 fıtıklaşmamış kontrolün 24'ünde ortaya çıkmıştır. Bu nokta mutasyonu kasık fıtığı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermiş; ki-kare 46,89 ($p < 0,001$) ve olasılık oranı 49,93 (%95 güven aralığı = 11 ila 223). Mutant alel için 23 fıtık hastası ve 7 kontrolün homozigot, 24 hasta ve 17 kontrolün ise heterozigot olduğu tespit edilmiştir. Mutant alel frekansı fıtık hastalarında $0,71 \pm 0,045$, kontrollerde ise $0,21 \pm 0,030$ olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak; 2002 yılında Rodrigues Junior ve arkadaşlarının ELN geni ekson 20 g28197A>G missense mutasyonunun anormal elastik liflerin üretimine ve fasya transversalis fonksiyonunun kaybına yol açtığı ve dolayısıyla kasık fıtığı oluşumunda rol oynadığı hipotezini desteklemiştir (Rodrigues vd., 2006).

Rodrigues ve arkadaşlarının 2006 yılında sınırlı örneklem grubuyla (49 hasta 75 kontrol) yaptığı çalışma sonucunda g28197A>G yanlış anlamlı mutasyonu kasık fıtığıyla ilişkili olabileceğini düşündürmekteydi (Rodrigues vd., 2006). Genotip dağılımlarına bakıldığında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p < 0.001$).

Bizim çalışmamız sonucunda ulaştığımız sonuçlarda g28197A>G yanlış anlamlı mutasyonunun kasık fıtığı oluşumunda etkili olabileceği yönündedir. Çalışmamızda genotip dağılımı bakımından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p=0.006$). Genotipler ayrı ayrı değerlendirildiğinde de özellikle GG genotipinin çocukluk çağı kasık fıtığı oluşumuna yatkınlık oluşturabileceğini göstermektedir ($p=0.007$; OR,95%CI=1.95, 1.22-3.10). Allel sıklığı açısından bakıldığında da G allelinin kasık fıtığı oluşumuna yatkınlık oluşturabileceği tespit edilmiştir ($p=0.007$; OR,95%CI=1.64, 1.15-2.34) (Çizelge 4.2).

Rodrigues ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta ve kontrol grupları için genotip dağılımları $p<0.001$ çıkmıştır. Bizim çalışmamızda da $p=0.006$ olarak bulunmuştur. Bu sebeple iki çalışma da bu mutasyonun kasık fıtığı ile ilişkili olduğu yönünde örtüşmektedir. Ayrıca Rodrigues ve arkadaşlarının çalışmasında mutant G alleli frekansı 0.71 iken bizim çalışmamızda da 0.74 çıkmıştır. İki çalışma mutant allel sıklığı açısından da örtüşmektedir. Sonuç olarak; iki çalışma hem genotip dağılımları açısından hemde mutant G alleli frekansı açısından örtüşmektedir.

6. SONUÇ

Yapılan çalışmamızda ilk defa çocukluk dönemi kasık fıtıkları ile ELN genindeki g28197A>G yanlış anlamlı mutasyon ile ilişkisini incelemiş olduk. Elde ettiğimiz sonuçlar bu mutasyonun, dolayısıyla ELN geninin çocukluk çağı kasık fıtıklarıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu açıdan çalışmamızda çok önemli sonuçlara ulaşmış olduk. Çalışmamızda var olan bazı sınırlamalara rağmen (örneklem sayısının görece az olması gibi) elde ettiğimiz sonuçların bilime, kasık fıtığının etiyolojisi ve patogenezinin anlaşılmasına, ileride bu yönde yapılması muhtemel çalışmalara katkı sağlayacağına inanmaktayız.

KAYNAKLAR

- Amenta, S., Sofocleous, C., Kolialexi, A., Thomaidis, L., Giouroukos, S., Karavitakis, E., ... & Fryssira, H. (2005). Clinical manifestations and molecular investigation of 50 patients with Williams syndrome in the Greek population. *Pediatric research*, 57(6), 789-795.
- Aoyama, T., Francke, U., Gasner, C., & Furthmayr, H. (1995). Fibrillin abnormalities and prognosis in Marfan syndrome and related disorders. *American journal of medical genetics*, 58(2), 169-176.
- Arya, M., Shergill, I. S., Williamson, M., Gommersall, L., Arya, N., & Patel, H. R. (2005). Basic principles of real-time quantitative PCR. *Expert review of molecular diagnostics*, 5(2), 209-219.
- Aschim, E. L., Nordenskjöld, A., Giwercman, A., Lundin, K. B., Ruhayel, Y., Haugen, T. B., ... & Giwercman, Y. L. (2004). Linkage between cryptorchidism, hypospadias, and GGN repeat length in the androgen receptor gene. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(10), 5105-5109.
- Barnes, A. M., Chang, W., Morello, R., Cabral, W. A., Weis, M., Eyre, D. R., ... & Marini, J. C. (2006). Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *New England Journal of Medicine*, 355(26), 2757-2764.
- Barnett, C., Langer, J. C., Hinek, A., Bradley, T. J., & Chitayat, D. (2009). Looking past the lump: genetic aspects of inguinal hernia in children. *Journal of pediatric surgery*, 44(7), 1423-1431. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.12.022>
- Bozkurt, Y., Sancaktutar, A. A., & Kibar, Y. (2012). İnmemiş testis ve eşzamanlı kasık fıtığı birlikteliği: Derleme. *Dicle Tıp Dergisi*, 39(3), 462-466.
- Burcharth, J., Pedersen, M., Bisgaard, T., Pedersen, C. B., & Rosenberg, J. (2017). *Familial clustering and risk of groin hernia in children*. 46–49. <https://doi.org/10.1002/bjs.8>
- Clarnette, T. D., & Hutson, J. M. (1996). The genitofemoral nerve may link testicular inguinoscrotal descent with congenital inguinal hernia. *Australian and New Zealand journal of surgery*, 66(9), 612-617.
- Debelle, L., & Tamburro, A. M. (1999). *Elastin : molecular description and function*. 31.
- Deng, L., Huang, R., Chen, Z., Wu, L., & Xu, D. (2009). A Study on Polymorphisms of Elastin Gene in Chinese Han Patients With Isolated Systolic Hypertension. *Nature*, 22(6), 656–662. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.53>
- Eon, J. P. J., Ong, E. P. H., Im, J. E. K., A, E. J. H., Ho, W. C., On, Y. S., Ang, J. S. B., & H, C. W. O. (2018). with Intracranial Aneurysm in Koreans. 17–22. <https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2017-0138>

- Faury, G., Gamier, S., Weiss, A. S., Wallach, J., Fülöp, T., Jacob, M. P., Mecham, R. P., Robert, L., & Verdeti, J. (1998). Action of tropoelastin and synthetic elastin sequences on vascular tone and on free Ca²⁺ level in human vascular endothelial cells. *Circulation Research*, 82(3), 328–336. <https://doi.org/10.1161/01.RES.82.3.328>
- Fazio, M. J., Mattei, M. G., Passage, E., Chu, M. L., Black, D., Solomon, E., ... & Uitto, J. (1991). Human elastin gene: new evidence for localization to the long arm of chromosome 7. *American journal of human genetics*, 48(4), 696.
- Ferlin, A., Zuccarello, D., Zuccarello, B., Chirico, M. R., Zanon, G. F., & Foresta, C. (2008). Genetic alterations associated with cryptorchidism. *Jama*, 300(19), 2271–2276.
- Franz, M. G. (2006). *The biology of hernias and the abdominal wall*. 462–471. <https://doi.org/10.1007/s10029-006-0144-9>
- Froissart, R., Maire, I., Millat, G., Cudry, S., Birot, A. M., Bonnet, V., ... & Bozon, D. (1998). Identification of iduronate sulfatase gene alterations in 70 unrelated Hunter patients. *Clinical genetics*, 53(5), 362–368.
- Genç, E. (2023). İndirekt inguinal herni patofizyolojisinde ELF5, KIF18A, NPTX1 ve COL23A1 genlerinin araştırılması (Uzmanlık tezi). Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ.
- Gong, Y., Shao, C., Sun, Q., Chen, B., Jiang, Y., Guo, C., Wei, J., & Guo, Y. (1994). Genetic study of indirect inguinal hernia. *Journal of Medical Genetics*, 31(3), 187–192. <https://doi.org/10.1136/jmg.31.3.187>
- Hadj-rabia, S., Callewaert, B. L., Bourrat, E., Kempers, M., Plomp, A. S., Layet, V., Bartholdi, D., Renard, M., Backer, J. De, Malfait, F., Vanakker, O. M., Coucke, P. J., Paepe, A. M. De, & Bodemer, C. (2013). Twenty patients including 7 probands with autosomal dominant cutis laxa confirm clinical and molecular homogeneity. 1–8.
- Han, Q., Zhang, Y., Li, W., Fan, H., Xing, Q., Pang, S., & Yan, B. (2014). Functional sequence variants within the SIRT1 gene promoter in indirect inguinal hernia. *Gene*, 546(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.05.058>
- Haya, N., Feferkorn, I., Fares, F., Azzam, N., Auslender, R., & Abramov, Y. (2020). Elastin genetic point mutation and the risk of pelvic organ prolapse. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*, 47(1), 75–78. <https://doi.org/10.31083/j.ceog.2020.01.5100>
- Hennekam, R. C. M. (2003). Costello Syndrome: An Overview. 48, 42–48. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.10019>
- Hikino, K., Koido, M., Tomizuka, K., Liu, X., Momozawa, Y., Morisaki, T., Murakami, Y., The Biobank Japan Project, Mushiroda, T., & Terao, C. (2021). Susceptibility loci and polygenic architecture highlight population specific and

common genetic features in inguinal hernias: genetics in inguinal hernias. *EBioMedicine*, 70, 103532. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103532>

Hinek, A., Smith, A. C., Cutiongco, E. M., Callahan, J. W., Gripp, K. W., & Weksberg, R. (2000). Decreased Elastin Deposition and High Proliferation of Fibroblasts from Costello Syndrome Are Related to Functional Deficiency in the 67-kD Elastin-Binding Protein. 859–872.

Indik, Z., Yeh, H., Ornstein-goldstein, N., Sheppard, P., Anderson, N., Roseniloom, J. C., Peltonent, L., & Rosenbloom, J. (1987). Alternative splicing of human elastin mRNA indicated by sequence analysis of cloned genomic and complementary DNA. 84(August), 5680–5684.

Jorgenson, E., Makki, N., Shen, L., Chen, D. C., Tian, C., Eckalbar, W. L., Hinds, D., Ahituv, N., & Avins, A. (2015). novel susceptibility loci underlying inguinal hernia. *Nature Communications*, 6, 1–9. <https://doi.org/10.1038/ncomms10130>

Kaya, B., Uçtum, Y. & Kutaniş, R. (2013). Dev kasık fıtığı: olgu sunumu. *Kocaeli Tıp Dergisi*, 2 (2), 23-25.

Khoury, L. El, Posthumus, M., Collins, M., Merwe, W. Van Der, Handley, C., Cook, J., & Raleigh, S. M. (2015). ELN and FBN2 Gene Variants as Risk Factors for Two Sports-related Musculoskeletal Injuries. 333–337.

Kızılkaya, O. (2020). İndirekt inguinal herni patofizyolojisinde rol aynaması muhtemel genlerin keselerdeki ekspresyon düzeyleri ve DNA varyasyon analizi.

Kielty C. M. (2006). Elastic fibres in health and disease. *Expert reviews in molecular medicine*, 8(19), 1–23. <https://doi.org/10.1017/S146239940600007X>

Koskimies, P., Su, M., Nokkala, E., & Huhtaniemi, I. T. (2003). Female mice carrying a ubiquitin promoter-Ins13 transgene have descended ovaries and inguinal hernias but normal fertility. *Mol Cell Endocrinol*. 206(v), 159–166.

Lasio, MLD & Kozel, BA (2018). Elastin kaynaklı genetik hastalıklar. *Matris Biyolojisi*, 71, 144-160

Liem, M. S. L., Graaf, Y. Van Der, & Beemer, F. A. (1997). Increased risk for inguinal patients with Ehlers-Danlos hernia in syndrome.

Lindhagen, T. (1988). Inguinal hernia in patients with congenital dislocation of the hip A sign of general connective tissue disorder. *Acta Orthop Scand*, 59(6), 667–668.

Longobardo, L., Carerj, M. L., Pizzino, G., Bitto, A., Piccione, M. C., Zucco, M., Oreto, L., Todaro, M. C., Squadrito, F., Bella, G. Di, Oreto, G., Khandheria, B. K., Carerj, S., & Zito, C. (2017). Impairment of elastic properties of the aorta in bicuspid aortic valve: relationship between biomolecular and aortic strain patterns. *European Heart Journal*, 1, 1–9. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex224>

- Lowery, M. C., Morris, C. A., Ewart, A., Brothman, L. J., Zhu, X. L., Leonard, C., Carey, J. C., Keating, M., & Brothman, A. R. (1995). Strong Correlation of Elastin Deletions, Detected by FISH, with Williams Syndrome : Evaluation of 235 Patients. *Am J Hum Genet*, 57(1): 49-53.
- Mandelstam, S. A., & Fisher, R. (2005). Menkes disease : A rare cause of bilateral inguinal. *Australas Radiol*, July 2004, 192–195.
- Mithieux, B. S. M., & Weiss, A. S. (2006). A bstract Elastin is a key extracellular matrix protein that is critical to the elasticity The extracellular matrix imparts structural integrity on the tissues and. 70(04), 437–461. [https://doi.org/10.1016/S0065-3233\(04\)70013-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3233(04)70013-3)
- Nikopensius, E. M. T., & Nikkolo, A. R. C. (2016). Whole-exome sequencing identifies a potential TTN mutation in a multiplex family with inguinal hernia. *Hernia*. <https://doi.org/10.1007/s10029-016-1491-9>
- Nur, B. (2021). Williams Sendromlu Çocuklarda Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi*, 2021(2021).
- Öberg, S., Andresen, K., & Rosenberg, J. (2017). Etiology of inguinal hernias: a comprehensive review. *Frontiers in surgery*, 4, 52.
- Özkeçeci, Z. T (2010). Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde 2000-2009 yılları arasında İnsizyonel herni nedeniyle intraperitoneal dual mesh ile tedavi edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Afyon.
- Pankau, R., Gosch, A., Simeoni, E., & Wessel, A. (1993). Williams–Beuren syndrome in monozygotic twins with variable expresion. *American journal of medical genetics*, 47(4), 475-477.
- Piontkivska, H., Zhang, Y., Green, E. D., NISC Comparative Sequencing Program, & Elnitski, L. (2004). Multi-species sequence comparison reveals dynamic evolution of the elastin gene that has involved purifying selection and lineage-specific insertions/deletions. *BMC genomics*, 5, 1-13.
- Qi, M., & Byers, P. H. (1998). Constitutive skipping of alternatively spliced exon 10 in the ATP7A gene abolishes Golgi localization of the Menkes protein and produces the occipital horn syndrome. *Human molecular genetics*, 7(3), 465-469.
- Ramkhalawan, D., & Makki, N. (2021a). New insights into the genetic architecture of inguinal hernia. *EBioMedicine*, 71.
- Ramkhalawan, D., & Makki, N. (2021b). New insights into the genetic architecture of inguinal hernia. *EBioMedicine*, 71, 103564. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103564>
- Reichheld, S. E., Muiznieks, L. D., Huynh, Q., Wang, N., Ing, C., Miao, M., ... & Keeley, F. W. (2021). The evolutionary background and functional consequences

of the rs2071307 polymorphism in human tropoelastin. *Biopolymers*, 112(2), e23414.

Rodrigues Junior, A. J., Rodrigues, C. J., Cunha, A. C. P. D., & Jin, Y. (2002). Quantitative analysis of collagen and elastic fibers in the transversalis fascia in direct and indirect inguinal hernia. *Revista do Hospital das Clínicas*, 57, 265-270.

Rodrigues, C. J., Yoo, J. H., & Rodrigues Junior, A. J. (2006). Elastin (ELN) gene point mutation in patients with inguinal hernia. *Genetics and Molecular Biology*, 29, 45-46.

Roubicek, M., Gehler, J., Spranger, J., Opitz, J. M., & Reynolds, J. F. (1985). The clinical spectrum of α -L-iduronidase deficiency. *American journal of medical genetics*, 20(3), 471-481.

Ruhl, C. E., & Everhart, J. E. (2007). Risk factors for inguinal hernia among adults in the US population. *American Journal of Epidemiology*, 165(10), 1154-1161. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm011>.

Sandberg, L. B., Roos, P. J., & Tamburro, A. M. (1995). Hydroxylation of the pentapeptide VGVP in ovine elastin. In *Ciba Foundation Symposia* (Vol. 192, pp. 51-54).

Sarıkaş, N. G., İlçe, Z., Yayla, D., Esen, H., & Akay, M. A. (2013). Kliniğimize İnguinoskrotal Bölge Patolojileri Nedeniyle Başvuran Olguların Değerlendirilmesi. *Kocaeli Tıp Dergisi*, 2(1), 7-10.

Savaş, Y. (2009). Genel olarak ya da anestezi ile yapılan kasık fıtığı onarımlarının uyku ve yaşam kalitesinin etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Schumpelick, V., Treutner, K. H., & Arlt, G. (1994). Inguinal hernia repair in adults. *The Lancet*, 344(8919), 375-379.

Sly, WS, Quinton, BA, McAlister, WH ve Rimoin, DL (1973). Beta glukuronidaz eksikliği: yeni bir mukopolisakkaridozun klinik, radyolojik ve biyokimyasal özelliklerinin raporu. *Pediatric Dergisi*, 82 (2), 249-257.

Somuncu, S., & Somuncu, Ö. S. (2021). A Comprehensive Review: Molecular and Genetic Background of Indirect Inguinal Hernias. *Visceral Medicine*, 37(5), 349-357.

Somuncu, S., Somuncu, Ö. S., Ballica, B., & Tabandeh, B. (2020). Deficiency of epithelial-mesenchymal transition causes child indirect inguinal hernia. *Journal of pediatric surgery*, 55(4), 665-671.

Tanyel, F. C. (2004). Obliteration of processus vaginalis: aberrations in the regulatory mechanism result in an inguinal hernia, hydrocele or undescended testis. *Turkish Journal of Pediatrics*, 46, 18-27.

- Tarhan, Ö.R. (t.y.) Fıtıkla İlgili Temel Bilgiler. <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/karin-duvari-ve-herniler/temel-bilgiler/>.
- Tiryaki, T., Azılı, M. N., Özcan, F., Livanelioğlu, Z., Mambet, E., Akbıyık, F., ... & Atayurt, H. (2012). Çocuklarda inguinal herni onarımının komplikasyonu: 8265 olgunun değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 6(1), 13-18.
- Tümer, Z., & Möller, L. B. (2010). Menkes disease. *European Journal of Human Genetics*, 18(5), 511-518.
- Voytas, D. (2001). Agarose Gel Electrophoresis. *Current Protocols in Immunology. Molecular Biology*, 1-8. <https://doi.org/10.1002/0471142727.mb0205as1>
- Wagh, V., White, J., Leverich, P., Sun, N., Read, C., Rock, L., Rock, L., Connective, T., & Read, C. (1974). in Men : A Disease of Collagen. 433, 425-433.
- Ward, LM, Lalic, L., Roughley, PJ ve Glorieux, FH (2001). Osteogenez imperfekta tip I-IV hastalarında otuz üç yeni COL1A1 ve COL1A2 mutasyonu. *İnsan mutasyonu*, 17 (5), 434-434.
- Wilhelm, J., & Pingoud, A. (2003). Real-Time Polymerase Chain Reaction. *Chembiochem*, 1120-1128. <https://doi.org/10.1002/cbic.200300662>
- Wraith, J. E., Rogers, J. G., & Danks, D. M. (1987). The mucopolysaccharidoses. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 23(6), 329-334.
- Young, I. D., & Harper, P. S. (1983). The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 25(4), 481-489.