

# İZMİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TİP DERGİSİ

*MEDICAL JOURNAL OF İZMİR HOSPITAL TURKEY*

Üç ayda bir yayınlanır

Cilt 20

Sayı 2

Nisan-Mayıs-Haziran 2016

Sayfa 47- 79

## **Sahibi**

Doç Dr. Serdar BAYRAK

## **Baş Editör**

Doç Dr. Mehmet YILDIRIM

## **Editörler**

Doç Dr. Nazif ERKAN

Doç Dr. Giray BOZKAYA

## **Editör Yardımcıları**

Doç Dr. Arif YÜKSEL

Doç Dr. Cemil KAYALI

Doç Dr. Pınar ORTAN

Doç Dr. Altınay GÖKSEL KARATEPE

Doç Dr. Zafer KOZACIOĞLU

Dergimiz Türkiye Atıf Dizini, Türk MEDLINE ve Google Scholar tarafından indekslenmektedir

## **Yazışma Adresi**

Doç Dr. Mehmet YILDIRIM

Sb İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi

Ana bina zemin kat Bozyaka İzmir

Tel: 0232 250 50 50 / 53 43

E-posta: bozyakadergi@gmail.com

Dergi Sekreteri: Can YILDIRIM

Tel: 0 232 250 50 50 / 60 10

Derginin Kısa Adı: İzmir EAH Tıp Der.

**Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri**

87 Sok. No. 4 / A Bornova

☎ (0.232) 343 64 54 ✉ metabasim@gmail.com

İzmir, 2016



---

# **İZMİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

## **TIP DERGİSİ**

*MEDICAL JOURNAL OF İZMİR HOSPITAL TURKEY*

Üç ayda bir yayınlanır.

---

**Cilt 20**

**Sayı 2**

**Nisan-Mayıs-Haziran 2016**

**Sayfa 47- 79**

### **Bilimsel Kurul**

#### **Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

Doç. Dr. Zehra Adibelli (Radyoloji)  
Doç. Dr. Taşkın Altay (Ortopedi)  
Uz. Dr. Reha Bilgin (Nöroloji)  
Doç. Dr. Oktay Bilgir (Hematoloji)  
Prof. Dr. Çetin Dinçer (Üroloji)  
Doç. Dr. Muhteşem Gedizlioğlu (Nöroloji)  
Doç. Dr. Enver İlhan (Genel Cerrahi)  
Doç. Dr. Taciser Kaya (Fizik tedavi)  
Doç. Dr. Tuncay Küspeci (Göz)  
Op. Dr. Levent Olgun (KBB)  
Doç. Dr. İsmet Parlak (Acil Tıp)  
Doç. Dr. Hakan Postacı (Patoloji)  
Doç. Dr. Selma Tosun (Enfeksiyon)  
Doç. Dr. Adam Uslu (Genel Cerrahi)  
Uz. Dr. Nuriye Uzuncan (Biyokimya)  
Doç. Dr. Enver Vardar (Patoloji)  
Doç. Dr. Alaattin Yurt (Beyin Cerrahisi)

#### **Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi**

Prof. Dr. Nilgün Araç (Nöroloji)  
Prof. Dr. İbrahim Cüreklibatur (Üroloji)  
Prof. Dr. Nevra Elmas (Radyoloji)  
Prof. Dr. Mustafa Harman (Radyoloji)  
Prof. Dr. Yasemin Kabasakal (Rumatoloji)  
Prof. Dr. Tayfun Kirazlı (KBB)  
Prof. Dr. Mustafa Korkut (Genel cerrahi)  
Prof. Dr. Taner Onat (Biyokimya)  
Prof. Dr. Çağatay Üstün (Tip Tarihi)  
Prof. Dr. Mustafa Yılmaz (Genel Cerrahi)

#### **Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi**

Prof. Dr. Galip Akhan (Nöroloji)  
Prof. Dr. Mustafa Demirci (Mikrobiyoloji)  
Prof. Dr. Osman Nuri Dilek (Genel Cerrahi)  
Prof. Dr. Ali Gürbüz (KDC)  
Prof. Dr. Mehmet Hacıyanlı (Genel Cerrahi)  
Prof. Dr. Yüksel Yılmaz (Üroloji)

#### **Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi**

Prof. Dr. Atilla Akkoçlu (Göğüs)  
Prof. Dr. Tülin Berk (Göz)  
Prof. Dr. Mehmet Füzün (Genel cerrahi)  
Prof. Dr. Zeynep Gülay (Mikrobiyoloji)  
Prof. Dr. Murat Örmen (Biyokimya)  
Prof. Dr. Bülent Ündar (Hematoloji)

#### **Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

Doç. Dr. İbrahim Çukurova (KBB)  
Doç. Dr. Şükran Köse (İmmünonoloji)  
Doç. Dr. Özgür Öztekin (Radyoloji)

#### **Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

Doç. Dr. Murat Özkalcanlı (Anes.Rean)  
Uz. Dr. M Engin Uluç (Radyoloji)

#### **İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi**

Prof. Dr. Rezzan Günaydin (Fizik Tedavi)  
Prof. Dr. Murat Cem Minan (KBB)

#### **Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi**

Prof. Dr. Behzat Özkan (Çocuk Hast)

#### **Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi**

Prof. Dr. Mustafa Arıcı (Nefroloji)

#### **Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi**

Prof. Dr. Zeliha Hekimsoy (Endokrinoloji)

#### **Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi**

Prof. Dr. Uğur Sungurtekin (Genel Cerrahi)

#### **Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi**

Doç. Dr. Canan Vergin (Çocuk Hast)



---

**İÇİNDEKİLER**  
(CONTENTS)

---

Cilt 20, Sayı 2, 2016

**ARAŞTIRMA MAKALESİ**

**Ototoksisite ve Kök Hücre Uygulamaları**

*Ototoxicity and Stem Cell Applications*

Feda BAYRAK, Yüksel OLGUN, Zekiye ALTUN ..... 47

**The Association Between ABCA1 R219K and ABCB1 C1236T Gene Polymorphisms  
and Coronary Artery Disease in A Turkish Population**

*Bir Türk Popülasyonunda ABCA1 R219K and ABCB1 C1236T Gen Polimorfizmlerinin  
Koroner Arter Hastalığı ile İlişkisi*

Osman BETON, Öcal Berkan, Nil OZBILUM, Serdal ARSLAN ..... 53

**Surgical Importance of Preoperative Endoscopy and Resected Stomach Specimen  
Pathology After Sleeve Gastrectomy: Evaluation of First 100 Cases**

*Preoperatif Endoskopi ve Sleeve Gastrektomi Sonrası Rezeke Edilen Mide Spesmen  
Patolojisinin Cerrahi Önemi: İlk 100 Olgunun Değerlendirilmesi*

Ahmet Mücteba ÖZTÜRK, Ahmet Deniz UÇAR, Erkan OYMACI, Savaş YAKAN,  
Enver Vardar, Ozan NAMDAROĞLU, Nurettin KAHRAMANSOY, Mehmet YILDIRIM ..... 63

**Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda Vücut Sıcaklığı Ölçüm Yöntemlerinin  
Yüksek Ateş Duyarlılığı Açısından Karşılaştırılması**

*A Comparison of Sensitivities of Body Temperature Measurement Techniques to  
Diagnose High Fever in Patients Admitted to Critical Care*

Zeki Tuncel TEKGÜL, Yeşim KOÇAK ..... 69

**OLGU SUNUMU**

**Nörofibromatozis Tip 1; Yeni Nf1 Gen Mutasyonu, Sendromun Prognoz ve Takibi**

*Neurofibromatosis Type 1; Novel Nf1 Gene Mutation, Prognosis and Follow Up of the Syndrome*

Aslı SUBAŞIOĞLU, Kaan SAVAŞOĞLU, Alper GEZDİRİCİ ..... 73

**Scrotal Paratesticular Giant Liposarcoma**

*Skrotal Paratestiküler Dev Liposarkom*

Oktay UCER, Peyker TEMİZ, Talha MUEZZINOĞLU ..... 77



## **EDİTÖRDEN,**

Sayın meslektaşlarım,

2016 yılının 2. sayısını yayın hayatına sunmuş bulunmaktayız. Dergimizde makaleler siyah-beyaz formatta basılmaktadır. Bu nedenle özellikle patoloji resimleri ve renk unsuruna dayalı tablo ve şekiller asılları kadar anlaşılır olamayabilmektedir. Bu nedenle dergimizin elektronik sayfasında bir alt yapı hazırlığına başlanacaktır. Elektronik ortamda makalenin pdf klasöründe bu şekiller renkli görülecek veya ilgili makalenin sonunda ayrı resimler halinde yapılandırılacaktır. Bu düzenlemenin gelecek sayıya yetişirilmesine çalışmaktadır.

Bu sayıda dört araştırma ve iki olgu sunulmaktadır. Araştımanın bir tanesi davetli yazar olarak yapılandırılmıştır. Bu uygulamanın derginin eski sayılarında görebileceğiniz gibi güncel konularda ve branş dışı herkesin ilgisini çekebilecek özelliklemasına dikkat edilmektedir.



Dergi kurulu olarak sizinle üzücü ve dramatik bir konuyu paylaşmak isterim. Dergimizde uzun yıllar editör yardımcılığı yapan Doç Dr Nazif Erkan mesleğinin en parlak döneminde, genç yaşta, umulmaz bir anda vefat ederek aramızdan ayrılmış bulunmaktadır. Kendisi dergimizde yazıları yanında, yazı değerlendirilmesi, redakte edilmesi ve basım sürecinin her aşamasında emek vermiştir. Hastanemizde Genel Cerrahi Uzmanı olarak görevde başlamış, başasistan, eğitim görevlisi ve başhekimlik yapmıştır. Son görev yeri Çığlı Devlet Hastanesi başhekimiği idi. Hepimizi sarsan vefatı nedeniyle dergi yayın kurulu olarak üzüntümüzü sizlerle paylaşmak ister ve aziz hatırlası önünde saygıyla eğiliriz. Dergimizin bu sayısı Doç. Dr. Nazif Erkan'ın anısına ithaf edilmiştir.

Saygılarımla

**Dr. Mehmet YILDIRIM**

*Editör*



## OTOTOKSİSITE VE KÖK HÜCRE UYGULAMALARI

### OTOTOXICITY AND STEM CELL APPLICATIONS

Feda BAYRAK<sup>1</sup>, Yüksel OLGUN<sup>2</sup>, Zekiye ALTUN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Izmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Kliniği

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Ana Bilim Dalı

**Anahtar Sözcükler:** Ototoksosite, işitme kaybı, kök hücre

**Keywords:** Ototoxicity, hearing loss, stem cell

*Yazının alınma tarihi: 01.06.2016, Kabul tarihi: 25.06.2016 Online basım: 30.06.2016*

## ÖZ

**Giriş:** Ototoksosite koklea ve/veya vestibüler sistem olmak üzere iç kulak dokularının kimyasal etmenler ve terapötik ajanlardan dolayı zarar görmesi ve sonucunda işitme bozukluğu ve/veya baş dönmesi yakınmalarının gelişmesidir.

**Yöntem:** Farmakolojik tedaviler sırasında ilaçın iç kulak hücreleri ile etkileşimi ile kalıcı veya geçici işitme kayipları oluşur. Ototoksosite nedeniyle oluşan işitme kaybı dünyada çocuk ve erişkin çağda birçok insanı etkilemektedir. Ototoksik ilaçlar iç kulakta oksidatif stres yaratarak hücre hasarına neden olurlar. Ototoksik etkiler kohleanın bazal kıvrımındaki ilk sıra hücrelerde başlayıp daha yukarıdaki dış tüylü hücrelere doğru ilerleyen ve iç tüylü hücreleri de etkileyen Corti organ hasarı ile oluşur. Memelilerde iç kulaktaki tüylü hücreler yalnızca embriyogenetik sırasında kısa bir süre zarfında regenerasyonunu yapmaktadır. Matür Corti organında ölen hücrelerin yerine yeni hücrelerin ortaya çıkışının gerçekleşmemesi sonucu işitme kaybı ortaya çıkarır. Memeli hayvan çalışmalarında, *in vitro* ve *in vivo* olarak hem embriyonik hem de erişkin iç kulak kök hücrelerinin tüylü hücrelere farklılaşabilenliği gösterilmiştir.

**Sonuç:** Günümüzde kök hücre teknolojisi rejeneratif potansiyeli olmayan hücre ve organların replasmanıya da tamiri için yaygın şekilde kullanılmaktadır. İşitme kayiplarının tedavisinde kullanımında birçok engel olmakla birlikte yapılan çalışmalar umut vericidir.

## SUMMARY

**Introduction:** Impending of ototoxicity cochlea and/or vestibular system the internal ear tissues being damaged by chemical factors and therapeutic agents and consequently the development of hearing disorder and/or vertigo complaints.

**Methods:** During pharmacological treatments with the interaction of drug with internal ear cells, permanent or temporary hearing loss occurs. The hearing loss occurring due to ototoxicity affects many people in child and adult age in the world. Ototoxic drugs cause cell damage by creating oxidative stress in internal ear. Ototoxic affects begin in the first line cells of cochlea in basal curve and forms with Corti organ damage progressive towards outer hairy cells above and affecting the inner hairy cells. In mammals the hairy cells in internal ear are only regenerated for a short period during embryogenesis. In Mature Corti organ new cells are not created instead of dying cells. As a result irreversible sensorineural hearing loss occurs and it is studied on stem cell

*applications for solution of this problem. In mammalian animal studies, it was shown that both embryonic and adult internal ear stem cells may vary with hairy cells as in vitro and in vivo.*

**Results:** Nowadays stem cell technology is commonly used for replacement or repair of cells and organs without regenerative potential. As well as many encumbrances for usage in hearing loss treatment, the performed studies are hope-inspiring.

## GİRİŞ

Ototoksisite koklea ve/veya vestibüler sistem olmak üzere iç kulak dokularının kimyasal etmenler ve terapötik ajanlardan dolayı zarar görmesi ve sonucunda işitme bozukluğu ve/veya baş dönmesi yakınlarının gelişmesidir (1,2). Ototoksisite sık kullanılan antibiyotikler yanında farklı branşlarda kullanılan otoksik etkili ilaçlar ile de meydana gelebilmektedir. Kök hücre uygulamaları tıbbın her alanında olduğu gibi ototoksisite hasarlarının tedavisindede kullanım alanı bulmaktadır. İç kulağa kök hücre uygulaması ile kök hücrelerin tüylü hücrelere farklılaştırılması ya da eksojen hücrelerin hasarlı işitme nöronlarının yerine iç kulağa implant edilmesi şeklinde yapılmaktadır. Bu derlemede ototoksisitenin tedavisinde kök hücre uygulamalarının kaynaklar eşliğinde irdelemesi amaçlanmıştır.

## METOD

### Ototoksisite

Farmakolojik tedaviler sırasında ilaçın iç kulak hücreleri ile etkileşimi ile kalıcı veya geçici işitme kayıpları oluşur. Ototoksik etkili en sık kullanılan ilaçlar aminoglikozid antibiyotikler, platin bazlı kemoterapötikler (sisplatin, karboplatin), loop diüretikleri, salisiliklar, makrolid antibiyotikler ve anti-malaryallerdir(3,4).

Ayrıca nonsteroid anti-inflamatuarlar(NSAİİ), propilen glikol, alkol, benzalkonium klorür, klorheksidin, M-kresil asetat, polimiksin, kloramfenikol, tikarsilin, seftazidim, bifosfanatlar, karbondisülfit, toluen, ksilen, trikloretilen, asetilsalisilikasit, civa, bütül nitrit, stiren, karbon monoksit, kalay, tolüen, hekzan, kurşun, trikloretilen manganez, arsenik, hekzadimetrin bromür, fenitoin, etosüksimid ve fenobarbital diğer ototoksik etkili maddelerdir (1).

### Ototoksisite mekanizmaları

Ototoksik ilaçlar iç kulakta oksidatif stres yaratarak hücre hasarına neden olurlar. Aminoglikozidler dış tüylü hücrelere mekanoelektriksel

transducer kanallar yoluyla girer ve demir ile birleşerek kompleks oluştururlar. Sisplatin yine dış tüylü hücrelere mekano transducer kanallar yoluyla girer ve oldukça yüksek reaktivitesi olan monohidrat kompleks oluştururarak nitrik oksit-3(NOX-3)'ü aktive eder. Bu kompleksler superoksid, hidroksi radikalı ve hidrojen peroksid gibi reaktif oksijen radikallerini aktive eder. Bu reaktif oksijen radikalleri daha januskinaz(JNK) yolağını aktive ederek hücreyi, hücre ölümüne doğru sürükler. Hücre nükleusunda aktifleşen genler mitokondriden sitokrom C salınmasına ve apoptoza neden olan kaspazların aktive olmasını sağlar. Aminoglikozidler bazen kaspazlardan bağımsız nekrotik hücre ölümüne de neden olabilir. Diüretikler ise iç kulakta elektrolit imbalansı yaratarak ototoksik etki gösterirler (2,5).

Ototoksik etkiler kohleanın basal kıvrımındaki ilk sıra hücrelerde başlayıp daha yukarıdaki dış tüylü hücrelere doğru ilerleyen ve iç tüylü hücreleri de etkileyen Corti organ hasarı ile oluşur. Aynı zamanda spiral ganglion ve stria vaskularis de bu sırada etkilenir.

İşitme, iç kulaktaki farklı doku ve hücre tiplerinin entegrasyonu ile meydana gelen kompleks bir olaydır. Sensörinöral işitme kayıplarında primer patoloji kohleada Corti organında sensöriyel epitelde lokalize mekanosensitif titrek tüylü hücrelerin kaybıdır. Bu hücreler yüksek ses, çevresel toksinler ve ototoksik ilaçlar gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Birçok çalışmada işitme kaybının erken evrelerinde yalnızca bu tüylü hücrelerin kaybının olduğunu, ilerleyen zamanda adituar epitelde destek hücrelerin kaybı ve takibinde kohlear sinir ve spiral ganliondan nöronal dejenerasyonun meydana geldiği gösterilmiştir(6).

### Kök hücreler

Kök hücreler farklılaşmamış, kendini yenileyebilen, özelleşmiş hücrelere farklılaşabilen ve klon oluşturma yeteneği olan hücrelerdir. Bir hasar oluşumunda yeni bir doku oluşturabilir ve onarımı sağlarlar. Kök hücreler doğru sinyali aldıktan

rında çeşitli hücre tiplerine dönüştürülürler. Farklılaşma yeteneklerine göre tek hücre tipine dönüştürülmesi unipotent, birden çok hücre tipine dönüştürülmesi multipotent, vücuttaki pek çok dokuya oluşturabilecek pluripotent ve tam bir embriyo oluşturabilecek totipotent özellikte olabilirler.

İki tip kök hücre vardır: embriyonik kök hücreler ve erişkin kök hücreleri.

Embriyonik kök hücre, embriyodan köken alır ve pluripotenttir yani tüm hücre tiplerine dönüştürülme yeteneği vardır. Erişkin kök hücreler hematoopoietik kök hücreler (kemik iliği, periferik kan ve kordon kanı kök hücreleri), mezenkimal(stromal) kök hücreler ve organlardaki kök hücreler olarak sınıflandırılabilirler. Embriyo kök hücreleri çok kısa ömürlü olup embriyoda hızla farklılaşırken, erişkin kök hücreler ise organizmada yaşam boyu devam eden yenilenme ve doku onarımından sorumludur.

Erişkin kök hücresi, differansiyel olmuş bir dokuda ayırmamış halde bulunan ve kendini yenileyip köken aldığı organın spesifik hücresına dönüştürilen hücrelerdir. Örneğin; hematoopoietik kök hücreler kemik iliği tarafından kan hücrelerine dönüşmek üzere sürekli üretilirler. Bu hücrelerin en önemli görevleri kan hücrelerini yenilemektir. Bunun tersine ince bağırsaktaki kök hücreler sürekli üretilmezler ve fiziksel olarak oluşturdukları matür hücrelerinden kolaylıkla ayırt edilebilirler.

Kök hücre tipini belirlemek için kök hücre belirteçleri kullanılır. Kısaca “CD” (Farklılaşma Küme-leri=Clusters of Differentiation) adı verilen, hücrelerin yüzeyinde yer alan, hücrede sinyal yolakları üzerinde veya hücre yapışma molekülleri olarak rol oynayan bu belirteçler, hücre türüne göre özgüdür ve çok yaygın olarak bulunurlar. Bir kök hücrenin davranışları genler, transkripsiyon faktörleri, epigenetik mekanizmlar gibi hücre içinden ve dışından gelen sinyallerle belirlenir(7).

Embriyonik kök hücreler, Oct4, NANOG, ve Sox2 gibi bazı genler sayesinde farklılaşma etkinliğini (pluripotensi) gösterirler. Kök hücrelerin maturasyonunu sürdürmesi için (murine atonal homologue) Math1 ve Brn 3 gibi transkripsiyon faktörlerine ve bunların işlevlerini düzenleyen yapısal tüylü hücre proteinlerine ihtiyaç vardır. Kök hücrelerin tüylü hücrelere farklılaşması veya tüylü hücrelerin çoğalması ve devamlılığı için de

ATOH1, POU4F3, GFI1 ve miRNA-183 gibi tüylü hücre spesifik genlerin varlığı gereklidir(8,9).

Memelilerde kan hücreleri, cilt, karaciğer gibi organlar düzenli olarak rejener olmaktadırken iç kulaktaki tüylü hücreler yalnızca embriyogenesi sırasında kısa bir süre zarfında rejener olmaktadır. Matür Corti organında ölen hücrelerin yerine yeni oluşmamaktadır. Sonuç olarak geri dönüşsüz sensörinöral işitme kaybı oluşmakta ve bu sorunun çözümü için kök hücre uygulamaları üzerinde çalışılmaktadır.

### İç kulağa kök hücre uygulamaları

Kohlea oldukça kompleks ve çok farklı hücre tiplerini barındıran bir yapıdır. Kohlea; scala timpani, scala media ve scala vestibuli kısımlarından oluşur. Farklı hücre tipleri ve farklı kohlea alanları kök hücre uygulamaları için hedef bölgelerdir. İç kulakta eksojen hücre transplantasyonu yapılabilecek hedef bölgeler: Corti organı, spiral ganglion, stria vaskularis ve spiral ligament, scala vestibuli veya scala timpani (10). Hem *in vitro* hem de *in vivo* memeli hayvan çalışmalarında, hem embriyonik hem de erişkin iç kulak kök hücrelerinin tüylü hücrelere farklılaşabildiği gösterilmiştir.

İç kulağa kök hücre uygulaması ya iç kulaktaki kök hücrelerin tüylü hücrelere farklılaştırılması ya da eksojen hücrelerin hasarlı işitme nöronlarının yerine iç kulağa implant edilmesi şeklinde yapılmaktadır.

Bu amaçla memelilerde iç kulağa birçok hücre tipi implant edilmiştir. Bunlar embriyonik nöronal dokular, embriyonik kök hücreler, nöral kök hücreler, mezenkimal kök hücreler, kök hücre kökenli nöronlar ve uyarılmış kök hücrelerdir(11,12,13).

Spiral ganglion nöronları (SGN)bipolar glutamatik nöronlardır bu yüzden bipolar glutamatik nöronlar ya da bazı nöronlara farklılaşma kapasitesi olan progenitörler için ideal donör hücrelerdir. Gelişim sırasında, SGN jenerasyonu için Neurog1 (Neurogenin 1), NeuroD1, NT-3 ve brain derived nöronal faktör (BDNF) gerekliliği bildirilmiştir. Neurogenin overekspreyonu *in vitro* nöronal diferansiyasyona yol açmıştır (11).

Kohleanın çok kompleks yapıda olması ve kafa içindeki pozisyonu uygulamalarda önemli kısıtlamalara neden olmaktadır. Ayrıca klinik uygula-

maları kısıtlayan birçok engel bulunmaktadır. Bunlar arasında tümör oluşması, greft ya da transplantasyon başarısızlığı ve immün rejeksiyon bulunmaktadır(6,11).

### Cerrahi yaklaşım

Kohleaya hücre transplantasyonu zordur, çünkü kohlea kafa tabanının derinliklerinde yer alır ve sert bir kemik yapıyla çevrelenmiştir. Ideal cerrahi yaklaşım iç kulağa minimal travma olacak şekilde sağlanmalıdır. Cerrahi işlem kohlear homeostazının bozulmasına neden olabilir ve bu da kalıcı işitme kaybı ve vertigo ile sonuçlanabilir. Cerrahi olarak retroaurikular yaklaşımı kohlear implantasyon cerrahisinde olduğu gibi kohleaya kohleostomi yaparak ya da yuvarlak pencere yaklaşımı ile ulaşılır. Bu teknik kohlea bazal turn de scalatimpaniye ulaşılmasını sağlar. Bu yaklaşım scala timpanideki perilenfe ve kemik modiolustaki spiral ganglion nöron alanına (Rosenthal kanalı) ulaşmayı sağlar. Bu durumda scala timpaniye implante edilen adituar tüylü hücrelerin scala mediaya ve basiler membrandan helikotrema kadar adituar epitel gibi diğer hedef alanlara migrasyon yapması hedeflenir. Kohleanın çok küçük boyutta olması ve scala vestibuli ile scala media arasındaki mesafenin yakın olması nedeniyle stria vaskülaris travmatik olarak zarar görebilir ve bu da kohleanın beslenmesini ve endokohlear potansiyelin sürdürülmesini olumsuz etkiler. Scala timpani ve vestibülü düşük potasyum ve yüksek sodyum konsantrasyonu olan ve ekstraselüler sıvuya benzer olan perilenfle doludur. Scala media ise yüksek potasyum ve düşük sodyum konsantrasyonu olan ve intraselüler sıvuya benzer olan endolenf içerir. İyon konsantrasyonundaki bu farklılıklar endokohlear potansiyeli ve kohlear homeostazısı sürdürmek için önemlidir. Ancak scala mediadaki bu yüksek konsantrasyondaki potasyum içinde kök hücreler de dahil olmak üzere hücreler yaşamayacaktır. Scala media migrasyon yapan ya da transplante olan hücrelerin kolayca canlı kalamayacağı tahmin edilir. Kohleaya kök hücre transplantasyonunun ana sorunlarından biri de budur (6,11,14).

İç kulağa kök hücre uygulaması ilk kez 2001 yılında İto tarafından yenidoğan ratlara nöral kök hücre kullanılarak yapılmıştır (15). 2003'te de İto

ve arkadaşları farelerde iç kulakta ototoksiste yaratarak nöral kök hücre transplantasyonunun sonuçlarını değerlendirmiştir(16). 2003 yılında Li ve arkadaşları erişkin fare iç kulağında vestibüler bölgede utriküldə kök hücrelerin olduğunu saptamışlardır ve bundan sonra birçok araştırmacı işitme kaybının restorasyonunda ve iç kulak hasarının tamirinde kök hücrelerin kullanımını araştırılmıştır(17). Elbana ve arkadaşları ratlarda yaptıkları çalışmada intratimpanik amikasinle oluşturdukları ototoksiteyi kemik ilgindedeki kök hücreleri subkutan uyguladıkları Granulocyte colony stimulating factor (GCSF) ile stimüle ederek etkisini araştırmış ve düzelmeyi histopatolojik ve işitme testleriyle göstermişlerdir (18). Oshima ve arkadaşları 2010 daki çalışmalarında fare embriyonik kök hücrelerini ve fibroblastlardan köken alan indüklenmiş pluripotent kök hücrelerini iç kulağa implante etmiş ve tüylü hücrelere benzer hücrelerin gelişliğini gözlemlemiştir. Ancak kök hücreden fonksiyonel ve yeterli sayıda tüylü hücre gelişimine genetik, farmakolojik ve çevresel faktörlerin de etki ettiği akılda tutulmalıdır (19). Corrales ve arkadaşları fare embriyonik kök hücrelerinden *in vitro* iç kulak progenitor hücreleri oluşturarak ve bu hücrelerin gelişmekte olan iç kulakta epitelyal hasara uğramış tüylü hücre bölgelerine entegre olduğunu rapor etmiştir (20).

Güncel bir çalışmada; ratlarda gürültüye bağlı sensörinöral işitme kaybı oluşturulmuş, olfaktör epitelyum nöral kök hücre enjeksiyonu sonrası spiral ganglion nöron hücrelerine migrasyon yaptığı ve işitmeyi düzelttiği saptanmıştır (21).

### SONUÇ

#### Kök hücre uygulamalarında gelecek

Ototoksiste nedeniyle oluşan işitme kaybı dünyada çocuk ve erişkin çağda birçok insanı etkilemektedir. Günümüzde kök hücre teknolojisi reneratif potansiyeli olmayan hücre ve organların replasmanıya da tamiri için yaygın şekilde kullanılmaya çalışılmaktadır. Ancak işitme kayiplarının tedavisinde kullanımında birçok engel olmakla birlikte yapılan çalışmalar umut vericidir. İşitme kaybının kök hücre ile tedavisi kolay değil ama imkansız da değildir.

## KAYNAKLAR

1. Özçağlar HÜ, Güzel P. Ototoksisite.Turkiye Klinikleri J. E.N.T Special Topics 2015;8(3):67-70.
2. Rybak LP, Ramkumar V.Ototoxicity.Kidney Int 2007;72(8):931-5.
3. Beeck KO, Schacht J, Camp GV. Apoptosis in acquired and genetic hearing impairment: The programmed death of the hair cell. Hearing Research 2011;281: 18-27.
4. Yorgason JG, Fayad JN, Kalinec F. Understanding drug ototoxicity: molecular insights for prevention and clinical management. Expert Opin Drug Saf 2006;5(3):383-99.
5. Schacht J, Talaska AE, Rybak LP. Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: hearing loss and its prevention. AnatRec (Hoboken) 2012;295(11):1837-50.
6. Park YH. Stem Cell Therapy for Sensorineural Hearing Loss, Stil Alive? J Audiol Otol. 2015;19(2):63-7.
7. Weissman IL. Stemcells: units of development, units of regeneration, and units in evolution . Cell 2000 ;100(1):157-68.
8. Bozan N, Turan M, Karabulut H.Sensorinöral İşitme Kaybında Kök Hücre Kullanımı ve Gen Tedavisi. Turkiye Klinikleri J E.N.T. Special Topics 2015;8(2):94-7.
9. Li H, Corrales CE, Edge A, Heller S. Stemcells as therapy for hearing loss. Trends Mol Med 2004;10(7):309-15.
10. Okano T, Kelley MW. Stem Cell Therapy for the Inner Ear: Recent Advances and Future Directions.Trends in Amplification 2012;16(1):4-18.
11. Hu Z, Ulfendahl M. The potential of stem cells for the restoration of auditory function in humans. Regen Med 2013; 8(3): 309–18.
12. Santaolalla F, Salvador C, MartínezA, Sánchez JM, Del Rey AS. Inner ear hair cell regeneration: A look from the past to the future. Neural Regen Res 2013;8(24):2284-9.
13. Martinez-Monedero R, Oshima K, Heller S, Edge AS. The potential role of endogenous stem cells in regeneration of the inner ear. Hear Res 2007;227(1-2):48-52.
14. Park YH, Wilson KF, Ueda Y, Wonght, Beyer LA, Swiderski DL,et al. Conditioning the Cochlea to Facilitate Survival and Integration of Exogenous Cells into the Auditory Epithelium.MolecularTherapy 2014;22 (4): 873–80.
15. Ito J, Kojima K, Kawaguchi S. Survival of neural stem cells in the cochlea. Acta Otolaryngol 2001;121(2):140-2.
16. Tateya I, Nakagawa T, Iguchi F, Kim TS, Endo T, Yamada S, et al. Fate of neural stem cells grafted into injured inner ears of mice. Neuroreport 2003;14(13):1677-81.
17. Li H, Liu H, Heller S. Pluripotent stem cells from the adult mouse inner ear. Nat Med 2003;9(10):1293-9.
18. ElbanaAM, Abdel-Salamı S, Morad GM, Omran AA. Role of Endogenous Bone Marrow Stem Cells Mobilization in Repair of Damaged Inner Ear in Rats. International Journal of Stem Cells 2015;8(2):146-54.
19. Oshima K, Shin K, Diensthuber M, Peng A W, Ricci A J, Heller S. Mechanosensitive haircell-likecells from embryonic and induced pluripotent stem cells. Cell, 2010;141(4):704-16.
20. Corrales CE, Pan L, Li H, Liberman MC, Heller S, EdgeAS. Engraftment and differentiation of embryonic stem cell-derived neural progenitor cells in the cochlear nerve trunk: growth of processes into the organ of Corti. J Neurobiol. 2006;66(13):1489-500.
21. Ya-ping Xu, Xiao-dong Shan, Yue-yangLiu, YuPu, Cheng-yuWang, Qi-lei Tao, et al. Olfactory epithelium neural stem cell implantation restores noise-induced hearing loss in rats. Neuroscience Letters 2016;616: 19–25.

## Sorumlu yazar

Op Dr. Feda BAYRAK  
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Kulak Burun Boğaz Kliniği,  
E-mail:fedabolat@yahoo.com,  
Tel:0 505 3988806



## THE ASSOCIATION BETWEEN ABCA1 R219K AND ABCB1 C1236T GENE POLYMORPHISMS AND CORONARY ARTERY DISEASE IN A TURKISH POPULATION

BİR TÜRK POPÜLASYONUNDA ABCA1 R219K AND ABCB1 C1236T GEN POLİMORFİZİMLERİNİN KORONER ARTER HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ

Osman BETON<sup>1</sup>, Öcal Berkan<sup>2</sup>, Nil OZBILUM<sup>3</sup>, Serdal ARSLAN<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Cardiology, Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Sivas, Turkey

<sup>2</sup> Department of Cardiovascular Surgery, Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Sivas, Turkey

<sup>3</sup> Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Science, Cumhuriyet University, Sivas, Turkey

<sup>4</sup> Department of Medical Biology, Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Sivas, Turkey

**Keywords:** Coronary artery disease, ATP-binding cassette transporter, R219K, C1236T, Gene polymorphism

**Anahtar Sözcükler:** Koroner arter hastalığı, ATP-bağlayıcı kaset transporter, R219K, C1236T, Gen polimorfizmi

Yazının alınma tarihi: 17.05.2016 Kabul tarihi: 25.06.2016 Online basım: 30.06.2016

### SUMMARY

**Introduction:** ATP-binding cassette transporter system has a cardinal role in the pathophysiology of various cardiovascular disorders. The aim of this study is to investigate the potential association between ABCA1 R219K and ABCB1 C1236T gene polymorphisms and coronary artery disease (CAD) in a Turkish adult population.

**Material and Methods:** A total of 220 consecutive patients with angiographically confirmed CAD (patient group) and 226 patients with angiographically confirmed normal coronary arteries or negative Treadmill exercise ECG test (control group) were included in this study. Genotyping of R219K polymorphism of ABCA1 gene and C1236T polymorphism of ABCB1 gene were performed by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method.

**Results:** The distribution of genotypes of C1236T gene polymorphism between the two groups was not statistically different. Distribution of allele and genotype frequencies of ABCA1 R219K and ABCB1 C1236T gene polymorphisms are similar in males and females. The distribution of genotypes of R219K gene polymorphism was significantly different between two groups. R219K AG genotype was more frequently associated with CAD ( $p=0.018$ ), though GG genotype did not have a significant association with CAD ( $p=0.206$ ). In a multivariate logistic regression analyses, male sex ( $OR=0.406$ , 95%CI=0.201-0.820;  $p=0.012$ ), hypertension ( $OR=0.261$ , 95%CI=0.133-0.514;  $p<0.001$ ) and diabetes mellitus ( $OR=2.1617$ , 95%CI=1.072-4.383;  $p=0.031$ ) were the independent predictors of CAD. On the other hand, R219K AG genotype was found not to be an independent predictor of CAD ( $OR=0.376$ , 95%CI=0.141-1.000;  $p=0.050$ ) in multivariate logistic regression analyses. There was no statistically significant association between lipid levels and allele/genotypes of R219K and C1236T polymorphisms. R219K and C1236T polymorphisms did not have a significant relationship with premature CAD.

**Conclusion:** No association was found between ABCA1 R219K and ABCB1 C1236T gene polymorphisms and CAD in a Turkish population. Distribution of allele and genotype frequencies of ABCA1 R219K and ABCB1 C1236T gene polymorphisms are similar in males and females.

## ÖZ

**Giriş:** ATP-bağlayıcı kaset transporter sistemin birçok kardiyovasküler hastalığın patofizyolojisinde önemli role sahiptir. Bu çalışmanın amacı bir Türk popülasyonunda ABCA1 R219K and ABCB1 C1236T gen polimorfizimlerinin koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkisi araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya, anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanan 220 konsekütif hasta (hasta grubu) ve anjiyografik olarak normal koronerler saptanan veya Treadmil egsersiz EKG testi negative saptanan 226 konsekütif hasta (kontrol grubu) kabul edildi. ABCB 1 geninin R219K polimorfizm ve ABCB 1 geninin C1236T polimorfizm genotiplemesi, polimeraz zincir reaksiyonu- restriksiyon parça uzunluk polimorfizm (PCR-RFLP) yöntemi ile yapılmıştır.

**Bulgular:** C1236T gen polimorfizmi genotip dağılımı gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildi. R219K gen polimorfizmi genotip dağılımı gruplar arasında istatistiksel olarak farklıydı. ABCA1 R219K and ABCB1 C1236T gen polimorfizimlerinin alel ve genotip dağılım sıklıkları erkekler ve kadınlarda benzerdi. R219K AG genotipi adaha sıkılıkla KAH ile ilişkiliydi ( $p=0.018$ ), bununla birlikte GG genotipinin KAH ile anlamlı bir ilişkisi yoktu ( $p=0.206$ ). Çoklu lojistik regresyon analizinde, erkek cinsiyet ( $OR=0.406$ , 95%CI=0.201-0.820;  $p=0.012$ ), hipertansiyon ( $OR=0.261$ , 95%CI=0.133-0.514;  $p<0.001$ ) ve diabetes mellitus ( $OR=2.1617$ , 95%CI=1.072-4.383;  $p=0.031$ ), KAH'ın bağımsız prediktörleri idi. Diğer taraftan, çoklu lojistik regresyon analizinde, R219K AG genotipinin KAH'ın bağımsız prediktörü olmadığı bilindi ( $OR=0.376$ , 95%CI=0.141-1.000;  $p=0.050$ ). Lipid düzeyleri ile R219K ve C1236T polimorfizimlerinin alel/genotipleri arasında anlamlı ilişki yoktu. R219K and C1236T polimorfizmleri ve premature KAH arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

**Sonuç:** Bir Türk toplumunda, ABCA1 R219K and ABCB1 C1236T gen polimorfizmleri ile KAH arasında ilişki bulunmadı. ABCA1 R219K and ABCB1 C1236T gen polimorfizimlerinin alel ve genotip dağılım sıklıkları erkekler ve kadınlarda benzerdi.

## INTRODUCTION

The ATP-binding cassette (ABC) protein super family includes a large number of functionally diverse transmembrane proteins. They are responsible for transporting various substances (e.g. amino acids, lipids, inorganic ions, peptides, saccharides, metals, drugs, and proteins) (1). A typical ABC transporter consists of two transmembrane domains which impart ligand specificity, and two nucleotide-binding domains which power the transport cycle (2). Defects in these transporters are known to cause genetic diseases, including cystic fibrosis, Stargardt disease, adrenoleukodystrophy, and Tangier disease (1, 2). Mutations of ABC-A1 (ABCA1) subfamily genes affect lipid levels in special (3), since, ABCA1 plays a pivotal role in intracellular cholesterol removal (i.e. cholesterol exporter) (4). This role of ABCA1 is known to exert a protective effect against atherosclerosis (3-6). Mutations in ABCA1 cause severe HDL deficiency syndromes (as in Tangier disease) and familial hypo-α-lipoproteinemia, both of which are characterized by a severe deficiency or absence of high-density lipoprotein in the plasma and accumulation of lipids within various tissues including blood vessel walls leading to atherosclerotic vascular

diseases (5). Moreover, mutations in ABCA1 predicted risk of ischemic heart disease (IHD) in large cohorts (7-9). An increased frequency of ABCA1 polymorphisms were observed in a cohort of patients with CAD in recent genome-wide association scans (10). Several clinical trials investigating types of single nucleotide polymorphisms highlighted V771M, I883M, and E1172D as predictors of the risk of IHD in general population (10, 11). On the other hand, a recent meta-analysis demonstrated that the ABCA1-R219K polymorphism was associated with a higher HDL-C level in Asians and it exerted a protective role for risk factors of CAD both in Asians and Caucasians (12). The association between polymorphisms of ABCA1 and ROS1, and hypertension was reported in a Japanese study cohort (13). The expression of ABCA1 was decreased in untreated hypertensive patients, while the levels were normalized after antihypertensive treatment (14). Few studies examined the relationship between ABCA1 R219K polymorphism, and lipid levels and CAD in Turkish population (15-16).

ABCB1/multidrug-resistant 1 (MDR1), also known as P-glycoprotein, is widely expressed, and is found in the intestinal epithelium, hepatocytes, and the epithelial cells of the blood-brain barrier.

ABCB1 also transports a wide array of compounds including lipids, xenobiotics, drugs (e.g. colchicine, clopidogrel), chemotherapeutic agents (e.g. doxorubicin, etoposide), and bilirubin (17). Many studies suggested a direct role of ABCB1 in cholesterol transport (19-20). It was previously shown that ABCB1 polymorphisms may contribute to the genetic variability of plasma values of lipids and lipoproteins in healthy people (20). Although, there are many clinical studies investigating the effect of ABCB1 polymorphisms on risk factors of atherosclerosis, including hypertension and hyperlipidemia, and there are only a few studies examining the relationship between ABCB1 polymorphisms other than C1236T and atherosclerotic vascular diseases (25, 26). But, there is no study investigating the relationship between ABCB1 C1236T gene polymorphism and CAD.

In this study, we aimed to investigate the possible relationship between polymorphisms of ABCB1 C1236T and ABCA1 R219K genes and CAD.

## MATERIAL AND METHODS

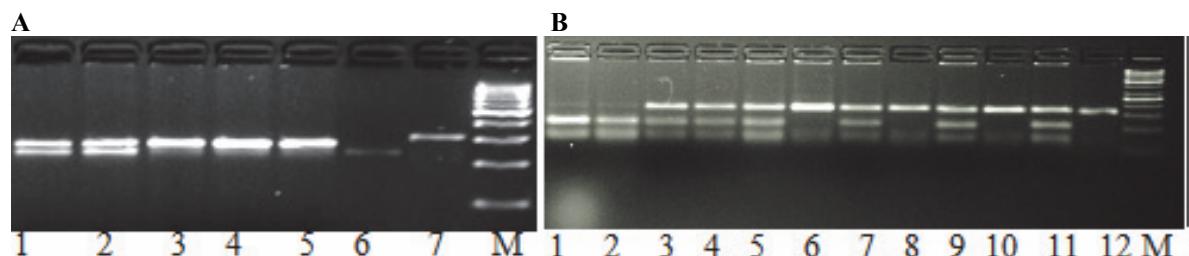
### *Study Population*

This study was conducted at Cumhuriyet University Hospital. The study group consisted of 220 consecutive patients who had angiographically confirmed CAD. Control group consisted of 226 consecutive patients who had normal coronary arteries on coronary angiography or negative Treadmill exercise ECG test. Individuals were enrolled consequently in both groups. The diagnosis of CAD was made angiographically

when there was at least 50% stenosis in one of the three major coronary arteries or their major branches, and all patients had stable IHD. The study protocol was approved by the Ethical Committee of the Medical School of Cumhuriyet University (Ethical Committee number: 2010-05/05). Finally, written informed consent was obtained from each participant.

### *Genotyping*

Two milliliters of blood sample were collected in blood collection tubes containing EDTA. Leukocyte DNA (100 ng) extracted by standard phenol-chloroform methods was used as a template in polymerase chain reaction-based restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) assays. In the ABCA1 R219K genotype analysis, 166 bp fragment was amplified using the primers F: 5' GCAAGGCTACCAGTTACATTGACAAG 3' and R: 5' GATTGGCT TCAGGATGTCCATGTTGG 3' which were digested with 3 U of XbaI restriction enzyme. In the ABCB1 C1236T genotype analysis, 320 bp fragment was amplified using the primers F: 5' AAGGGAAATTGGAATTCAAGA AAT3 and F: 5' TTGTGCTCTCCCACAGCCACT GTTT 3' which were digested with 3 U of HaeIII restriction enzyme (Figure 1). In addition, ten percent of the study population had different types of ABCB1 and ABCA1 polymorphisms (i.e. homozygous wild type, heterozygous, and homozygous mutations) which were further confirmed by direct sequencing of randomly selected samples using an ABI PRISM 377 automatic sequencer (Applied Biosystems/ Thermo Fisher Scientific, Foster City, USA).



**Figure 1.** PCR-RFLP analysis of ABCA1 and ABCB1 polymorphisms. A: C1236T polymorphism, the TT genotype yielded 1 band (320 bp; line 3, 4, 5 and 7), the CT genotype yielded 3 bands (320, 290, and 30 bp; lines 1 and 2), and the CC genotype yielded 2 bands (290 and 30 bp; lines 6) after digestion with HaeIII. M is a molecular weight marker (100 bp DNA ladder, Fermentas). B: For R219K, 166 bp PCR product released the GG genotype 1 bands (166 bp; line 6, 8, 10 and 12), the GA genotype 3 bands (166, 101, and 65 bp; lines 3, 4, 5, 7, 9 and 11), and the AA genotype 2 band (101 and 65; line 1 and 2) after digestion with XbaI. M is a molecular weight marker (50 bp DNA ladder, Fermentas).

### **Statistical analysis**

Statistical analysis was performed using SPSS package program version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Pearson's chi-square test and Fischer exact test were used to compare the differences in ABCA1 and ABCB1 genotypes, as well as demographic and clinical features of two groups. Independent sample student's t test and Mann-Whitney U test were used to analyze continuous variables, were appropriate. Genotype frequencies were tested for Hardy-Weinberg equilibrium, and any deviation between the observed and expected frequencies was tested for significance using the  $\chi^2$  test. For the multivariate analyses, the possible factors identified with univariate analyses were further entered into the logistic regression analyses to determine independent predictors of coronary artery disease. Hosmer-Lemeshow goodness of fit statistics was used to assess model fit. A 5% type-I error level was used to infer statistical significance. Odds ratios (OR) were presented with 95% confidence intervals (CIs). In all analyses, p values under 0.05 were considered to be statistically significant.

## **RESULTS**

### **Clinical data and laboratory characteristics of study subjects**

The demographic, laboratory parameters and clinical characteristics of the participants of the study population are shown in Table 1. The study population comprised of consecutively selected 446 (mean age; 53.6 $\pm$ 16.2, 60.5% male) Turkish adults. Demographic, laboratory parameters and clinical characteristics of the participants are summarized in Table 1. The groups were similar in some clinical and demographic variables (BMI, DM, smoking, family history for CAD, statin use) except for gender ( $p<0.001$ ), age ( $p<0.001$ ) and hypertension ( $p<0.001$ ); the results could be a result of selection criteria. The groups were similar in laboratory parameters (total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, fasting glucose, creatinine, lymphocyte count, platelet count and neutrophil-lymphocyte ratio) except for white blood cell count ( $p=0.012$ ), neutrophil count ( $p=0.010$ ) and platelet-lymphocyte ratio ( $p=0.008$ ).

### **Allele and genotype distributions of ABCA1 R219K and ABCB1 C1236T polymorphisms**

When we analyzed C1236T polymorphisms, frequencies of CC, CT and TT genotypes were 24.9%, 54.9% and 20.2%, respectively in our study groups as a whole ( $n=446$ ). For the R219K polymorphism, 17% of the individuals were found to be homozygous for A allele (AA genotype), 37.7% were heterozygous (AG genotype), and 45.3% were homozygous for G allele (GG genotype). Allele and genotype frequencies of CAD and control groups were presented in Table 2. Allele (C allele and T allele) and genotype (CC, CT and TT) distribution of ABCB1 C1236T polymorphism were similar between CAD and control groups. Frequencies of A allele, G allele, AA genotype and GG genotype of ABCA 1 R219K polymorphism were similar between CAD and control groups. The frequency of AG genotype was significantly increased compared with the control group (43.2% vs 32.3%,  $p=0.018$ ).

### **Independent predictors of CAD in the study population**

Results of analyses for detection of independent predictors of CAD were demonstrated in Table 3. In a multivariate logistic regression using the study group (CAD vs non-CAD) as dependent variable and using variables with  $p$  value  $< 0.2$  at univariate analyses, male sex (OR=0.406, 95%CI=0.201-0.820;  $p=0.012$ ), hypertension (OR=0.261, 95%CI=0.133-0.514;  $p<0.001$ ) and diabetes mellitus(OR=2.1617, 95%CI=1.072-4.383;  $p=0.031$ ) were the independent predictors of CAD. AG genotype did not have a significant effect in predicting CAD (OR=0.376, 95%CI=0.141-1.000;  $p=0.050$ ).

### **Association of the ABCA1 R219K and ABCB1 C1236T variants with CAD risk factors and laboratory parameters**

We examined the relationship between CAD risk factors (DM, HT, Obesity and family history for CAD), laboratory parameters (total cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio) and the R219K polymorphism of the ABCA1 gene and C1236T polymorphism of the ABCB1 gene in the study population (Table 4). All variables were statistically similar between homozygous and heterozygous individuals.

**Table 1.** Demographic, clinical and laboratory data of the participants.

Variables	CAD group (n=220)	Control group (n=226)	P value
Gender (M:F)	156:64	114:112	< 0.001
Age (years)	60.4±12.8	46.9±16.4	< 0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.9±3.4	27.7±4.3	0.319
HT (%)	148(67.3)	88(38.9)	< 0.001
DM (%)	78(35.5)	97(42.9)	0.154
Smoking (%)	87(39.5)	95(42.0)	0.795
Family history for CAD	104(47.3)	106(46.9)	0.812
Total cholesterol (mg/dL)	182.0±54.4	179.8±41.3	0.710
TG (mg/dL)	153.9±95.6	127.7±68.6	0.013
LDL (mg/dL)	112.0±44.5	112.9±39.1	0.884
HDL (mg/dL)	36.3±11.1	38.9±11.4	0.091
Statins (%)	166(75.5)	159(70.4)	0.405
Fasting glucose (mg/dL)	135.9±71.3	123.8±50.7	0.089
Creatinine (mg/dL)	1.17±1.01	1.04±0.40	0.092
WBC count (x10 <sup>3</sup> )	8.88±2.95	8.0±2.67	0.012
Neutrophil count (x10 <sup>3</sup> )	5.96±2.77	5.12±2.58	0.010
Lymphocyte count(x10 <sup>3</sup> )	2.07±1.56	2.09±0.72	0.923
Platelet count(x10 <sup>3</sup> )	280.8±88.2	256.5±74.7	0.016
NLR	4.01±4.67	3.11±3.6	0.100
PLR	173.7±124.2	141.3±96.9	0.008

BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; DM, diabetes mellitus; HDL, high density lipoprotein; HT, hypertension; LDL, low density lipoprotein; NLR, neutrophil-lymphocyte ratio; PLR, platelet-lymphocyte ratio; TG, triglycerides; WBC, white blood cell.

**Table 2.** Allele and genotype frequencies of C1236T and R219K gene polymorphisms in the study group.

Polymorphism	CAD group (n=220)	Control group (n=226)	P value
<b>ABCB1 C1236T</b>			
C allele	172(78.2)	184(81.4)	0.395
T allele	168(76.4)	167(73.9)	0.546
C1236T genotypes (CC:TC:TT)	52(23.6):120(54.5):48(21.8)	59(26.1):125(55.3):42(18.6)	0.650
CC genotype	52(23.6)	59(26.1)	0.546
CT genotype(Heterozygous)	120(54.5)	125(55.3)	0.871
TT genotype	48(21.8)	42(18.6)	0.395
<b>ABCA1 R219K</b>			
A allele	128(58.2)	117(51.8)	0.174
G allele	187(85.0)	182(80.5)	0.212
R219K genotypes (AA:GA:GG)	32(14.5): 95(43.2): 93(42.3)	44(19.5):73(32.3):109(48.2)	0.051
AA genotype	32(14.5)	44(19.5)	0.212
AG genotype(Heterozygous)	95(43.2)	73(32.3)	0.018
GG genotype	93(42.3)	109(48.2)	0.206

**Table 3.** Results of multivariate logistic regression analyses for prediction of CAD.

Variables*	OR (95% CI)	P value
Age	1.014 (0.991-1.039)	0.239
Gender (Male)	0.406 (0.201-0.820)	0.012
HT	0.261 (0.133-0.514)	< 0.001
DM	2.167 (1.072-4.383)	0.031
TG	1.004 (0.999-1.009)	0.080
HDL	1.002 (0.974-1.031)	0.885
Random glucose	1.007 (1.000-1.014)	0.050
Creatinine	1.118 (0.709-1.764)	0.630
WBC count	0.998 (0.567-1.757)	0.995
Neutrophil count	1.232 (0.634-2.394)	0.538
Platelet count	1.004 (0.998-1.011)	0.217
NLR	0.905 (0.710-1.152)	0.417
PLR	1.003 (0.995-1.010)	0.469
A allele	1.700 (0.661-4.373)	0.271
AG genotype	0.376 (0.141-1.000)	0.050

\*Variables with p value &lt;0.2 at univariate analyses was taken to multivariate analysis.

**Table 4.** Genotyping results and statistical analysis for ABCB1 C1236T polymorphism and ABCA R219K polymorphism according to CAD risk factors and laboratory parameters in the study population

Variables	C1236T heterozygous (n:245)	C1236T homozygous (n:201)	P value
HT (%)	132(55.9)	104(44.1)	0.653
DM (%)	92(52.6)	83(47.4)	0.421
*Family history for CAD (%)	117(55.7)	93(44.3)	0.754
Obesity (%)	53 (58.9)	37(41.1)	0.399
Total cholesterol (mg/dL)	180.1±51.4	182.9±50.4	0.660
TG (mg/dL)	138.5±76.7	155.4±101.7	0.123
LDL (mg/dL)	111.4±45.5	113.3±40.1	0.810
HDL (mg/dL)	36.6±11.2	37.6±11.2	0.459
Statins (%)	175(71.4)	150(74.6)	0.568
NLR	3.77±4.60	3.65±4.04	0.812
PLR	170.0±126.4	154.0±96.1	0.210
Variables	R219K heterozygous (n:168)	R219K homozygous (n:278)	P value
HT (%)	94(39.8)	142(60.2)	0.318
DM (%)	60(34.3)	115(65.7)	0.236
*Family history for CAD (%)	88(41.8)	122(58.1)	0.100
Obesity (%)	36 (40.0)	54 (60.0)	0.452
Total cholesterol (mg/dL)	180.9±51.2	181.7±50.8	0.897
TG (mg/dL)	141.5±82.3	149.0±93.3	0.502
LDL (mg/dL)	112.7±40.4	112.0±44.6	0.895
HDL (mg/dL)	37.2±11.2	37.0±11.3	0.899
Statins (%)	175(71.4)	150(74.6)	0.568
NLR	4.10±4.72	3.50±4.09	0.240
PLR	161.7±93.6	163.2±124.8	0.904

DM, diabetes mellitus; HDL, high density lipoprotein; HT, hypertension; LDL, low density lipoprotein; NLR, neutrophil-lymphocyte ratio; PLR, platelet-lymphocyte ratio; TG, triglycerides.

\*Definition of FH for premature CAD: Family history is included as a risk factor, but is limited to premature CAD (age of onset <55 years for men and <65 years for women) in first-degree relatives [27]. Definition of obesity: Body mass index >30kg/m<sup>2</sup> [27].

### **Interaction between ABCA1 R219K/ABCB1 C1236T polymorphism, clinical/laboratory parameters and sex**

Demographic, clinical and laboratory data of the participants according to gender were demonstrated in Table 5. Male group was older than female group (55.5±15.9 vs 50.7±16.2, p=0.002). Current smoking was more frequent among men (54.8% vs 19.4%, p<0.001). Total cholesterol, LDL and HDL cholesterol levels were higher in female group (175.0±47.3 vs 192.8±55.1, 106.7±40.0 vs 122.3±46.6 and 34.8±9.1 vs 41.2±13.3, respectively and p values= 0.006, 0.005 and <0.001, respectively). CAD was more frequent among men (57.8% vs 36.4%, p<0.001). Creatinine level, WBC count, neutrophil count, platelet count and neutrophil-lymphocyte ratio were higher in male group than female (p values= 0.009, 0.049, 0.033, 0.002 and 0.013, respectively). Allele and genotype frequencies of ABCA1 R219K and ABCB1 C1236T polymorphisms were similar between groups.

We examined the relationship between clinical parameters, laboratory data, allele frequency,

genotype frequency and CAD disease in female group. Hypertension was found to be the only independent predictor of CAD in female group at multivariate logistic regression analyses (OR=0.102, 95%CI=0.026-0.392; p=0.001). Also same analyses were applied to male group. Hypertension and age were found to be independent predictors of CAD in male group at multivariate logistic regression analyses (OR=0.1042, 95%CI=1.016-1.070; p=0.002 and OR=0.325, 95%CI=0.157-0.672; p=0.003, respectively).

### **Association of the ABCA1 R219K, ABCB1 C1236T variants and clinical/laboratory parameters with premature CAD**

Subgroup of patients with age ≤ 45 year-old (n: 160, 51.9% males) was analysed in order to investigate possible association between premature CAD and clinical variables. The groups were similar in some variables (triglyceride, WBC count, neutrophil count, C allele, CT genotype, G allele and AG genotype) except for gender (p=0.004), age (p<0.001), hypertension (p<0.001), HDL cholesterol (p=0.020), family history for CAD (p<0.001) and creatinine level (p=0.012) at

univariate analyses. Hypertension was found to be the only independent predictor of premature CAD in subgroup of patients with age  $\leq$  45 year-old at multivariate logistic regression analyses ( $OR=0.092$ ,  $95\%CI=0.052-2.199$ ;  $p=0.043$ ). Allele and genotype frequencies of R219K and C1236T polymorphisms were similar between CAD and control groups at univariate and multivariate analyses.

## DISCUSSION

The association between the ABCA1 R219K gene polymorphism and CAD has been extensively investigated recently in many studies and meta-analyses (12, 28). There are also some reports on the correlation between atherosclerotic vascular disease and ABCB1 polymorphism of C3435T, G2677T and A41G genes, but not C1236T gene (26). To the best of our knowledge, this study is the first in English literature to investigate ABCB1 C1236T gene polymorphisms with CAD. Also there is only limited study investigating the relationship between R219K polymorphism and CAD in Turkish population (15, 16).

The association between R219K polymorphism and IHD has been documented, but data for other ABCA1 gene polymorphisms are still limited (8). On the other hand, a recent meta-analysis has demonstrated that the ABCA1 R219K polymorphism was associated with a higher HDL-C level in Asians and it had a protective role for CAD risk both in Asians and Caucasians (12). Contrary to these findings, there was no significant difference between patient and control groups in terms of allele frequency and homozygote genotypes of R219K polymorphism in our study. Moreover, frequency of AG genotype was statistically associated with increased risk of CAD at univariate analyses ( $p=0.018$ ). This pattern suggests a recessive mode of inheritance in allele G of the R219K variant, which was also speculated in prior studies (29, 30). But, AG genotype did not have a significant effect in predicting CAD ( $OR=0.376$ ,  $95\%CI=0.141-1.000$ ;  $p=0.050$ ) at multivariate analyses. Male sex ( $OR=0.406$ ,  $95\%CI=0.201-0.820$ ;  $p=0.012$ ), hypertension ( $OR=0.261$ ,  $95\%CI=0.133-0.514$ ;  $p<0.001$ ) and diabetes mellitus ( $OR=2.1617$ ,  $95\%CI=1.072-4.383$ ;  $p=0.031$ ) were the independent predictors of CAD at multivariate analyses.

**Table 5.** Demographic, clinical, and laboratory data of the participants according to gender.

Variables	Males (n=270)	Females (n=176)	P value
Age (years)	55.5 $\pm$ 15.9	50.7 $\pm$ 16.2	0.002
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.4 $\pm$ 3.1	28.7 $\pm$ 3.1	0.114
HT (%)	142 (52.6)	94 (53.4)	0.866
DM (%)	113 (41.9)	62 (35.4)	0.161
Smoking (%)	148 (54.8)	34 (19.4)	< 0.001
Family history for CAD	129 (47.8)	81 (46.3)	0.785
Total cholesterol (mg/dL)	175.0 $\pm$ 47.3	192.8 $\pm$ 55.1	0.006
TG (mg/dL)	152.3 $\pm$ 92.5	135.3 $\pm$ 82.4	0.136
LDL (mg/dL)	106.7 $\pm$ 40.0	122.3 $\pm$ 46.6	0.005
HDL (mg/dL)	34.8 $\pm$ 9.1	41.2 $\pm$ 13.3	< 0.001
CAD (%)	156 (57.8)	64 (36.4)	< 0.001
Statins (%)	205 (76.0)	120 (68.2)	0.110
Random glucose (mg/dL)	125.8 $\pm$ 60.2	119.6 $\pm$ 52.8	0.225
Creatinine (mg/dL)	1.18 $\pm$ 1.15	0.93 $\pm$ 0.56	0.009
WBC count ( $\times 10^3$ )	8.83 $\pm$ 3.08	8.1 $\pm$ 2.23	0.049
Neutrophil count ( $\times 10^3$ )	5.93 $\pm$ 2.96	5.24 $\pm$ 2.58	0.033
Lymphocyte count( $\times 10^3$ )	2.05 $\pm$ 1.56	2.11 $\pm$ 0.82	0.904
Platelet count( $\times 10^3$ )	260.9 $\pm$ 82.6	291.9 $\pm$ 84.4	0.002
NLR	4.08 $\pm$ 4.93	3.11 $\pm$ 3.02	0.013
PLR	164.7 $\pm$ 124.4	159.1 $\pm$ 92.8	0.347
A allele	150 (55.6)	95 (54.0)	0.743
G allele	224 (83.0)	145 (82.4)	0.875
C allele	216 (80.0)	140 (79.5)	0.907
T allele	197 (73.0)	138 (78.4)	0.194
C1236T genotypes (CC:TC:TT)	73(27.0):143(53.0):54(20.0)	38 (21.6):102(58.0):36(20.5)	0.414
R219K genotypes (AA:GA:GG)	45 (16.7): 104(38.5): 121(44.8)	31(17.6):64(36.4):81(46.0)	0.895
BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; DM, diabetes mellitus; HDL, high density lipoprotein; HT, hypertension; LDL, low density lipoprotein; NLR, neutrophil-lymphocyte ratio; PLR, platelet-lymphocyte ratio; TG, triglycerides; WBC, white blood cell.			

Many studies have suggested a direct role of ABCB1 in cholesterol transport (19-20), and an indirect role in hypertension via aldosterone (21-23). Some of ABCB1 polymorphisms were found to be related to antiaggregant drug resistance, the latter is known to be protective against atherosclerosis (24, 25). ABCB1 C3435T polymorphism was associated with higher CAD risk (26). However, ABCB1 C1236T polymorphism was not associated with the risk of CAD in our study. These results showed that ABCB1 C1236T single nucleotide polymorphism did not have an impact in atherosclerotic process.

Studies of the ABCA1 gene demonstrated a general strategy for detecting functional genetic variants, and showed that both common and rare ABCA1 variants contributed to the levels of HDL cholesterol and risk of ischemic heart disease (IHD) in the general population (8). However, the association between ABCA1 variants and the risk of IHD appears to be independent from plasma levels of HDL cholesterol (8). In this study, we found that there is no relationship between cholestrol levels, CAD risk factors and genotypes of R219K and C1236T polymorphisms (Table 4). This may be due to high rate of statin use in the study population.

Cardiovascular risk factor profiles and the frequency of coronary events differ by gender, the mechanisms for the differences remain to be resolved (8). Gender differences were shown in lipid-related association studies, suggesting that gender-related mechanisms or factors might interact differently with the variants of a particular gene (8, 31). This phenomenon was also observed with ABCA1. When men and women were analyzed separately, it was shown that R219K and I1883M were associated with elevated HDL-C levels in women only (31). Frikke-Schmidt, et al. showed for the first time in a large general population sample that three out of six non-synonymous single nucleotide polymorphysims (i.e. V771M, 1883M and E1172D) were independent predictors of ischemic heart disease risk (9). By stepwise regression, V771M and I883M were shown to be the best predictors in women, whereas I883M and E1172D were most informative in men (8, 9). In a recent study, it was shown that R219K allele of the ABCA1 gene independently confers CAD

risk in heterozygote Turkish woman, not via reduced HDL cholesterol, but interacting with elevated triglyceride expressed by the R219K allele, but not in man (16). In our study, we investigated the gender effect on lipid levels and coronary artery disease (Tables 5, 6 and 7). Although statin was similar between males and females, total cholesterol, LDL and HDL cholestrol levels were higher in female group ( $175.0 \pm 47.3$  vs  $192.8 \pm 55.1$ ,  $106.7 \pm 40.0$  vs  $122.3 \pm 46.6$  and  $34.8 \pm 9.1$  vs  $41.2 \pm 13.3$ , respectively and p values= 0.006, 0.005 and <0.001, respectively). TG levels were similar between males and females ( $152.3 \pm 92.5$  vs  $35.3 \pm 82.4$ , p=0.136, respectively). Allele and genotype frequencies of R219K and C1236T gene polymorphisms were not statistically different between males and females. Neither R219K gene variants nor C2136T variants showed a statistically independent effect on CAD prediction in male and female groups at multivariate analyses (Tables 6 and 7). In our study, hypertension was found to be the only independent predictor of CAD in female group at multivariate logistic regression analyses (OR=0.102, 95%CI=0.026-0.392; p=0.001). On the other hand, hypertension and age were found to be independent predictors of CAD in male group at multivariate logistic regression analyses (OR=0.1042, 95%CI=1.016-1.070; p=0.002 and OR=0.325, 95%CI=0.157-0.672; p=0.003, respectively).

Loss-of-function mutations in the ABCA1 gene cause Tangier disease, a rare genetic disorder characterized by near absence of HDL and accumulation of lipids within cells in various tissues including the blood vessel wall (3, 4). ABCA1 mutation carriers have markedly higher incidence of CAD compared with non-carriers (32). In addition, in families of Tangier disease patients, onset of CAD is significantly earlier in mutation carriers than in non-carriers (3, 4). Increased incidence of early onset CAD in ABCA1 mutation carriers is likely attributed to the accumulation of lipid-laden macrophage foam cells in the vascular wall, which would promote development and progression of atherosclerosis (2-4). It was shown that common ABCA1 functional polymorphisms has influence on age of symptom onset in CAD patients (5). On the other hand, a recent study was suggested that a common variant in the ABCA1 gene is associated

with a lower risk for premature coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia (33). We investigated the risk factors affecting the premature CAD. Subgroup of patients with age ≤ 45 year-old was analysed in order to investigate possible association between premature CAD and clinical variables and genetic variants of R219K and C1236T. There was no relation between CAD and alleles/genotypes of R219K and C1236T gene polymorphisms at univariate and multivariate analyses. Hypertension was found to be the only independent predictor of premature CAD in this subgroup at multivariate logistic regression analyses (OR=0.092, 95%CI=0.052-2.199; p=0.043).

## LIMITATIONS

The sample size is relatively small for this study, but it should be pointed out that all patients were from same region in a rural part of Turkey. The cross-sectional nature of the current study prevents us from making cause-and-effect conclusions. Longitudinal studies are needed to

determine whether our results came from mere coincidence or point-to-causal relationships. And also, gender-specific design should be planned for better judgement of the possible protective role of R219K polymorphism against atherosclerosis in women.

## CONCLUSION

ABCA1 R219K and ABCB1 C1236T gene polymorphisms have no association with CAD in a Turkish population. Distribution of allele and genotype frequencies of ABCA1 R219K and ABCB1 C1236T gene polymorphisms are similar in males and females. There is no relationship between premature CAD and ABCA1 R219K and ABCB1 C1236T variants.

## Acknowledgments

This study was supported by a research grant from the Cumhuriyet University Scientific Research Projects Unit.

## REFERENCES

- Higgins CF. Multiple molecular mechanisms for multidrug resistance transporters. *Nature* 2007; 446(7137): 749-57.
- Linton KJ. Structure and function of ABC transporters. *Physiology (Bethesda)* 2007; 22: 122-30.
- Stefkova J, Polende R, Hubacek JA. ATP-binding cassette (ABC) transporters in human metabolism and diseases. *Physiol Res* 2004; 53(3): 235-243.
- Fitzgerald ML, Mujawar Z, Tamehiro N. ABC transporters, atherosclerosis and inflammation. *Atherosclerosis* 2010; 211(2):361-70.
- Kyriakou T, Pontefract DE, Viturro E, Hodgkinson CP, Laxton RC, Bogari N, et al. Functional polymorphism in ABCA1 influences age of symptom onset in coronary artery disease patients. *Hum Mol Genet* 2007; 16(12):1412-22.
- Andrikovics H, Pongrácz E, Kalina E, Szilvási A, Aslanidis C, Schmitz G, et al. Decreased frequencies of ABCA1 polymorphisms R219K and V771M in Hungarian patients with cerebrovascular and cardiovascular diseases. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21(4):254-9.
- Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Schnohr P, Steffensen R, Tybjaerg-Hansen A. Mutation in ABCA1 predicted risk of ischemic heart disease in the Copenhagen City Heart Study Population. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(8):1516-20.
- Frikke-Schmidt R. Genetic variation in the ABCA1 gene, HDL cholesterol, and risk of ischemic heart disease in the general population. *Atherosclerosis* 2010; 208(2):305-16.
- Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Jensen GB, Steffensen R, Tybjaerg-Hansen A. Genetic variation in ABCA1 predicts ischemic heart disease in the general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(1):180-6.
- Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, Scuteri A, Bonnycastle LL, Clarke R, et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet* 2008; 40(2):161-9.
- Iatan I, Alrasadi K, Ruel I, Alwaili K, Genest J. Effect of ABCA1 mutations on risk for myocardial infarction. *Curr Atheroscler Rep* 2008; 10(5):413-26.
- Ma XY, Liu JP, Song ZY. Associations of the ATP-binding cassette transporter A1 R219K polymorphism with HDL-C level and coronary artery disease risk: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011; 215(2):428-34.
- Yamada Y, Kato K, Yoshida T, Yokoi K, Matsuo H, Watanabe S, et al. Association of polymorphisms of ABCA1 and ROS1 with hypertension in Japanese individuals. *Int J Mol Med* 2008; 21(1):83-9.
- Xu M, Zhou H, Gu Q, Li C. The expression of ATP-binding cassette transporters in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2009; 32(6):455-61.

15. Hodoğlugil U, Williamson DW, Huang Y, Mahley RW. Common polymorphisms of ATP binding cassette transporter A1, including a functional promoter polymorphism, associated with plasma high density lipoprotein cholesterol levels in Turks. *Atherosclerosis* 2005; 183(2):199-212.
16. Çoban N, Onat A, Kömürçü Bayrak E, Güleç Ç, Can G, et al. Gender specific association of ABCA1 gene R219K variant in coronary disease risk through interactions with serum triglyceride elevation in Turkish adults. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014; 14(1):18-25.
17. Tarling EJ, Vallim TQ, Edwards PA. Role of ABC transporters in lipid transport and human disease. *Trends Endocrinol Metab* 2013; 24(7):342-50.
18. Chen KG, Sikic BI. Molecular pathways: regulation and therapeutic implications of multidrug resistance. *Clin Cancer Res* 2012; 18(7):1863-9.
19. Orlowski S, Martin S, Escargueil A. P-glycoprotein and 'lipid rafts': some ambiguous mutual relationships (floating on them, building them or meeting them by chance?). *Cell Mol Life Sci* 2006; 63(9):1038-59.
20. Jeannesson E, Siest G, Bastien B, Albertini L, Aslanidis C, Schmitz G, et al. Association of ABCB1 gene polymorphisms with plasma lipid and apolipoprotein concentrations in the STANISLAS cohort. *Clin Chim Acta*. 2009; 403(1-2):198-202.
21. Delou JM, Lopes AG, Capella MA. Unveiling the role of multidrug resistance proteins in hypertension. *Hypertension* 2009; 54(2):210-6.
22. Eap CB, Bochud M, Elston RC, Bovet P, Maillard MP, Nussberger J, et al. CYP3A5 and ABCB1 genes influence blood pressure and response to treatment, and their effect is modified by salt. *Hypertension* 2007; 49(5):1007-14.
23. Bochud M, Eap CB, Maillard M, Johnson T, Vollenweider P, Bovet P, et al. Association of ABCB1 genetic variants with renal function in Africans and in Caucasians. *BMC Med Genomics* 2008; 2: 1:21. DOI: 10.1186/1755-8794-1-21.
24. Cayla G, Hulot JS, O'Connor SA, Pathak A, Scott SA, Gruel Y, et al. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. *JAMA* 2011; 306(16):1765-74.
25. Sharma V, Kaul S, Al-Hazzani A, Prabha TS, Rao PP, Dadheech S, et al. Association of C3435T multi drug resistance gene-1 polymorphism with aspirin resistance in ischemic stroke and its subtypes. *J Neurol Sci* 2012; 315(1-2):72-6.
26. Poduri A, Khullar M, Bahl A, Sharma YP, Talwar KK. A combination of proatherogenic single-nucleotide polymorphisms is associated with increased risk of coronary artery disease and myocardial infarction in Asian Indians. *DNA Cell Biol* 2009; 28(9):451-60.
27. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
28. Liu N, Hou M, Ren W, Cao J, Wu H, Zhou W. The R219K Polymorphism on ATP-Binding Cassette Transporter A1 Gene is associated with Coronary Heart Disease Risk in Asia Population: Evidence from a Meta-Analysis. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71(1):49-55.
29. Haghpassand M, Bourassa PA, Francone OL, Aiello RJ. Monocyte/macrophage expression of ABCA1 has minimal contribution to plasma HDL levels. *J Clin Invest* 2001; 108(9):1315-20.
30. Tan JH, Low PS, Tan YS, Tong MC, Saha N, Yang H, et al. ABCA1 gene polymorphisms and their associations with coronary artery disease and plasma lipids in males from three ethnic populations in Singapore. *Hum Genet* 2003; 113(2):106-17.
31. Kakko S, Kelloniemi J, von Rohr P, et al. ATP-binding cassette transporter A1 locus is not a major determinant of HDL-C levels in a population at high risk for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003; 166(2):285-90.
32. Clee SM, Kastelein JJ, van Dam M, Marcil M, Roomp K, Zwarts KY, et al. Age and residual cholesterol efflux affect HDL cholesterol levels and coronary artery disease in ABCA1 heterozygotes. *J Clin Invest* 2000; 106(10):1263-70.
33. Cenarro A, Artieda M, Castillo S, Mozas P, Reyes G, Tejedor D, et al. A common variant in the ABCA1 gene is associated with a lower risk for premature coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *J Med Genet* 2003; 40(3):163-8.

#### **Corresponding author:**

Yrd. Doç. Dr. Osman Beton,  
Cumhuriyet Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı,  
58140, Sivas, Türkiye  
Tel: +90 346 258 18 33; Fax: +90 346 219 12 68;  
E-mail: obeton@cumhuriyet.edu.tr .

## SURGICAL IMPORTANCE OF PREOPERATIVE ENDOSCOPY AND RESECTED STOMACH SPECIMEN PATHOLOGY AFTER SLEEVE GASTRECTOMY: EVALUATION OF FIRST 100 CASES

PREOPERATİF ENDOSKOPI VE SLEEVE GASTREKTOMİ SONRASI REZEKE EDİLEN MİDE SPESMEN PATOLOJİSİNİN CERRAHİ ÖNEMİ: İLK 100 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ahmet Mücteba ÖZTÜRK<sup>1</sup> Ahmet Deniz UÇAR<sup>1</sup> Erkan OYMACI<sup>1</sup> Savaş YAKAN<sup>1</sup>  
Enver Vardar<sup>2</sup> Ozan NAMDAROĞLU<sup>1</sup> Nurettin KAHRAMANSOY<sup>1</sup> Mehmet YILDIRIM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SBU, Izmir Bozyaka Education and Research Hospital, Department of Surgery

<sup>2</sup>SBU, Izmir Bozyaka Education and Research Hospital, Department of Pathology

**Keywords:** Gastritis, histopathology, laparoscopic sleeve gastrectomy

**Anahtar Sözcükler:** Gastrit, histopatoloji, laparoskopik sleeve gastrektomi

*Yazının alınma tarihi: 05.06.2016    Kabul tarihi: 29.06.2016    Online basım: 30.06.2016*

### SUMMARY

**Introduction:** Obesity is an important health issue regarding its negative effects on body systems and psychosocial status. Although surgery for obesity is now frequently performed, there are small number of studies dealing with preoperative upper Gastrointestinal system (UGISE) endoscopy findings histopathology in the resected stomach. We aimed to search the patients' endoscopy findings and resected stomach specimen's histopathology who underwent laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) in our clinic.

**Materials and methods:** In our research, we included first 100 patients' gastric endoscopy and pathology data between 2014 January-2016 July in Izmir Bozyaka Training and Research Hospital, retrospectively.

**Results:** Total of 100 morbid obese patients were recruited to study. 18 of the patients were male, 82 were female. The mean Body mass index (BMI) was 45.75 kg/m<sup>2</sup> (40-55). Preoperative UGISE examinations revealed 59 endoscopic gastritis, 50 hiatal sphincter incompatibility, 28 reflux esophagitis, seven hiatal hernias, 11 duodenitis, 10 peptic ulcers one Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) and 10 normal endoscopies. When the histopathology results were examined, 59 of them came out as chronic non-specific gastritis, 17 Helicobacter pylori (*H. pylori*) gastritis, 12 edemas in submucosa and congestive vessels, six intestinal metaplasia with chronic nonspecific gastritis, four chronic active gastritis, one GIST and normal histopathologic examination in four of the results.

**Conclusion:** The most common histopathologic finding after LSG is chronic nonspecific gastritis. These findings in these obese patients are similar in our geographic environment. However, mild intestinal metaplasia, chronic active gastritis determination shows the importance of the follow-up of these patients in the postoperative period.

## ÖZ

**Giriş:** Obezite vücutta sistem ve psikososyal sorunlara olumsuz etkileri olan önemli sağlık konularından birisidir. Obezite cerrahisi günümüzde sık uygulanmakla birlikte ameliyat öncesi üst gastrointestinal sistemin endoskopik bulguları ve rezeke edilen midenin histopatoljisi ile ilgili çalışmalar az sayıdır. Bu çalışmada kliniğimizde laparoskopik sleeve gastrektomi(LSG) yapılan olguların endoskopik bulgu ve rezeke mide spesmenindeki histopatolojik bulguları araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2014 – Temmuz 2016 tarihleri arasında ameliyat edilen ilk 100 olgunun endoskopi ve patoloji kayıtları retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Toplam 100 morbid obezite olgusu incelendi. Olguların 18'i erkek, 82'si kadındır. Ortalama vücut kitle indeksi  $45.75 \text{ kg/m}^2$  (40-55) idi. Ameliyat öncesi üst GIS endoskopisinde olgularda; 59 gastrit, 50 hiatus sfinkter yetmezliği, 28 reflü özofajit, 11 duodenit, 10 peptik ülser, 7 hiatus hernisi, bir gastrointestinal stromal tümör (GIST) bulunurken, 10 olguda normal endoskopik bulguları saptandı. Histopatolojik sonuçlar incelendiğinde, 59'u kronik non-spesifik gastrit, 17'si Helikobakter pylori gastriti, 12'si submukozada ödem ve konjesyonel damarlar, 6'sı kronik nonspesifik gastrit ve intestinal metaplasia, dördü kronik aktif gastrit, biri GIST ve dört olgu normal bulgular olarak bildirildi.

**Sonuç:** LSG sonrası en sık histopatolojik bulgu kronik non-spesifik gastritti. Bu bulguların bulunduğu coğrafyanın obez olgularına benzerdir. Yinede hafif intestinal metaplasia, kronik aktif gastrit varlığı ameliyat sonrasında da bu olguların izlenmesinin önemini göstermektedir.

## INTRODUCTION

Over the past 25 years, obesity has more than doubled. Statistical data of World Health Organization reported that in last three years, more than 1.9 billion adults, 18 years and older, were overweight. Among them, at least 600 million were obese (1).

Surgical operations are accepted to be the most promising solution for the rescue procedures from physical and psychosocial problems related to morbid obesity. LSG is being increasingly performed for morbidly obese ones. Surgery for a pathology other than non-oncologic reasons create another medical condition and responsibility if stomach specimens resected harbor synchronous pathology which is encountered incidentally. Even there is scarcity of the knowledge about the unknown and/or unexpected tissue pathology encounter rate, this problem encourages the physicians to perform screening UGISE for visualization preoperatively.

## MATERIALS AND METHOD

This study is structured with the use of LSG operations registries performed between 2014 January and 2016 July in İzmir Bozyaka Education and Research Hospital. We recruited first 100 patients' gastric resection pathology data who underwent LSG and correlate this data with their preoperative endoscopic reports, postoperative complications and follow up.

All of the 100 morbid obesity patients who underwent LSG were included. Their demographic data, preoperative endoscopic findings, per or postoperative morbidity, mortality, follow up, and pathology reports of resected specimens were examined.

Gastric resection materials were fixed within 10% buffered neutral formalin for 16-24 hours. Six samples from different locations (three from the proximal, and three from the distal) were taken. After the routine tissue processing procedure and embedding, four micron sections were prepared. Hematoxylin-eosin (H&E) staining was used for microscopic examination.

*H. pylori* microorganisms were evaluated in proximal and distal sample sections in the gastric mucosa. If present, lymphoid follicle hyperplasia in lamina propria were noted. Five important parameters were particularly examined in resection specimen's in the lamina propria; inflammatory cell existence, polymorph nuclear leucocyte (PNL) and eosinophil leukocytes activity predominance, atrophy, intestinal metaplasia and *H. pylori* like organism. Additional pathological findings such as presence of epithelial nuclear abnormality (reactive regenerative atypia, dysplasia etc.), neuroendocrine cell hyperplasia, mesenchymal neoplasm, lymphoid aggregate, and erosion/ulceration are also evaluated in H&E slides if detected in the mucosa epithelium. Two additional random sections were taken and *H.*

*H. pylori* presence was checked in H&E or if possible toluidine blue slides under light microscope.

## RESULTS

There were 100 patients operated for morbid obesity. Of them, 18 patients were male, 82 were female. The mean age was 37.5 (18-63). The mean Body mass index (BMI) was 45.75 kg/m<sup>2</sup> (40-55). UGISE examinations predominated with 59 endoscopic gastritis. Following findings were 50 hiatal sphincter incompatibility, 28 reflux

esophagitis, seven hiatal hernias, 11 duodenitis, 10 peptic ulcers, one GIST and 10 normal endoscopies (Figure 1). When pathology results were examined, chronic non-specific gastritis in 59 cases, *H. pylori* gastritis in 17, edema in submucosa and congestive vessels in 12, six intestinal metaplasia with chronic nonspecific gastritis, four chronic active gastritis, one GIST and four normal histopathologic examinations were the definitive diagnoses (Figure 2).

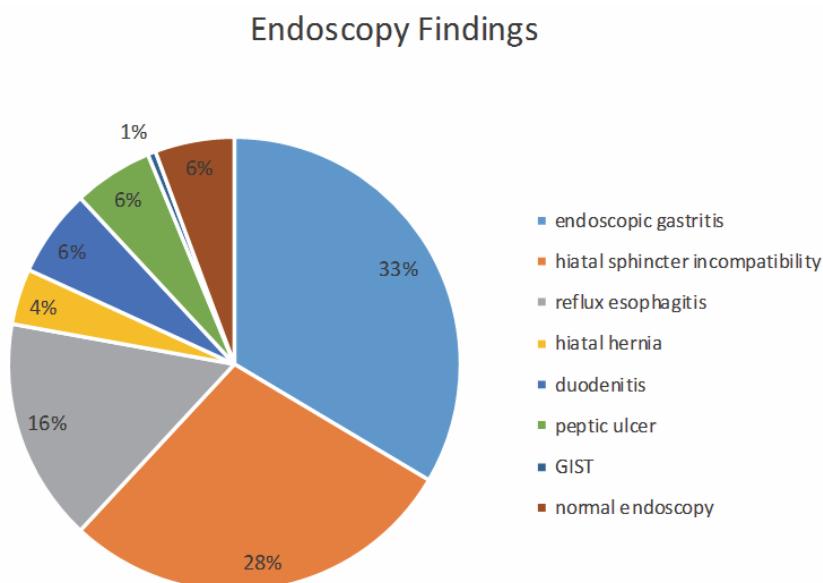


Figure 1. Upper GIS preoperative endoscopy findings

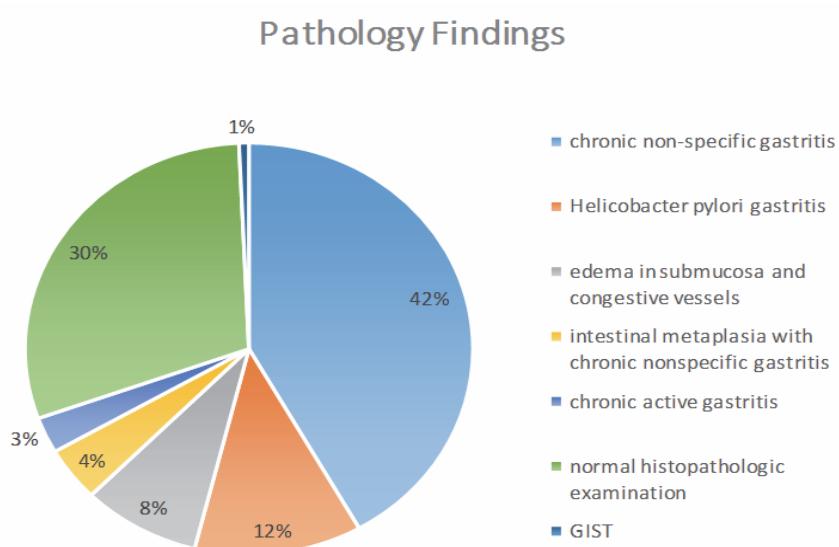
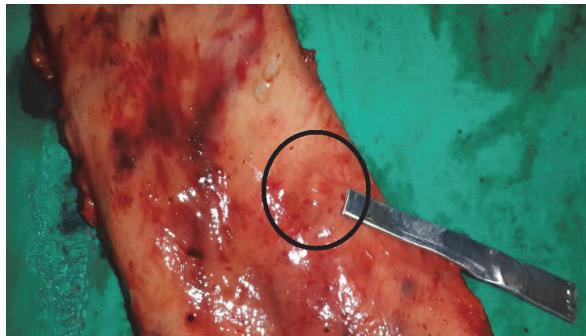


Figure 2. Pathology results of resected specimens

UGISE encouraged surgeon to perform LSG in the presence of GIST diagnosis since lesion is located at the greater curvature and seems to be potentially resectable by routine LSG. Postoperative pathology revealed negative surgical margin (Figure 3) but 3 months later, control endoscopy revealed another GIST focus at the lesser curvature. Total gastrectomy was performed for that patients afterwards.

Three morbidities were detected; one stapler fault at the fundus resection stage necessitated conversion to open surgery. Manual sutures were placed and no complications were observed in follow-up. One portal venous thrombosis was medically treated and resolved without any sequela. One stapler site leak at the esophago-gastric level was managed with endoscopic stent placement. There was no perioperative or postoperative mortality detected. All of these three patients' preoperative UGISE and postoperative histopathology examination were nonspecific.



**Figure 3.** Macroscopic appearance of GIST lesion (at the center of the circle)

## DISCUSSION

The most striking data is that the most of the world's population live in countries where overweight and obesity kills more people than underweight according to WHO reports (1). This preventable disease is a major risk factor for cardiovascular diseases (mainly heart disease and stroke, diabetes, musculoskeletal disorders, some cancers (such as endometrial, breast, ovarian, prostate, liver, gallbladder, kidney, and colon).

Even initial treatment of morbid obesity starts with life-style changes, diet consultancy,

medications, bariatric surgery appears to be the most promising solution. Sleeve gastrectomy has become the most applied procedure since this procedure can be accomplished with laparoscopy.

Routine preoperative UGISE has been increasingly recommended since more and more article appears in the literature reporting the incidental pathologies which should modify or even radically change the management of the patient (2). Abnormal endoscopic findings prior to surgery was found to be 14-91 % (3). Type and timing of the surgery were changed in 10-61.5% of the cases according to preoperative endoscopy findings (3,4). Interestingly, higher BMI correlates with higher endoscopic findings and on the other hand, abnormal endoscopic findings result the higher BMI and H. pylori positive rates (5). Even H. pylori prevalence in obese ones is 8.7-85.5% in the literature and reported to be 82.5% in Turkey population, with unexplained reasons, studies comparing the normal population, H. pylori positivity is found to be lower in obese population (6,7,8). H. pylori positivity ought to be special topic which should be open up more deeply since in obese patients, H. pylori eradication results weight gain compared to non-eradicated counterparts (9). H. pylori existence results increased leptin and decreased ghrelin levels, lower weight gain, improved glucose tolerance and decreased fasting plasma glucose levels (6,8)

Even there was 10 cases with normal preoperative upper GIS endoscopy, pathologic examination revealed only four of the resected specimens were histologically normal. Even these two numbers do not exactly correlate, it is understandable that sensitivity and specificity of endoscopic visualization and histopathologic examination are not the same. In our study, the most encountered histologic finding is chronic non-specific gastritis with a 42 % rate which is similar to literature from Middle-East countries(10). Meanwhile, our H. pylori rate was 30%. But this proportion is not high in Western publications (11,12). Also this finding may be useful in description of the correlation between gastritis and increased H. pylori rate in our country as in developing countries. According to our literature knowledge, the significans of

preoperative H. pylori medications is not clear in obese patients. Although there is no consensus for preoperative endoscopic examination, our opinion is preoperative UGISE must be done to detect the gastric pathologies and removed specimens must be examined for differentiation of normal and pathologic tissues. Postoperative complication in three cases were not related with preoperative UGISE findings and histopathology.

## CONCLUSION

LSG is being increasingly performed for morbid obesity treatment. Preoperative UGISE and histopathologic examination of the resection material have upmost importance. Findings of these two procedures define the preoperative decision making and postoperative follow up strategy. Preoperatively detected pathologies such as GIST can safely be managed with laparoscopic resection should not alter LSG operation if negative margin is promised.

## REFERENCES

1. World Health Organization, "Overweight and Obesity. Fact sheet no.311" Updated June 2016 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. Csendes A, Burgos AM, Smok G, Beltran M. Endoscopic and histologic findings of the foregut in 426 patients with morbid obesity. *Obes Surg* 2007; 17(1): 28-34.
3. Peromaa-Haavisto P, Victorzon M. Is routine preoperative upper GI endoscopy needed prior to gastric bypass? *Obes Surg* 2013; 23(6): 736-9.
4. Sharaf RN, Weinshel EH, Bini EJ, Rosenberg J, Sherman A, Ren CJ. Endoscopy plays an important preoperative role in bariatric surgery. *Obes Surg* 2004; 14(10): 1367-72.
5. Baysal B, Kayar Y, Danalioğlu A, Özkan T, Kayar NB, Ünver N, et al. The importance of upper gastrointestinal endoscopy in morbidly obese patients. *Turk J Gastroenterol*. 2015; 26(3):228-31.
6. Carabotti M, D'Ercole C, Iossa A, Corazziari E, Silecchia G, Severi C. Helicobacter pylori infection in obesity and its clinical outcome after bariatric surgery. *World J Gastroenterol* 2014; 20(3): 647-53.
7. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of Helicobacter pylori in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the <sup>13</sup>C-Urea breath test. *BMC Public Health* 2013; 13: 1215.
8. Lender N, Talley NJ, Enck P, et al. Review article: Associations between Helicobacter pylori and obesity an ecological study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(1): 24-31.
9. Kamada T, Sugiu K, Haruma K. Development of obesity and hyperlipidemia after eradication of Helicobacter pylori. *Nihon Rinsho* 2005; 63(suppl11): 536-8.
10. Obeidat FW, Shahait AD, Shanti HA, Al-Momant H, Abu Halaweh. Histopathologic results of jordanian patients after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Saudi J Obesity* 2015;3(1):18-20.
11. Clopp,B.Histopathologic findings in the resected specimen of sleeve gastrectomy. *JSLS* 2015;19(1):1-3.
12. Vrabie CD, Cojocaru M, Waller M, Sindelaru R, Copascu C.The main histopathological gastric lesions in obese patients who underwent sleeve gastrectomy.Dicle Med J 2010;37(2):97-103.

## Corresponding author:

Assoc Prof.Dr. A. Deniz Uçar  
SBU,Izmir Bozyaka Education and Research Hospital,Department of Surgery  
Phone:0 532 7819855  
E mail:ahmetdenizucar@hotmail.com



## YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARDA VÜCUT SICAKLIĞI ÖLÇÜM YÖNTEMLERİNİN YÜKSEK ATEŞ DUYARLILIĞI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

A COMPARISON OF SENSITIVITIES OF BODY TEMPERATURE MEASUREMENT TECHNIQUES TO DIAGNOSE HIGH FEVER IN PATIENTS ADMITTED TO CRITICAL CARE

Zeki Tuncel TEKGÜL, Yeşim KOÇAK

Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İzmir

**Anahtar Sözcükler:** Vücut sıcaklığı, yoğun bakım, ateş

**Keywords:** Body temperature, critical care, fever

*Yazının alınma tarihi:12.04.2016 Kabül tarihi:15.06.2016 Online basım:30.06.2016*

Bu çalışma 18. Ulusal Yoğun Bakım Kongresinde (6-10 Nisan 2016 Antalya) sözlü sunu kapsamında (S-1) sunulmuştur.

### ÖZ

**Giriş:** Çalışmamızda noninvasiv yöntemlerden aksiller, oral, cilt, timpanik ve kızılıtesi ölçüm yöntemlerinin özefagus probu ile konan yüksek ateş tanısını desteklemedeki başarısı araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Yerel etik kurul izni ile prospектив gözlemsel olarak yapılan bu çalışma, yarış sırasında vücut sıcaklığı normal (özefageal prob ile  $35.6-38.2^{\circ}\text{C}$ ) olan ve takiplerde vücut sıcaklığı artıp özefageal ölçüme göre yüksek ateş ( $39.5^{\circ}\text{C}$  ve üstü) tanısı alan hastalar ile yürütüldü. Hastaların kontrol vücut sıcaklıklarını eş zamanlı olarak yaptırdı ve takiplerde özefageal probda  $39.5^{\circ}\text{C}$  değerine ulaştığında; aynı anda tüm ölçümler tekrarlandı. Her hastanın kontrol ölçümündeki değerin, kontrol özefageal ısı değeri ile farklı alındı. Her ölçüm yöntemi için yüksek ateş eşik değeri; bu farkların ortalamasının  $39.5^{\circ}\text{C}$  den çıkartılması ile belirlendi.

**Bulgular:** Yüksek ateş eşik değerleri, timpanik, kızılıtesi, cilt, oral, aksiller ölçümler için sırasıyla  $39.1^{\circ}\text{C}$ ,  $38.5^{\circ}\text{C}$ ,  $38.6^{\circ}\text{C}$ ,  $38.8^{\circ}\text{C}$  ve  $38.8^{\circ}\text{C}$  olarak hesaplandı. Tanı başarısı yüzdesi timpanik, kızılıtesi, cilt, oral, aksiller ölçümler için sırasıyla %87.5, %62.5, %68.8, %56.3 ve %93.8 olduğu gözlendi. İstatistiksel incelemede sadece aksiller ölçümün başarılı sayılabilceği görüldü ( $p=157$ ).

**Sonuç:** Santral vücut sıcaklığından  $0.7^{\circ}\text{C}$  lik bir fark olsa da çalışmada yüksek ateş tanısı koymada sadece aksiller ölçümün başarılı olduğu sonucuna varıldı.

### SUMMARY

**Introduction:** We aimed to investigate the success of non-invasive temperature measurement techniques such as, axillary, oral, skin, tympanic and infrared measurements, to support the diagnosis of high fever which is established with esophageal probe thermometer.

**Material and Methods:** Following the approval of local ethics committee this prospective observational study was conducted on patients whose body temperatures were within normal range ( $35.6-38.2^{\circ}\text{C}$  with esophageal probe) at the time of admission and who were diagnosed with high fever during the course of stay using esophageal probe thermometer. Control measurements were obtained simultaneously and when a temperature of  $39.5^{\circ}\text{C}$  is measured using esophageal probe thermometer, measurements were repeated simultaneously with all non-invasive techniques.

**Results:** Calculated high fever cut-off levels for tympanic, infrared, skin and axillary measurement were as 39.1°C, 38.5°C, 38.6°C, 38.8°C and 38.8°C respectively. Diagnostic success percentages for tympanic, infrared, skin, oral and axillary measurements were found to be 87.5%, 62.5%, 68.8%, 56.3%, 93.8% respectively. Statistical analysis showed that only axillary measurements could successfully be used to support the diagnosis of esophageal probe measurements ( $p=0.157$ ).

**Conclusion:** Although a variation of 0.7°C is determined in comparison to core body temperature measurements, only axillary measurement technique is found to be successful in diagnosing high fever.

## GİRİŞ

Yoğun bakımlarda yatan hastalarda vücut sıcaklığı tanı ve tedaviyi yönlendiren en önemli parametrelerden biridir. En doğru ölçüm yöntemleri santral sıcaklığın ölçülebildiği (pulmoner arter katateri, özefagus ve mesane problemleri gibi) invaziv girişim gerektiren, pahali yöntemlerdir. Güvenilir santral ısı ölçüm yöntemleri bilinçli hastalarda ağrıya sebep olan ve hasta konforunu bozan yöntemlerdir. Bu amaçla sürekli olarak hasta takibinde kullanılabilen ucuz ve invaziv olmayan yöntemler geliştirilmiştir. En çok axiller, cilt, rektal, timpanik, kızılötesi ve oral termometreler ile yapılan ölçümler kullanılmaktadır. Periferik vücut sıcaklığı ölçüm yöntemlerinin yoğun bakımda kullanmanın güvenli olmadığını iddia eden çalışmalar olduğu gibi timpanik ve oral ölçümler gibi kimi yöntemlerinin güvenle kullanılabileceğini gösteren yayında mevcuttur (1-3). Özellikle oral yolla entübe hastalarda vücut sıcaklığının dil altından güvenli bir şekilde yapıp yapılamayacağı konusunda çelişkili yayınlar vardır (4-6). Konuya ilgili çalışmalar incelendiğinde ateş tanısı hastalarla yürütülen çalışmalar olsa da yüksek ateş tanısı olan hastalarda yapılan karşılaştırmalı çalışmaya rastlanmadı.

Çalışmamızda noninvaziv yöntemlerden aksiller, oral, cilt, timpanik ve kızılötesi ölçüm yöntemlerinin özefagus probu ile konan yüksek ateş tanısını desteklemedeki başarısı araştırıldı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma yerel etik kurul izni (No:03.12.2013/2) ile Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Bu prospektif gözlemsel çalışma 2013-Aralık ile 2015-Nisan ayları arasında yoğun bakım ünitesine yatan hastalar ile yapıldı. Çalışma süresi içinde yoğun bakıma yattığı yapılan 441 hastadan uygun şartları sağlayan 32 hasta çalışmaya dahil edildi. 18 yaş üstü, mekanik ventilatör desteği ve entübe olarak takip edilen hastalar

değerlendirildi ve hasta yakınlarına çalışma hakkında bilgi verilip çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyenlerden yazılı onamları alındı.

Çalışmada vücut sıcaklığı için sınır değerler özefagus probu ile ölçülen veriler ışığında belirlendi. Normal vücut sıcaklığı 35.6-38.2°C arası, ateş tanısı için 38.3-39.4°C arası ve yüksek ateş tanısı için 39.5°C ve üstü olarak kabul edildi (3,7,8).

Yatış sırasında vücut sıcaklığı normal olan ve takiplerinde vücut sıcaklığı artıp özefageal ölçüme göre yüksek ateş tanısı alan hastalar ile çalışma yürütüldü. Kanama riski, kafa tabanı kırığı şüphesi, mediasten travması ve vazokonstrktör ilaç desteği gereksinimi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Yatış anında ölçülen kontrol vücut sıcaklıklarını özefageal prob (MindrayBeneView T8) ile ölçüldü. Ölçümde prob özefagusun alt 1/3'üne gelecek şekilde 30-35 cm ilerletildi ve ağız içinde olmadığı görsel olarak doğrulandı. Vücut sıcaklığı normal sınırlarda olan hastaların eş zamanlı olarak noninvaziv yöntemlerle kontrol ölçümleri yapıldı. Aksiller termometre (Nimomed, Estar Electronic Co. Ltd) ile sağ aksilladan gerekli temizlik ve uygun kuruluma yapılarak ölçüm yapıldı. Cilt termometresi(MindrayBeneView T8) ile prob sağda klavikula orta noktasının 2 cm altına yerleştirilerek ölçüm yapıldı. Timpanik termometre (PlusMed, Pro-scan pM-1261) ile sağ taraftan kulak kepçesi yukarı ve geri çekilerek ölçüm yapıldı. Oral termometre (Nimomed, Estar Electronic Co. Ltd) ile dil altından ölçüm yapıldı. Kızılötesi termometre (Mesitaş, DT-8806) ile hastanın alınının tamortasından 5 cm uzaklıktan ölçüm yapıldı ve vücut sıcaklıklarını kaydedildi. Tüm ölçümler aynı hemşire tarafından yapıldı. Kalibrasyon gerektiren cihazların kalibrasyonları çalışma öncesinde ve tekrarı gerektiğiinde yapıldı.

Takiplerinde özefageal probda 39.5°C değerine ulaştığında; aynı anda tüm ölçümler tekrarlandı.

Tüm ölçümler aynı hemşire tarafından yapıldı. Her hastanın kontrol ölçümlündeki değerin, kontrol özefageal ısı değeri ile farkı alındı. Her ölçüm yöntemi için yüksek ateş eşik değeri; bu farklıların ortalamasının  $39.5^{\circ}\text{C}$  den çıkartılması ile belirlendi. Her hasta için yüksek ateş tanısı konduğunda (özefageal ölçümde  $39.5^{\circ}\text{C}$  tespit edildiğinde) noninvaziv ölçüm yönteminde belirlenen yüksek ateş sınırına ulaşıp ulaşmadığı kaydedildi ve yüksek ateş tanısı başarısı olarak kullanıldı.

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows, Ver. 18.0) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel değerler ortalama+/- standart sapma olarak verildi. Yüksek ateş tanısının doğrulanmasında hangi noninvaziv yöntemin başarılı olduğu Wilcoxon işaretli sıra testi ile araştırıldı. Anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışma yarısında vücut sıcaklığı normal sınırlar içerisinde olan ve takiplerde yüksek ateş tanısı alan 32 hasta ile yürütüldü. Hastaların 13'ü kadın, 19'u erkekti. Yaş ortalaması  $60.4\pm9.5$  olarak bulundu. Vücut kitle indeksi ortalaması  $25.4\pm3$  ve Apache 2 skoru ortalaması  $19.1\pm6.3$  olarak tespit edildi.

Hastaların kontrol vücut sıcaklıklarını ortalamaları ve her noninvaziv yöntem için özefagus probuyla ölçülen kontrol vücut sıcaklığı değerinden farkının ortalaması Tablo 1'de verilmiştir. Her noninvaziv ölçüm için bu fark değerleri ortalamasının  $39.5^{\circ}\text{C}$  den çıkartılarak elde edilen yüksek ateş sınırı değerleri; santral ölçüm ile yüksek ateş tanısı konulduğunda ölçülen vücut sıcaklıklarını ortalamaları ve tanı koymadaki başarı oranları Tablo 1'de

verilmiştir. Özefageal ölçüm ile tanı başarısı açısından karşılaştırmada aksiller ölçüm ( $p=0.157$ ) dışındaki tüm ölçüm yöntemleri anlamlı olarak farklı bulundu (Tablo 1).

## TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen ağır sepsisli hastalarda ateş insidansı %90'dan fazladır (9). Raporlanan ateş insidansındaki farklılıklar gibi ateş etiyolojisi de geniş bir çeşitlilik gösterir. Bu bağlamda hem enfeksiyöz hem non-enfeksiyöz nedenler yaygındır (10-12). Yoğun bakım hatsalarında kümülatif insidansın ateş için %44 olduğu yüksek ateş için %8 olduğu bildirilmiştir (3). Yoğun bakımda vücut sıcaklığı normal olurlarda mortalitenin %12 olduğu ateş tanısı alan hastalarda mortalitenin %13 ( $p=0.08$ ) olduğu ancak yüksek ateş tanısı alanlarda mortalitenin %20.3 ( $p<0.0001$ ) olduğu gözlenmiştir (3).

Yoğun bakımda vücut sıcaklığı ölçümünde kullanılan yöntemler içinde en güvenilir yöntemlerin pulmoner arter termometresi, mesane termometresi, özofageal termometre ve rektal termometre olduğu kabul edilmiş, diğer kabul edilebilir yöntemler oral termometre, timpanik termometre daha az tercih edilmesi gereken yöntemler temporal arter termometresi ve aksiller termometre olduğu belirtilmiştir (7). Bu önerilerin ortaya çıkışmasını sağlayan çalışmalar incelendiğinde genelde vücut sıcaklığı normal sınırlarda hastalar ile yapıldığı görülmüştür. Ateş tanısı olan hastalarda yapılan bir çalışmada rektal termometrelerin kullanımı önerilmiş rektal ölçüm için kontraendikasyon varsa oral veya timpanik termometrelerin kullanılması gereği ve oral termometrelerin aksiller termometrelerden daha başarılı olduğu vurgulanmıştır. Ancak bu çalışmada hastaların entübasyon durumu hakkındaki bilgi eksiktir (13). Entübe hastalarda oral vücut

**Tablo 1.** Vücut sıcaklıkları ( $^{\circ}\text{C}$ , n=32)

	Kontrol anı	Kontrol fark	Yüksek ateş eşik değeri	Yüksek ateş anı	Tanı başarısı	p*
Özefageal	$37.4\pm0.5$		39.5	$39.5\pm0$		
Timpanik	$37.0\pm0.6$	$0.4\pm0.5$	39.1	$39.2\pm0.5$	%87.5	0.046
Kızılıtesi	$36.4\pm0.6$	$1.0\pm0.3$	38.5	$38.5\pm0.4$	%62.5	0.001
Cilt	$36.5\pm0.5$	$0.9\pm0.3$	38.6	$38.6\pm0.6$	%68.8	0.002
Oral	$36.7\pm0.6$	$0.7\pm0.5$	38.8	$38.6\pm0.5$	%56.3	<0.001
Aksiller	$36.8\pm0.4$	$0.7\pm0.3$	38.8	$38.9\pm0.3$	%93.8	0.157

\*Özefageal ölçüm ile tanı başarısı açısından karşılaştırma

sıcaklığını ölçümünün yanlış sonuçlar verebileceği çalışmamızla benzer şekilde daha önceki çalışmalarla da gösterilmiştir (4,6).

Niven ve ark. yaptığı çalışmada periferik vücut sıcaklığı ölçüm yöntemlerinin başarı oranlarının düşük olduğu ve klinik kararları verirken kullanılmaması gerektiğini vurgulamıştır (1). Bizim çalışmamızda da noninvaziv vücut sıcaklığı ölçüm yöntemlerinin tamamında santral sıcaklıktan çok farklı değerler elde edilmiştir. Noninvaziv yöntemlerle vücut sıcaklığı ölçümü yapılacak ise santral sıcaklıkla olan bu farklılıklar hesaplanıp ateş ve yüksek ateş tanısı için eşik değerler her ölçüm yöntemi ve cihaz için ayrı ayrı belirlenmelidir.

Çalışmamızın eksik yönlerinden birisi hasta sayısının az olmasıydı. 15 ay gibi uzun bir dönemde sadece 32 hastanın çalışmaya alınabilmesinin ana sebebi uzun süre mekanik ventilatör desteğinde kalacağı öngörülen hastaların erken

dönemde trakeostomi açılması sebebiyle entübe takip edilen hasta sayısının azlığıydı. Bir diğer eksiklik ise pek çok çalışmada önerilen rektal vücut sıcaklığının bakılmasınaydı. Yoğun bakımlarda yaşanan personel eksikliği sebebiyle pozisyon vermek ve rektal vücut sıcaklığı ölçümü yapmak çok zor olduğundan çalışmada kullanımı tercih edilmedi.

Sonuç olarak yoğun bakımda entübe olarak takip edilen hastalarda vücut sıcaklığı ölçümünde noninvaziv yöntemler içinde santral sıcaklığa en yakın ölçümlein timpanik yöntemle yapıldığı ancak yüksek ateş tanısı koymada başarısız olduğu görüldü. Santral vücut sıcaklığından  $0.7^{\circ}\text{C}$  fark olsa da çalışmada yüksek ateş tanısı koymada sadece aksiller ölçümün başarılı olduğu sonucuna varıldı. Kızılıtesi, cilt ve oral termometre ile yapılan ölçümlein hata paylarının yüksek olduğu ve yüksek ateş tanısı koymurmada başarı oranlarının düşük olduğu tespit edildi.

## KAYNAKLAR

1. Niven DJ, Gaudet JE, Laupland KB, Mrklas KJ, Roberts DJ, Stelfox HT. Accuracy of Peripheral Thermometers for Estimating Temperature. Ann Intern Med. 2015;163(10):768-77.
2. Moran JL, Peter JV, Solomon PJ, Smith GT, Wake M, Peake SL, et al. Tympanic temperature measurements: Are they reliable in the critically ill? A clinical study of measures of agreement. Crit Care Med 2007;35(1):155-64.
3. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, Ross T, Gregson DB, Stelfox HT. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. Crit Care Med. 2008;36(5):1531-5.
4. Cashion AK, Cason CL. Accuracy of oral temperatures in intubated patients. Dimens Crit Care Nurs. 1984;3(6):343-50.
5. Franceschi VT. Accuracy and feasibility of measuring oral temperature in critically ill adults. Focus Crit Care. 1991;18(3):221-8.
6. Mazerolle SM, Ganio MS, Casa DJ, Vingren J, Jennifer Klau J. Is Oral Temperature an Accurate Measurement of Deep Body Temperature? A Systematic Review. Journal of Athletic Training 2011;46(5):566-73.
7. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. Critical Care Medicine 2008;36(4):1330-49.
8. Ryan M, Levy MM. Clinical review: Fever in intensive care unit patients. Critical Care 2003, 7(3):221-5.
9. Arons MM, Wheeler AP, Bernard GR, Christman BW, Russell J A, Schein R, et al. Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group. Crit Care Med 1999;27(4):699-707.
10. Marik PE. Fever in the ICU. Chest 2000;117(3):855-69.
11. Milewski A, Ferguson KL, Terndrup TE. Comparison of pulmonary artery, rectal, and tympanic membrane temperatures in adult intensive care unit patients. Clinical Pediatrics 1991;30(4):13-6.
12. Niven DJ, Laupland KB, Tabah A, Vesin A, Rello J, Koulenti D, et al. Diagnosis and management of temperature abnormality in ICUs: a EUROBACT investigators' survey. Critical Care 2013;17(6):R289.
13. Schmitz T, Bair N, Falk M, Levine C. A comparison of five methods of temperature measurement in febrile intensive care patients. American J Critical Care, 1995;4(4):286-92.

## Sorumlu yazar

Dr. Zeki Tunç TEKGÜL  
Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği  
Saim Çıkırıcı Cad. No:59, 35170 Bozyaka, Karabağlar, İzmir, TÜRKİYE  
E posta: zekittekugul@yahoo.com

## NÖROFİBROMATOZİS TİP 1; YENİ NF1 GEN MUTASYONU, SENDROMUN PROGNOZ VE TAKİBİ

NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1; NOVEL NF1 GENE MUTATION, PROGNOSIS AND FOLLOW UP OF THE SYNDROME

Aslı SUBAŞIOĞLU<sup>1</sup>, Kaan SAVAŞOĞLU<sup>1</sup>, Alper GEZDİRİCİ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Izmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İzmir

<sup>2</sup>Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul

**Anahtar Sözcükler:** Nörofibromatozis tip 1, sütlü kahve lekeleri, nörofibrom

**Keywords:** Neurofibromatosis type 1, cafe au lait spots, neurofibroma

Yazının alınma tarihi:09.11.2015 Kabül tarihi:01.04.2016 Online basım:30.06.2016

### ÖZ

**Giriş:** Nörofibromatozis tip 1 (NF1) otozomal dominant geçiş gösteren nörokutanöz, heterojen bir hastalıktır. İnsidansı yaklaşık olarak 2500-3000 olarak bilinmektedir. Hastalık tanısı; NF1 geninin büyütüğü, net bir genotip fenotip bağlantısının olmaması ve klinik bulguların çeşitliliği nedeniyle güç olmaktadır. Kardinal bulgular arasında; nörofibromlar, 'cafe au lait' lekeleri olarak adlandırılan sütlü kahverenginde maküller, aksiller-inguinal çiljenme veiris hamartomları (Lisch nodülleri) mevcuttur.

**Olgu:** Bu çalışmada, klinik olarak NF1 ön tanılı 10 vakayı içeren, 4 kuşaklık bir aile değerlendirildi. Kliniğimize başvuran hasta ve iki çocuğu, ayrıntılı klinik değerlendirmeye tabi tutuldu, moleküler genetik analizleri yapıldı.

**Sonuç:** NF1 geninin tüm ekzonları polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılarak sekanslandı ve referans diziler ile karşılaştırılarak, yeni bir çerçeveye kayması (frameshift) mutasyon (*p.Pr01646Leufs\*31 (c.4935 delT)*) tespit edildi. Hastalık prognoz ve takibi literatür bilgileri işliğinde tartışıldı.

### SUMMARY

**Introduction:** Neurofibromatosis (NF) is an autosomal dominantly inherited disease with heterogeneous neurocutaneous findings. The incidence has been estimated at 1/2500-3000. The diagnosis of the disease is difficult because of the size of gene NF1, heterogeneous clinical findings and the absence of a clear genotype-phenotype correlation. The cardinal features include; neurofibromas, 'cafe au lait' spots, axillary and inguinal freckling and Lisch nodules (iris hamartomas).

**Case:** In this report there is a four-generation family containing 10 members had been clinically prediagnosed with NF1. Three of them underwent complete medical examinations and molecular genetic analyses were performed.

**Result:** All exons of NF1 were amplified by polymerase chain reaction than sequenced, and compared with a reference sequences and a new frameshift mutation (*p.Pr01646Leufs\*31 (c.4935 delT)*) was determined. The prognosis and the follow-up of the disease discussed according to the literature.

## GİRİŞ

Nörofibromatozis tip 1 (NF1) otozomal dominant geçiş gösteren nörokutanöz heterojen bir hastalıktır. İnsidansı yaklaşık olarak 2500-3000 bilinmektedir. Hastalıkın tanısı; NF1 geninin büyütülüğü, net bir genotip fenotip bağlantısının olmaması ve klinik bulguların çeşitliliği nedeniyle güç olmaktadır (1). Kardinal bulguları arasında; nörofibromlar, 'cafe au lait' lekeleri olarak adlandırılan sütlü kahverenginde maküler, aksiller-inguinal çullenme ve iris hamartomları (Lisch nodülleri) mevcuttur (2). NF1 tanılı kişilerde benign veya malign tümör gelişme riski artmıştır ve en önemli mortalite sebebi malignite gelişimi olarak bilinmektedir (3).

## OLGU

Poliklinimize başvuran hastanın gövdesinde ve sırtında çok sayıda nörofibromu, bilateral aksiler ve inguinal bölgelerde çullenmesi, çok sayıda cafe-au-lait lekeleri mevcuttu (Şekil 1a ve 1b). Bulguları hamilelikte şiddetlendiğini ifade etti. 25 günlük ve 6 yaşında iki oğlu vardı. 6 yaşındaki hastanın tüm vücudunda yaygın, 0,5 cm den büyük sütlü kahverengi lekeleri, ayrıca aksiller ve inguinal bölgede çullenmeleri mevcuttu (Resim 1c ve 1d). 25 günlük olan hastada ise; bazıları daha soluk olmak üzere, 5 mm den büyük, göğüs ön yüzünde lekeleri mevcuttu.



1a

1b



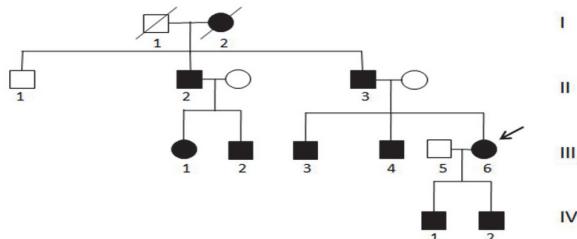
1c

1d

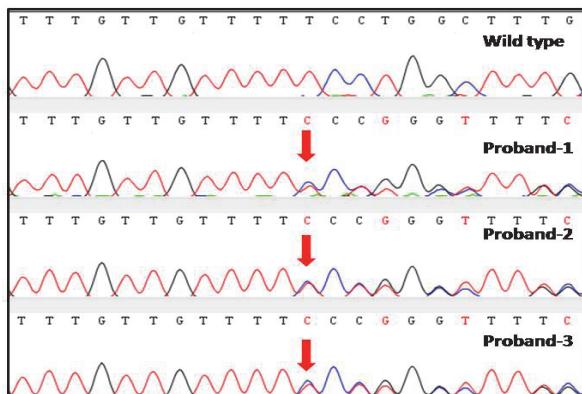
Şekil 1. a-b. Hastanın gövde ve sırtta çok sayıda nörofibromu ve çok sayıda sütlü kahverengi lekeleri.  
c-d. 6 yaşındaki hastanın vücudunda sütlü kahverengi lekeleri gözlenmektedir.

Hastaların dismorfolik bulguları yoktu. Sistem bakıları normaldi. Göz bakıları ve işitme normal olarak değerlendirildi. Rutin kan tetkikleri normal

bulundu. İskelet sistemi grafileri ve karın USG normaldi. Anne ve 25 günlük bebeğin kraniyal MR'ları normal olup, 6 yaşındaki hastanın çekilen MR'ında; posterior fossada, cerebellum paramedial kimi içerisinde 1 cm çapında birkaç adet hamartomatöz fokal lezyon izlenmiştir. Ailede NF1 tanısını düşündüren başka vakalarda mevcuttu (Şekil 2). Hastalardan onam alındı ve periferik kandan DNA'ları izole edildi. Daha sonra NF1 geninin tüm kodlayan ekzonları ve ekzon-intron bağlantı bölgeleri PCR ile amplifiye edildi (Ensembl transcript ID: ENST00000356175). PCR ürünleri ABI Prism 3130x1 DNA Sequencer cihazı ile dizilendi ve sequencing analysis software, version 5.4 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) kullanılarak analiz edildi. Yapılan moleküler genetik analizler sonucunda, üç hastamızın da NF1 geninin 36. ekzonunda bulunan p.Pr01646Leufs\*31 (c.4935 delT) mutasyonunu heterozigot olarak taşıdığı saptandı (Şekil 3). Hastalarda saptanan mutasyon HGMD'de tanımlanmadığı görüldü. Ancak bu değişimin okuma çerçevesinde kaymaya neden olması ve erken stop kodon oluşturulması nedeni ile mutasyonun patojenik olduğu düşünüldü. Ayrıca Mutation taster ve polyphen biyoinformatik programları da değişimin hastalık nedeni ve olası patojenik olduğunu öngörmektedir.



Şekil 2. Ailenin pedigree'si, III-6, IV-1 ve IV-2 tarafımızdan değerlendirilen hastalardır.



Şekil 3. Nf1 geni sekans görüntüsü (p.Pro1646Leufs\*31 (c.4935 delT) HETEROZİGOT)

## TARTIŞMA

Nörofibromatozis tip 1'in tanı kriterlerinden iki veya daha fazlasının pozitif olması ile hastalığın tanısı; klinik olarak konulmaktadır (Şekil 4) (2). Tanı almış bireylerin %95'inden daha fazlasında moleküler genetik analizler ile NF1 geninde mutasyon saptanmaktadır. NF1 geni, 17q11.2 kromozomal bölgesinde klonlanmış olup, 58 ekzondan ve 12425 baz çiftinden oluşmaktadır. Gen ürünü olan nörofibromin özellikle sinir sisteminde yüksek oranda eksprese edilmekte ve tümör süpresör olarak görev yapmaktadır (2). Bugüne kadar NF1 olgularında 1000'den fazla farklı mutasyon belirlenmiştir (4). Olgularımızda saptanan p.Pr01646Leufs\*31 (c.4935 delT) heterozigot mutasyonunu literatürde daha önce belirtmemiş yeni bir mutasyondur ve Human Gene Mutation Database'de (HGMD) tanımlanmamıştır. Ancak bu değişimin okuma çerçevesinde kaymaya neden olması ve erken stop kodon oluşturulması nedeni ile mutasyonun patojenik olması beklenmektedir. Ayrıca Mutation Taster ve Polyphen Biyoinformatik programları değişimin hastalık nedeni ve olası patojenik olduğunu öngörmektedir. Sonuç hastaya ait klinik veriler, aile öyküsü ve diğer laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirilerek aileye genetik danışmanlık eşliğinde verilmiştir. Hastalar takibe alınmıştır. Tanı sonrası hastaların yıllık takibi önerilmektedir. Her kontrol muayenesi mutlaka, kan basıncı ölçümü, hastalıkta cildin tipik lezyonları olan nörofibromlar açısından ayrıntılı muayenesi, omurga ve ekstremitelerin olası anomaliler açısından değerlendirmesini içermelidir. Ayrıca ayrıntılı nörolojik muayene; dikkatli bir anamnezin yanı sıra, baş ağrısı, motor ve duyusal semptomların sorğulanması ve muayenesini kapsamalıdır. Oftal-

molojik muayenede; optik sinir, görme keskinliği değişiklikleri, görme alanı değerlendirilmesi, Lisch Nodülleri ve bunların yanı sıra; şaşılık ile propitosisin değerlendirilmesini içermelidir. Komplikasyon olarak; lokal invaziv pleksiform nörofibromlar, özellikle 5 yaş altı çocuklarda rastlanılan optik sinir gliomları, spinal kord yada brakial veya sakral pleksus nörofibronları, periferal nöropati, skolyozis, feokromasitomaya veya fibromuskuler displaziye ikincil olarak gelişen renal vasküler darlığı bağlı gözlenen hipertansiyon, psödoartrozis, göğüs kafesi anomalileri, patolojik kırıklar gözlenebilmektedir. Ayrıca beyin tümörleri, lösemi, nöral krest kaynaklı diğer maligniteler unutulmamalıdır. Intrakraniyal veya internal tümör şüphesi varlığında manyetik rezonans görüntüleme ile durum aydınlatılmalıdır. Hastalıkta en sık mortalite sebebi malignite ve vaskülopati gelişimidir. NF1'li hastaların ortalama hayat süresi bekentisinin genel popülasyona kıyasla 8 yıl daha az olduğu bildirilmiştir (5). Ayrıca hastalarda öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği, hiperaktivite, ve nadiren zeka geriliği gözlenebilir (6). Hastaların okul başarısı ve gelişiminin takibi bu açıdan yönlendirici olmaktadır. Hastalığın genotip fenotip ilişkisinin tam belirlenmemiş olması, tam penetrans ve değişken ekspresivite göstermesi dolayısı ile de genetik danışmanlık sürecinde; hastalara uzun dönem riskler hakkında ayrıntılı bilgi verilmeli ve yıllık takiplerine uymaları sağlanmalıdır. Sonuç olarak nörofibromatozis tip 1'in прогнозu sendroma eşlik eden ek anomalilere bağlıdır ve komplikasyonların çeşitliliği nedeniyle hastalık multidisipliner bir yaklaşım gerektirmekte ve genetik danışmanlık süreci hastalığın tanı, takip ve прогнозunda önemli bir rol oynamaktadır.

Nörofibromatozis tip 1 tanı kriterleri
1. Altı veya daha fazla sütlü kahve lekesi (Puberte öncesi >5 mm, Puberte sonrası >15 mm)
2. Çillenme (Aksiler, inguinal)
3. Nörofibromlar (İki veya daha fazla nörofibrom veya bir pleksiform nörofibrom)
4. İskelet displazisi (Sfenoid veya tibial lezyon)
5. Lisch nodülleri (İki veya daha fazla iris hamartomu)
6. Optik gliom
7. Ailede Nörofibromatozis tip 1 tanılı olgu

Şekil 4. Nörobibromatozis tip 1 tanı kriterleri. Hastalığın tanı kriterlerinden iki veya daha fazlasının pozitif olması ile tanı konulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Cai SP, Fan N, Chen J, Xia ZL, Wang Y, Zhou XM, et al. A novel NF1 frame-shift mutation (c.702\_703delGT) in a Chinese family with neurofibromatosis type 1. *Genet Mol Reis* 2014;13(3):5395-404.
2. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44(2):81-8.
3. Masocco M, Kodra Y, Vichi M, Conti S, Kanieff M, Pace M, et al. Mortality associated with neurofibromatosis type 1: a study based on Italian death certificates (1995-2006). *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:11.
4. Valero MC, Martín Y, Hernández-Imaz E, Marina Hernández A, Meleán G, et al. A highly sensitive genetic protocol to detect NF1 mutations. *J Mol Diagn* 2011; 13(2): 113-22.
5. vans DG, O'Hara C, Wilding A, Ingham SL, Howard E, Dawson J, et al. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *Eur J Hum Genet* 2011; 19(11): 1187-91.
6. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med.* 2010;12(1):1-11.

## Sorumlu yazar

Uz Dr Aslı Subaşıoğlu,  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,  
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Tıbbi Genetik Bölümü, İzmir.  
E mail: asuzak78@hotmail.com

## SCROTAL PARATESTICULAR GIANT LIPOSARCOMA

### SKROTAL PARATESTİKÜLER DEV LİPOSARKOM

Oktay UCER<sup>1</sup>, Peyker TEMİZ<sup>2</sup>, Talha MUEZZINOGLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Celal Bayar University, Faculty of Medicine, Department of Urology, Manisa, TURKEY

<sup>2</sup>Celal Bayar University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Manisa, TURKEY

**Keywords:** Liposarcoma, paratesticular, extratesticular

**Anahtar Sözcükler:** Liposarkom, paratestiküler, extratestiküler

Yazının alınma tarihi:22.03.2016    Kabul tarihi:05.06.2016    Online basım:30.06.2016

## SUMMARY

**Introduction:** *Liposarcoma is the second most common soft tissue tumor in adults however a very rare clinical condition as a paratesticular. We present a case of paratesticular liposarcoma.*

**Case:** *A 45-year-old man presented with painless right scrotal mass. On examination, there was a solid, 20 cm palpable mass in his right scrotum. The diagnostic workup included scrotal ultrasound that revealed a heterogeneous extra testicular mass in the right scrotal area. The mass was excised and histopathology showed a liposarcoma.*

**Conclusion:** *Primary malignancies of paratesticular tissues are extremely rare. Final diagnosis is based on histomorphological features. Complete surgical excision should be the aim of curative treatment.*

## ÖZ

**Giriş:** *Liposarkom erişkin yumuşak doku tümörleri arasında en sık görülen ikinci tümör olmasına rağmen paratestiküler yerleşimi oldukça nadir bir durumdur. Biz paratestiküler liposarkom olgumuzu sunmayı amaçladık.*

**Olgu:** *Kırkbeş yaşında ağrısız sağ skrotal kitle şikayetiyle başvuran hastanın yapılan fizik muayenesinde sağ skrotumunda 20 cm çapında solid kitle palpe edildi. Skrotal ultrasonografiyi içeren tanısal değerlendirmesi sağ skrotal alanda heterojen ekstratestiküler kitle bilgisini verdi. Kitle cerrahi olarak çıkarıldı ve patolojik tanısı liposarkom olarak geldi.*

**Sonuç:** *Primer paratestiküler kanserler oldukça nadir görülürler ve final tanı histopatolojik değerlendirme ile konulur. Küratif tedavide amacımız tam bir cerrahi eksizyonun sağlanması olmalıdır.*

## INTRODUCTION

Scrotal masses are the conditions that should be diagnosed carefully in clinical practice. While a scrotal mass is appraised the first important two subjects are; if the mass is intra or extratesticular and if it is cystic or solid. Although it is not always

in use usually intratesticular tumors used to be malignant after all paratesticular ones are generally benign. Paratesticular tumors typically take place in the 20-40 year age group but can occur at any age. These tumors grow slowly and generally 0,5-5 cm in size (1). Ultrasonography (US) is the most utility tool to evaluate the

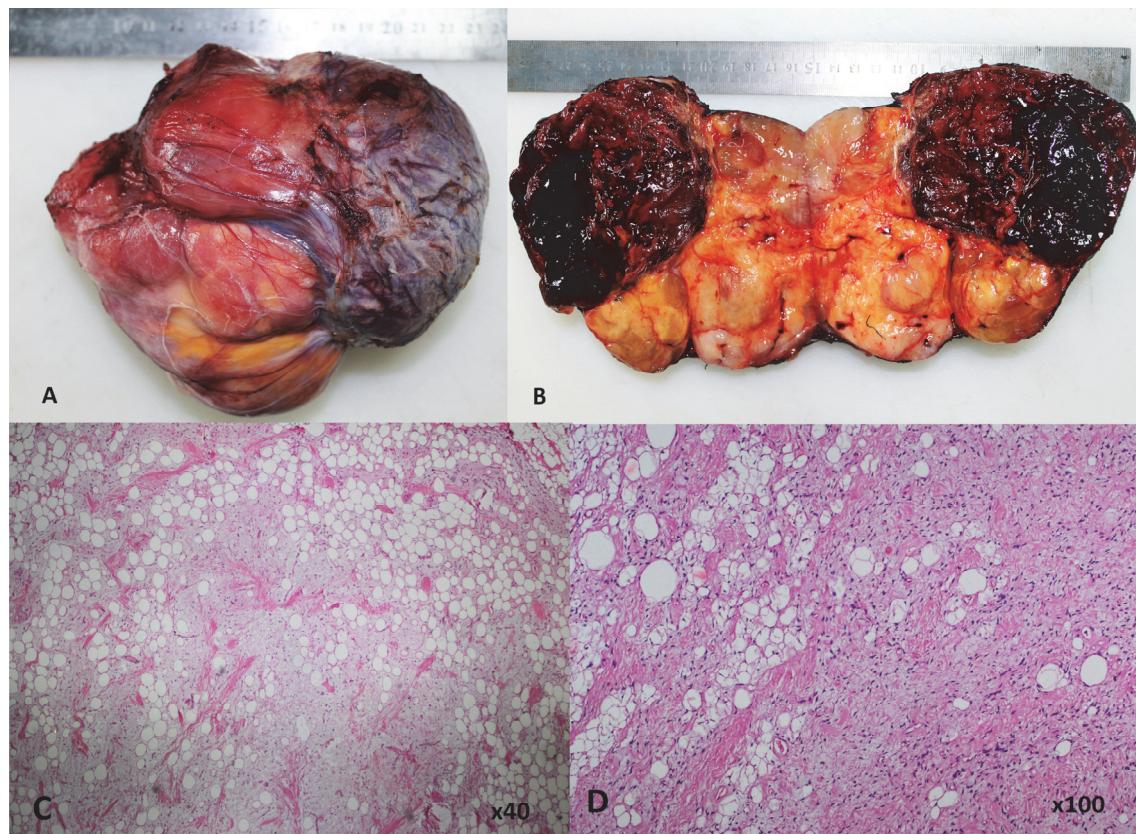
lesions. Primary malignancies of paratesticular tissues are immensely rare and offer arise from epididymis. Histopathologically, these tumors are adenocarcinomas and sarcomas (rhabdomyosarcoma, leiomyosarcoma and liposarcoma) (2). Liposarcoma is the second most common soft tissue tumor in adults (9,8-16%) however seldomly represent as a paratesticular tumor (1).

## CASE

A 45-year-old man presented to our clinic with a 2 years history of painless, slow-growing, right sided scrotal mass. Also he had a weight loss of 8-9 kg for the last month. On physical examination there was a solid, 20 cm palpable mass detected in his right scrotum. Tumor markers were within normal limits ( $\beta\text{hcg}<2\text{MIU/ml}$ , LDH: 178u/L, AFP:0,7ng/ml). There were no pathological conditions about the

other laboratory parameters. In scrotal US, no solid or cystic lesions were detected in both testicular tissues. The mass was extratesticularly localized and impressed the right testicular tissue in the patient's scrotum. It was an 18 cm sized, hypoechoic lesion. There were no pathologic findings in total abdominal US screening and PA lung x-ray as a metastasis scanning.

The patient went to have elective surgery as a part of his treatment. During the surgery a lipomatous mass was found, it was separate from right spermatic cord and sized; 18 x 12mm. The lesion primarily excised and sent to the pathology laboratory. Postoperative pathologic examination was consequent with liposarcoma (Figure 1). No medical therapy was needed after surgery. There has been no sign of recurrence and the patient remains asymptomatic for 3 and 6 months. The patient provided written consent to use the information for the case report.



**Figure 1.** Macroscopic (A,B) and microscopic (C,D) appearances of the mass after surgical removal.

## DISCUSSION

Scrotal masses may be occurred in intra or extratesticular areas. Most of the masses in intratesticular area should be considered malignant without proving otherwise. Among extratesticular masses, cystic ones are almost certainly benign, whereas solid ones have a malignant rate of 16%, which though being much lower than intratesticular masses, is high enough to be of concern (4). During differential diagnosis of these tumors, clinicians must also consider benign and malignant neoplasms of supporting structures of the scrotum: leiomyoma, leiomyosarcoma, liposarcoma and adenosarcoma (5).

Scrotal US has demonstrated to be a highly credible technique to specialize between intratesticular and extratesticular masses and to distinguish them as solid or cystic. However, it cannot reliably characterize as benign and malignant lesions. Because US is simply performed, cheaper, and highly accurate, magnetic resonance imaging is rarely needed for diagnostic objectives (3). In the present case, a paratesticular solid mass was detected in the scrotal US. The US was enough for providing information about the features of the mass. After pathological examination, thorax and abdominal

computed topographies were used for detecting metastasis. There were no pathologic findings in these imaging.

Liposarcoma is the most frequent soft tissue sarcoma and accounts for roughly 20% of all mesenchymal malignancies however it is a rare occurrence in the paratesticular region (6). The optimal treatment of these tumors remains controversial; the general consensus is that all paratesticular sarcomas in adults should be performed complete resection of the mass. If a sufficient tumor-free margin cannot be obtained, adjuvant radiotherapy should be considered (1). In our case we performed total surgical resection of the mass and no recurrence during the 6 months follow up.

## CONCLUSION

Although most of the paratesticular tumors are benign, yet any painless echogenic mass with heterogeneous architecture on US and relative high vascularity should arouse the suspicion of liposarcoma. Final diagnosis is based on histomorphological features. Due to their rarity, there are no well-defined protocols for treatment especially in cases of malignant behavior. Complete surgical excision should be the aim of curative treatment.

## REFERENCES

1. Patel NG, Rajagopalan A, Shrotri NS. Scrotal liposarcoma - a rare extratesticular tumour. J R Soc Med Short Rep 2011; 2(12): 93.
2. Hashimoto H, Enjoji M. Liposarcoma: a clinicopathologic subtyping of 52 cases. Acta Pathol Jpn 1982; 32(6): 933-48.
3. Woodward PJ, Schwab CM, Sesterhenn IA. From the archives of the AFIP: extratesticular scrotal masses: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2003;23(1):215-40.
4. Mukherjee S, Maheshwari V, Khan R, Rizvi SA, Alam K, Harris SH, et al. Clinico-radiological and pathological evaluation of extra testicular scrotal lesions. J Cytol 2013;30(1):27-32.
5. Chan PT, Tripathi S, Low SE, Robinson LQ. Case report – ancient schwannoma of the scrotum. BMC Urol 2007;7(1):1-4.
6. Chiodini S, Luciani LG, Cai T, Molinari A, Morelli L, Cantaloni C, et al. Unusual case of locally advanced and metastatic paratesticular liposarcoma: a case report and review of the literature. Arch Ital Urol Androl 2015;87(1):87-9.

## Correspondence author:

Oktay UCER,Celal Bayar University,  
Faculty of Medicine,  
Department of Urology,  
Manisa, TURKEY  
E mail:uceroktay@yahoo.com



## SB İZMİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ YAZIM KURALLARI

- Dergide tıbbın her alanına ilişkin araştırma, olgu sunusu, editöre mektup yayınlanır. Derleme kabul edilmemektedir. Dergi yılda 4 sayı (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) olarak çıkar. Dergide yayınlanacak yazılar, dergi editörü ve en az iki danışmanın incelenmesinden geçip gerekli değişiklikler yapılp yayınlanmaya uygun bulunduğu takdirde kabul edilir. Dergiye gönderilmiş yazılar yayınlanın veya yayınlanmasın geri verilmez.
- Dergide yayınlanacak yazılar önce dergi editöründe değerlendirilir. Bu aşamada yazının red edilmesi veya kabulü söz konusu olabilir. Editör tarafından yazı en az iki danışmanın incelemesine gönderilir. Hakem değerlendirmesi ile kabul edilen yazıların basılıp basılmaması ve basılma zamanı ile ilgili son söz baş editöründür. Yazıların bilimsel, etik ve hukuki sorumlulukları yazarlarına aittir. Çalışmalarda Helsinki bildirgesine uyulmalıdır. İlaç, klinik araştırmalar, deneysel hayvan çalışmalarında Sağlık Bakanlığının ilgili yönetmeliklerinde belirtilen Bakanlık ve yerel etik kurul izinleri alınmalı bunların tarih ve sayı numarası belirtilmelidir. Çalışma insanlar üzerinde yapılmışsa gerekli izinler alınmalı ve kişilik hakları korunmalıdır. Tüm çıkar çatışması durumları vurgulanmalı, yoksa olmadığı belirtilmelidir. Bu dergiye gönderilen yazılar "yazarlık-authorship" kriterlerini kabul etmiş sayılırlar. Her yazar yazındaki katkısını yazı ile birlikte göndereceği mektupta (cover letter) belirtmelidir. Yazarlar yazının her bölümünden ve tamamından sorumludurlar.
- Dergi ile iletişimi yazışma adresindeki yazar yapar. Yazışma adresindeki yazarın sorumlulukları; yazının ilk halinin dergiye gönderimesi, yazının bilimsel içeriği ve doğruluğu, revizyonu, basıma uygun son halinin hazırlanması, basım ile ilgili ücret varsa ödenmesi, yayın hakkı devir sözleşmesinin tam olması, yazı ile ilgili tüm soruların cevaplanması muhatap olması, etik konularda sorumlu olmasını kapsar.
- Çok merkezli çalışmalarda tüm yazarlar tek tek yukarıdaki konularda sorumludurlar. Editör, yazının durumu ile ilgili bilgiyi yazar dışında kimseyle paylaşmaz. Editörler kurulu belirli aralıklarla toplanıp yazıların son durumunu değerlendirir. Yazıların durumu e-posta ile yazışma adresindeki yazaraya gönderilir. İlaç ve deneysel hayvan çalışmalarında Sağlık Bakanlığının ilgili yönetmeliklerine uygun olarak etik kurul izni alındığı belirtilmelidir. Çalışma insanlar üzerinde yapılmışsa gerekli izin alınmalı ve kişilik hakları korunmalıdır.
- Araştırmalara yapılan nakit veya bağış şeklindeki yardımların hangi kuruluşlarca yapıldığı belirtilmelidir.

Yayınlanması istenen yazılar aranan koşullar aşağıdadır.

1. Yazılar başka bir dergide yayınlanmamış olmalı.
2. Yazılar Türkçe ve İngilizce olarak hazırlanmalıdır.
3. Kaynakları ile birlikte araştırma yazıları 8 olgu sunuları 4 daktilo sayfasını aşmamalıdır.
4. Yazıların üst, alt ve yanlarında en 3 cm. boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazımda doc veya doc. x uzantısı kullanılmalıdır.
5. Araştırma yazılarında izlenecek sıra: Türkçe başlık (büyük harf ile)-İngilizce başlık (büyük harf ile)-yazarların adları ve soyadları (soyadlar büyük harf ile)-yazarların açık iş adresleri-Öz (Türkçe, 50-200 sözcük)-anahtar sözcükler (Türkçe)-Abstract (İngilizce 50-200 sözcük)-keywords (İngilizce)-Giriş-Gereç ve Yöntem-Bulgular-Tartışma-Sonuçlar-Kaynaklar.
6. İngilizce başlık (Büyük harf ile)-Türkçe başlık (Büyük harf ile)-Yazarların adları ve Soyadları-Yazarların açık iş adresleri-Öz (Türkçe)-Abstract-Keywords-Introduction-Material and Method-Results-Discussion-References. Özler yapılandırılmış(structured) olmalıdır. Türkçe özde; giriş, gereç ve yöntem, bulgular ve sonuç, ingilizce abstract; introduction, material and methods, results ve conclusion bölümleri içermelidir.
7. Yazı başka bir yerde sunulmuş ise ve/veya bir kurumun desteği ile gerçekleştirilmiş ise; Dipnot şeklinde ilk sayfada belirtilmelidir.
8. Yazıya ait tabloların her biri ayrı kağıda ve başlıkları ile birlikte yazılmalı, sıra numarası verilmelidir.
9. Şekillere (grafik, fotoğraf ve çizelgeler) sıra numarası verilmeli ve her şeitin altına numarası ve açıklaması bulunmalıdır.
10. Araştırma yazıları için en çok 3 ve olgu sunumları için 4 şekil kabul edilir. Şekil ve grafikler için çini mürekkebi ile aydinger kağıdına şablonla çizilmeli ve ofset basıma uygun kalitede olmalıdır. Resimler JPEG formatında ve 300 dpi olmalıdır. Şekil alt yazıları ayrı bir kağıda yazılmalıdır. Şekil ve resimler metin içine yerleştirilmelidir. Metnin sonunda ayrı basılmalıdır. Renkli fotoğraf sisteminde tüm harcamalar yazarlar tarafından karşılanır.
11. Otomatik sayfa numaralandırılması yapılmamalıdır.
12. Kaynakların tümü yazıldığı geçiş sırasına göre yazılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Yazı içinde kullanılan kaynakların tümünün kaynaklar listesinde yer olması gerekmektedir. Kısaltmalar Index Medicus'a göre yapılmalı, kısaltılmış dergi ve yazar adlarından sonra nokta konmamalıdır.

Kaynakların formatları şu şekilde olmalıdır;

- a) Dergiler (6 ve daha az sayıdaki yazarlı makaleler): Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantaiton is associated with an increased risk for pancreaticobiliary disease. Ann Intern Med 1996; 124(2): 980-3.
- b) Dergiler (6'dan fazla yazarlı makaleler): Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. Br J Cancer 1996; 73(2): 1006-12.
- c) Dergiler (ekli sayı): Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. Semin Oncol 1996; 23 (1 Suppl 2): 89-97.
- d) Kitaptan bölüm:
  - 1) Çok yazarlı, editörlü kitaptan bir bölüm: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Pres; 1995: p. 465-78.
  - 2) Tek yazarlı kitap: Ringseven MK, Bond D. Gerontology and Leadership Skills for Nurses. 2nd ed. Albany: Delmar Publishers; 1996.
12. Tüm yazılar bozyakadergi@gmail.com adresine gönderilmelidir. Ayrıca baskı sürecini kolaylaştırmak amacıyla metin Windows altında çalışan bir kelime işlem programıyla hazırlanmış olarak ve CD ye basılmış olarak dergi sekreterine teslim edilmelidir.
13. Anahtar Kelimeler Türkiye Bilim Terimlerinden (MeSH; Medical Subject Headings) seçilmelidir (<http://www.bilimterimleri.com>).
14. Gönderilen tüm yazılar, yazarın yazışma adresinin de yer aldığı Yayın Hakkı Devri Sözleşmesi eklenmelidir.
15. Yazarlara yazılarının yayınlandığı sayı ücretsiz olarak gönderilir, maddi ödeme yapılmaz ve ayrı baskı verilmez.

## **YAYIN HAKKI DEVİRİ SÖZLEŞMESİ**

Biz aşağıda isim ve imzaları bulunan yazarlar SB İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisine yayınlanmak üzere gönderdiğimiz yazımız başka bir dergide değerlendirilmek veya/ve yayınlanmak üzere gönderilmemiştir. Yazımızın kabulü halinde, düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkını, yazının yayınlandığı günden itibaren SB İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi kabul ederiz.

Tarih: ...../...../..... Yazının Adı:

.....  
.....

Yazarların Adı: Yazarların İmzası:

.....

### **KONTROL LİSTESİ**

1. Başlık (Türkçe).
2. İngilizce başlık.
3. Türkçe özet.
4. İngilizce özet.
5. Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler.
6. Makale (bir orijinal, iki fotokopi).
7. Kaynaklar.
8. Tablo-Çizelge-Resim alt yazıları.
9. Yazışma adresi-Telefon-e-posta.
10. Yayın hakkı devri sözleşmesi.
11. CD.