T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ASENDAN AORT ANEVRİZMALI HASTALARDA LNCRNA LUCAT1 EKSPRESYONU İLE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Sarah NASREDDINE

DANIŞMAN
Doç. Dr. Burcu BAYOĞLU

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Tıbbi Biyoloji, Tezli Yüksek Lisans Programı

Temmuz, 2025

TEZ KABUL VE ONAYI

Sarah NASREDDINE tarafından, **Doç. Dr. Burcu BAYOĞLU** danışmanlığında hazırlanan ***" ASENDAN AORT ANEVRİZMALI HASTALARDA LNCRNA LUCAT1 EKSPRESYONU İLE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI "*** başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından **28/07/2025** tarihinde yapılan sınav sonucunda **oy birliği** ile başarılı bulunarak **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

		İmza	**Sonuç**
DANIŞMAN	Doç. Dr. Burcu BAYOĞLU İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Dr. Öğr. Üyesi Berk ARAPİ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Dr. Öğr. Üyesi Tuğba SOYDAŞ İstanbul Aydın Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve bilimsel etik kuralları içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve her türlü hukuki sorumluluğu aldığımı kabul ederim.

Öğrenci Sarah NASREDDINE

(İmza)

Aileme ithaf ediyorum…

BÜTÇE DESTEKLERİ

ASENDAN AORT ANEVRİZMALI HASTALARDA LNCRNA LUCAT1 EKSPRESYONU İLE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 37912

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, her aşamada desteğini esirgemeyen, sevgisini ve ilgisini hissettiren, güler yüzüyle her zaman yanımda olan, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum çok kıymetli hocam Sn. Doç. Dr. Burcu BAYOĞLU'na;

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanımızın destekleri için Sn. Prof. Dr. Turgut ULUTİN'e;

Eğitimim süresince deneyimlerini paylaşan ve emek veren Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı'nın tüm değerli öğretim üyelerine;

Tez döneminde kan örneklerini toplamamıza yardımcı olan ve bu araştırmayı mümkün kılan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Prof. Dr. Murat Dilmener Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahiden Sn. Öğr. Gör. Dr. Çiğdem TEL ÜSTÜNIŞIK, Dr. Öğr. Üyesi Berk ARAPİ ve Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı ekibine;

İlk günden itibaren hem ders aşamasında hem tez çalışmasında her zaman yanımda olup yolumu aydınlatan değerli arkadaşım Cahide KARTAL'a;

Hem akademik açıdan hem de hayati konularda bana ablalık yapan sevgili MSc. Başak ASLANELİ ÇAKMAK'a;

Çalışma esnasında yardımlarını esirgemeyen her zaman beni destekleyen sevgili arkadaşlarım ve meslektaşlarım Rama MACHHADANI, Sabina GULİYEVA, Fidan JAFERZADE, Meryem MAMMADOVA, Esra AFANDİYEVA ve Meryem Betül ÇEKİN'e;

Hayatımda her daim koşulsuz yanımda olup bana güven veren, zor zamanlarımda moral, güç ve cesaret kaynağım olan, bugüne gelmemde çok büyük payı olan, beni asla yalnız bırakmayan canım babam Hassan NASREDDİNE, canım annem Maha ALAAEDDINE ve abim Mohamad Darwich NASREDDİNE'e;

Sonsuz teşekkür ederim

Temmuz 2025 Sarah NASREDDINE

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ KABUL VE ONAYI ..... **ii**
BEYAN ..... **iii**
BÜTÇE DESTEKLERİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vi**
1. GİRİŞ **18**
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE **22**
2.1. Aort anevrizmasının tanımı 22
2.2. Aort Anevrizmasının Tarihçesi 22
2.3. Aortanın Anatomik-Moleküler Yapısı 22
2.4. Aort anevrizmasının genetiği 25
2.5. Aort anevrizmasının mekanizmaları 28
2.5.1. VSMC fenotipik değişimi 28
2.5.2. VSMC'lerin Ölümü 30
2.5.3. ECM değişiklikleri 31
2.5.4. VSMC'lerde otofaji 31
2.5.5. VSMC yaşlanması 32
2.5.6. Endotel hücreleri 32
2.5.7. Oksidatif stres ve Reaktif Oksijen Türleri (ROS) 33
2.5.8. İntraluminal trombüs 33
2.5.9. Bağışıklık hücreleri ve inflamatuar faktörler 35
2.6. Aort anevrizmasının risk faktörleri 38
2.6.1. Yaş: 39
2.6.2. Sigara içmek 40
2.6.3. Erkek cinsiyet 40
2.6.4. Hipertansiyon 40
2.6.5. Hiperlipidemi 41
2.6.6. Pozitif aile öyküsü 41
2.6.7. Ateroskleroz 41

2.6.8. Sendromik risk faktörleri 42
2.7. Uzun kodlamayan RNA (lncRNA) 44
2.7.1. LncRNA LUCAT1 geni: akciğer kanseri ile ilişkili transkript 1 47
2.8. Aort anevrizmasının tedavisi 50
2.9. Gerçek Zamanlı Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu 52
2.10. ELISA (enzime bağlı immünosorbent deneyi) 53
3. YÖNTEM 55
3.1. ÇALIŞMA GRUBU 55
3.2. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME 56
3.2.1. Tam periferik kandan lenfosit izolasyonu 58
3.2.2. Lenfosit hücrelerinden total RNA izolasyonu 59
3.2.3. RNA Miktarlarının Ölçümü ve Örneklerin Saflığı 60
3.2.4. cDNA Sentezi 60
3.2.5. Gerçek Zamanlı Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qRT-PCR) 62
3.2.6. Enzim Bağlı İmmünosorbent Testi (ELISA) 64
3.3. İstatistiksel Analiz 66
4. BULGULAR 66
5. TARTIŞMA 74
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 79
EKLER 96
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI 100
ETİK KURUL İZİN YAZISI 102
KURUM İZNİ YAZILARI 103
ÖZGEÇMİŞ 104

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2-1: Aort Duvarının Tabakaları 24

Şekil 2-2: Aort anevrizmasının patogenezi 25

Şekil 2-3: Aort anevrizmanın sınıflandırması 26

Şekil 2-4: Asendan aort çapı genişlemesiyle ilişkilendirilmiş genler 27

Şekil 2-5: Anevrizma oluşumunda VSMC plastisitesi 29

Şekil 2-6: VSMC'lerin aort anevrizmalarındaki rölü 32

Şekil 2-7: Aort anevrizmasında trombüs oluşumu 34

Şekil 2-8: Aort anevrizmalarının patogenezi 35

Şekil 2-9: AA'nın potansiyel mekanizmaları 38

Şekil 2-10: AA'nın risk faktörleri 39

Şekil 2-11: LncRNA'ların etki mekanizmaları 46

Şekil 2-12: LncRNA LUCAT1'ın moleküler mekanizması 48

Şekil 2-13: LUCAT1 geninin genetik lokasyonu. 48

Şekil 2-14:İlaç yüklü nanoparçacıklar, AAA'nın karakteristik doku ve hücrelerini hedef almaktadır 52

Şekil 2-15:Bio-Plex sandviç immünoassay 55

Şekil 3-1: Tam periferik kandan Lenfosit izolasyonu 59

Şekil 4-1:Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları 68

Şekil 4-2: AsAA ve kontrol gruplarında *LUCAT1* genine ait amplifikasyon eğrileri 69

Şekil 4-3:Hasta ve kontrol gruplarında *LUCAT1* genine ait kat değişimi 69

Şekil 4-4: Hastalar ve Kontroller Arasında IL-6 ve TNF-α Karşılaştırması 70

Şekil 4-5: AsAA grubunda *LUCAT1* gen ekspresyonu ile ürik asit düzeyleri arasındaki korelasyon 72

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 3-1:Şablon RNA ve Primer Karışımının Bileşimi 61

Tablo 3-2: RT reaksiyonunda kullanılan reaktiflerin miktarları 61

Tablo 3-3: RT sıcaklık döngüleri..... 62

Tablo 3-4: Çalışmada kullanılan qRT-PCR primerleri..... 62

Tablo 3-5: PCR karışımının hazırlanışı. 63

Tablo 3-6: qRT-PCR Progrmaları 63

Tablo 3-7: qRT-PCR sıcaklık Döngüleri..... 64

Tablo 4-1: AsAA ve kontrol gruplarının biyokimyasal ve demografik özellikleri açısından .. 67

Tablo 4-2: Hasta ve kontrol gruplarının *LUCAT1* gen ekspresyonu açısından karşılaştırılması 68

Tablo 4-3: Hasta ve kontrol gruplarının ELISA IL-6 ve TNF- α düzeyleri açısından karşılaştırılması..... 70

Tablo 4-4: AsAA ve kontrol gruplarında *LUCAT1* ekspresyonunun cinsiyet açısından karşılaştırılması..... 71

Tablo 4-5: Hasta ve kontrol gruplarında IL-6 ve TNF- düzeylerinin cinsiyet açısından karşılaştırılması..... 71

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
µ:	Mikron
mL:	mililitre
cm:	santimetre

Kısaltmalar	Açıklama
AA:	Aort Anevrizması (Aortic aneurysm)
AAA:	Abdominal Aort Anevrizması (Abdominal Aortic Aneurysm)
ACE:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (angiotensin-converting enzyme inhibitors)
ACTA2:	Aktin Alfa 2 (Actin Alpha 2)
AD:	Aort Diseksiyonu (Aortic Dissection)
AMI:	Akut Miyokard İnfarktüsü (Acute Myocardial Infarction)
AOS:	Anevrizma Osteoartrit Sendromu (Aneurysm Osteoarthritis Syndrome)
ARB:	Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (Angiotensin Receptor Blockers)
AsAA:	Asendan Aort Anevrizması (Ascending Aortic Aneurysm)
ATAA:	Asendan Torasik Aort Anevrizması (Ascending Thoracic Aortic Aneurysm)
BAV:	Bikuspid Aort Valfi (Bicuspid Aortic Valve)
CK:	Kreatin Kinaz (Creatine Kinase)
CK-MB:	Kreatin Kinaz-MB İzozimi (Creatine Kinase-MB Isoenzyme)
CNN:	Kalponin (Calponin)
CRP:	C-reaktif protein (C-reactive protein)
CVD:	Kardiyovasküler Hastalık (Cardiovascular Disease)
DCs:	Dendritik Hücreler (Dendritic Cells)
ECM:	Ekstra Hücre Dışı Matris (Extracellular Matrix)

ECs:	Endotel Hücreleri (Endothelial Cells)
EDS:	Ehlers-Danlos Sendromu (Ehlers-Danlos Syndrome)
eNOS:	Endotel Nitrik Oksit Sentazı (Endothelial Nitric Oxide Synthase)
ER:	Endoplazmik Retikulum (Endoplasmic Reticulum)
EVAR:	Endovasküler Aort Anevrizması Onarımı (Endovascular Aortic Aneurysm Repair)
FBN1:	Fibrilin-1 (Fibrillin-1)
GDF11:	Büyüme Diferansiyasyon Faktörü 11 (Growth Differentiation Factor 11)
HDL:	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High-Density Lipoprotein)
HTAD:	Kalıtsal Torasik Aort Hastalıkları (Heritable Thoracic Aortic Diseases)
IL-6:	İnterlökin 6 (Interleukin 6)
ILT:	İntralüminal Trombus (Intraluminal Thrombus)
LDH:	Laktat Dehidrogenaz (Lactate Dehydrogenase)
LDL:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low-Density Lipoprotein)
LDS:	Loeys-Dietz Sendromu (Loeys-Dietz Syndrome)
LncRNA:	Uzun Kodlamayan RNA (Long Noncoding RNA)
LPS:	Lipopolisakkarit (Lipopolysaccharide)
LUCAT1:	Akciğer Kanseri ile İlişkili Transkript 1 (Lung Cancer-Associated Transcript 1)
MASS:	Çok Merkezli Anevrizma Tarama Çalışması (Multicenter Aneurysm Screening Study)
MCP-1:	Monosit Kemotaktik Protein-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1)
MFS:	Marfan Sendromu (Marfan Syndrome)
MMPs:	Matris Metalloproteinazlar (Matrix Metalloproteinases)
MSCs:	Mezenkimal Kök Hücreler (Mesenchymal Stem Cells)
NK Cells:	Doğal Öldürücü Hücreler (Natural Killer Cells)
NO:	Nitrik Oksit (Nitric Oxide)
NP:	Nanopartikül (Nanoparticle)
PCGs:	Protein-Kodlayan Genler (Protein-Coding Genes)
PDGF-BB:	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü-BB (Platelet-Derived Growth Factor-BB)
PEG-PLGA:	Polietilen Glikol-Poli(laktik-ko-glikolik asit) (Polyethylene Glycol-Poly(lactic-co-glycolic acid))

PVAT:	Perivasküler Adipoz Doku (Perivascular Adipose Tissue)
RGD:	Arjinin-Glisin-Aspartik Asit (Arginine-Glycine-Aspartic Acid)
RGD-İHF:	RGD ile Rekombinant İnsan Ferritini (RGD-HFN – Recombinant Human Ferritin with RGD)
ROS:	Reaktif Oksijen Spesiyesleri (Reactive Oxygen Species)
SCAL1:	Sigara ve Kanserle İlişkili lncRNA 1 (Smoke and Cancer-Associated lncRNA 1)
SM22α:	Düz Kas 22α (Smooth Muscle 22α)
SMAD3:	SMAD Family Member 3 (SMAD Family Member 3)
SMCs:	Düz Kas Hücreleri (Smooth Muscle Cells)
SMMHC:	Düz Kas Miyozin Ağır Zinciri (Smooth Muscle Myosin Heavy Chain)
SPION:	Süperparamanyetik Demir Oksit Nanopartikülü (Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticle)
TAA:	Torasik Aort Anevrizması (Thoracic Aortic Aneurysm)
TAAD:	Torakoabdominal Aortik Anevrizma ve Diseksiyon (Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection)
TFEB:	Transkripsiyon Faktörü EB (Transcription Factor EB)
Tfh cells:	T foliküler yardımcı hücreleri (T Follicular Helper Cells)
TGF-β:	Transformasyon Büyüme Faktörü Beta (Transforming Growth Factor Beta)
TGFB2:	Transforming Growth Factor Beta 2 (Transforming Growth Factor Beta 2)
TGFBR:	Transforming Growth Factor Beta Reseptör 1 (Transforming Growth Factor Beta Receptor)
Th cells:	Th1 hücreleri (T Helper Cells)
TNF-α:	Tümör Nekroz Faktörü-α (Tumor Necrosis Factor-α)
Treg cells:	Düzenleyici T hücreleri (Regulatory T Cells)
VSMCs:	Vasküler Düz Kas Hücreleri (Vascular Smooth Muscle Cells)
α-SMA:	α-Düz Kas Aktini (α-Smooth Muscle Actin)

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ASENDAN AORT ANEVRİZMALI HASTALARDA LNCRNA LUCAT1 EKSPRESYONU İLE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Sarah NASREDDINE

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Tıbbi Biyoloji, Tezli Yüksek Lisans Programı

Danışman: Doç. Dr. Burcu BAYOĞLU

Aort anevrizmaları, aort duvarının zayıflamasından kaynaklanan ve aortun ≥%50 (1,5 kat) anormal genişlemesine yol açan ciddi damar hastalıkları olup aort diseksiyonu gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilmektedir. Aort anevrizmalarının başlıca nedenleri arasında sigara kullanımı, beyaz ırk, erkek cinsiyet, aile öyküsü, hipertansiyon, hiperlipidemi, biküspid aort valfi yer almaktadır. Diğer nedenler arasında ateroskleroz, travma, bağ dokusu bozuklukları, enfeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklar yer almaktadır. Son yıllarda lncRNA'lar kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önem kazanmıştır. LncRNA LUCAT1, sitoplazmada transkripsiyon sonrası ve translasyonel süreçlerin düzenleyicisi olarak tanımlanırken, çekirdekteki varlığı epigenetik ve transkripsiyonel düzenlemedeki rollerle ilişkilendirilmiştir. Aort anevrizmalarının gelişiminde yer alan inflamatuvar süreçler, LUCAT1'in ekspresyonunu etkileyerek hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilmektedir. Ayrıca, LUCAT1 vasküler düz kas hücrelerinin fenotipik değişiminin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Çalışmamızın amacı, asendan aort anevrizması (AsAA) olan hastalarda ve sağlıklı kontrollerde lncRNA LUCAT1'in ekspresyon düzeylerini ve inflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve TNF-α'nın plazma

düzeylerini belirlemektir. Çalışmamızda AsAA tanısı alan 56 hasta ve 74 sağlıklı kontrolde *LUCAT1* ekspresyonu kantitatif gerçek zamanlı-polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR), IL-6 ve TNF-α sitokin düzeyleri ise ELISA yöntemi ile belirlendi. *LUCAT1* ekspresyon düzeyleri AsAA grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.001$). AsAA ve kontrol grupları arasında plazma IL-6 ve TNF-α düzeyleri karşılaştırıldığında, IL-6 ekspresyonu hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu ancak sonuçlarımız istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşamadı ($p=0.070$), hasta ve kontrol grupları arasında TNF-α düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.535$). *LUCAT1* ekspresyonu ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki Spearman's korelasyon testi ile değerlendirildiğinde, AsAA grubunda *LUCAT1* ekspresyonu ile ürik asit arasında pozitif yönde ($r_s=0.251$, $p=0.062$), CK-MB arasında ise negatif yönde bir korelasyon tespit edildi ($r_s=-0.242$, $p=0.076$). Ancak sonuçlarımız istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşamadı. Sonuç olarak, AsAA grubunda kontrol grubuna kıyasla *LUCAT1* ekspresyon düzeyinin anlamlı derecede düşük bulunması AsAA patogenezinde lncRNA LUCAT1'in önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. LUCAT1'in aşağı yönde regülasyonu vasküler düz kas hücrelerinin fenotipik değişiminde ve dolayısıyla vasküler tonusta rol oynayabilir.

Temmuz 2025 , 104. sayfa.

Anahtar kelimeler: Asendan aort anevrizması, LUCAT1, IL-6, TNF-α

ABSTRACT

M.Sc. THESIS

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN LNCRNA LUCAT1 EXPRESSION AND INFLAMMATION MARKERS IN PATIENTS WITH ASCENDING AORTIC ANEURYSM

Sarah NASREDDINE

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Medical Biology

Medical Biology, Master's Program with Thesis

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Burcu BAYOĞLU

Aortic aneurysms are considered serious vascular diseases that are caused by the weakening of the aortic wall, leading to abnormal enlargement of the aorta by ≥50% (by 1.5 times). Therefore, this condition can lead to life-threatening complications such as aortic dissection. The main causes of aortic aneurysms include smoking, white race, male gender, family history, hypertension, hyperlipidemia and bicuspid aortic valve. Other causes include atherosclerosis, trauma, connective tissue disorders, infections, and inflammatory diseases. In the last decade, lncRNAs gained importance in cardiovascular diseases. The lncRNA LUCAT1 has been identified as a regulator of post-transcriptional and translational processes within the cytoplasm, while its presence in the nucleus has been associated with roles in epigenetic and transcriptional regulation. Inflammatory processes involved in the development of aortic aneurysms may contribute to disease progression by influencing the expression of LUCAT1. Furthermore, LUCAT1 plays a role in the regulation of phenotypic changes of vascular smooth muscle cells.

The aim of our study was to evaluate the expression levels of lncRNA LUCAT1 and the plasma concentrations of the inflammatory cytokines IL-6 and TNF-α in patients with ascending aortic aneurysm (AsAA) and in healthy controls. In our study, LUCAT1 expression levels were measured using quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR), and plasma concentrations of IL-6 and TNF-α were determined by ELISA in 56 patients diagnosed with AsAA and 74 healthy controls. LUCAT1 expression was significantly lower in the AsAA group compared to the control group ($p<0.001$). When plasma IL-6 and TNF-α levels were compared between the AsAA and control groups, IL-6 levels were higher in the patient group, but this difference did not reach statistical significance ($p=0.070$). No significant difference was observed in TNF-α levels between patients and controls ($p=0.535$). A positive correlation was observed between LUCAT1 expression and uric acid ($r_s=0.251$, $p=0.062$), while a negative correlation was found between LUCAT1 expression and CK-MB levels ($r_s=–0.242$, $p=0.076$) in the AsAA group. However, these findings did not reach statistical significance. In conclusion, since there was significantly lower LUCAT1 expression levels observed in the AsAA group compared to control group, it is suggested that lncRNA LUCAT1 may play a key role in the pathogenesis of AsAA. The downregulation of LUCAT1 could contribute to phenotypic changes in vascular smooth muscle cells and consequently affect vascular tonus.

July 2025, 104 pages.

Keywords: Ascending aortic aneurysm, LUCAT1, IL-6, TNF-α

1. GİRİŞ

Vücudun en büyük atardamarı aorttur. Kalbin akciğerlerden gelen taze oksijenli kanı pompaladığı ana kan damarı olarak görev yapmaktadır. Dallanma yaparak kanı tüm vücuda dağıtmaktadır. Aort kalbin tabanından çıkar, yukarı sağ başa doğru yükselmekte, sonra geriye ve sola doğru kıvrılmakta, omurga boyunca göğüs ve üst karın bölgesinden aşağıya doğru ilerlemektedir. Sonunda her bir bacağa kan sağlayan iki terminal dala ayrılır. Aortun göğüste yer alan bölümü torasik aort olarak bilinirken, karında yer alan bölümü abdominal aort olarak adlandırılır. Normal çapı yaklaşık 3,0 cm olup, karın bölgesinde kademeli olarak yaklaşık 2,0 cm'ye kadar daralmaktadır. Aortun gücü esas olarak duvarlarındaki elastik dokudan gelmektedir. Duvarın ortasında yer alan bu elastik tabaka, kalp kasıldığında ve içine kan pompaladığında aortun hafifçe genişlemesini sağlamaktadır. Kalp dolduğunda, aort duvarı geri çekilerek kanı vücudun geri kalanına itmektedir. Aorta, her bir kalp atışıyla oluşan baskıya dayanacak kadar güçlü ve geri çekilme işlevini etkili bir şekilde yerine getirecek kadar esnek olmalıdır (O'Gara, 2003).

Aort anevrizmaları, aorta duvarının zayıflaması nedeniyle meydana gelen ve aortanın anormal şekilde genişlemesine yol açan ciddi bir vasküler hastalık olarak kabul edilmektedir. Aort anevrizması, aortanın çapının sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında ≥%50 oranında artış göstermesi ve çapının ≥1,5 kat olması ile tanımlanmaktadır (Zipes, 2018). Bu durum, aort diseksiyonu veya yırtılma gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlarla ilişkilidir. 3,0 cm'lik bir anevrizma çapı, yırtılma için yaygın olarak kabul edilen eşik değeri olarak bilinmektedir (Szilacyi ve diğ., 1966). Aort anevrizması, aterosklerozdan sonra, aortaya etkileyen ikinci en sık görülen hastalıktır (Bossone ve Eagle, 2021). 65 yaş ve üzerindeki Amerikalıların ≈ %10'u, abdominal veya torasik aortada bir dereceye kadar genişlemeye sahiptir (Calero ve Illig, 2016). 55 yaş ve üzerindeki bireyler için aort anevrizması, başlıca ölüm nedeni olarak on beşinci, dünya çapında ise on dokuzuncu sırada yer almaktadır (2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases, 2014). Aort anevrizması görülme oranı 2,79 / 100.000'dir kişi başına aort anevrizması görülme tahmini oranı 2,79'dur (Sampson ve diğ., 2014). Asendan torasik aort anevrizması (ATAA) için profilaktik tedavi seçenekleri büyük ölçüde cerrahi müdahale ile sınırlı kalmaktadır. Cerrahi genellikle, aort çapının 5.5 cm'ye ulaşması veya yıllık

büyüme hızının $\geq 0{,}3$ cm olması durumlarında önerilmekte olup, bu değerler eşik kriterleri olarak kabul edilmektedir (Czerny ve diğ., 2024).

Aort anevrizmaları (AA'lar), bulundukları yere göre abdominal aort anevrizmaları (AAA'lar) ve torasik aort anevrizmaları (TAA'lar) olarak sınıflandırılmaktadır. TAA'lar, asendan ve desendan aort anevrizmalarına ayrılmaktadır. Bunun yanı sıra, intrakraniyal anevrizmalar da bulunmaktadır. Asendan torasik aort anevrizması (ATAA), aortanın üst kısmında lokalize bir genişleme olarak tanımlanmaktadır (Ganizada ve diğ., 2024). Torasik aortadaki düz kas hücreleri sinir kresti ve somitik mezodermden türetilirken, abdominal aortadaki hücreler splanknik mezodermden kaynaklanmaktadır. Bu köken farkı, TAA'ların patogenezinin AAA'lara kıyasla farklılık göstermesine katkıda bulunmaktadır (Zhang ve diğ., 2018). Torasik aort anevrizması (TAA), sessiz, yavaş ilerleyen, ancak tehlikeli bir durumdur. Yavaşça gelişir ve genellikle ciddi sonuçlarla kendini gösterir, bu da ona "sessiz katil" unvanını kazandırmaktadır. TAA'lar nadiren semptomlara yol açtığından, ciddi ve potansiyel olarak yıkıcı komplikasyonlara yol açana kadar fark edilmeyebilirler. Rüptüre olmamış anevrizmalar, genellikle çoğu hastada asemptomatik olup, özellikle koroner, periferik veya serebrovasküler hastalıkları olan bireylerde fiziksel muayeneler sırasında keşfedilmektedir (Elefteriades ve diğ., 2008). Genel olarak, dejeneratif ATAA yıllık ortalama 0,1 cm büyüme hızına sahipken, desendan TAA yıllık yaklaşık 0,3 cm hızında genişlemektedir (Elefteriades, 2002).

Aort anevrizması risk faktörleri arasında, hipertansiyon, hiperlipidemi, erkek cinsiyeti, sigara kullanımı, biküspit aort kapakçığı (BAV), beyaz ırk gibi faktörler bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, bazı anevrizmalar, ateroskleroz, travma, bağ dokusu hastalıkları (örneğin Marfan Sendromu ve Ehlers-Danlos Tip IV), enfeksiyonlar (örneğin verem, sifiliz, bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar) ve iltihaplı hastalıklar gibi durumların sonucu olarak meydana gelmektedir. Aort rüptürü, anevrizmaların genişlemesiyle kalmayıp, aynı zamanda aortanın üç katmanını (intima, media ve adventitia) zayıflatarak ve genişleterek ilerleyen özel değişikliklerle ilişkilidir (Golledge, 2019). Bu süreç, ekstrasellüler matriks (ECM) dejenerasyonu, inflamasyon, vasküler düz kas hücrelerinin fenotip değişimi, oksidatif stres ve neovaskülarizasyon gibi çeşitli patolojik mekanizmalarla yönlendirilmektedir (Kuivaniemi ve diğ., 2015). Ayrıca, bu biyolojik süreçlerin, elastik liflerin dejenerasyonuna ve kollajen bileşiminin değişimine yol açtığı, bu süreçlerin sonunda aorta duvarının yapısal bütünlüğünü zayıflatarak esnekliğini azalttığı düşünülmektedir (Golledge, 2019). AA'ların büyümesini veya yırtılma önlemek için şu anda etkili bir ilaç bulunmamaktadır (Gao ve diğ., 2023).

Uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar), proteinleri kodlamayan ve yüksek oranda dokuya özgü ifade sergileyen 200 nükleotidden daha uzun RNA molekülleridir. LncRNA'lar yüksek derecede dokuya özgü ekspresyon sergiler ve gen transkripsiyonunu düzenlemenin yanı sıra RNA ve protein stabilitesini, translasyonu ve posttranslasyonel modifikasyonları etkilemede rol oynamaktadır (Middleton ve diğ., 2007). LncRNA'lar ayrıca alternatif kırpılma, hücre farklılaşması ve hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Kitagawa ve diğ., 2013). Son yıllarda, lncRNA'ların kardiovasküler hastalıkların gelişiminde önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Bazı lncRNA'lar'ın, kalbin ve damar yapılarının embriyonik gelişimini etkilediği bildirilmiştir. Bazıları ise kardiyomiyositlerde ve VSMC'de eksprese edilmekte olup; hücre kontraktilitesi, farklılaşma durumu, hücre büyümesi ve hayatta kalma süreçlerini düzenlemektedir (Kohlmaier ve diğ., 2023). LncRNA'lar yalnızca çekirdekte değil, aynı zamanda sitoplazmada da proteinlerle etkileşime girerek işlev göstermektedir. Örneğin, kardiyovasküler sistemle ilişkili olan TPRG1-AS1 adlı lncRNA, damar düz kas hücrelerinde VSMC iskelet motor proteini MYH9'un yıkımını hızlandırmakta ve bu yolla aterosklerotik neointima oluşumunu baskılamaktadır (Ren ve diğ., 2022).

LUCAT1 (Lung Cancer Associated Transcript 1) ilk olarak akciğer kanseri hücrelerinde Sigara Dumanı ve Kanserle İlişkili lncRNA-1 (SCAL1) olarak tanımlanmıştır. Yapılan bir çalışmada, LUCAT 1 geninin gen ifadesini düzenlediği ve oksidatif strese aracılık ederek epitel hücrelerinin hava yolunu koruduğu bildirilmiştir (Thai ve diğ., 2013a). Bir başka araştırmada, LUCAT 1 bağlayıcı proteinler, antiinflamatuar NR4A2 gibi mRNA'ların işlenmesinde ve splicinginde rol oynamaktadır. LUCAT1'in NR4A2 splicing ve stabilitesini kontrol etmesinin, interferonları ve inflamatuar sitokinleri baskılama potansiyeline katkıda bulunduğuna inanılmaktadır (Vierbuchen ve diğ., 2023). Patamsytė ve arkadaşları, TAA hastalarının kan plazmasında LUCAT1 ekspresyonunun azaldığını göstermişler ve LUCAT1'in hastalık oluşumunda biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeli olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca bu çalışmada, TAA hastalarından alınan aort dokusu örneklerinde LUCAT1 ifadesinin azalmasının, VSMC farklılaşma kaybı süreçlerinde düzenleyici bir işleve işaret edebildiğini göstermiştir. Aort dokusundaki LUCAT1 ekspresyonu aort kapak tipiyle önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur ve biküspit aort kapağı ile ilişkili TAA'da önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir (Patamsytė ve diğ., 2020).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre, LUCAT1'in ekspresyonun azalması kardiyomiyositlerin daha az çoğalmasına ve daha sık apoptoza uğramasına neden olmaktadır. Ayrıca, LUCAT1'in düz kas hücrelerinde apoptoz sürecini kontrol ettiği bildirilmiştir (Xia ve diğ., 2020). LUCAT1'in azalmasının hem düz kas hücresi büyümesini teşvik edebileceği hem de apoptozu inhibe edebileceği gösterilmiştir (Li T., 2020.). Trimarchi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hastaların kanındaki RNA imzasının TAA tanısında ve aort genişlemesinin öngörülmesinde %70-%80 arasında genel bir doğrulukla kullanılabileceği bildirilmektedir (Trimarchi ve diğ., 2010).

İnterlökin-6 (IL-6), birçok kalp hastalığında rol oynayan önemli bir sitokindir ve çok çeşitli biyolojik işlevlere sahiptir. IL-6'nın, pro-inflamatuar rolleri arasında T hücrelerinde programlanmış hücre ölümünü önlemesi, inflamatuar hücrelerin etkilenen dokulara göçünü kolaylaştırması ve düzenleyici T hücrelerinin olgunlaşması yer almaktadır (Rose-John, 2012). IL-6 akut faz yanıtlarına aracılık etmede önemli bir rol oynamakta ve konsantrasyonu C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile pozitif ilişkilidir. Bu nedenle, IL-6 ve CRP'nin her ikisi de yaygın olarak inflamasyonun klinik göstergeleri olarak kullanılmaktadır (Del Giudice ve Gangestad, 2018).

Tümör Nekroz Faktörü-α (TNF-α), kalp hastalıklarıyla ilişkilendirilen ilk proinflamatuvar sitokinlerden biridir. Hem kardiyak miyositler hem de makrofajlar tarafından üretilmekte olup, inflamatuar yanıtı sürdürmek amacıyla otokrin ve parakrin yollarla etki gösterebilmektedir (FERRARI, 1999). TNF-α'nın salınımı, anti-inflamatuar bir sitokin olan IL-10 tarafından baskılanmaktadır (Li ve diğ., 2021a). Ayrıca TNF-α, kalp hastalıklarının gelişiminde önemli rol oynayan anjiyogenez ve trombogenez süreçlerinde de etkili olmaktadır (Barath ve diğ., 1990).

Tüm bu bilgiler ışığında, çalışmamızın amacı, asendan aort anevrizmalı hastalarda ve sağlıklı kontrollerde lncRNA geni LUCAT1 ekspresyon düzeylerini belirlemek ve inflamatuar sitokinlerden IL-6 ve TNF-α'nın plazma düzeylerini tespit etmektir. Asendan aort anevrizmalarının gelişiminde, LUCAT1'in inflamatuar sitokinler ile olan ilişkileri hastalığın moleküler mekanizmasının aydınlatılmasını sağlayabilir. Sonuçlarımızın literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. Aort anevrizmasının tanımı

Aort anevrizması, aort duvarın yapısal değişim sonucu oluşan, lokalize bir genişleme ile tanımlanan aortun uzun vadeli bir durumudur. Bu durum ciddi, potansiyel olarak ölümcül sonuçlara, özellikle de %80'i aşan bir ölüm oranına sahip olan ve her yıl dünya çapında yaklaşık 150.000 ila 200.000 ölüme neden olan aort yırtılmasına yol açabilmektedir (Golledge, 2019; Liu ve diğ., 2020). Arteriyel anevrizmada, arter beklenen çapının en az 1,5 katına kadar genişleyebilir. Bu tanım genellikle abdominal aorta ve desendan torasik aorta için uygundur (Johnston ve diğ., 1991).

2.2. Aort Anevrizmasının Tarihçesi

MS 2. yüzyılda Antyllus, anevrizmaların nedeni ve tedavisine ilişkin bilinen en eski açıklamayı belgelemiştir. Osler onu tarihteki en yetenekli ve cesur cerrahlardan biri olarak görmüş ve anevrizmaları tedavi etmek için proksimal ve distal ligasyonu öncü bir şekilde kullandığını vurgulamıştır (Westaby ve Bosher, 1997). 1555 yılında Vesalius abdominal aort anevrizmasını teşhis eden ilk kişidir. Lancisi, 1728 yılında anevrizmaların patolojisi üzerine vaka çalışmalarıyla birlikte kapsamlı bir metin yayınlamıştır (Cooley, 1986). 20. yüzyıla kadar ateroskleroz ve sifiliz anevrizmanın en önemli iki nedeni olarak kabul edilmekteydi (Stehbens, 1958). Son 30 yılda, moleküler ve hücresel biyolojiyi katı ve akışkan mekaniği ile bütünleştiren multidisipliner çabalar sayesinde anevrizmaların patogenezinin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (Lasheras, 2007).

2.3. Aortanın Anatomik-Moleküler Yapısı

Aort, iletkenlik ve pompalama görevlerinin yanı sıra, asendan ve aortik ark segmentlerinde bulunan basınca duyarlı reseptörler aracılığıyla sistemik vasküler direncin kontrolünde ve kalp hızı etkileşiminde önemli bir rol oynamaktadır (Bossone ve diğ., 2018; Hiratzka ve diğ., 2010). Anatomi açısından aorta, torasik ve abdominal olmak üzere iki ana bölüme ayrılır. Torasik aorta; aort kökü, asendan aorta, aortik ark ve desendan torasik aortadan oluşurken, abdominal aorta ise süprarenal aorta ve infrarenal aorta olarak sınıflandırılır (Zipes, 2018). Bu nedenle, aort anevrizmaları torasik aortada (TAA) veya abdominal aortada (AAA)

meydana gelebilir. AAA, TAA ile karşılaştırıldığında yaklaşık üç kat daha yaygın olarak görülmektedir (Bossone ve Eagle, 2021).

Aort duvarı, her biri aortun homeostazının korunmasında farklı bir rol oynayan çeşitli hücre tiplerinden oluşmaktadır (Shen ve LeMaire, 2017). Aort duvarı, endotelyal hücreler (EC'ler), vasküler düz kas hücreleri (VSMC'ler), fibroblastlar, perisitler, bağışıklık hücreleri ve mezenkimal kök hücreler (MSC'ler) gibi çeşitli hücreleri içermekte olup, bu hücre tiplerinin heterojenliğini vurgulamaktadır (Jauhiainen ve diğ., 2022; Li ve diğ., 2021b). İnsan asendan aortasındaki birincil hücre tipleri, fibroblastlar, mezenkimal kök hücreler (MSC'ler), endotel hücreleri (EC'ler), monositler/makrofajlar/dendritik hücreler (DC'ler), T lenfositleri, doğal öldürücü hücreler, mast hücreleri, B lenfositleri ve plazma hücreleri ile birlikte iki küme düz kas hücresi (SMC'ler) olarak tanımlanmıştır (Li ve diğ., 2020b).

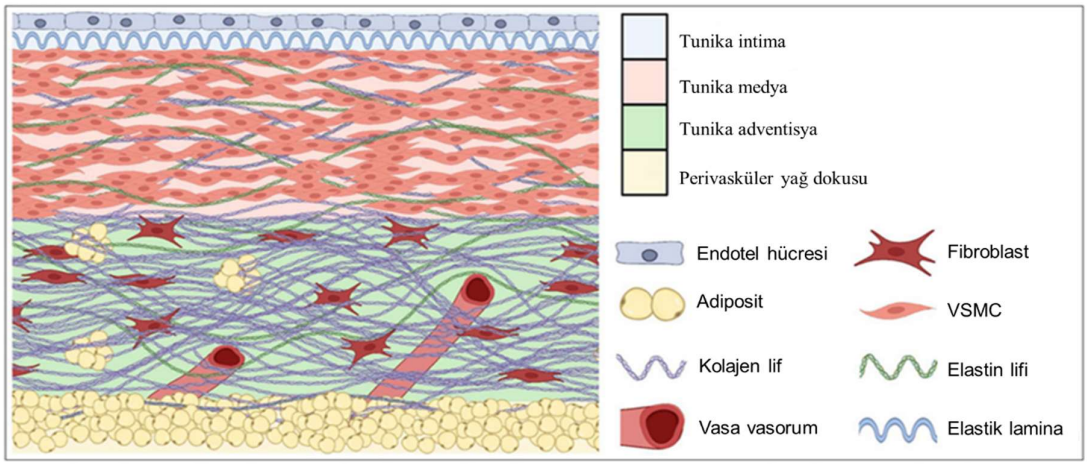
Düz kas hücreleri (SMC'ler), aort duvarında en yaygın bulunan hücre tiplerinden biri olup, damar kasılmasında kilit bir rol oynamaktadır. Kan akışı dinamikleri, oksidatif stres ve inflamasyon gibi çeşitli stres faktörleri, aort anevrizmaları bağlamında VSMC'lerin fenotipik değişimini tetikleyerek kontraktil durumdan proliferatif, migratif ve sentetik fenotipe dönüşmesine neden olmaktadır (Branchetti ve diğ., 2013; Fei ve diğ., 2016; Liu ve diğ., 2013).

Aort duvarı üç tabakadan oluşmaktadır: dış tabaka adventisya, orta tabaka media ve iç tabaka intima olarak adlandırılmaktadır (Şekil 2-1). İntima, areolar bağ dokusu üzerinde bulunan tek katlı endotelyal hücrelerden oluşur. Ayrıca, intima, başlıca bağışıklık hücrelerinin aktivitesini etkileyen proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonuna katkıda bulunarak önemli bir rol oynamakta ve hücreler arası sinyal iletiminde temel bir işlev üstlenmektedir (Sun ve diğ., 2018). Öte yandan, media tabakası, elastin, düz kas hücreleri ve kollajen liflerinden oluşmaktadır ve bu bileşenler aortaya elastikiyet ve kasılma kazandırır. Dış elastik laminayı çevreleyen bağ dokusu, adventisya olarak adlandırılır ve damarın çevre dokulara tutunmasını sağlarken aynı zamanda damar duvarına kan desteği sağlamaktadır (Golledge, 2019). Buna ek olarak, adventisya, aort duvarının aşırı gerilmesini önleyerek yapısal dayanıklılık sağlamakta ve ekstraselüler matriks (ECM) liflerini üretmekle görevli fibroblastları içermektedir. Bu tabaka aynı zamanda, adventisyal inflamasyona yatkın olan vasa vasorum adı verilen damarları da barındırmaktadır (Komutrattananont ve diğ., 2019).

Perivasküler adipöz doku (PVAT) tabakası, serebral ve pulmoner arterler hariç tüm damar tiplerinin yüzeyel tabakasını kaplamaktadır. Normal fizyolojik koşullarda PVAT,

vasküler gerilimi düzenleme, termoregülasyon sağlama ve VSMC'ler metabolizması ile büyümesini etkileyen moleküllerin salınımını kontrol etme işlevlerine sahiptir(Stanek ve diğ., 2021).

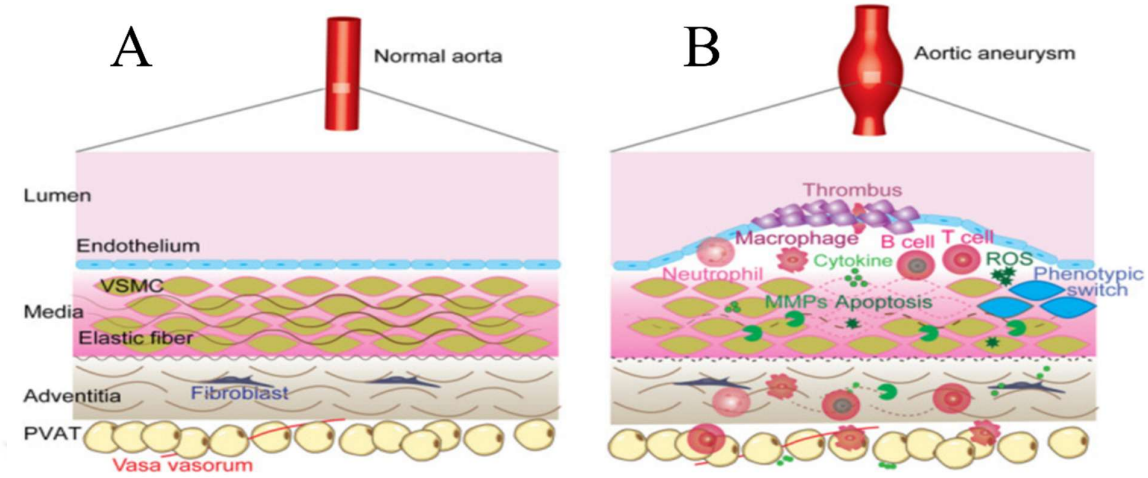
Genişlemiş PVAT tabakasının, obezite ile ilişkili kardiyovasküler hastalıkların (CVD'ler) gelişimine doğrudan katkıda bulunan bir faktör olduğu düşünülmektedir (Li ve diğ., 2022).



Şekil 2-1: Aort Duvarının Tabakaları (Domagała ve diğ., 2024)

Aort duvarının kademeli olarak zayıflaması, aort anevrizmalarının oluşmasına yol açarak aortanın üç tabakasını da etkilemektedir. Medya ve adventisya arasındaki boşluğa kan girmesi, intima ve medyanın yırtılması sonucu aort diseksiyonu olarak adlandırılan duruma neden olmaktadır. Aort anevrizmasının patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da bu vasküler hastalığın gelişimi VSMC'lerin yavaş kaybı, hücre dışı matriksin bozulması ve önemli ölçüde inflamasyon ile belirgindir (Golledge, 2019).

Sağlıklı normal bir aort, Aort duvarının bütünlüğünü koruyan VSMC'ler ve ECM ile adventisyal, medial ve intimal katmanlardan oluşmaktadır (Şekil 2-2 A**).** Aort Anevrizma lezyonlarında, trombüs varlığı, inflamatuar hücrelerin (nötrofiller, makrofajlar, B ve T hücreleri) infiltrasyonu, ECM degradasyonu, VSMC fenotipik değişimi ve apoptozis, sitokinlerin aşırı üretimi, reaktif oksijen türleri (ROS) ve matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) belirgin bir şekilde görülmektedir **(**Şekil 2-2 B) (Lu ve diğ., 2021).



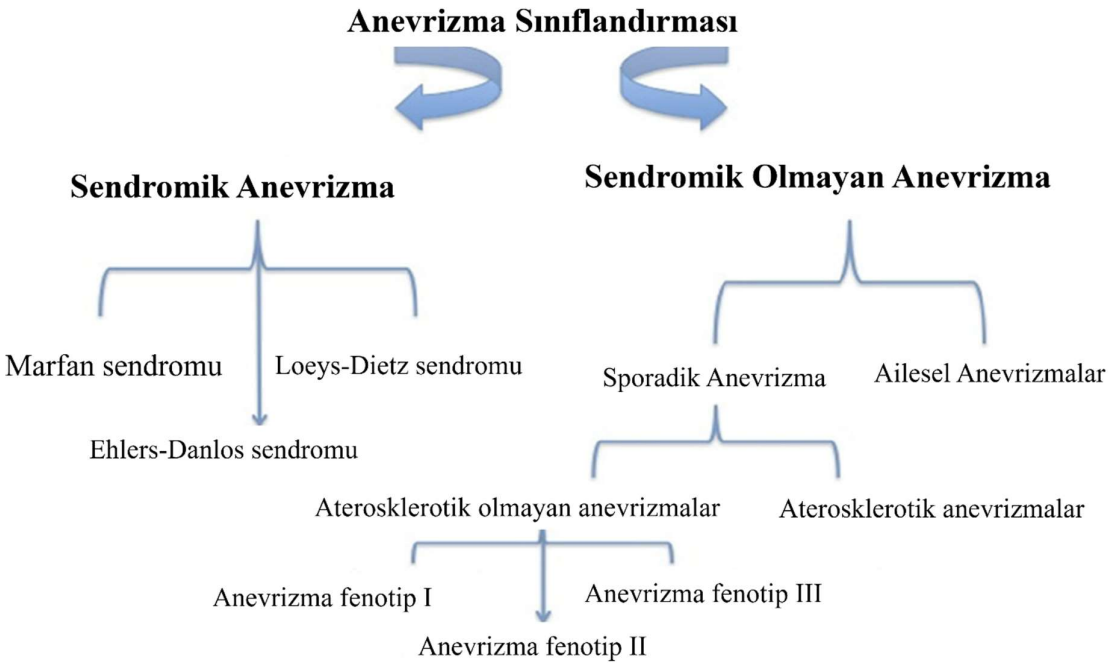
Şekil 2-2: Aort anevrizmasının patogenezi (Lu ve diğ., 2021)

2.4. Aort anevrizmasının genetiği

Aort anevrizmasının genetik temeli ilk olarak 1977 yılında, özellikle de anevrizma yırtılması nedeniyle ameliyat edilen üç kardeş üzerinde yayınlanan bir vaka çalışmasıyla araştırılmıştır (Hinterseher ve diğ., 2011). AAA ile karşılaştırıldığında, TAA daha güçlü bir genetik temele sahiptir. AAA'lı bireyler genellikle kalıtımsal bir patern göstermezken, TAA'lı bireylerin yaklaşık %20'si risk varyantlarını kalıtsal olarak taşımaktadır (Pinard ve diğ., 2019). AAA ve TAA, artan aort duvarı stresine neden olan bir veya daha fazla faktörle (örneğin, sistemik hipertansiyon, kokain kullanımı veya travma) ve/veya aort media anormallikleriyle (örneğin, Marfan sendromu, biküspit aort kapağı (BAV), inflamatuar vaskülit ve ateroskleroz) ilişkilidir (2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases, 2014; Lee ve diğ., 2018). AAA ve TAA'nın mekanizmaları, inflamasyon, VSMC ölümü ve ECM degradasyonu gibi birçok açıdan benzerlik göstermektedir. Ancak AAA gelişiminin patofizyolojisinde farklılıklar bulunmaktadır (Pfaltzgraff ve diğ., 2014). 2004'te yapılan bir bağlantı çalışmasında, AAA için duyarlılık lokusu olarak 19q13 ve 4q13 olmak üzere iki bölge tanımlanmıştır (Shibamura ve diğ., 2004).

TAA, düşük penetrans ve değişen derecelerde ekspresyon sergilemesine rağmen, ağırlıklı olarak otozomal dominant kalıtım modelini izleyen kalıtsal bir durumdur (Albornoz ve diğ., 2006). TAA'lar sendromik ve non-sendromik (ailesel veya sporadik) olarak

sınıflandırılmaktadır. TAAD, diğer organ sistemlerindeki anormalliklerle ilişkili olan sendromik ve belirtilerin aortla sınırlı olduğu sendromik olmayan olarak kategorize edilmektedir (El-Hamamsy ve Yacoub, 2009; Pomianowski ve Elefteriades, 2013). Sendromik ve sendromik olmayan ailesel TAAD farklı kategoriler olsa da, önemli genetik örtüşmeleri paylaşmaktadır. Marfan sendromu, Ehlers-Danlos sendromu, Loeys-Dietz sendromu ve Turner sendromu dahil olmak üzere diğer bağ dokusu bozuklukları TAA'nın iyi bilinen nedenleri arasındadır. Bununla birlikte, TAA'ların yalnızca yaklaşık %5'ini oluşturmakta ve ailesel vakaların yalnızca küçük bir kısmını açıklamaktadır (Elefteriades ve Farkas, 2010). Tanınmış bağ dokusu sendromları için kesin tanı kriterlerini karşılamayan kalıtsal torasik aort hastalığı olan hastalar sendromik olmayan (ns-TAA) olarak sınıflandırılmaktadır(Albornoz ve diğ., 2006). Sendromik ve ns-TAAD arasında önemli bir örtüşme bulunmaktadır. Aynı gen mutasyonu bir aile üyesinde sendromik özelliklere neden olurken diğerlerinde tam sendromu oluşturmayabilir (Coady, 1999) (Şekil 2-3).

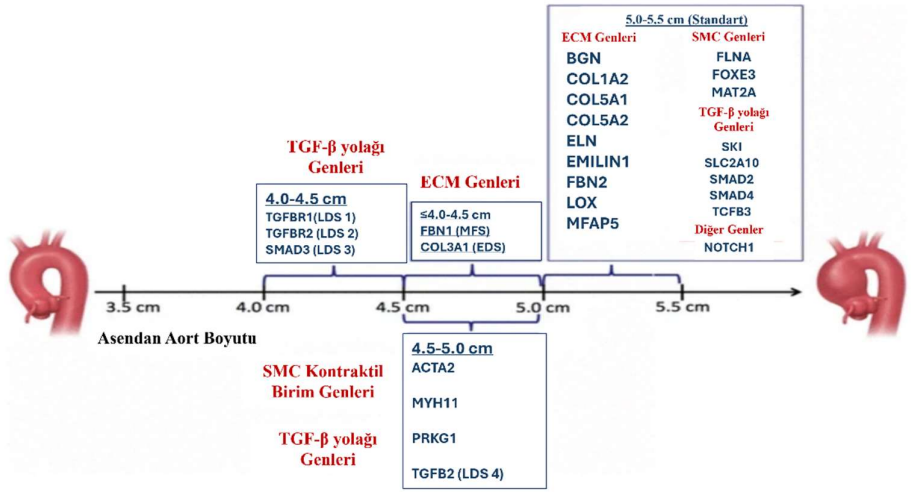


Şekil 2-3: Aort anevrizmanın sınıflandırması (Pisano, 2022)

Genel olarak, FBN1 ve Loeys-Dietz sendromu (LDS) tip 1-4 (TGFBR1, TGFBR2, SMAD3 ve TGFB2) ile ilişkili genlerdeki mutasyonların ailesel sendromik olmayan TAAD'nin %10'una katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir. Ek olarak, ACTA2'deki mutasyonların ailesel TAAD'nin %12-21'ini oluşturduğu düşünülmektedir (Milewicz ve diğ., 2016). Marfan

sendromu (MFS), LDS, anevrizma osteoartrit sendromu (AOS), arteriyel tortuozite sendromu (ATS), Ehlers-Danlos sendromu (EDS) ve TGFβ mutasyonları gibi durumlara sahip bireylerde sendromik aort anevrizmaları görülmektedir (Milewicz ve diğ., 2008).

Çalışmalar, Marfan sendromu veya diğer sendromların klinik tanısı olmaksızın kalıtsal torasik aort hastalıkları (HTAD) olan ailelerin yaklaşık %30'unun HTAD ile ilişkili bilinen genlerden birinde patojenik bir varyanta sahip olduğunu göstermiştir (Huang ve Yang, 2021). TAA hastalarının ailelerinde Mendel kalıtımını inceleyen son klinik çalışmalar, net ailesel modeller ortaya koymuştur (Albornoz ve diğ., 2006).TAA hastalarının yaklaşık %21'inin ailesinde tanı almış anevrizması olan en az bir kişi bulunmaktadır ve çok daha fazla sayıda akrabada henüz tanı almamış anevrizma olması muhtemeldir. Bu ailesel vakaların %77'si otozomal-dominant bir şekilde kalıtılmakta ve değişken ekspresyon ve penetrans göstermektedir. Asendan Aortanın genişlemesiyle ilişkilendirilmiş genler kategorize edildiğinde; cerrahi müdahale gen türlerine göre kategorize edilmiştir: hücreler arası matriks genleri, düz kas hücresi kasılma birim genleri, metabolizma genleri ve TGF-β sinyal yolu genleri olarak tanımlanmaktadır (şekil 2-4) (Coady, 1999).



Şekil 2-4: Asendan aort çapı genişlemesiyle ilişkilendirilmiş genler (Brownstein ve diğ., 2018)

Farklı embriyolojik kökenleri nedeniyle, TAA ve AAA farklı Pato fizyolojilere sahip olabilir. Embriyonik vasküler sistem gelişimi sırasında, düz kas öncü hücreleri endotelyal hücrelerden oluşan bir ağa dahil olmaktadır. Bu öncü hücreler, olgun VSMC'lerin farklılaşmasını yönlendiren Platelet Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF)-BB ve TGF-β gibi

çeşitli sitokinlerden etkilenmektedir. Desendan aortadaki VSMC'ler somitlerden kaynaklanırken, asendan aortadaki VSMC'ler nöral krest kök hücrelerinden ve ikinci kalp bölgesindeki progenitör hücrelerden ortaya çıkmaktadır (Wang ve diğ., 2015a). Gelişimsel kökendeki bu farklılık, aortik VSMC'lerde gözlenen benzersiz transkriptomik profillere de katkıda bulunabilmektedir (Trigueros-Motos ve diğ., 2013).

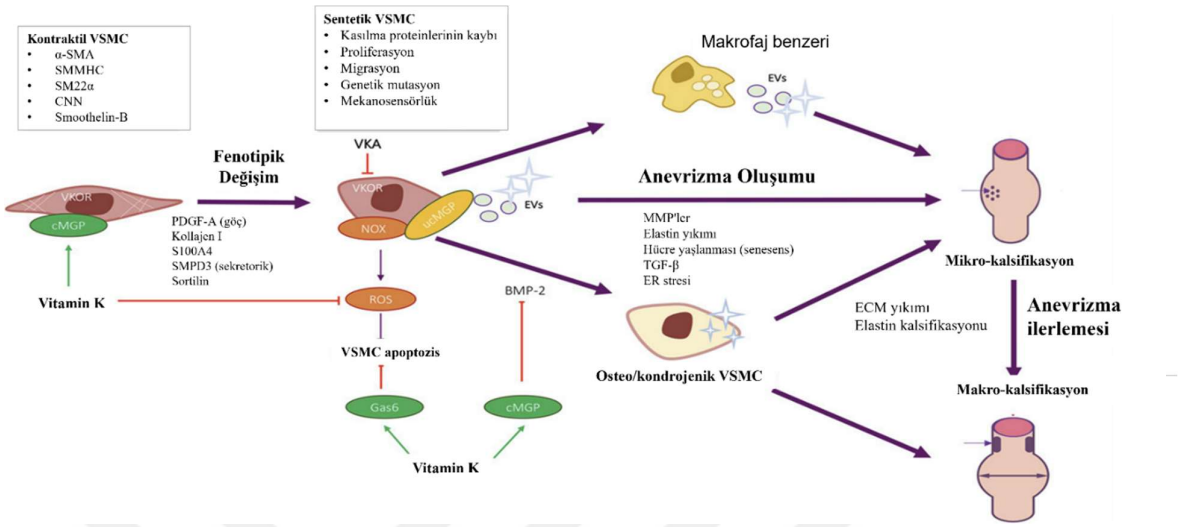
2.5. Aort anevrizmasının mekanizmaları

Damar duvarının ana bileşenlerinden olan VSMC, vasküler yapının korunmasında ve çeşitli işlevlerin yerine getirilmesinde kilit rol oynamaktadır. VSMC'lerdeki değişiklikler aort anevrizmalarının gelişiminde önemli bir faktördür.

2.5.1. VSMC fenotipik değişimi

Embriyonik vasküler gelişim sırasında, düz kas öncül hücreleri endotelyal hücre ağına dahil edilmektedir. Bu hücreler ayrıca PDGF-BB ve TGF-β gibi çeşitli sitokinlerden etkilenmekte ve sonunda olgun VSMC'lere farklılaşmaktadır (Wang ve diğ., 2015a). Kardiyak nöral krest ve ikinci kalp alanı, asendan aortanın VSMC'lerine kaynaklık ederken, mezodermal soylar desendan aortanın VSMC'lerine kaynaklık etmektedir. Bu gelişimsel farklılık nedeniyle, TAA ve AAA birbirinden ayrılmaktadır (Sawada ve diğ., 2017).

VSMC'ler yüksek derecede plastisiteye sahiptir ve iki farklı fenotip arasında geçiş yapmaktadır. Sentetik tip hücreler farklılaşma yeteneğini kaybederken, kontraktil tip belirgin bir VSMC fenotipi sergilmektedir. Kontraktil VSMC'ler iğ benzeri bir şekle sahiptir ve α-düz kas aktini (α-SMA), düz kas miyozin ağır zinciri (SMMHC), düz kas 22α (SM22α) ve kalponin (CNN) dahil olmak üzere yüksek düzeylerde kontraktil proteinler üretmektedir (Alexander ve Owens, 2012). Kontraktil fenotip aort duvarı için hayati önem taşımakta ve aortik gücün korunmasına yardımcı olmaktadır. Bununla birlikte, VSMC yaralanma veya inflamasyona yanıt olarak, inflamasyon ve fibrozis ile ilgili proteinlerin salgılanmasının yanı sıra artan göç ve proliferasyon yetenekleriyle karakterize edilen sentetik fenotipe geçmektedir (Şekil 2-5) (Owens, 1995; Petsophonsakul ve diğ., 2019).



Şekil 2-5: Anevrizma oluşumunda VSMC plastisitesi (Petsophonsakul ve diğ., 2019)

Sentetik fenotipte osteopontin ekspresyonu artarken kontraktil proteinlerin ekspresyonu azalmaktadır (Owens, 1995; Ross, 1979). Bu süreç fenotipik değişim olarak bilinmektedir. AA, ateroskleroz ve hipertansiyon dahil olmak üzere birçok kardiyovasküler hastalık VSMC fenotipik değişimi ile bağlantılıdır. Bu fenotipik değişim anevrizma oluşumundan önce meydana gelmekte ve VSMC'nin osteo/kondrojenik ve makrofaj benzeri fenotiplere farklılaşmasına yol açmaktadır, bu da vasküler yeniden şekillenme ve kalsifikasyona katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, mikro kalsifikasyon, VSMC ölümü ve VSMC proliferasyonu oksidatif stres tarafından tetiklenmektedir. Sonuç olarak, damar duvarı zayıflayarak çevresindeki matriks zarar verici değişikliklere uğramaktadır (Petsophonsakul ve diğ., 2019) . İnsan asendan aort duvarlarında beş farklı SMC veya SMC ile ilişkili küme tanımlanmıştır. Bunlar arasında kontraktil SMC kümesi (ACTC1+, ACTA2+, MYL9+, CARMN+), stres altındaki SMC kümesi (FOS+, ATF3+, JUN+, HSPB8+), iki proliferatif SMC kümesi (MGP+, TPM4+, MYH10+) ve fibromiyosit kümesi (ACTA2+, MYL9+, COL1A2+, COL8A1+) bulunmaktadır. Özellikle, iki proliferatif SMC kümesi sentetik SMC belirteçlerinin artmış ekspresyonunu gösterirken aynı zamanda yüksek seviyelerde kontraktil SMC belirteçleri sergilemiştir (Li ve diğ., 2020b).

Çok sayıda faktör VSMC'lerin fenotipik değişim düzenlemesini etkilemektedir. TGF-β en iyi araştırılan faktörden biridir. TGF-β'nın üç izoformu bulunmaktadır ve tüm izoformlar

hücre farklılaşmasını, proliferasyonunu ve apoptozu etkilemektedir (Gadue ve diğ., 2006). VSMC'lerin TGF-β ile aktivasyonu, eş zamanlı olarak hücre proliferasyonunu azaltırken α-SMA, SMMHC ve CNN mRNA ve protein ekspresyonunu artırmaktadır (Hautmann ve diğ., 1997). Yapılan çalışmalarda, TGF-β'nın antikorlarının eksojen enjeksiyonunun AA'nın ilerlemesini artıracağı ve damar duvarınının yırtılmasına neden olabileciği gösterebilmiştir. Bunun yanı sıra, VSMC'lerde TGF-β'nın spesifik bloke edilmesiyle aortik duvarında incelme tespit edilmiştir (Angelov ve diğ., 2017). TGF-β'nın bir üyesi olan büyüme farklılaşma faktörü 11 (GDF11) (Ren ve diğ., 2021), siklofilin A (Zhou ve diğ., 2019), ve B vitamini (Huang ve diğ., 2021) grupları TGF-β ile ilişkili yolaklar aracılığıyla AA'nın oluşumunu ve ilerlemesini etkileyebilmektedir.

Milewicz ve arkadaşları, aşırı TGF-β aktivitesinin torasik aort hastalıklarında ilk nedenden ziyade doku hasarına ikincil bir tepki olabileceğini öne sürmüştür. Aslında, genç Marfan fareleri VSMC'lerde artmış TGF-β sinyali olmadan bile aortik dilatasyon ve medial elastin hasarı yaşamıştır. Bu farelerde, TGF-β nötralizasyonunun aort hastalığını daha da kötüleştirmesi, bazal TGF-β'nın VSMC'lerin yapısal bütünlüğünü korumak için gerekli olduğunu göstermektedir (Wei ve diğ., 2017). VSMC fenotipik değişimini etkileyen bir diğer sık rastlanan unsur da miRNA'lardır. Mikro-RNA'lar 19-24 nükleotitten oluşan kısa RNA ipliklerdir ve mesajcı RNA'ları bozarak veya çeviriyi engellemek için küçük interferans RNA'ları (siRNA'lar) taklit ederek gen ifadesini kontrol edebilirler. VSMC'leri sentetik fenotipe geçmeye teşvik eden bir diğer faktör de AA'da miR-23b'nin azalması ile transkripsiyon faktörü forkhead box O4'ün ekspresyonunun artışı ve buna bağlı olarak hastalığı daha da kötüleştirmektir (Si ve diğ., 2022).

2.5.2. VSMC'lerin Ölümü

Aort anevrizmalarında, VSMC sayısında azalma gözlenmekte, bu da ECM'nin azalmasına ve aort duvarının zayıflamasına neden olmaktadır. AA patogenezinde VSMC'ler esas olarak apoptoza uğramaktadır, ancak son yıllarda yapılan araştırmalarda, VSMC'de ferroptoz ve piroptoz gibi diğer hücre ölüm şekilleri de tanımlanmıştır (Quintana ve Taylor, 2019). VSMC'lerde apoptozise çok sayıda faktör katkıda bulunmaktadır. AA oluşumunda, aort duvarına makrofaj infiltrasyonu, interlökin 6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) dahil olmak üzere çok sayıda inflamatuar molekül salınmakta ve VSMC apoptozunu tetiklemektedir (Hsieh, 2001). Apoptoz, oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (Ox-LDL) gibi biyomakromoleküller tarafından da kolaylaştırılabilir.

TGF-β, AA üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olabilir ve apoptozu önleyebilir. Ayrıca, sitokin uyarımı ve mekanik gerilme uyarımı VSMC'lerde endoplazmik retikulum (ER) stresi üretmekte ve bu da sonuçta programlanmış hücre ölümüne neden olmaktadır (Jia ve diğ., 2015; 2017). Bu nedenle, VSMC apoptozunu hedeflemek AA tedavisi için potansiyel bir strateji olabilmektedir. Apoptozu inhibe edebilen transkripsiyon faktörü EB'nin (TFEB) AA'lı hastaların dokularında ekspresyon düzeylerinin azaldığı bulunmuştur. Sigara dumanı ekstresi, VSMC'lerde ferroptozu tetikleyerek ve IL-6, MMP-2/9 ve TNF-α dahil olmak üzere diğer sitokinlerin ekspresyonunu artırarak AA'yı başlatabilir. Bu da VSMC'lerin ferroptoz yoluyla AA ilerlemesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Sampilvanjil ve diğ., 2020).

2.5.3. ECM değişiklikleri

VSMC'ler ECM'nin sentezine ve işlenmesine katılmaktadır. Bu matriks proteoglikanlar, glikoproteinler, laminin, kolajen ve elastik lifler içermekte ve damar duvarının gücünü ve esnekliğini sürdürmek için hayati önem taşımaktadır (Jana ve diğ., 2019; Wagenseil ve Mecham, 2009). AA'da ECM bozularak damar duvarının kırılmasına ve genişlemesine neden olmaktadır (Gurung ve diğ., 2020). ECM bozulmasının TAA gelişimindeki temel rolü, ECM ile ilişkili proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonların etkileri ile gösterilmiştir. Hem TAA hem de AAA'da MMP'ler ECM'nin yeniden şekillenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Golledge, 2019). Aort anevrizması durumunda, VSMC'ler, endotel hücreleri ve fibroblastlarla birlikte infiltre olan immün hücreler, ekstraselüler matriks bozulmasını daha da hızlandıran ek MMP'ler salgılamaktadır. Genel olarak, ECM proteazları ve inhibitörleri arasındaki dengesizlik aort anevrizması gelişimine katkıda bulunmaktadır (Quintana ve Taylor, 2019). MMP-2/9'un yüksek ekspresyon düzeyleri AA dokusunda yaygın olarak gözlenmektedir (Airhart ve diğ., 2014).

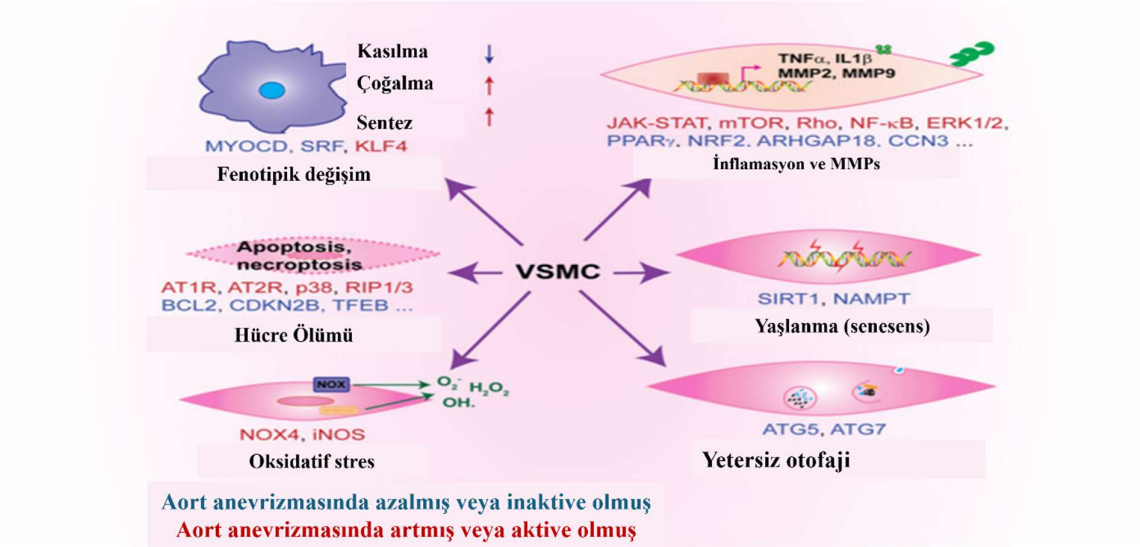
2.5.4. VSMC'lerde otofaji

Hasarlı proteinler ve organeller, yüksek oranda korunmuş otofaji ile ilişkili genler (ATG'ler) tarafından düzenlenen, lizozom aracılı bir süreç olan otofaji ile ortadan kaldırılmaktadır. Otofaji mekanizmasının bozulması endoplazmik retikulum (ER) stresi, reaktif oksijen türleri (ROS) hasarı ve hücre ölümüne neden olabilmektedir. Otofaji, VSMC'lerin yaşlanma ve ateroskleroz ile ilgili fizyolojik süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır (De Meyer ve diğ., 2015). Otofajinin VSMC'lerin fenotipik değişimi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Song ve diğ., 2018). TAA'lı hastaların aort dokusunda azalmış otofaji düzeyleri

gözlenmiştir (Irace ve diğ., 2021). VSMC'ler, aortun hayati bir parçası oldukları için AA'nın önlenmesi ve tedavisi için kritik bir hedeftir (Gao ve diğ., 2023).

2.5.5. VSMC yaşlanması

AAA insidansı yaşla birlikte önemli ölçüde artmakta, bu durum da hastalığın yaşa bağlı patolojik bir durum olduğunu düşündürmektedir (Bossone ve Eagle, 2021). Hücresel düzeyde VSMC yaşlanması, DNA hasarı, telomer kısalması, epigenetik modifikasyonlar, bozulmuş proteostaz, anormal besin algılama ve mitokondriyal fonksiyonu bozukluğu ile karakterize edilmektedir(Uryga ve Bennett, 2016). Mevcut kanıtlar VSMC yaşlanmasının AA gelişiminde rol oynadığını göstermektedir (Şekil 2-6) (Chen ve diğ., 2016) (Lu ve diğ., 2021).



Şekil 2-6: VSMC'lerin aort anevrizmalarındaki rölü (Lu ve diğ., 2021).

2.5.6. Endotel hücreleri

Aortun en iç tabakasında bulunan endotel hücreleri (EC'ler), aortik homeostazın sürdürülmesi için çok önemlidir. Endotel hücre fonksiyon bozukluğunun AA gelişiminde önemli bir faktör olduğu artan sayıda çalışmada gösterilmiştir (Gao ve diğ., 2023).

2.5.7. Oksidatif stres ve Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

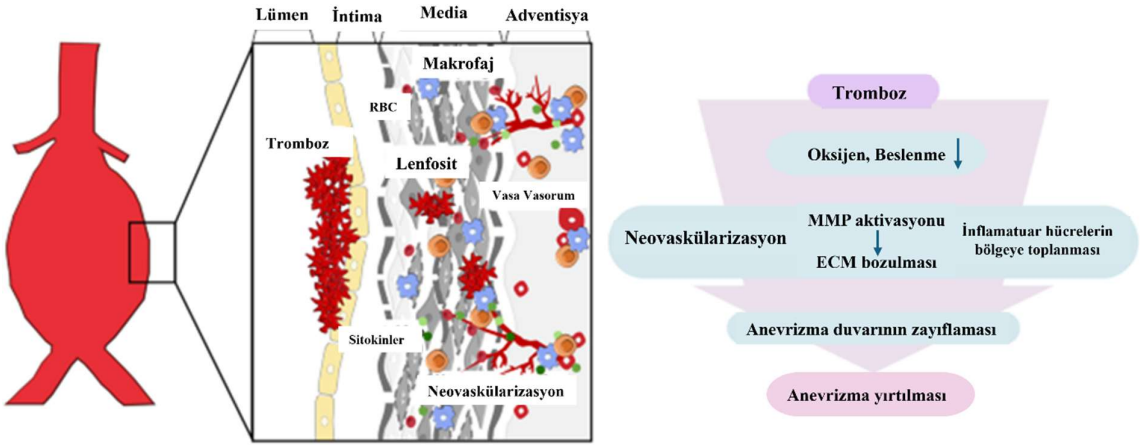
Kan akışındaki değişiklikler ve inflamatuar faktörler gibi dış uyaranlara maruz kaldıklarında, endotel hücrelerinde (EC'ler) oksidatif stres oluşabilmekte ve bu durum reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikmesine yol açabilmektedir. Endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) nitrik oksit (NO) üreterek vazodilatasyonu desteklemektedir (Forstermann ve Sessa, 2012). İnsan AAA dokusunda önemli ölçüde yüksek O_2^- seviyeleri tespit edilmiştir. O_2^- 'deki bu artış, vasküler oksidatif stresi artırarak ECM'nin yeniden şekillenmesine ve VSMC apoptozuna neden olmakta ve bu da AA artırmaktadır (Miller ve diğ., 2002). Oksidatif stres ve ROS, AA oluşumunda önemli bir role sahiptir. Hem hastalarda hem de fare modellerinde yüksek oksidatif stres gözlenmiştir (Sawada ve diğ., 2015). ROS, süperoksit (O_2-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) dahil olmak üzere küçük reaktif iyonlar ve moleküllerden oluşmaktadır. ROS'un düşük düzeylere normal vasküler fonksiyonun sürdürülmesi için gerekli sinyal molekülleri olarak işlev görmektedir. Bununla birlikte, aşırı ROS üretimi oksidatif stresi yoğunlaştırarak VSMC proliferasyonu ve göçü, inflamatuar hücre alımı ve MMP aktivasyonu dahil olmak üzere vasküler hücre hasarına neden olmaktadır (Konior ve diğ., 2014; Vara ve Pula, 2014). ROS hem makrofajlarda hem de VSMC'lerde AA ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Çalışmalar NOX4 tarafından üretilen normal H_2O_2 düzeylerinin embriyonik kök hücrelerin VSMC'lere farklılaşmasını desteklediğini göstermiştir (Xiao ve diğ., 2009). Ayrıca, katalazın VSMC'ye özgü aşırı ekspresyonu ile AA fare modellerinde, VSMC apoptozunda bir azalma ve AA ilerlemesinde bir düşme gözlenmiştir (Parastatidis ve diğ., 2013).

2.5.8. İntraluminal trombüs

İntraluminal trombüs (İLT) oluşumu AAA'ların yaklaşık %75'inde mevcuttur (DeRoo ve diğ., 2022; Vorp ve diğ., 2001). ILT'ler tipik olarak yakındaki endotelin yıkımıyla ilişkilidir ve çok sayıda makrofaj, nötrofil, eritrosit ve trombosit ile birlikte MMP'ler gibi yüksek konsantrasyonda proteaz içermektedir. Son zamanlarda, AA'da ILT'nin rolüne ilişkin iki zıt bakış açısı ortaya çıkmıştır (Houard ve diğ., 2009; Ma ve diğ., 2022).Bazı araştırmacılar ILT'nin aort duvarı içinde oksijen taşınmasını bozan ve inflamasyonu yoğunlaştıran zararlı bir ortam oluşturduğunu öne sürmektedir (Boyd, 2021; Lim ve diğ., 2013). Öte yandan, diğer araştırmacılar ILT'nin aort duvarı üzerindeki stresi azaltabileceğini ve biyomekanik açıdan bir tampon görevi görebileceğini belirtmiştir (Chateau ve diğ., 2009; Wang ve diğ., 2002). Günümüzde, araştırmacılar ILT'de her iki etkinin de eş zamanlı olarak ortaya çıkabileceğini öne sürümektedir. ILT, aort duvarı stresini azaltsa da yetersiz oksijen taşınması ve artan

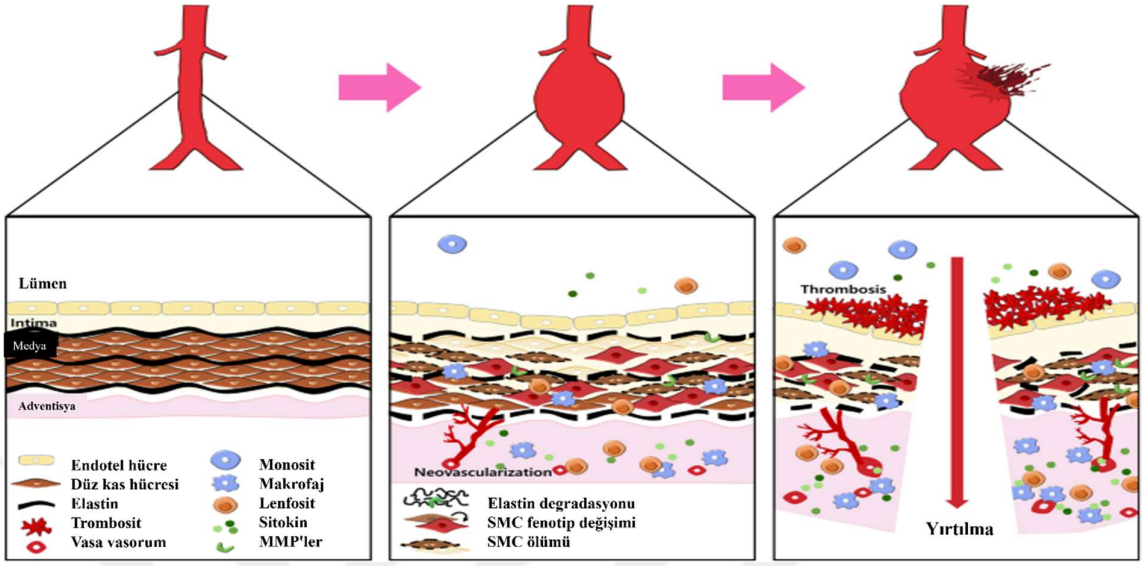
inflamasyon bu bölgede aort duvarının incelmesine ve bozulmasına katkıda bulunarak AA rüptürünü teşvik etmektedir. Bu nedenle, ILT'nin AA üzerindeki genel etkisi koruyucu olmaktan ziyade patolojik olarak kabul edilmektedir (Throop ve diğ., 2022).

Bir trombüsün neden olduğu aort duvarındaki oksijen ve besin eksikliği, anevrizma duvarında küçük kan damarlarından oluşan bir ağın büyümesini tetiklemektedir. Bu süreç, anevrizma duvarının zayıflamasına katkıda bulunan ve anevrizma rüptürü riskini artıran inflamatuar mediatörleri salgılayan inflamatuar hücreleri ortama çekmektedir. MMP aktivitesi, ECM bozulması, endotel hücre göçü, perisitlerin mikrodamarlardan ayrılması, ECM'den anjiyojenik faktörlerin salınması ve endotelyal bağlantının bölünmesi gibi proanjiyojenik etkileri destekleyerek neovaskülarizasyonda önemli bir rol oynamaktadır (Şekil 2-7) (Cockerill ve diğ., 1995;Cho ve diğ., 2023).



Şekil 2-7: Aort anevrizmasında trombüs oluşumu (Cho ve diğ., 2023)

Aort anevrizmasının doğal seyri kademeli genişleme şeklindedir; bununla birlikte, bireysel anevrizmaların büyüme hızı büyük farklılıklar gösterebilir, bazıları yıllarca sabit kalırken diğerleri hızla genişleyebilir. Rüptürün en iyi göstergesi abdominal aort anevrizmasının boyutudur (Powell ve Greenhalgh, 2003). Genel olarak, rüptür ölümcül kabul edilmekte olup, mortalite oranı %85 ile %90 arasında değişmektedir; hastaneye ulaşabilen hastaların yalnızca %50-70'i hayatta kalabilmektedir (Şekil 2-8) (Brown ve Powell, 1999) (Cho ve diğ., 2023).



Şekil 2-8: Aort anevrizmalarının patogenezi (Cho ve diğ., 2023)

2.5.9. Bağışıklık hücreleri ve inflamatuar faktörler

AA'nın ilerlemesinde immün yanıt çok önemli yere sahiptir. Bağışıklık hücreleri, aort duvarı hücrelerinin apoptozuna neden olan ve VSMC fenotip değişimini teşvik eden inflamatuar faktörler salgılarken, aynı zamanda ECM'yi bozan proteazlar salgılayarak aort dilatasyonuna ve potansiyel rüptüre neden olmaktadır. AA dokusunda nötrofillerin, makrofajların, doğal öldürücü (NK) hücrelerin, doğal öldürücü T (NKT) hücrelerinin yanı sıra T ve B hücrelerinin infiltrasyonu bulunmaktadır (Bobryshev, 2001; Chan ve diğ., 2005). Bu hücreler birlikte aorttaki inflamatuar süreçlere çeşitli açılardan katkıda bulunmaktadır. Homojenize insan aort dokularında sitokin profillerinin analizi sonucunda, interlökin (IL)-6, IL-1α, IL-1β, tümör nekroz faktörü (TNF)-α, TNF-β ve onkostatin M dahil olmak üzere çeşitli sitokinlerin ekspresyonlarının artığı gözlenmiştir (Middleton ve diğ., 2007).

2.5.9.1. Adaptif bağışıklık

AA dokusu, B hücrelerinin yanı sıra T hücreleri de dahil olmak üzere bağışıklık hücrelerinin önemli ölçüde infiltrasyonunu sergilemektedir. T hücreleri ağırlıklı olarak CD4+ T hücreleridir ve bunlar AA'da bulunan en yaygın bağışıklık hücreleridir (Ocana, 2003). CD4+ T hücrelerinin yokluğu AA gelişimini önemli ölçüde engellemektedir (Xiong ve diğ., 2004). Çeşitli uyaranlara yanıt olarak, CD4+ T hücreleri Th1 hücreleri, Th2 hücreleri, Th17 hücreleri,

düzenleyici T (Treg) hücreleri ve T foliküler yardımcı (Tfh) hücreleri dahil olmak üzere çeşitli T hücresi türlerine farklılaşabilmektedir (Zhou ve diğ., 2009).

AA hastalarının kanında Th17-, Th1-, Th9-, Th22- ve Tfh-spesifik (TF) hücrelerinin ekspresyon artışı ve Th2 hücreleri ile Treg hücrelerinin ekspresyon azalışı gözlenmiştir (Wang ve diğ., 2020; Ye ve diğ., 2018). Çalışmalar, farelerde IL-17'nin azaltılmasının AA ilerlemesini engellediğini göstermektedir (Sharma ve diğ., 2012). Benzer şekilde, Th17 hücre farklılaşmasından sorumlu yolağın engellenmesi de AA ilerlemesinin azalmasına yol açmıştır (Wei ve diğ., 2014). Adaptif bağışıklık için bir diğer önemli hücre de antikor salgılayan B hücreleridir. B hücrelerinin salgıladıkları immünoglobulinlerin fare AA dokularında birikmesi IL-6 ve MMP-9 salınımını tetikleyerek aort duvarı hasarına ve AA hastalığının ilerlemesine yol açabilmektedir (Furusho ve diğ., 2018).

Nötrofiller

Nötrofiller insan bağışıklık sisteminde en çok bulunan hücrelerdir ve bağışıklık hücreleri arasında en hızlı yanıt verenlerdir (Selders ve diğ., 2017). Nötrofillerde fagositozdan sonra, bu proteinler ya patojen üzerine ya da doğrudan hücre dışına salınmaktadır. Nötrofiller AA'daki MMP'lerin birincil kaynağıdır (Kurihara ve diğ., 2012).

Makrofajlar

Dolaşımdaki makrofajlar aort dokusundaki makrofajların birincil kaynağıdır ve gelişim sırasında dokuda daha küçük bir makrofaj popülasyonu bulunmaktadır (Miyabe ve diğ., 2019; Raffort ve diğ., 2017). Kemokinler ve inflamatuar faktörler, lokal vasküler doku uyarıldığında monositleri kan dolaşımından damar duvarına çekmektedir. Dolaşımdaki monosit sayısı arttığında AA gelişme olasılığı yükselmektedir (Mellak ve diğ., 2015). Monositlerin, AA dokularında artmış olan M1 ve M2 makrofaj tiplerine farklılaştığı düşülmektedir (Lawrence ve Natoli, 2011; Wu ve diğ., 2022). M1 hücreleri olarak bilinen proinflamatuar makrofajlar lipopolisakkarit (LPS) veya IFN-γ ile aktive edilebilir. Aktive olduklarında, IL-6, TNF-α ve MCP-1 gibi sitokinler salgılanarak inflamasyonu artırmakta ve MMP'ler ECM'yi parçalayarak aort duvarını zayıflatmaktadır. Bununla birlikte, anti-inflamatuar olarak kabul edilen M2 makrofajları ECM'nin onarılmasına yardımcı olmakta ve inflamasyona karşı koymak için TGF-β veya IL-10 salgılamaktadır (Lamblin ve diğ., 2010; Murray ve diğ., 2014). Bir çalışmada, AA bölgesinde ekstravasküler membranda düşük düzeyde M2 hücreleri ve yüksek düzeyde M1

hücreleri gözlenmiştir, ancak bir başka çalışmada, bu bulgu desteklenmemiştir.(Boytard ve diğ., 2013; Dutertre ve diğ., 2014).

Sitokinler

AA gelişiminde önemli bir yere olan sitokinler bağışıklık hücreleri tarafından salgılanmakta, vasküler dokudaki inflamasyon düzeylerini ve ECM'yi etkilemektedir. Bir AA fare modelinde, sitokin düzeylerinin önemli değişikliklere uğradığı bildirilmiştir (Li ve diğ., 2019b).

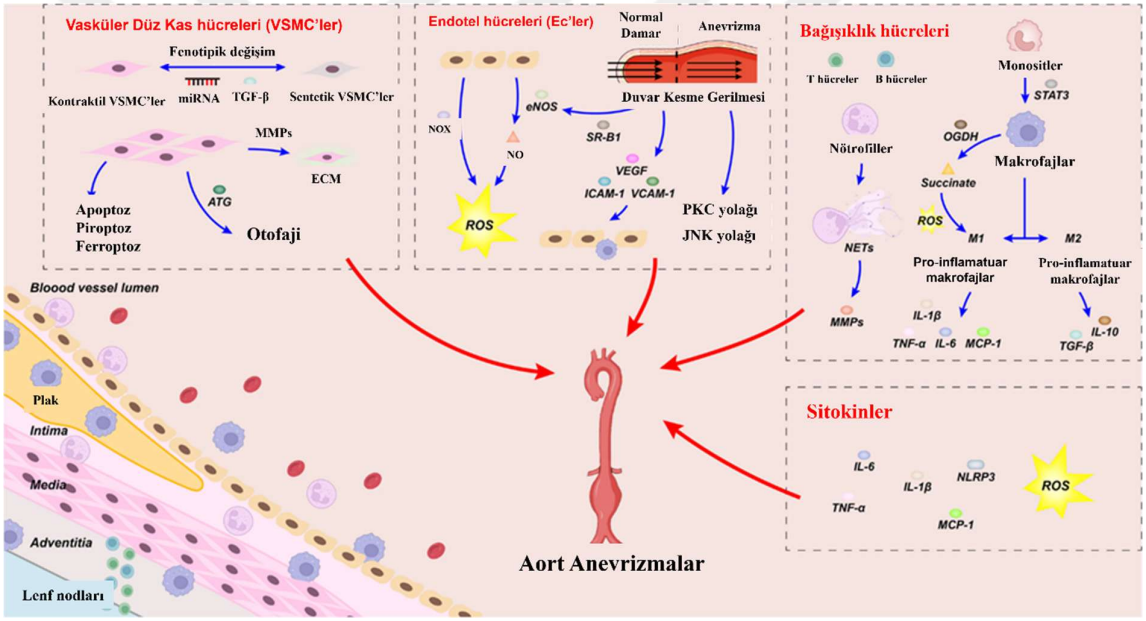
İnterlökin (IL)-6

Pleiotropik bir sitokin olan IL-6, AAA gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde yer almaktadır. IL-6 vücuttaki çeşitli proinflamatuar süreçlerde rol oynayan önemli bir inflamatuar faktördür (Mihara ve diğ., 2012). AA hastalarının hem vasküler dokusunda hem de dolaşımdaki kanında IL-6 düzeyleri belirgin şekilde yükselmekte ve kan dolaşımındaki düzeyler potansiyel olarak anevrizmanın şiddetiyle ilişkilendirilmiştir (Lindeman ve diğ., 2008; Rohde ve diğ., 1999a; Takagi ve diğ., 2014). Ang-II ile indüklenen AA farelerinin vasküler dokularındaki IL-6 konsantrasyonlarının zaman içinde yükseldiği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (Tieu ve diğ., 2009). TA'lar AA'lara kıyasla daha yüksek genel IL-6 düzeyleri sergilemiştir (Dawson ve diğ., 2007). Dolaşımdaki IL-6 düzeyleri anevrizması olan hastaların aortlarında artmakta ve anevrizmanın yeri ile ilişkilendirilmektedir. IL-6 reseptörüne karşı monoklonal antikorların uygulanmasının farelerde AA hastalığının ilerlemesini engellediği bulunmuştur (Nishihara ve diğ., 2017). İşlevsel olarak IL-6 iki sinyal yolu üzerinden çalışmaktadır: klasik sinyal ve trans-sinyal. Klasik sinyalizasyonda, IL-6 doğrudan hücrelerdeki IL-6 reseptörüne (IL-6R) bağlanmaktadır. Trans-sinyalizasyonda, IL-6 önce IL-6R'nin çözünür bir formuna bağlanmakta ve ardından çeşitli hücre tiplerinde gp130'a bağlanarak aktivasyonu başlatmaktadır (Harrison ve diğ., 2013). STAT3 yolunun aktivasyonu daha sonra monositlerin makrofajlara farklılaşmasını, VSMC'lerin aşırı aktivasyonunu ve diğer patolojik değişikliklerle birlikte makrofaj alımını teşvik etmektedir (Chomarat ve diğ., 2000; Hou ve diğ., 2007). Bir meta-analiz, AAA'lı hastaların IL-6 düzeylerinin yüksek olduğunu ortaya koymuş ve IL-6R genindeki sinonim olmayan bir fonksiyonel varyant (Asp358Ala; rs2228145) ile AAA arasında bir bağlantı bulmuştur (Harrison ve diğ., 2013).

Tümör nekroz faktörü-α (TNF-α)

Güçlü bir proinflamatuar sitokin olan TNF-α'nın AA'lı bireylerde yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir (Golledge ve diğ., 2009). Yapılan bir çalışmada, AA gelişimi riskinin TNF-α-238G/A gen varyantı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Elastaz ile indüklenen AA farelerinde TNF-α151 salgılayan makrofajların sayısında önemli bir artış olmuştur.

Aort anevrizmalarının potansiyel mekanizmaları özetle VSMC'ler, EC'lerin hasarı, bağışıklık hücreleri ve sitokinlerin aktivasyonunu içermektedir (Şekil 2-9) (Jabłońska ve diğ., 2021).

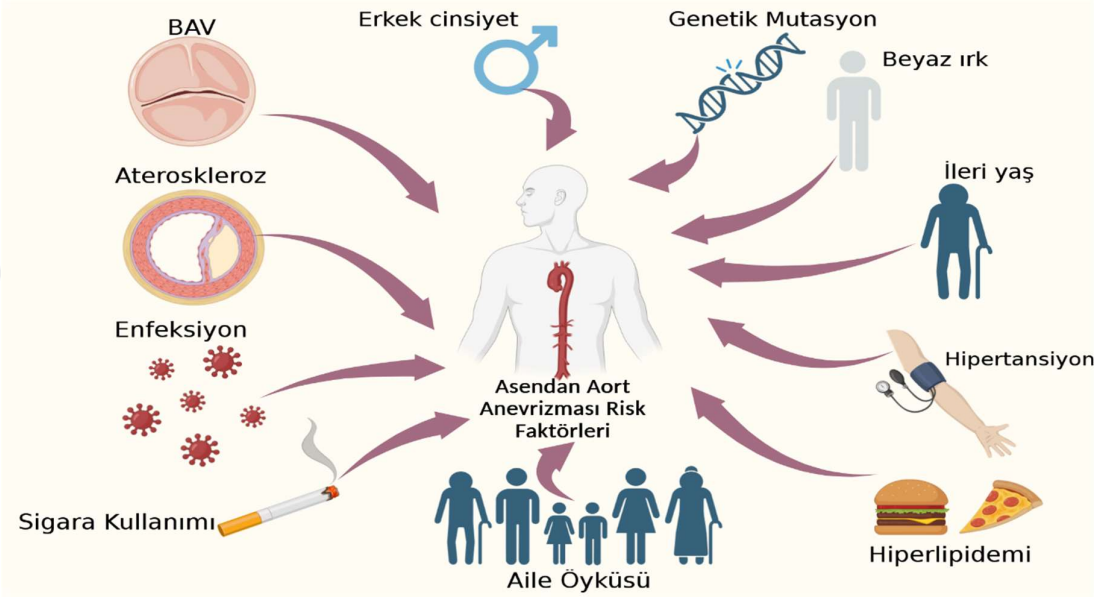


Şekil 2-9: AA'nın potansiyel mekanizmaları (Gao ve diğ., 2023)

2.6. Aort anevrizmasının risk faktörleri

Aort Anevrizmalarına neden olan risk faktörleri arasında yaş, sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi, erkek cinsiyet, beyaz ırk ve pozitif aile öyküsü bulunmaktadır (Şekil 2-10) (Gao ve diğ., 2023; Liu ve diğ., 2020; Pinard ve diğ., 2019; Shen ve LeMaire, 2017). Desendan TAA'lar için en belirgin risk faktörü aterosklerozdur, ancak asendan TAA'lar daha tipik olarak bağ dokusu hastalığı (çoğunlukla Marfan sendromu) veya BAV ile bağlantılıdır (2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases, 2014;

Isselbacher, 2005). Bağ dokusu ile ilgili diğer hastalıklar da AA'lara neden olabilmektedir, bunlar arasında Ehlers-Danlos Tip IV ve Loeys-Dietz sendromu sayılmaktadır (Sakalihasan ve diğ., 2005).



Şekil 2-10: AA'nın risk faktörleri

Anevrizma insidansı, erkeklerde 50 yaşından, kadınlarda ise 60 ila 70 yaşlarından itibaren her on yılda belirgin bir şekilde artış göstermektedir (Bengtsson ve diğ., 1992). Abdominal aort anevrizması riski erkeklerde kadınlara kıyasla yaklaşık dört kat daha yüksektir ve aile öyküsü olan bireylerde, aile öyküsü bulunmayan bireylere göre yine yaklaşık dört kat daha fazladır (Kent ve diğ., 2010). Yapılan çalışmalara göre, AAA prevelansı %4–8 (Ashton ve diğ., 2007; Lindholt ve diğ., 2005; Scott, 2002) olarak belirlenmişken, TAA prevelansı %0.16–0,34 arasında tespit edilmiştir (Itani ve diğ., 2002; Kälsch ve diğ., 2013). Çoğu TAA, aort kökünde veya asendan aortada meydana gelirken, en sık ikinci lokalizasyon desendan aortadır. Aortik ark ise nadiren etkilenmektedir (Salameh ve diğ., 2018).

2.6.1. Yaş:

AA'nın yaşlı erkeklerde görülme olasılığı daha yüksektir, ayrıca ölüme neden olan yırtıklar 65 yaş üzerinde keskin bir şekilde artmaya başlamaktadır (Gao ve diğ., 2023). AA, 65 yaş üstü erkeklerin %5-8'inden fazlasını ve aynı yaş grubundaki kadınların %2'sini etkilemektedir (Boczar ve diğ., 2019; Nordon ve diğ., 2011). Kadınların yaşları ilerledikçe

östrojen düzeyleri düşerek aort duvarının elastik özelliklerinin bozulmasına neden olabilmektedir (Boczar ve diğ., 2019).

2.6.2. Sigara içmek

Aortun genişliği sigara ile yakından ilişkilidir. Sigara içenlerde aort çapı içmeyenlere kıyasla daha büyüktür (Al Zahrani, 1996). Ayrıca sigara içmek, AAA'nın sigara içmeyenlere kıyasla daha genç yaşlarda ortaya çıkma riskini artırmaktadır (Kent ve diğ., 2010) . 2012'de yapılan bir araştırmada AAA modelleri kullanılarak tütün tüketiminin inflamatuar hücrelerin çalışma şeklindeki değişikliklerle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Jin ve diğ., 2012).

Çok Merkezli Anevrizma Tarama Çalışması (MASS) sigarayı bırakmanın aort yırtılması riskini azalttığını ortaya koymuştur (Forsdahl ve diğ., 2009). Sigara içimi ile AA'nın oluşumu ve ilerlemesi arasında doğrudan klinik bir bağlantı bulunmaktadır. Yapılan bir araştırmaya göre, sigara içenlerde anevrizma görülme olasılığı içmeyenlere kıyasla 7,6 kat, eski sigara içicilerinde ise anevrizma görülme olasılığı içmeyenlere kıyasla 3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Çalışma, sigara içmenin, sigara içme süresinin, sigarayı bırakmanın ve AAA geliştirme riskinin kesin etkisini incelemiştir (Wilmink ve diğ., 1999).

2.6.3. Erkek cinsiyet

Cinsiyetler arasında karşılaştırma yapıldığında, risk erkeklerde kadınlara göre önemli ölçüde daha fazladır ve kadınlarda gelişim genellikle yaklaşık 10 yıl sonra meydana gelmektedir (Lederle ve diğ., 2008). Bu eşitsizlik muhtemelen hormonal ve genetik faktörlerin yanı sıra risk faktörlerine farklı düzeylerde maruz kalmaktan da etkilenmektedir (Boese ve diğ., 2018).

2.6.4. Hipertansiyon

Hipertansiyon AA için yaygın bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, yüksek kan basıncının anevrizma rüptürü için bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Bu durum, aort duvarına sürekli olarak hemodinamik stres uygulandığını ve sonuçta zayıflamasına katkıda bulunulduğunu vurgulamaktadır (Brown ve Powell, 1999).

Çeşitli çalışmalarda hipertansiyonun mevcut TAA'ların asendan aort dilatasyonunu teşvik ettiği ve TAA oluşumunu artırdığı gösterilmiştir. Hipertansiyonla ilişkili TAA'lar çap 6,0 cm'yi aştığında sorunlu hale gelme eğilimindedir ve genetik olarak kalıtsal asendan aort

anevrizmalarının aksine çap büyümeye devam ettikçe komplikasyon riski keskin bir şekilde artmaktadır (Coady ve diğ., 1999).

2.6.5. Hiperlipidemi

Yüksek HDL- kolesterol düzeyleri AA'ya karşı koruyucudur; ancak hiperlipidemi bir risk faktörüdür. Yapılan bir araştırmada, yüksek serum kolesterol düzeylerinin (>240 mg/dl) AAA için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (Iribarren ve diğ., 2007).

2.6.6. Pozitif aile öyküsü

Tanı konmuş bir genetik sendrom olmaksızın torasik aort diseksiyonu onarımı geçiren hastalarla yapılan aile çalışmaları, yaklaşık %20'sinin birinci derece akrabasında diseksiyon olduğunu göstermiştir. Bu durum, açıkça tanımlanabilir bir genetik kusur veya sendrom olmamasına rağmen ailesel bir kümelenmeye işaret etmektedir (Biddinger ve diğ., 1997; Robertson ve diğ., 2016). 2017'de yapılan bir çalışma, ailede pozitif bir AD öyküsünün akrabalar arasında diseksiyon riskini önemli ölçüde artırdığını ve birinci derece aile üyelerinde AD görülme olasılığının, ailesinde bu durum olmayanlara kıyasla yıllık 2,77 kat daha fazla olduğunu göstermektedir (Ma ve diğ., 2017).

2.6.7. Ateroskleroz

Ateroskleroz, asendan aort anevrizmalarının nadir bir nedeni olarak kabul edilmekte; ancak desendan aort anevrizmasının en yaygın nedenidir (Isselbacher, 2005). 9p21, sortilin-1 ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü gibi çeşitli ateroskleroz risk lokusları, AAA risk lokusları ile çakışmaktadır. Bu sonuçlar, hastalığın ilerlemesi sırasında AAA ve ateroskleroz arasında benzer mekanizmaların varlığına işaret etmektedir (Pinard ve diğ., 2019).

Anevrizmalar ve ateroskleroz arasındaki nedensel bağlantı uzun süredir tartışılmaktadır. Anevrizmalar ve aterosklerotik hastalıklar benzer risk faktörlerini paylaşırken, aterosklerotik lezyonların belirli anevrizmaların gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Dwayne Reed bu ilişkiyi araştırmak için Hawaii'de 8.000'den fazla Japon erkeği kapsayan 20 yıllık bir çalışma yürütmüş ve aterosklerozun anevrizma oluşumundaki rolünü analiz etmek için klinik ve otopsi verileri toplamıştır. Önleyici bir bakış açısıyla, hem aortik ateroskleroz için risk faktörleri hem de aterosklerozun kendisi, bu kohorttaki çoğu anevrizmanın nedensel yollarında önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir (Reed ve diğ., 1992).

2.6.8. Sendromik risk faktörleri

Aort anevrizmlarının gelişiminde çeşitli genetik sendromlar da rol oynamaktadır. Bu sendromlar arasında Marfan sendromu, Loeys-Dietz sendromu, Turner sendromu gibi hastalıklar bulunmaktadır.

Marfan sendromu

Marfan sendromu (MFS, OMIM 154700) otozomal dominant olarak kalıtılan bir sendromudur. Cerrahi olarak tedavi edilmezse A tipi diseksiyonlarla sonuçlanabilen yüksek penetranslı aort kökü anevrizmalarıyla belirginleşmektedir (Cury ve diğ., 2013). Marfan sendromu vakalarının yaklaşık %80'i aort anevrizması ve diseksiyonu ile ilişkilendirmektedir (Porciani ve diğ., 2004). Fibronektin 1'deki (FBN1) mutasyonlar, genellikle AA'nın başlangıcıyla bağlantılı olan Marfan sendromuna neden olmaktadır. FBN1, TGF-β sinyalizasyonunu sınırlmaktadır. Bu nedenle, mutant FBN1'in TGF-β'ya bağlanamadığı, bunun da TGF-β'nın aşırı ekspresyonuna neden olduğu ve sonuçta AA oluşumunu teşvik ettiği varsayılmaktadır (Benke ve diğ., 2013).

BAV

1928 yılında Abbott, biküspit aort kapakları ile asendan aort anevrizmaları arasında bir bağlantı olduğunu öne süren ilk kişidir (Abbott, 1928). Genel popülasyonda %1-2 oranında görülen BAV, en yaygın konjenital kardiyak anomalilerden biridir (Guo ve diğ., 2007). BAV'lı hastaların yaklaşık %40-50'sinde aort kökü ve asandan aortun dilate olduğu görülmektedir (Paterick ve diğ., 2013). BAV'lı hastaların %83 kadarında asendan aort dilatasyonu görülebilmektedir (Della Corte ve diğ., 2007). BAV ile ilişkili TAA sendromunun, farklı düzeylerde ekspresyon ve eksik penetrans göstermesine rağmen tipik olarak otozomal dominant bir kalıtım modeli izlediği de bilinmektedir (Bravo-Jaimes ve Prakash, 2020; Cripe ve diğ., 2004) . Kalp ameliyatı geçiren biküspit ve triküspit aort kapakları olan hastalardan alınan aort örneklerinde fibrillin-1'in biküspit aort kapakları olan hastalarda triküspit aort kapakları olan bireylere göre çok daha düşük olduğu bulunmuştur (Fedak ve diğ., 2003).

TAA ile biküspit aort kapağı (BAV) arasında önemli bir klinik bağlantı bulunmaktadır. BAV'li bireyler önemli ölçüde daha büyük aort köküne ve asendan aorta sahip olma eğilimindedir (Beroukhim ve diğ., 2006). Asendan TAA'lı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, triküspit aort kapağı olanlarla karşılaştırıldığında, biküspit aort kapağı olan

hastaların anevrizma dokularında daha fazla lenfosit infiltrasyonu ve artmış düz kas hücresi apoptozu gösterdiği bulunmuştur. Dolayısıyla, bu durum BAV ile ilişkili anevrizmaların "tipik" anevrizmalara kıyasla daha zayıf duvarlara sahip olabileceği anlamına gelmektedir (Schmid ve diğ., 2003).

Loeys-Dietz sendromu

Loeys-Dietz sendromu (LDS), hem Marfan sendromuna (MFS) hem de vasküler Ehlers-Danlos sendromuna (vEDS) benzeyen, bağ dokularını etkileyen otozomal dominant genetik bir hastalıktır (Loeys ve diğ., 2006). LDS, TGFβR1 veya TGFβR2 genlerinden birindeki heterozigot mutasyondan kaynaklanmaktadır. LDS vakalarının çoğunluğu (%75) kromozom 3 (3p24.1) üzerindeki TGFβR2 mutasyonları ile bağlantılı iken, kalan %25'i kromozom 9 (9q22.33) üzerindeki TGFβR1 mutasyonları ile ilişkilendirilmektedir (Van Hemelrijk ve diğ., 2010).

LDS, TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGF-β2 ve TGF-β3 genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu mutasyonlar, işlevsel olmayan proteinlerin üretilmesine yol açarak TGF-β sinyal aktivitesinde önemli bir azalmaya neden olmaktadır (Boileau ve diğ., 2012). Özellikle agresif Loeys-Dietz sendromuyla bağlantılı TAA'lar olağanüstü hızlı bir şekilde büyüyebilmekte ve yılda 1,0 cm'ye kadar ulaşabilmektedir (Loeys ve diğ., 2006; Schepers ve diğ., 2018).

Turner sendromu

Eşlik eden kardiyovasküler anomaliler arasında BAV, aort koarktasyonu, hipertansiyon ve Turner sendromlu hastaların yaklaşık %40'ında bulunan TAA'lar yer almaktadır (Elsheikh ve diğ., 2001).

Sporadik TAA'lar

Sporadik TAA'lar dejeneratif, inflamatuar (dev hücreli arterit gibi), otoimmün (Takayasu arteriti, romatoid artrit veya Reiter sendromu gibi), enfeksiyöz (sifiliz veya tüberküloz) veya travmatik nedenler dahil olmak üzere çeşitli durumlardan kaynaklanabilmektedir. Sporadik TAA'ların altında yatan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Bu anevrizmalar tipik olarak aort duvarında inflamasyon ve immün

hücre infiltrasyonu ile birlikte matriks bozulması ve elastin parçalanması ile belirgindir (Gula ve diğ., 1977).

Nadir risk faktörleri

Staphylococcus aureus, Salmonella spp., Escherichia coli, Streptococcus spp., Neisseria spp., Gram-negatif basiller ve mantarlar gibi bazı mikroorganizmalar aort anevrizmalarıyla ilişkilendirilmiştir ve bunlar nadir görülen ancak ölümcül tıbbi durumlara yol açabilmektedir. Tersiyer sifiliz (Treponema pallidum enfeksiyonundan kaynaklanan) günümüzde artık yaygın olmasa da bireylerin yaklaşık %40'ında asendan TAA'lara neden olabilmektedir (Zipes, 2018). Hem asendan hem de desendan aort anevrizmaları da HIV vaskülopatisi ile ilişkili olarak belgelenmiştir. Bu durum, Salmonella kaynaklı mikotik anevrizmal hastalık gibi bakteriyel enfeksiyonları da içeren karmaşık patofizyolojik mekanizmalardan kaynaklanmaktadır (Chang ve diğ., 2017; Meel ve Gonçalves, 2020; Pillay ve diğ., 2015).

2.7. Uzun kodlamayan RNA (lncRNA)

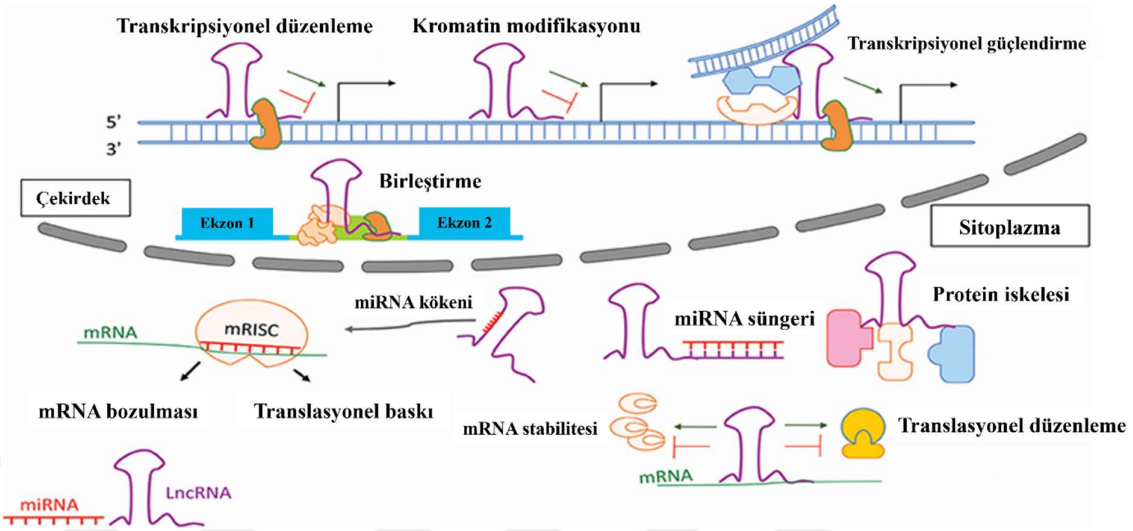
Uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar), çoğunlukla protein kodlamayan ve uzunluğu 200 nükleotidi aşan, hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptoz gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynayan RNA'lardır. (Yao ve diğ., 2019). Kodlamayan RNA'lar insan genomunda bol miktarda bulunmakta ve transkriptomun yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır (Iyer ve diğ., 2015). İnsan GENCODE verilerine göre, insan genomunun 16.000'den fazla lncRNA geni içerdiği tahmin edilmektedir, ancak bazı çalışmalar bu sayının 100.000'i aşabileceğini öne sürmektedir (Fang ve diğ., 2018; Uszczynska-Ratajczak ve diğ., 2018). Bunlar öncelikle RNA polimeraz II (Pol II) tarafından transkribe edilen lncRNA'lardan oluşmakta, ancak diğer RNA polimerazlar da katkıda bulunmaktadır. İntergenik lncRNA'ları (lincRNA'lar) ve diğer genlerle örtüşen anlamlı veya antisens transkriptleri içermektedirler. LncRNA'lar, mRNA'larda olduğu gibi tipik olarak 5′ uçları 7-metil guanozin (m7G) ile kaplanmakta, 3′ uçları da poliadenile edilmektedir (Statello ve diğ., 2021). LncRNA'lar mRNA'lara kıyasla daha az alternatif izoformlara sahiptir LncRNA'lar, mRNA'lara göre daha çok çekirdekte yer almakta ve genellikle kromatinle ilişkili bölgelerde lokalizedir (Derrien ve diğ., 2012).

Uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar) epigenetik düzenleyicilerle doğrudan etkileşime girerek epigenetik düzenlemede rol oynamakta ve böylece protein kodlayan genlerin

(PCG'ler) ifadesini kontrol etmektedirler (Wang ve Wang, 2015). LncRNA’lar cis ya da trans yönünde çalışabilmektedirler.

LncRNA’lar, etki mekanizmalarına göre dört temel işlevsel kategoriye ayrılmaktadır. Sinyal lncRNA’lar, transkripsiyon faktörlerinin veya hücre içi sinyal yolaklarının aktivitesini düzenleyerek gen ekspresyonunu kontrol etmektedir. Tuzaklayıcı (decoy) lncRNA’lar, transkripsiyon faktörlerini, proteinleri veya miRNA’ları bağlayarak onların normal biyolojik işlevlerini engellemektedir. Kılavuz lncRNA’lar, belirli proteinleri hedef gen bölgelerine yönlendirmekte; bu yönlendirme, genin bulunduğu yakın bölgede (cis) ya da uzak genomik bölgelerde (trans) gerçekleşebilmektedir. Son olarak, iskelet (scaffold) lncRNA’lar, birden fazla proteini bir araya getirerek veya stabilize ederek çoklu protein komplekslerinin oluşumunu desteklemektedir. Bu sınıflandırma, lncRNA’ların gen ekspresyonu ve hücresel işlevler üzerindeki karmaşık ve çok yönlü düzenleyici rollerini ortaya koymaktadır (Ma ve diğ., 2013).

Eğer lncRNA'lar cis yönünde hareket ediyorsa çevredeki genlerin ifadesini değiştirmemektedirler, ancak trans yönünde çalışıyorlarsa, bu lncRNA'lar hücresel ve gelişimsel süreçlerde hücre boyunca çok sayıda görevi yerine getirebilmektedirler. Uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar), transkripsiyonel düzenleme, kromatin modifikasyonu, transkripsiyonel güçlendirme ve çekirdekteki splicing süreçlerini modüle etme gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla mRNA işlenmesini etkilemektedir. Sitoplazmada, lncRNA'lar sünger görevi görerek mikroRNA'ları (miRNA'lar) etkilemekte, miRNA öncülleri için konak transkriptleri olarak hareket ederek, protein iskeleleri olarak hizmet ederek ve mRNA stabilitesini ve translasyonunu düzenleyerek işlev görmektedir (Şekil 2-11). Buna ek olarak, kanser, otoimmünite ve kardiyovasküler hastalıklar gibi farklı hastalıklarda çeşitli roller sergileyebilmektedir (Arun ve diğ., 2016; Castellanos-Rubio ve diğ., 2016; Gupta ve diğ., 2010; Hennessy ve diğ., 2018; Huarte, 2015) .



Şekil 2-11: LncRNA'ların etki mekanizmaları

LncRNA'lar, koroner ateroskleroz, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve aritmi gibi kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkışı ve gelişiminde önemli bir rol oynamakta olup, bu hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için potansiyel bir biyobelirteç ve terapötik hedef niteliği taşımaktadır (Fang ve diğ., 2020). Kan dolaşımındaki lncRNA'lar erken hastalık tespiti için potansiyel taşımaktadır. Li ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, lncRNA NEAT1 ekspresyon düzeylerinin iskemik inme hastalarının periferik kanında yükseldiği ve CRP, TNF-α, IL-6, IL-8 ve IL-22 gibi inflamatuar belirteçlerle pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (Li ve diğ., 2020a).

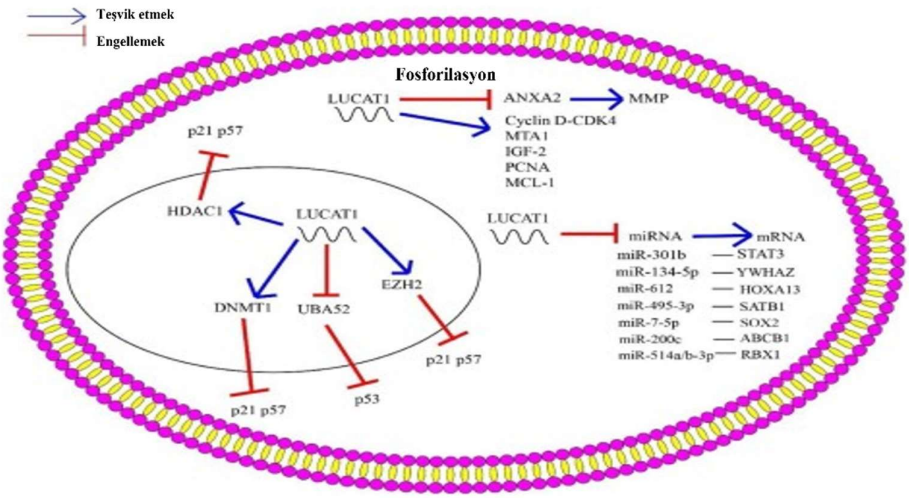
Kardiyak hipertrofi ile ilişkili epigenetik düzenleyici olarak tanımlanan LncRNA Chaer, basınç yüklenmesine bağlı kalp yetmezliği oluşturulan farelerin kalp dokularında belirgin şekilde artış göstermektedir. Chaer ifadesi yalnızca kardiyomiyositlerde gözlenmekte, fibroblastlarda ise eksprese edilmemektedir. Chaer geninin yokluğunda (Chaer-KO farelerde), hipertrofi ve transvers aortik konstriksiyon (TAC) ile indüklenen kardiyak fibrozis anlamlı şekilde azalmış; ancak normal fizyolojik koşullar altında histolojik olarak herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Mekanistik olarak, Chaer hipertrofi başlangıcında EZH2 aracılığıyla geçici olarak polycomb baskılayıcı kompleks 2 (PRC2) ile etkileşime girmekte ve böylece PRC2 aracılı H3K27me3 promotör metilasyonunu sınırlandırarak kardiyak hipertrofi ile ilişkili genlerin susturulmasını engellemektedir. Ayrıca, insan pluripotent kök hücrelerinden türetilmiş

kardiyomiyositlerde Chaer'in aşırı eksprese edilmesi, hipertrofik fenotipi taklit etmiş ve bu da Chaer'in işlevinin türler arasında korunduğunu düşündürmektedir (Wang ve diğ., 2016).

Wang ve arkadaşları, lncRNA HIF1A-AS1'in BRG1 ile etkileşime girerek damar düz kas hücrelerinin apoptozunu ve proliferasyonunu düzenlediğini, böylece TAA gelişimine katkıda bulunduğunu raporlamıştır (Wang ve diğ., 2015b). Başka bir çalışmada, lncRNA MALAT1'in BRG1 ile etkileşime girerek TAA düz kas hücre fonksiyonunu etkilediği bulunmuştur (Lino Cardenas ve diğ., 2018). Ek olarak, yakın zamanda yapılan bir mikroarray analizi, TAA dokularında değişen ekspresyon düzeylerine sahip çok sayıda lncRNA tanımlamıştır. Giver lncRNA'sının inflamasyon, oksidatif stres ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonuna katıldığı ve TAA patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (Li ve Yang, 2018). Yapılan bir çalışmada, Giver'in insan aort düz kas hücrelerinde proliferasyonu teşvik ettiği, apoptozu baskıladığı ve TAA'da ekspresyonunda artış olduğu bildirilmiştir. (Huang ve diğ., 2019).

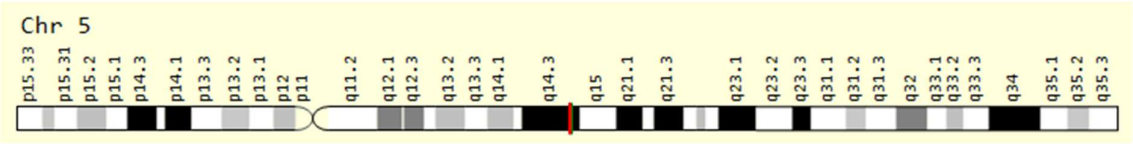
2.7.1. LncRNA LUCAT1 geni: akciğer kanseri ile ilişkili transkript 1

LUCAT1, ilk olarak akciğer kanseri hücrelerinde Duman ve Kanserle İlişkili lncRNA-1 olarak keşfedilen bir RNA genidir (Thai ve diğ., 2013a). LUCAT1 aynı zamanda SCAL1 (duman ve kanserle ilişkili lncRNA 1) olarak da bilinmektedir. LUCAT1'in işlevleri ikiye ayrılmaktadır (Şekil 2-12). Çekirdekteki işlevi epigenetik ve gen transkripsiyon süreçleriyle ilgilidir. Sitoplazmada translasyon ve transkripsiyon sonrası genleri düzenlenmektedir (Xing ve diğ., 2021). LUCAT1, çeşitli tümör baskılayıcı genlerin metilasyon modifikasyonunda ve histon deasetilasyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. LUCAT1, DNA metilasyon proteini DNMT1'i aktive eder, tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu baskılar ve özofageal skuamöz hücreli karsinomun (ESCC) ilerlemesini kolaylaştırmaktadır. LUCAT1, DNMT1 ekspresyonunu düzenleyerek DNA metilasyonuna doğrudan katılmaktadır (Yoon ve diğ., 2018).



Şekil 2-12: LncRNA LUCAT1'ın moleküler mekanizması (Xing ve diğ., 2021)

LUCAT1 ilk keşfedildiğinden bu yana çeşitli kanser türleriyle ilişkilendirilmiştir. Son araştırmalar, LUCAT1'in tümör büyümesini, göçünü, istilasını ve çeşitli tümörlerin tedavi direncini kontrol ettiğini göstermektedir (Xing ve diğ., 2021). Ekzon sayısı 6 olan LUCAT1 geni, kromozom 5'in antisens iplikçiği q14.3 üzerinde yer almaktadır (Şekil 2-13) (*LUCAT1 lung cancer associated transcript 1 [Homo sapiens (human)]* , 2024).



Şekil 2-13: LUCAT1 geninin genetik lokasyonu (*LUCAT1 lung cancer associated transcript 1 [Homo sapiens (human)]* , 2024).

Son çalışmalar, lncRNA LUCAT1'i osteosarkom (Han ve Shi, 2018) küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (Sun ve diğ., 2017), özofagus kanseri (Yoon ve diğ., 2018) ve renal hücreli karsinom (Zheng ve diğ., 2018) dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde rol oynayan tümör oluşumunu teşvik eden lncRNA olarak tanımlamıştır. Özellikle, LUCAT1'in tümörigenezde rol oynadığı ve kanser hastalarında kötü prognoz ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Sun ve diğ., 2017). Hücre göçünü, hücre proliferasyonunu ve metastazı uyararak tümör oluşumunda önemli bir rolü olduğu kanıtlanmıştır (Xiao ve diğ., 2017; Yu ve diğ., 2018; Zhang ve diğ., 2019).

Başka bir çalışmada, LUCAT1'in Toxoplasma gondii enfeksiyonunu takiben retinal muller glial hücrelerde önemli ölçüde yükseldiği bulunmuştur, bu da konakçı-patojen etkileşimlerinde olası bir işlevi olduğunu göstermektedir (Rochet ve diğ., 2019).

2019 yılında yapılan bir çalışmada, mide kanseri dokularındaki LUCAT1 ekspresyonunun çevre dokularla karşılaştırılması sonucunda, LUCAT1'in ekspresyonunun mide kanseri dokularında yükseldiği gösterilmiştir. Ayrıca, hastaların sağkalım oranları ile ilişkilendirmektedir. Çalışmada, LUCAT1 ve miR-134-5p arasındaki ilişki değerlendirildiğinde kullanılan miRDB veri tabanına göre, LUCAT1'in ekspresyonunun azalması kanser hücresi proliferasyonunu, migrasyonunu ve invazyonunu baskılamaktadır (Chi ve diğ., 2019) . 2020 yılında yapılan bir çalışmada, LUCAT1'in meme kanserinde artış gösterdiği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, LUCAT1'in, hücre çoğalması ve DNA hasarı yanıtında önemli roller oynayan aşağı akış hedef genlerinin alternatif kırpılmasını kontrol etmek için polipirimidin yolu bağlayıcı protein 1 (PTBP1) ile bağlandığı bulunmuştur (Huan ve diğ., 2020).

LUCAT1, proteinlerle etkileşime girmenin yanı sıra, çeşitli moleküler işlevleri yerine getirmek için RNA ile de bağlanabilmektedir. Son zamanlarda, rekabetçi endojen RNA (ceRNA) ağlarının kanser oluşumu ve ilerlemesindeki önemi belirgin hale gelmiştir. MikroRNA'lar, mRNA ifadesinin negatif düzenleyicileri olarak hareket ettikleri ceRNA ağında çok önemli bir rol oynamaktadır (Xing ve diğ., 2021). Son zamanlarda, LUCAT1, tip I interferon (IFN) ve inflamatuar gen ekspresyonunun negatif geri besleme inhibitörü olarak işlev gördüğü çekirdeğe lokalize olan indüklenebilir lncRNA olarak tanımlanmıştır. Bulgular LUCAT1'in interferonla uyarılan genlerin (ISG'ler) promotörlerine STAT1 bağlanmasını etkilediğini gösterse de LUCAT1'in tip I IFN ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuar sitokinleri düzenlediği kesin moleküler mekanizma hala tam olarak anlaşılamamıştır (Agarwal ve diğ., 2020).

LUCAT 1 ve TAA

Yapılan bir araştırmada, aort duvarındaki LUCAT1 ekspresyonunun, biküspit aort kapağı (BAV) olan çalışma deneklerinde triküspit aort kapağı (TAV) olanlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğu bildirilmiştir. LUCAT TAA'da TAA olmayan aortik doku örneklerine kıyasla önemli ölçüde azalmıştır. LUCAT1 ekspresyonu TAA hastalarının kan plazmasında TAA olmayan gruba kıyasla düşük bulunmuştur. Ayrıca, çalışma LUCAT1 ve

CARMN'nin TAA oluşumunda önemli rol oynayabileceklerini ortaya koymuştur (Patamsytė ve diğ., 2020). Yapılan bir başka çalışmada, LUCAT1'in aşağı regülasyonunun kardiyomiyosit proliferasyonunu inhibe ettiği ve apoptozu artırdığı bildirilmiştir (Li T., 2020). LUCAT1 ayrıca düz kas hücrelerinde apoptozun düzenlenmesine de katkıda bulunmaktadır (Xia ve diğ., 2020). Araştırmacılar, LUCAT1'in tükenmesinin düz kas hücrelerinde proliferasyonu artırabileceğini ve apoptozu inhibe edebileceğini göstermiştir. TAA hastalarından alınan aortik doku örneklerinde LUCAT1 ekspresyonunun azalmasının, VSMC dediferansiyasyon süreçlerinin düzenlenmesinde rol oynadığı da bildirilmiştir. Aort kapak tipi ile aort dokusundaki LUCAT1 ekspresyonu arasındaki güçlü bağlantı, LUCAT1'in BAV ile ilişkili TAA'da önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Patamsytė ve diğ., 2020)

Tam kandaki LUCAT1 ekspresyonu diğer insan dokularına kıyasla nispeten yüksektir, bu da onu bir hastalık biyobelirteci olarak kullanımı için umut verici bir aday haline getirmektedir. Kronik kalp yetmezliği hastalarının kan serumunda LUCAT1 ekspresyonunun azalması kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (Li T., 2020.) ve diyabetik akciğer hastalığı olan bireylerin belirlenmesinde tanısal potansiyel göstermektedir (Li ve diğ., 2019a). Trimarchi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, TAA hastalarının kanında bulunan RNA imzasının TAA için bir tanı aracı ve aort genişlemesinin potansiyel bir öngörücüsü olarak hizmet edebileceğini %70-%80 genel doğruluk oranı ile göstermektedir (Trimarchi ve diğ., 2010).

2.8. Aort anevrizmasının tedavisi

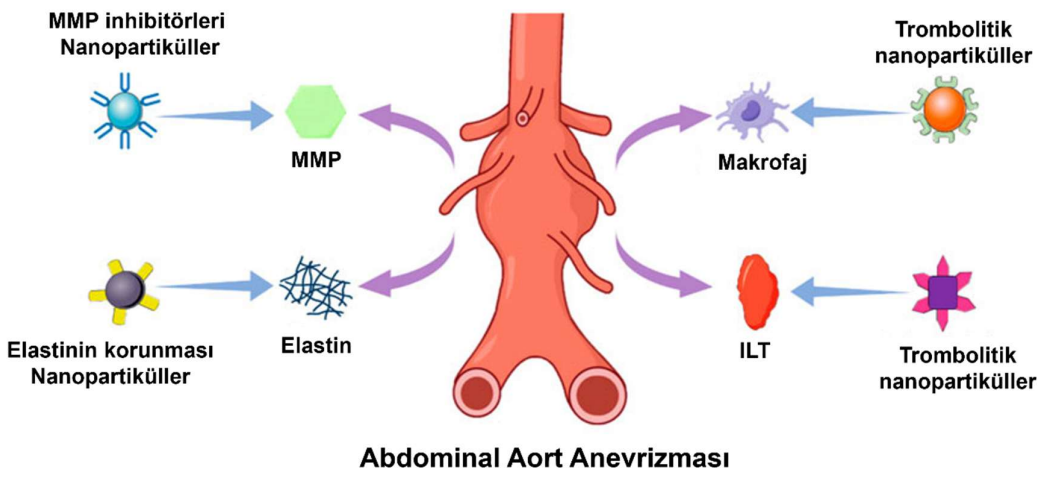
Şu anda AA'nın önlenmesi veya tedavisi için etkili bir ilaç bulunmamaktadır. Bununla birlikte, son birkaç on yılda yapılan çalışmalar anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE'ler), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) ve β-blokerlerin AAA'nın ilerlemesini etkileyebileceğini göstermiştir. Genel olarak, anevrizmanın çapı 5,5 cm'yi aştığında ameliyat gereklidir. Bu nedenle, klinik uygulamada, AA'lı hastalar için en etkili tedaviler açık cerrahi onarım veya endovasküler aort anevrizması onarımı (EVAR) olmaya devam etmektedir. Yükselen TAA'nın yönetimi, kardiyopulmoner baypas kullanılarak medyan sternotomi yoluyla açık cerrahi yaklaşımı içermektedir. Bu prosedür genellikle aort kökü replasmanını ve koroner arterlerin reimplantasyonunu içermektedir (Fazel ve David, 2007).

Beta blokerler kalbin inotropik durumunun yanı sıra aorta atılan kanın kesme stresini ve darbe kuvvetini azaltmaktadır. Kullanımları bazı deneysel destekler almış olsa da, çoğunlukla

Marfan hastalarında kullanılmıştır (Pyeritz ve Loeys, 2012). BAV hastaları için, kapak hastalığı tedavi kılavuzları, cerrahi düzeltme için uygun olmayan ve aort yetersizliği olmayan (Sınıf IIa) asendan TAA'sı (çapı 4,0 cm'den büyük) olanlar için ß-blokerleri önermektedir (Bonow ve diğ., 2008).

Son yıllarda, nanopartiküller (NP'ler) araştırmalarda önemli bir odak noktası olarak ortaya çıkmış ve aort anevrizmalarının (AA) tedavisinde de kullanılmıştır. Neovaskülarizasyonun bir belirteci olarak bilinen hücre yapışma molekülü α(v)β integrin, yüksek oranda ifade edilen ve arginin-glisin-aspartik asit (RGD) peptidleri için hedef görevi gören bir reseptördür (Yodsanit ve diğ., 2021). Bu ilkeye dayanarak, Kitagawa ve arkadaşları süperparamanyetik demir oksit nanopartikülleri (SPION) kapsüllemek için RGD (RGD-HFN) ile modifiye edilmiş rekombinant insan ferritini kullanmış ve böylece AA lezyonlarına hedefli dağıtım sağlamıştır (Kitagawa ve diğ., 2017). Ayrıca, Camardo ve arkadaşları daha önce katepsin K'nın anevrizmal dokuda aşırı eksprese edildiğini tespit ederek terapötik bir hedef olarak potansiyelini ortaya koymuştur. Sonuç olarak, aort anevrizması tedavisi için matriks yenileyici PEG-PLGA nanopartiküllerini katepsin K'ye karşı antikorlarla birleştirerek hedefli bir tedavi yaklaşımı geliştirmişlerdir (Camardo ve diğ., 2020).

Şu anda klinik uygulamada AAA için mevcut bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Bunun nedeni muhtemelen AAA'nın karmaşık patofizyolojisi ve biyolojik özelliklerinin ilaçların hasar bölgesine yeterli ve etkili konsantrasyonlarda ulaşmasını engellemesidir. Bununla birlikte, tasarlanmış nanopartiküller, hassas ilaç hedeflemesini sağlamak için umut verici bir yaklaşım sunmaktadır (Cheng ve diğ., 2018; Hoshyar ve diğ., 2016; Yin ve diğ., 2021; Zimmermann, 2018) (Şekil 2-14).



Şekil 2-14: İlaç yüklü nanoparçacıklar, AAA'nın karakteristik doku ve hücrelerini hedef almaktadır (Du ve diğ., 2024)

2.9. Gerçek Zamanlı Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu

İlk olarak 1990'ların başında geliştirilen bir teknik olan qPCR, insan, hayvan, bitki ve bakterilerin doku, kan ve kültür hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli örneklerde hedef genlerin ifadesini ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (Higuchi ve diğ., 1992). Kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonundaki (qRT-PCR) floresan raportör boyalar, amplifikasyon ve tespit adımlarını entegre ederek DNA amplifikasyon sürecinin gerçekleşirken sürekli izlenmesini sağlamaktadır.

qRT-PCR süreci üç ana adımdan oluşmaktadır: RNA'nın ters transkriptaz aracılı olarak tamamlayıcı DNA'ya (cDNA) dönüştürülmesi, cDNA'nın PCR yoluyla amplifikasyonu ve elde edilen amplikonların tespiti ve miktarının belirlenmesi. Ancak, sonuçların doğruluğu kalıp RNA'nın kalitesine ve miktarına bağlı olduğundan tutarlılığın sağlanması zor olabilmektedir. SYBR Green I, çift sarmallı DNA'ya (dsDNA) diziye bağlı olmaksızın bağlanan floresan bir boyadır. Bu boya dsDNA'ya bağlandığında, SYBR Green I'in floresans şiddeti belirgin şekilde artmaktadır. Bu özellik sayesinde, PCR ürününün miktarı her döngüde doğrudan ölçülebilmektedir. Ayrıca, SYBR Green I boyası uygun maliyetlidir ve her hedef dizi için özel problar tasarlanmasını gerektirmez. Bununla birlikte, bir dezavantajı; primer dimerlerine veya özgül olmayan PCR ürünlerine bağlanarak yalancı pozitif sonuçlara yol açabilmesidir. Ancak bu tür sorunlar, iyi optimize edilmiş analizlerde genellikle görülmemektedir. Amplifikasyon gerçekleştiğinde, floresans seviyesi artmaktadır (Palaz ve diğ., 2021). Özellikle, Ct değeri bir

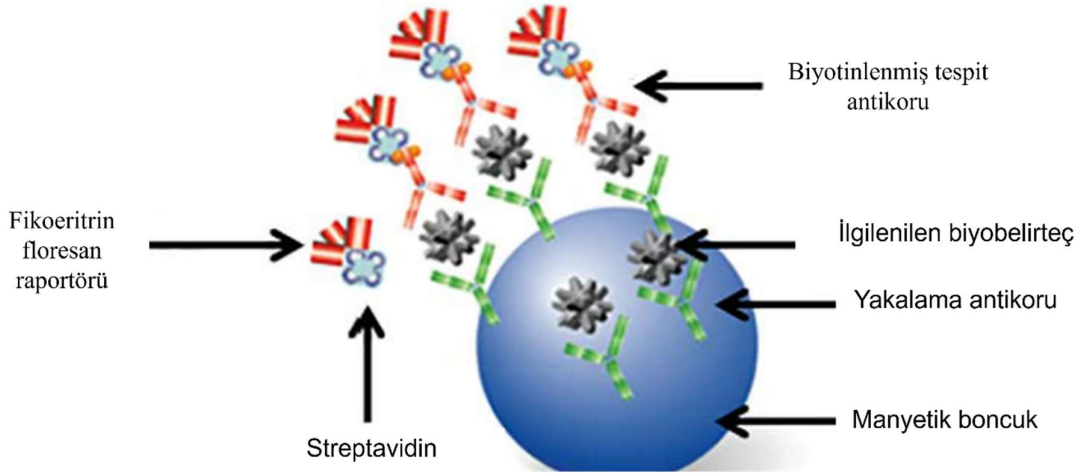
hedef gen için mesajcı RNA (mRNA) konsantrasyonuyla ters orantılıdır. Tekrarlanabilirliği artırmak ve tutarsızlıkları azaltmak için qRT-PCR tahlilinin her bir bileşeni üzerinde kalite kontrolü yapılması önerilmektedir. Doğru ekspresyon analizi için, iyi yapılandırılmış gene özgü primerler çok önemlidir. qRT-PCR için primerler tasarlanırken, %30-80 G/C içeriği, 50 ila 150 baz arasında değişen bir amplikon uzunluğu (daha kısa uzunluklar tercih edilir), 58-60°C arasında bir erime sıcaklığı (Tm), minimum 18 baz primer uzunluğu ve son üç bazda ikiden fazla G veya C olmamasını sağlayan kontrollü 3′-uç stabilitesi dahil olmak üzere birkaç temel parametre karşılanmalıdır. Primer tasarımı için Primer 3 (The Whitehead Institute, http://frodo.wi.mit.edu/primer3/) gibi çeşitli araçlar kullanılabilmektedir. Primer seçiminin önemli bir yönü, ileri ve geri primerlerin bir intron/ekzon sınırını kapsamasını sağlamaktır, bu da kontamine edici genomik DNA'nın amplifikasyonunu önlemeye yardımcı olmaktadır (Jozefczuk ve Adjaye, 2011).

2.10. ELISA (enzime bağlı immünosorbent deneyi)

Engvall ve Perlmann 1971 yılında “enzime bağlı immünosorbent testini (ELISA)” tanıtmıştır. Bu yöntem, antijenler ve antikorlar arasındaki son derece spesifik etkileşimi, enzimlerin güçlü biyokatalitik aktivitesi ile birleştirerek görsel tespiti mümkün kılmaktadır (Higuchi ve diğ., 1992). ELISA testleri, güçlü protein bağlanması sağlamak için özel olarak kaplanmış polistiren plakalar, çoğunlukla 96 kuyulu plakalar kullanılarak gerçekleştirilmektedir (Engvall, 2010). ELISA testi için gerekli bileşenler spesifik tahlil türüne göre değişmekle birlikte genellikle bir birincil ve/veya ikincil tespit antikoru, bir analit veya antijen, bir kaplama antikoru veya antijenin yanı sıra tampon çözeltileri, yıkama adımları ve bir substrat veya kromojen içermektedir (Shah ve Maghsoudlou, 2016). Birincil tespit antikoru sadece hedef proteine bağlanan spesifik bir antikordur. Buna karşılık, ikincil saptama antikoru, bir enzimle konjuge edilmemiş olan birincil antikora bağlanan enzimle konjuge edilmiş bir antikordur (Konstantinou, 2017). Bir ELISA immunoassay tipik olarak dört ana adım içermektedir. İlk olarak, plaka tahlil türüne bağlı olarak ya bir antijen ya da antikor ile kaplanmaktadır. Bunu, spesifik olmayan bağlanmayı önlemek için genellikle sığır serum albümininin (BSA) kullanıldığı bir engelleme adımı izlemektedir. Bir sonraki adım, hedef proteini tanımlamak için spesifik antikorların kullanıldığı tespit aşamasıdır. Son olarak, sonuçlar, hedef analitin varlığını ölçmek için genellikle kolorimetrik veya floresan sinyali içeren son bir okuma ile analiz edilmektedir. Bir ELISA'da tespit, renk değişikliği üreten bir substrat eklenerek gerçekleştirilir. Yaygın olarak kullanılan substratlar arasında horseradish

peroksidaz (HRP) ve alkalin fosfataz (AP) bulunmaktadır. HRP, substrat olarak hidrojen peroksit kullanır ve mavi bir renkle sonuçlanırken AP tipik olarak p-nitrofenil-fosfat (pNPP) kullanır ve 15-30 dakikalık bir inkübasyondan sonra sarı bir renk oluşturmaktadır. Dört ana adımın her biri arasında, plaka fosfat tamponlu salin (PBS) gibi bir tampon ve bağlanmamış malzemeleri çıkarmak için iyonik olmayan bir deterjan ile yıkanmaktadır. Yıkama adımı spesifik protokole göre gerektiği kadar tekrarlanmaktadır (Konstantinou, 2017). ELISA dört temel tipe ayrılmaktadır: Doğrudan ELISA (Direct ELISA), Dolaylı ELISA (Indirect ELISA), Sandviç ELISA (Sandwich ELISA) ve Rekabetçi ELISA (Competitive ELISA). Bu yöntemler, hedef molekülün tespiti ve nicelenmesi açısından farklı prensiplere dayanmaktadır. Her bir ELISA türü, spesifik uygulama alanına ve analiz edilmek istenen örneğin niteliğine göre seçilmekte ve kullanılmaktadır. Sandviç ELISA yönteminde, plakanın kuyularına kaplanan bir yakalama antikoru ile başlanmaktadır. Buna "sandviç" denir çünkü antijenler iki antikor katmanı arasında sıkışmıştır: yakalama antikoru ve saptama antikoru (Engvall, 2010).

Bu çalışmada, Bio-Plex Pro™ Human Cytokine Assays kiti kullanıldı, Bio-Plex Pro™ Testleri, manyetik boncuklara dayanan bir sandviç immünoassay mantığını dayanmaktadır. Testin prensibi, geleneksel bir sandviç ELISA'ya benzemektedir. Boncuklar, hedef biyobelirteç için spesifik olan yakalama antikorları ile kovalent olarak bağlanmaktadır. Numuneye eklendiğinde, bu boncuklar ilgilenilen biyobelirteçe bağlanmaktadır. Bağlanmamış proteinleri ortadan kaldırmak için çoklu yıkama adımlarının ardından, bir sandviç kompleksi oluşturan biotin etiketli bir tespit antikoru eklenmektedir. Test daha sonra, fikoeritrinin floresan raportör molekül olarak görev yaptığı bir streptavidin-fikoeritrin (SA-PE) konjugatı eklenerek tamamlanmaktadır (Şekil 2-15).



Şekil 2-15: Bio-Plex sandviç immünoassay

3. YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Asendan aort anevrizma hastaları Temmuz 2024-Haziran 2025 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Prof. Dr. Murat Dilmener Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı'nda hasta grubumuz, ekokardiyografi ve bilgisayarlı tomografi ile asendan aortada 5 cm ve üzeri anevrizma oluşmuş kişiler arasından seçilmiştir. Çalışmamızda, asendan aort anevrizması tanısı almış 56 hasta ve kontrol grubu olarak Cerrahpaşa Tıp Fakültesi hastanesine rutin analizler için başvuran, kardiovasküler hastalık bulgusu olmayan düzenli sağlık taramaları için hastanemize başvuran 74 sağlıklı bireyden oluşturulmuştur.

Deneyler, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji anabilim dalı laboratuvarlarında gerçekleştirilirmiştir. Çalışma yapılmadan önce, gerekli yazılı izinler alınmıştır ve çalışmanın amacı tüm katılımcılara açık bir şekilde anlatılmıştır. Tüm hasta ve kontroller çeşitli bölgelerden olup, bireyler arasında ailesel bir ilişki bulunmamaktadır.

3.2. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Total kolesterol, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, trigliserit, açlık kan şekeri, CRP, hematokrit, üre, kreatinin, magnezyum, albümin, CK, CK-MB, ürik asit, total protein, LDH, ALT ve AST gibi biyokimyasal parametreler hem hasta hem de kontrol grubundan alınan venöz kan örneklerinden Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Prof. Dr. Murat Dilmener Hastanesinin laboratuvarında yapılmıştır.

Kullanılan Kimyasallar:

Etanol, Merck

İzopropanol, Merck

Ficoll 1077, Capricon

SyberGreen® Master, Roche

Revers Transkriptaz Reaksiyon Tamponu, Roche

Koruyucu RNaz İnhibitörü, Roche

Deoksinükleotid Karışımı, Roche

DTT, Roche

Revers Transkriptaz Enzimi, Roche

Lenfosit izolasyonunda kullanılan Tamponlar

Fosfat Tuz Tamponu (PBS) (pH: 7,2-7,4)

NaCl 8 g

KCl 0.2 g

Na_2HPO_4 1.44 g

KH_2PO_4 0.24 g

Distile su 1000 ml

RNA izolasyon kitinde kullanılan tampon ve çözeltiler:

RNA Lizis Tamponu

%100 etanol, Merck

RNA Prep Buffer (RNA Hazırlama Tamponu)

RNA Yıkama Tamponu

DNase/RNase İçermeyen Su

Kullanılan Cihazlar

LightCycler® 480 Real-Time PCR System

Hassas Terazi, CHYO

Mikropipetler, Socorex

Vorteks, Velp

Santrifüj, Hettich

Soğutmalı Santrifüj, Hettich

Nanodrop, IMPLEN

Otoklav, Nuve

Etüv, Memmert

Ph Metre, WTW

Termal Döngü Cihazı, Applied Biosystems

Buzdolabı ve Derin Dondurucu (+4 ºC ve -20 ºC), Arçelik

Ultra Derin Dondurucu (-80 ºC), New Brunswick Scientific, Sanyo

3.2.1. Tam periferik kandan lenfosit izolasyonu

Kan örnekleri hastalardan ve kontrol grubundan EDTA'lı tüpler kullanılarak toplanmıştır. Deney aşağıdaki protokole göre gerçekleştirilmiştir:

1. EDTA'lı tüplerde toplanan kan örnekleri 50 ml'lik falcon tüpünde 1:1 oranında PBS ile sulandırıldı.

2. 15 ml'lik bir falcon tüpüne 3 ml Ficoll 1077 eklendi.

3. PBS ile sulandırılmış kan Ficoll 1077 üzerine topaklandırıldı.

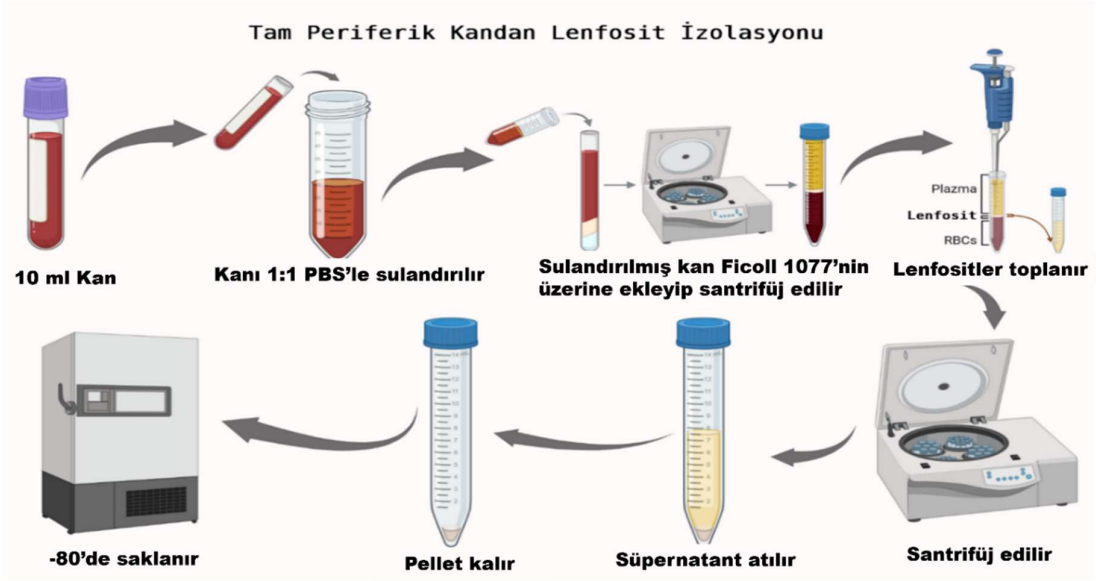
4. Örnekler 1600 rpm'de 35 dakika santrifüj edildi.

5. Santrifüjden sonra lenfosit tabakası toplanır ve yeni bir 15 ml'lik falcon tüpüne aktarıldı.

6. Lenfositler toplandıktan sonra 1:1 PBS eklendi.

7. Bundan sonra örnekler 1600 rpm'de 12 dakika santrifüj edildi.

8. Süpernatant atılır, örnekler RNA izolasyonu yapılana kadar -80°C'de saklandı.



Şekil 3-1: Tam periferik kandan Lenfosit izolasyonu

3.2.2. Lenfosit hücrelerinden total RNA izolasyonu

RNA izolasyonu, ticari kit (Quick-RNA™ Miniprep Kit, Zymo Research) kullanılarak gerçekleştirildi. Bu protokol, spin kolon tabanlı bir yöntem kullanarak küçük RNA'ların (17-200 nükleotid) ve büyük RNA'ların (>200 nükleotid) ayrılmasını kolaylaştırmaktadır. Tüm prosedürler oda sıcaklığında (20-30 °C) gerçekleştirildi ve santrifüj adımları 30 saniye boyunca 10.000-16.000 × g'de yapıldı.

1. **RNA Lizis Tamponunun Hazırlanması**

1. RNA Lizis Tamponu oluşturmak için RNA Lizis Tamponunu 1:1 (v/v) oranında etanol (%95-100) ile karıştırıldı.

II. Örnek İşleme ve İlk Fraksiyonlama

2. RNA örneğine 2 hacim ayarlanmış RNA Lizis Tamponu eklendi ve karıştırıldı.

3. Karışımı kolona aktarıldı ve santrifüjlendi.

III. Büyük RNA'ların Ayrılması ve Saflaştırılması

4. Kolona 400 µl RNA Hazırlama Tamponu eklendi ve santrifüjlendi. Alt sıvı atıldı.

5. Kolona 700 µl RNA Yıkama Tamponu eklendi ve santrifüjlendi. Alt sıvı atıldı.

6. Tekrar 400 µl RNA Yıkama Tamponu eklendi ve 1 dakika santrifüjlendi.

7. Kolon bir mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı.

8. Doğrudan kolon matrisine ≥ 50 µl DNaz/RNaz içermeyen su eklendi ve santrifüjlendi.

3.2.3. RNA Miktarlarının Ölçümü ve Örneklerin Saflığı

Saflığı ve RNA konsantrasyonunu ölçmek için Nanodrop (IMPLEN) cihazı kullanılmıştır. 1 µl RNA örneği yüklenerek 260 nm'deki optik yoğunluk (OD) RNA konsantrasyonunu belirlemek için kullanılırken, 260 nm/280 nm'deki OD oranı RNA saflığını değerlendirmek için kullanılmıştır. Bu hesaplamalar için kullanılan formüller aşağıdaki gibi olmaktadır:

- RNA Konsantrasyonu (ng/µl) = OD 260 nm × Seyreltme Faktörü × 40

- RNA Saflığı = OD 260 / OD 280 = 2

Normalizasyon

cDNA sentezi, her bir hasta ve kontrol örneğinden izole edilen 400 ng total RNA kullanılarak yapıldı.

3.2.4. cDNA Sentezi

cDNA sentezi Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) kullanılarak üreticinin protokolüne uygun olarak gerçekleştirildi.

1. Kalıp RNA ve primerler içeren toplam 13 µl hacim, Tablo 3-1'de belirtildiği gibi ince bir PCR tüpünde hazırlanmıştır.

Tablo 3-1:Şablon RNA ve Primer Karışımının Bileşimi

Bileşen	Hacim	Son Konsantrasyon
Total RNA	400 ng	
Random Hexamer Primer (600 pmol/µl)	2 µl	60 µM
dH₂O	değişken	Toplam hacmi 13 µl'ye tamamlayacak şekilde
Toplam hacim	13µl	

2. Kalıp RNA'nın ikincil yapısı, RNA–primer karışımının 65°C'de 10 dakika inkübe edilmesiyle termal olarak denatüre edildi ve ardından primer bağlanmasını kolaylaştırmak amacıyla 4°C'de 1 dakika hızlı bir soğutma adımı uygulandı.
3. Daha sonra, ters transkripsiyon (RT) Tablo 3-2'de belirtilen koşullara göre buz üzerinde gerçekleştirildi.

Tablo 3-2: RT reaksiyonunda kullanılan reaktiflerin miktarları

Reaktif	Hacim	Reaksiyondaki Son Konsantrasyon
Transcriptor Reverse Transcriptase Reaksiyon Tamponu (5x)	4 µl	1x, 8 mM $MgCl_2$
RNaz İnhibitörü (40 U/µl)	0.5 µl	20 Ünite
dNTP Karışımı (her biri 10 mM)	2 µl	Her biri 1 mM
Transcriptor Reverse Transcriptase (20 U/µl)	0.5 µl	10 U
Toplam Reaksiyon Hacmi	20 µl	

4. Tüpteki içerik hafifçe karıştırıldı ve ardından santrifüjlendi.
5. Ters transkripsiyon (RT) reaksiyonu aşağıda tablo 3-1'deki belirtilen sıcaklık döngüleri kullanılarak gerçekleştirildi.

Tablo 3-3: RT sıcaklık döngüleri

Sıcaklık	Süre
25°C	10 dk
55°C	30 dk
85°C	5 dk
+4°C	∞

6. Reaksiyon tamamlandıktan sonra tüpler -20°C'de saklandı.

3.2.5. Gerçek Zamanlı Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qRT-PCR)

Hasta ve kontrol gruplarından alınan RNA örnekleri cDNA'ya dönüştürüldükten sonra hedef genin lncRNA'sının ifade düzeyini belirlemek için qRT-PCR yöntemi kullanılmıştır. cDNA sentezinin ardından, lncRNA ekspresyonundaki değişiklikler qRT-PCR kullanılarak değerlendirildi. LightCycler® 480 SYBR Green I Master ticari kiti kullanılarak gerçekleştirilen qRT-PCR analizi, LightCycler®480 Real-Time PCR System (Roche Applied Biosystems™, Kaliforniya, ABD) cihazı ile yapılmıştır. LncRNA'nın doğru kantifikasyonunu sağlamak için, bir housekeeping gen kullanılarak ikinci bir normalizasyon adımı gerçekleştirildi. Potansiyel kontaminasyonu izlemek için, cDNA içermeyen bir kontrol (NTC) dahil edildi.

Normalizasyon (ikinci)

Hedef genin ifade düzeyleri, doğru ölçüm sağlamak için ikinci normalizasyon adımı sırasında GAPDH housekeeping geni ile karşılaştırıldı.

Tablo 3-4: Çalışmada kullanılan qRT-PCR primerleri

	Dizi
İleri Primer	5′-ACCAGCTGTCCCTCAGTGTTCT-3′
Geri Primer	5′-AGGCCTTTATCCTCGGGTTGCCT-3′

qRT-PCR karışımının hazırlanış aşamaları

cDNA sentezini takiben, hedef genin ifadesi qRT-PCR kullanılarak değerlendirildi ve LightCycler® 480 SYBR Green I Master kiti ile LightCycler® 480 Real-Time PCR cihazı (Roche Applied Biosystems™, Kaliforniya, ABD) ile gerçekleştirilmiştir. Prosedür aşağıda özetlenen protokole göre yürütüldü.

1. LightCycler® 480 SYBR Green I Master ve su ile çözündü, Master karışımı ışıktan korundu.
2. 10x konsantre primer çözeltisi önceden hazırlandı.
3. Buz üzerinde, 1.5 ml'lik bir tüpte, 20 µl'lik reaksiyon için PCR karışımı hazırlandı.
4. Tablo 3-5'te PCR karışımı belirtilen şekilde hazırlandı.

Tablo 3-5: PCR karışımının hazırlanışı.

İçerik	**Hacim** [µl]
PCR grade H_2O (Vial 2)	3
PCR primer (10x karışım, ileri + geri)	2
Master Mix, 2x (Vial 1)	10
Toplam Hacim	15

5. Her kuyuya 15 µl PCR karışımı aktarıldı.
6. 5 µl cDNA eklendi.

Tablo 3-6: qRT-PCR Progrmaları

Program	**Döngü Sayısı**	**Analiz Modu**
Pre-İnkübasyon	1	None
Amplifikasyon	45	Quantification
Erime Eğrisi	1	Melting Curve
Soğutma	1	None

Tablo 3-7: qRT-PCR sıcaklık Döngüleri

	Hedef Sıcaklık [°C]	**Durma Süresi [hh:mm:ss]**	**Ramp Oranı [°C /s]**	**Acquisition Modu [per oC]**
Pre-İnkübasyon	95 °C	00:10:00	20	None
Amplifikasyon	95 °C	00:00:10	20	None
	62 °C	00:00:07	20	None
	72 °C	00:00:10	20	Single
Melting Curve	95°C	00:00:00	20	None
	65°C	00:00:15	20	None
	95 °C	00:00:00	20	Continuous
Soğutma	40 °C	00:00:30	20	None

3.2.6. Enzim Bağlı İmmünosorbent Testi (ELISA)

Plazma örneklerinde IL-6 ve TNF-α düzeylerini ölçmek için Bio-Plex Pro™ Human Cytokine Screening (Bio-Rad Laboratories Inc., Kaliforniya, ABD) kullanılmıştır. Manyetik boncuk teknolojisine dayanan bu multipleks ELISA kiti, minimal bir numune hacmi kullanarak bu sitokinlerin aynı anda ve hassas bir şekilde tespit edilmesini sağlamıştır.

İlk Hazırlık

1 . Bio-Plex® sistemi 30 dakika boyunca ısıtılıdı.

2. Tüm seyrelticiler oda sıcaklığına getirilirken diğer reaktifler buz üzerinde tutuldu.

3. Dondurulmuş numuneler çözdürülür ve serum/plazma numuneleri 4°C'de 15 dakika boyunca 1.000 × g'de santrifüjlendi.

4. Cihaz kalibrasyonu Bio-Plex Manager™ yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi.

5. Standartlar ve kontroller 250 µl Standart Seyreltici HB ile sulandırılır, 5 saniyelik vortex yaptıktan sonra, 30 dakika boyunca buz üzerinde inkübe edildi.

Standartlar ve Boncukların Hazırlanması

6. Standart Seyreltici HB kullanılarak standardın dört kat seri seyreltmesi hazırlandı.
7. Birleştirilmiş boncuklar vortekslendi ve Bio-Plex Assay tampon içinde ışıktan korunarak 1× konsantrasyona seyreltildi.
8. 50 µl seyreltilmiş (1×) boncuk tahlil plakasının her bir kuyusuna eklendi.
9. Plaka 100 µl yıkama tamponu ile iki kez yıkandı.
10. Uygun kuyucuklara 50 µl standart, kontrol ve numune eklendi.
11. Plaka kapatılır ve 30 dakika boyunca oda sıcaklığında çalkalayıcıda (850 ± 50 rpm) inkübe edildi.
12. Tespit antikorları vortekslenir, hızlı döndürüldü, 1×'ye seyreltilir ve üçlü yıkamadan sonra kuyu başına 25 µl eklendi.
13. Plaka tekrar 30 dakika boyunca oda sıcaklığında çalkalayıcıda inkübe edildi.
14. 100 × streptavidin-PE vortekslenir, hızlıca döndürülür ve tahlil tamponunda 1 × 'ye seyreltildi.
15. Üçlü yıkamadan sonra her bir kuyucuğa 50 µl 1× SA-PE eklendi.
16. Plaka çalkalayıcı üzerinde oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi.
17. Son bir üçlü yıkamanın ardından boncuklar 125 µl tahlil tamponu içinde yeniden süspanse edildi.
18. Plaka kısa bir süre çalkalandı ve uygun cihaz ayarlarıyla Bio-Plex® sistemi kullanılarak okundu.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, SPSS 23.0 (IBM Corp, Armonk, NY) yazılım programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin dağılım özelliklerini değerlendirmek amacıyla, One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak normallik analizi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen gruplar arasında karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Spearman's korelasyon testinden yararlanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma (SD) olarak ve kategorik değerler gözlem sayısı (n) ve/veya yüzde (%) ile gösterildi. Gen ekspresyonu analizinde Ct değerleri için $2^{-\Delta Ct}$ ve $2^{-\Delta\Delta Ct}$ formülleri kullanıldı. İstatiksel anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

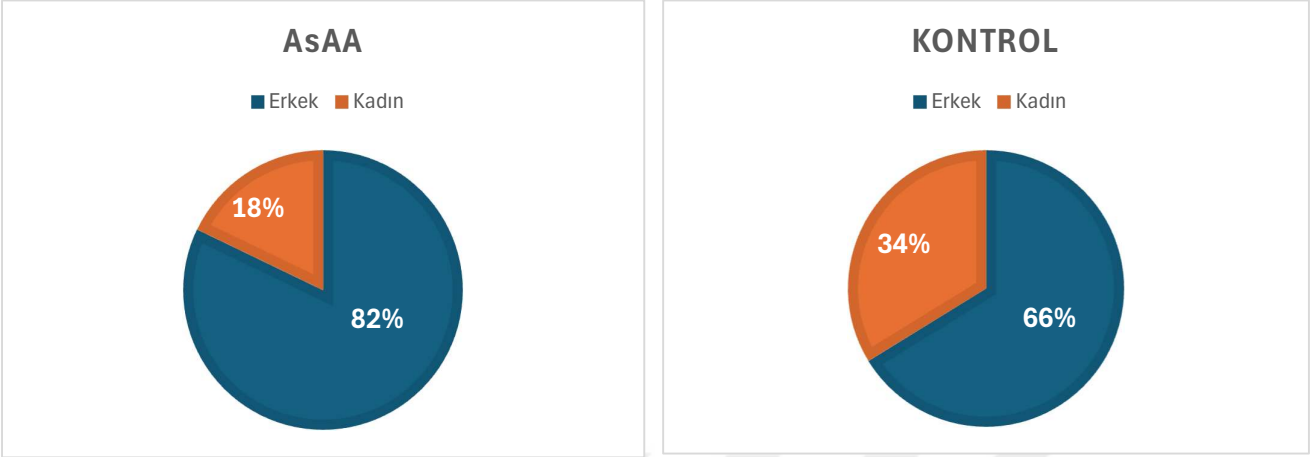
4. BULGULAR

Asendan aortik anevrizmalı hastalarda lncRNA LUCAT1 gen ekspresyonu ile IL-6 ve TNF-α düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmış olup, çalışma hasta ve sağlıklı bireylerden oluşan iki grup üzerinde gerçekleştirilmiştir. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Prof. Dr. Murat Dilmener Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı'na başvuran, asendan aortik anevrizma tanısı almış 56 hastadan ve 74 sağlıklı kontrolden elde edilen periferik kan örnekleri analiz edilmiştir. Hasta grubu 32-76 yaş aralığında 10 kadın, 46 erkek, kontrol grubu ise 23-74 yaş aralığında 25 kadın, 49 erkek bireyden oluşturuldu.

Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4-1 'de sunulmuştur. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$). Gruplar biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında; açlık kan şekeri, kreatinin, üre, CRP ve LDH düzeylerinin hasta grubunda daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu tespit edildi ($p \leq 0.001$). CK-MB düzeyleri hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu ($p = 0,033$). HCT, total protein ve albümin düzeyleri hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında, hasta grubunda anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p<0.001$) (Tablo 4-1) (Şekil 4-1).

Tablo 4-1: AsAA ve kontrol gruplarının biyokimyasal ve demografik özellikleri açısından karşılaştırılması

Parametre	Hasta Grubu (n=56) (Ort ± SD)	Kontrol Grubu (n=74) (Ort ± SD)	p
Yaş	59.29 ±10.22	53.99 ± 12.22	0.013
Cinsiyet (E/K)	46/10	49/25	0.043
HCT (%)	35.04 ± 6.40	44.90 ± 12.15	<0.001
Açlık kan şekeri (mg/dL)	131.87 ± 53.05	94.60 ± 33.24	<0.001
ALT (IU/L)	21.12 ± 14.36	19.08 ± 9.57	0.954
AST (IU/L)	35.29 ± 46.93	23.21 ± 29.59	0.139
Total Protein (g/dl)	6.26 ± 0.90	21.48 ± 57.20	<0.001
Albümin (g/dl)	3.55 ± 0.53	4.47 ± 0.21	<0.001
Üre (mg/dL)	39.92 ± 17.56	28.93 ± 11.35	0.001
Kreatinin (mg/dL)	1.01 ± 0.33	0.95 ± 0.93	<0.001
LDH (U/L)	358.12 ± 149.80	190.90 ± 61.21	<0.001
CRP (mg/L)	37.25 ± 68.19	5.49 ± 5.83	0.001
Total Kolestrol (mg/dL)	183.51 ± 39.22	183.72 ± 50.92	0.970
Trigliserid (mg/dL)	144.60 ± 81.46	128.90 ± 65.86	0.567
HDL Kolestrol (mg/dL)	44.05 ± 10.75	48.11 ± 19.53	0.487
LDL Kolestrol (mg/dL)	117.05 ± 39.63	121.99 ± 48.96	0.604
Magnezyum (mg/dL)	2.01 ± 0.35	2.27 ± 0.58	0.142
CK (U/L)	548.05 ± 1009.20	143.54 ± 110.16	0.624
CK-MB (U/L)	34.33 ± 35.56	13.33 ± 6.74	0.033
Ürik Asit (mg/dL)	5.35 ± 1.72	5.84 ± 1.26	0.360

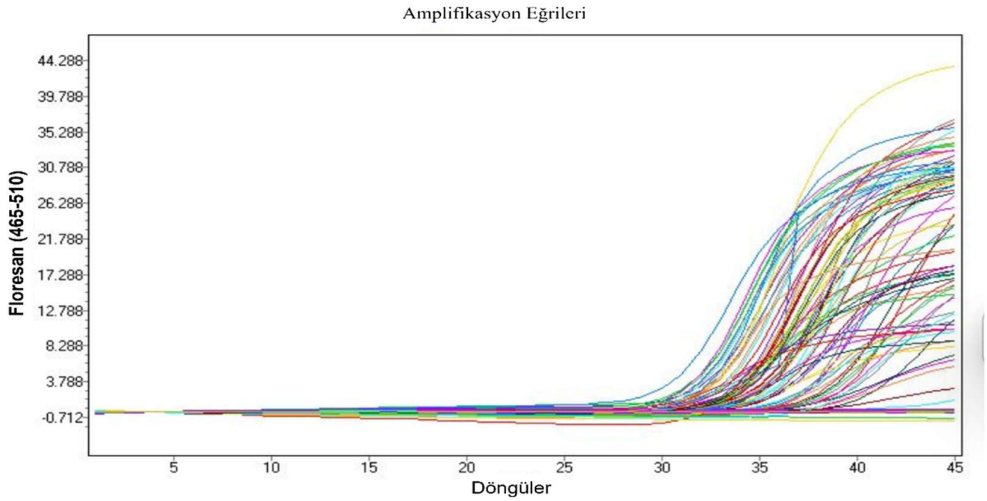


Şekil 4-1: Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları

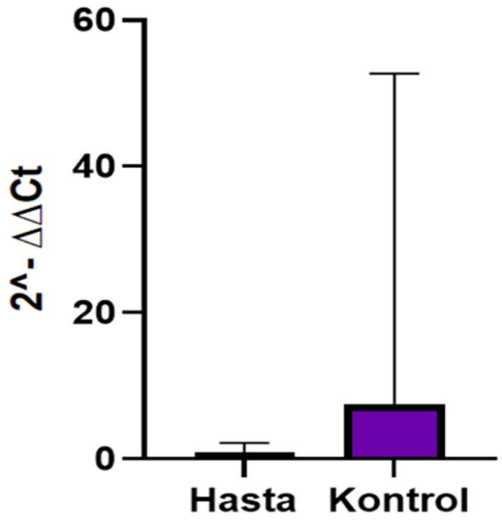
LUCAT1 geninin lncRNA ekspresyonu düzeyi, AsAA grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında, *LUCAT1* ekspresyonu hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4-2) (Şekil 4-2) (Şekil 4-3).

Tablo 4-2: Hasta ve kontrol gruplarının *LUCAT1* gen ekspresyonu açısından karşılaştırılması

LncRNA Ekspresyonu	**AsAA (n=56)** **Ort ± SD** **Medyan** **Min-Maks**	**Kontrol (n=74)** **Ort ± SD** **Medyan** **Min-Maks**	**p**
LUCAT1 ($2^{-\Delta Ct}$)	0.0007 ± 0.00129 0.0003 0-0.01	0.0082 ± 0.0438 0.001 0-0.37	<0.001
LUCAT1 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	0.78 ± 1.35 0.32 0-8.71	7.35 ± 45.34 0.88 0.02-391.31	<0.001



Şekil 4-2: AsAA ve kontrol gruplarında *LUCAT1* genine ait amplifikasyon eğrileri

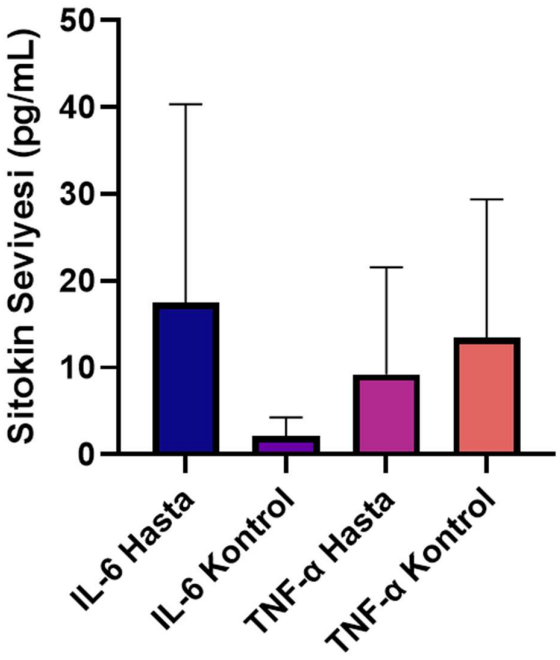


Şekil 4-3: Hasta ve kontrol gruplarında *LUCAT1* genine ait kat değişimi

AsAA ve kontrol grupları arasında plazma IL-6 (p = 0.070) ve TNF-α (p = 0.535) düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi; ancak hasta grubunda IL-6 ekspresyonunda artış eğilimi gözlendi (Tablo 4-3) (Şekil 4-4).

Tablo 4-3: Hasta ve kontrol gruplarının plazma IL-6 ve TNF- α düzeyleri açısından karşılaştırılması

Sitokin	AsAA Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	p
IL-6	17.49 ± 22.86	2.11 ± 2.17	0.070
TNF-α	9.24 ± 12.30	13.43 ± 15.97	0.535



Şekil 4-4: Hasta ve Kontrol Gruplarında IL-6 ve TNF-α düzeyleri

LUCAT1 gen ekspresyon düzeyleri hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0.05) (Tablo 4-4).

Tablo 4-4: AsAA ve kontrol gruplarında *LUCAT1* ekspresyonunun cinsiyet açısından karşılaştırılması

Grup	Cinsiyet	LUCAT1 lncRNA Ekspresyonu ($2^{-\Delta Ct}$) Ort ± SD Medyan Min-Maks	LUCAT1 lncRNA Ekspresyonu ($2^{-\Delta\Delta Ct}$) Ort ± SD Medyan Min-Maks	p
AsAA	Erkek (n=46)	0.008 ± 0.0014 0.0004 0-0.01	0.87 ± 1.47 0.37 0-8.71	0.261
	Kadın (n=10)	0.0003 ± 0.00039 0.0001 0-0	0.36 ± 0.40 0.15 0.02-1.32	
Kontrol **Kontrol**	Erkek (n=49)	0.0039 ± 0.0099 0.0012 0-0.07	2.30 ± 2.81 1.05 0.02-12.57	0.071
	Kadın (n=25)	0.016 ± 0.074 0.0005 0-0.37	17.24 ± 78 0.56 0.03-391.31	

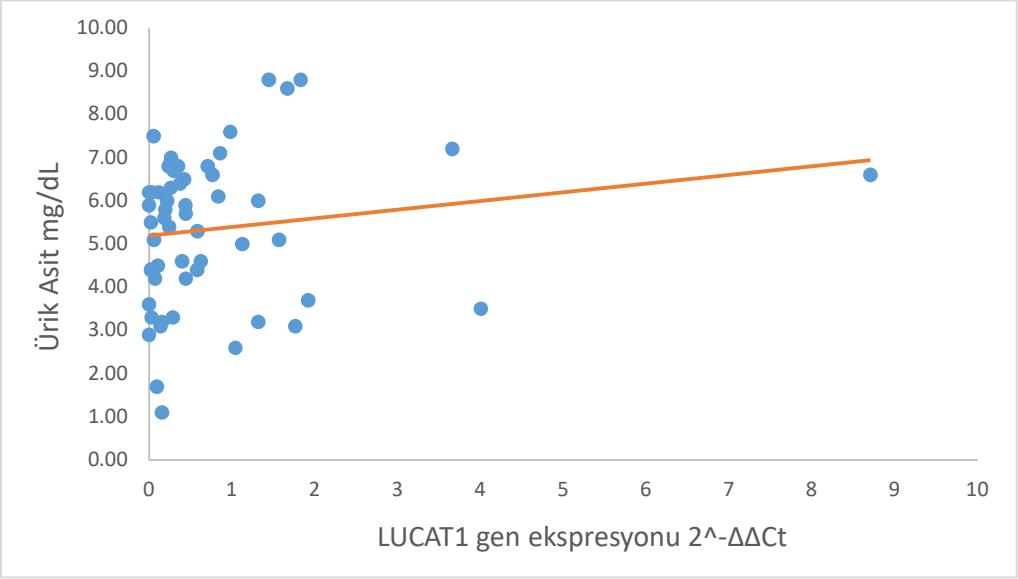
IL-6 ve TNF-α düzeylerinin AsAA ve kontrol gruplarında cinsiyet değişkeni açısından değerlendirilmesi sonucunda, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p> 0.05) (Tablo 4-5).

Tablo 4-5: Hasta ve kontrol gruplarında IL-6 ve TNF- düzeylerinin cinsiyet açısından karşılaştırılması

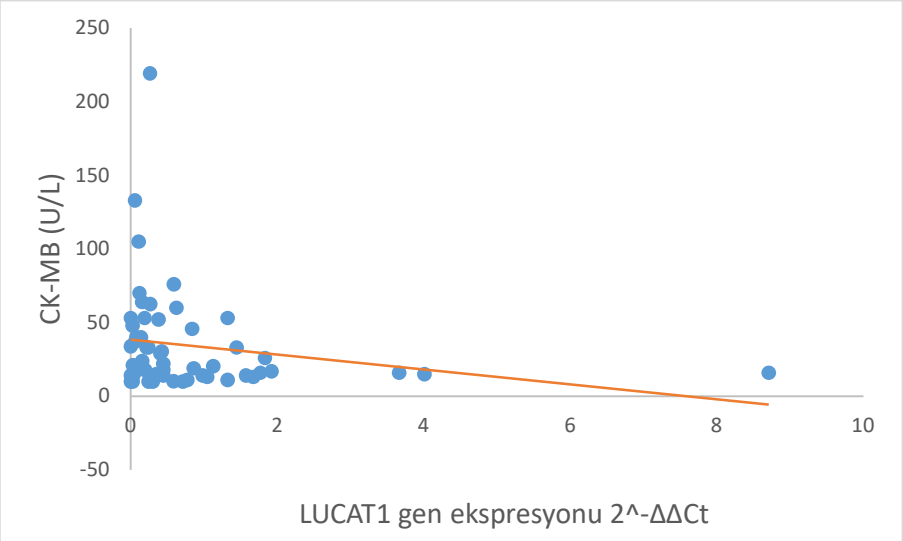
Grup	Cinsiyet	IL-6 Ort ± SD	TNF-α Ort ± SD	p IL-6	p TNF-α
AsAA	Erkek	15.14 ± 12.69	6.67 ± 5.80		
	Kadın	22.19 ± 38.67	15.24 ± 22.43	0.392	0.897
Kontrol	Erkek	2.15 ± 2.95	12.42 ± 19.30		
	Kadın	2.05 ± 1.19	14.69 ± 13.42	0.554	0.441

LUCAT1 ekspresyon düzeyi ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki Spearman's korelasyon testi ile değerlendirildiğinde, AsAA grubunda *LUCAT1* ekspresyonu ile ürik asit arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı (r_s = 0.251, p = 0.062). CK-MB ile *LUCAT1* gen ekspresyonu arasında negatif yönde bir korelasyon tespit edildi (r_s=-0.242, p = 0.076). Ancak sonuçlar istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşamadı (Şekil 4-5, Şekil 4-6).

LUCAT1 ekspresyonu ile TNF-α (r_s =-0.473, p= 0.167), LDH (r_s=-0.209, p= 0.125), üre (r_s=-0.175, p= 0.196) ve Magnezyum (r_s=-0.139, p= 0.331) değerleri arasında negatif yönde korelasyon saptandı ancak sonuçlarımız anlamlılık sınırına uluşamadı. *LUCAT1* ekspresyonu ile trigliserit (r_s= 0.264, p= 0.193), LDL-kolesterol (r_s=0.222, p=0.134), IL-6 (r_s=0.204, p=0.524), total protein (r_s=0.195, p= 0.153), total kolesterol (r_s=0.157, p=0.296), CRP (r_s=0.184, p= 0.178) düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ancak istatistiksel anlamlılık sınırına uluşamadı.



Şekil 4-5: AsAA grubunda *LUCAT1* ekspresyonu ile ürik asit düzeyleri arasındaki korelasyon



Şekil 4-6: AsAA grubunda *LUCAT1* ekspresyonu ile CK-MB düzeyleri arasındaki korelasyon

5. TARTIŞMA

Aort anevrizmaları, normal aort çapının 1.5 katından daha büyük olan asimetrik genişlemeler olarak tanımlanmaktadır. Aortik diseksiyonları gibi komplikasyonlar ortaya çıkana dek torasik aort anevrizması genellikle herhangi bir klinik belirti göstermeden ilerlemektedir. Torasik aort anevrizmasının gelişimi, vasküler düz kas hücrelerinin fenotipik değişimini içeren karmaşık bir biyolojik süreçtir.

Uzun kodlamayan RNA'lar, hücre bölünmesi, otofaji ve programlı hücre ölümü (apoptoz) gibi çeşitli hücresel süreçlerin düzenlenmesinde hayati roller üstlenmektedir. Anormal lncRNA ekspresyonu, vasküler hücre fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir (Indolfi ve diğ., 2019).

LUCAT1, ilk olarak sigara ile ilişkili akciğer kanserinde rol oynadığı belirlenmiş ve "smoke and cancer associated lncRNA 1 (SCAL1)" olarak adlandırılmıştır (Thai ve diğ., 2013b). LUCAT1 geni, kromozom 5'in q14.3 bölgesinde antisens ipliği üzerinde yer almaktadır. Çalışmalar, LUCAT1'in çeşitli tümör tiplerinde hücre proliferasyonu, migrasyonu, invazyonu ve ilaç direncinin düzenlenmesinde rol oynadığını göstermektedir (Xing ve diğ., 2021). Günümüzde, LUCAT1 üzerine kanser bağlamında yapılan çalışmalar ve tümör hücrelerini hedeflemeye yönelik yöntemsel ilerlemeler, LUCAT1'in kanser tedavisinde bir hedef olarak kullanılma olasılığını ortaya koymaktadır (Xing ve diğ., 2021). Ayrıca, bir çalışmada LUCAT1 ekspresyonu küçük hücreli dışı akciğer kanseri veya hepatoselüler karsinom hastalarının dokularında yüksek olarak tespit edilmiştir (Sun ve diğ., 2017).

LncRNA LUCAT1, çeşitli mekanizmalar yoluyla kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır (Tao ve diğ., 2022). Patamsytė ve ark. TAA hastalarının kan plazmasındaki LUCAT1 ekspresyon düzeyinin, TAA olmayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmiştir. Hem lncRNA CARMN hem de LUCAT1 ekspresyon düzeylerinin, TAA'lı aort doku örneklerinde TAA olmayanlara kıyasla anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir. LUCAT1, diğer insan dokularına kıyasla tam kanda göreceli olarak yüksek düzeyde eksprese edilmektedir; bu nedenle hastalık için biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeli yüksektir (Patamsytė ve diğ., 2020). Ayrıca, kronik kalp yetmezliği hastalarının kan serumunda LUCAT1 ekspresyonunun azalması, kötü prognoz ile

ilişkilendirilmiştir. LUCAT1 ekspresyonundaki azalma, TAA tanısında kan plazmasında minimal invaziv bir biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeli göstermektedir (Li T., 2020.). Biz de çalışmamızda, AsAA hastalığında periferik kan mononükleer hücrelerde (PBMC) lncRNA LUCAT1 ekspresyonu ile IL-6 ve TNF-α sitokinlerinin plazma düzeylerini araştırdık. Çalışmamızda, AsAA grubu ve sağlıklı kontrollerde lncRNA LUCAT1 ekspresyon düzeyi incelendi ve LUCAT1 ekspresyonu hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu. Bulgularımız Patamsytė ve ark'nın çalışmasıyla uyumluluk göstermektedir.

LUCAT1'deki ekspresyon değişimleri birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. LUCAT1'in koroner kalp hastalığı ve kardiyomiyopati dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların genetik risk faktörlerinden biri olduğuna dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bir çalışmada, LUCAT1'in kronik kalp yetmezliği hastalarının serum örneklerinde kontrol grubuna kıyasla 1.7 kat anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir. Serum LUCAT1 düzeyi düşük olan hastaların, LUCAT1 düzeyi yüksek olanlara kıyasla genel sağkalım oranının önemli ölçüde azaldığı ve kötü prognozla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, AC16 insan kardiyomiyosit hücre hattında LUCAT1 ifadesinin azalmasının kardiyomiyositlerde hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve miR-612/HOXA13 eksenini hedefleyerek hücre apoptozunu teşvik ettiği bildirilmiştir. Araştırma bulguları, LUCAT1'in aşağı yönde regülasyonunun miyokardiyal hasarı teşvik edici bir rol oynadığını göstermektedir (Li T ve diğ 2020). Bir başka çalışmada, LUCAT1'in, H_2O_2 ile tetiklenen oksidatif stres hasarı ve inflamasyona karşı kardiyomiyositleri koruyucu bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (Xiao ve diğ.,2009). LUCAT1'in çeşitli RNA işleme proteinleriyle etkileşime girdiği bilinmektedir ve LUCAT1'in yokluğunun RNA kırpılma paternlerinde değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (Vierbuchen ve diğ., 2023). Çalışmamızda, LUCAT1 ekspresyonunun hasta grubu plazmasında yaklaşık 7.5 kat azaldığı tespit edilmiştir. Bu bulgumuz, Li ve ark.'nın çalışması tarafından desteklenmektedir.

Xiao ve arkadaşları, akut miyokard infarktüsü (AMI) tanılı hastalarda LUCAT1 ekspresyonunu incelemiş ve hasta grubunda anlamlı düzeyde azaldığını bildirmiştir. Çalışma bulguları, anormal LUCAT1 ekspresyonunun AMI gelişim süreci ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, LUCAT1'in, miR-181a-5p'yi hedef alarak oksidatif stres kaynaklı hasara karşı kardiyomiyositlere karşı koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir (Xiao ve diğ., 2021). Wang ve arkadaşları yakın zamanda yaptıkları araştırmalarında, koroner arter hastalığı

grubuna ait periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC), kontrol grubuna kıyasla LUCAT1 ekspresyonunun anlamlı düzeyde arttığını bildirmiştir. Ayrıca, oksidatif stres kaynaklı hasara maruz bırakılan insan aort koroner endotel hücrelerinde (HACEC) LUCAT1 ekspresyonunda artış tespit etmişler ve otofaji ile ilişkilendirmişlerdir. Ayrıca, yapılan Gensini skorlaması ile hastalık şiddeti ile LUCAT1 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan analizler sonucunda, LUCAT1'in KAH için tanısal bir biyobelirteç olarak önemli bir potansiyele sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Wang ve diğ., 2024). Bizim çalışma bulgularımız, hasta ve kontrol grubu arasında ekspresyon düzeyi farklılıkları incelendiğinde, çalışmamız, ekspresyon düzeyleri açısından ve hücre hasar durumu açısından Xiao ve ark.'nın çalışması tarafından desteklenmedir ancak Wang ve Ark.'nın bulguları ile uyumluluk göstermemektedir. Bizim çalışmamızda da, LUCAT1 ekspresyonu ile kalp kası hasarı belirteci olan CK-MB düzeyleri arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı. Ancak istatistiksel anlamlılık düzeyine erişemedi.

Yapılan çalışmalar, AAA olan hastalarda C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (Fulop ve diğ., 2009). CRP, çeşitli hücresel hasarlara karşı vücutta hızla sentezlenip salınan bir akut faz proteinidir ve bu nedenle kardiyovasküler hastalıkların seyrini öngörmede önemli bir belirteç olarak değerlendirilmektedir (Shangwei ve diğ., 2017). Nitrik oksit'in (NO), VSMC üzerindeki vazodilatör etkileri ve ürik asit düzeylerinin aort anevrizmalarının patogenezindeki olumsuz etkileri bilinmektedir (Kanellis ve diğ., 2003). Bazı çalışmalar, serum ürik asidi düzeyinin artışının VSMC proliferasyonunu artırdığını ve bu hücreler üzerinde proinflamatuar etkiler oluşturduğunu göstermiştir. Çalışmalar, AAA duyarlılığı ve şiddeti ile ürik asit düzeyi artışı arasındaki ilişkiyi net bir şekilde ortaya koyamamıştır. Behçet hastalığı bulunan bireylerde yapılan bir çalışmada, serum ürik asit düzeyinin AAA risk ve şiddetinin bağımsız bir belirteci olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (Cai ve diğ., 2019). Benzer şekilde, yapılan bir başka çalışmada, aort anevrizması grubunda ürik asit düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (Atay ve diğ., 2022). Bizim çalışmamızda, AsAA hasta ve sağlıklı kontrol grubu biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında; açlık kan şekeri, kreatinin, üre, CRP ve LDH düzeylerinin hasta grubunda daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu tespit edildi. CK-MB düzeyleri hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu. HCT, total protein ve albümin düzeylerinin hasta grubunda anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Çalışmamızda AsAA ve sağlıklı kontrol grubu arasında ürik asit düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak, hasta grubunda LUCAT1 ekspresyonu

ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon incelendiğinde, AsAA grubunda *LUCAT1* ekspresyonu ile ürik asit ve CRP arasında pozitif yönde korelasyon saptandı ancak sonuçlar istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşamadı.

AAA hastalarında, dolaşımdaki IL-6 düzeylerinin artmış olduğu bildirilmektedir ve bu artışın aort çapı ile korelasyon gösterebileceği düşünülmektedir. AAA hastalarının serumunda dolaşımdaki IL-1β, IL-6 ve TNF-α düzeylerinin, gerek KKH (koroner kalp hastalığı) hastalarına gerekse anjiyografik olarak normal kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir (Juvonen ve diğ., 1997; Rohde ve diğ., 1999b). Yuwen ve arkadaşları, IL-6'nın AAA'lı hastaların aort dokusunda eksprese edildiğini, ancak kontrol grubuna ait karşılık gelen dokularda tespit edilemediğini ortaya koymuştur (Yuwen ve diğ., 2019). Kaneko ve arkadaşları, insan AAA örneklerinde TNF-α dönüştürücü enzim (TACE) ekspresyonunun normal aort dokusuna kıyasla arttığını bildirmiştir; bu durum, anevrizma dokusunda TNF-α'nın yukarı regülasyonunu işaret etmektedir (Kaneko ve diğ., 2011). Yedi AAA doku örneği ve 5 kontrol aort doku örneği üzerinde yapılan bir çalışmada, AAA dokularında TNF-α düzeyinin anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir. Ayrıca, IL-1β konsantrasyonunun da AAA doku örneklerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (Newman ve diğ., 1994). Yapılan bir çalışmada, anevrizmal dokudan dolaşıma IL-6 salgılanması, anevrizmanın hacminde artışa, yüzey alanı artışına ve bu durumun dolaşımdaki IL-6 düzeylerinin yükselmesine neden olabileceği bildirilmiştir (Dawson ve diğ., 2007). 2020 yılında yapılan bir araştırmada, LUCAT1'in IL-6 ekspresyonunu baskılayarak inflamatuar yanıtları inhibe eden bir düzenleyici olarak görev yaptığı belirlenmiştir (Scicluna ve diğ., 2020). Bizim çalışmamızda, AsAA ve kontrol grubunda inflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve TNF-α'nın ekspresyon düzeylerin inceledik. İki grup arasında, IL-6 ve TNF-α düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışmamızda ayrıca, *LUCAT1* ekspresyonu ile IL-6 ve TNF-α düzeyleri arasındaki korelasyon incelendi. Hasta grubunda, *LUCAT1* ekspresyonu ile TNF-α değerleri arasında negatif yönde, IL-6 değerleri arasında ise pozitif yönde korelasyon saptandı ancak sonuçlarımız anlamlılık sınırına ulaşamadı. İstatistiksel anlamlı fark olmayışının nedeni örneklem sayımızın sınırlı olmasından kaynaklanabilir. Bir diğer nedeni de hasta grubunda kullanılan farmakolojik ajanlardan kaynaklı olabilir.

TAA'ların cinsiyete bağlı olarak farklı davranışlar sergilediği görülmektedir. Örneğin, 5 cm'lik bir anevrizma ince yapılı bir kadında, 1.80 boyunda, kaslı bir erkek atletteki aynı boyuttaki anevrizmaya kıyasla daha büyük bir risk oluşturmaktadır, ancak vücut boyutundaki farklılıkların ötesinde, kadın cinsiyetinin torasik anevrizmaların büyüme hızını ve sonuçlarını etkilediği gösterilmiştir (Saeyeldin ve diğ., 2019). Davies ve ark. 805 TAA hastasını içeren bir çalışmada, vücut yüzey alanı (VYA) hesaba katıldıktan sonra bile, kadınların belirgin şekilde daha yüksek diseksiyon oranlarına ve daha düşük 5 yıllık olaysız sağkalıma sahip olduğunu bildirmiştir (Davies ve diğ., 2006). Ameliyat edilen 523 akut A tipi aort diseksiyonu (AD) hastası üzerinde yapılan bir başka çalışmada, intramural hematomu (İMH) olanlar önemli ölçüde daha yaşlı olduğu (64'e karşı 56,8 yaş,) ve daha sıklıkla kadın cinsiyeti (%39'a karşı %26) olduğu bildirilmiştir (Sandhu ve diğ., 2016). Yapılan bir çalışmada, Tip B AD'li kadınların daha ileri yaşta başvurma eğiliminde olduğu ve torasik endovasküler aort tamiri (TEVAR) gerektirme veya açık tamir sırasında perioperatif kardiyak olay yaşama olasılıklarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Liang ve diğ., 2017).

Klinik araştırmalar sıklıkla endojen androjen düzeyleri ile erkeklerde aort anevrizması ve diğer kardiyovasküler hastalıkların insidansı arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir (Boese ve diğ., 2018; Webb ve Collins, 2010). Erkeklerde AAA prevalansı ve risk faktörleri hakkında çeşitli ve kapsamlı bilgiler mevcutken, nispeten az sayıda çalışma kadınlarda anevrizmal patoloji üzerine yoğunlaşmıştır (Sweeting ve diğ., 2018). İlginç bir şekilde, Y kromozomu üzerindeki bazı lokuslar, AAA gelişimine yol açabilen renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Alsiraj ve diğ., 2017). Bu bulgular, androjen aracılı süreçlerin AAA cinsiyet farklılıklarına katkıda bulunan ana faktörler olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, insanlarda yapılan çalışmalar düşük testosteron düzeylerini AAA oluşumuyla bağımsız olarak bağlantılı olduğunu göstermiştir (Yeap ve diğ., 2010). Bizim çalışma grubumuz da %82 erkek ve %18 kadın hastalardan oluşmaktadır. *LUCAT1* gen ekspresyon düzeyleri hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark tespit edilmedi. Hasta grubunda LUCAT1 ekspresyonu erkek hastalarda kadın hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ancak istatistiksel anlamlılık sınırına erişemedi. Ayrıca, IL-6 ve TNF-α düzeyleri cinsiyet açısından karşılatırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı.

Literatürde, lncRNA LUCAT1 ile çeşitli kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin incelendiği ve LUCAT1'in bir biyobelirteç olarak tanımlanabileceğini bildiren çeşitli

çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızda AsAA hasta ve kontrol grubu periferik kan mononükleer hücreleri lncRNA LUCAT1 ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunda LUCAT1 ekspresyonunun ileri derecede anlamlı bulunması, lncRNA LUCAT1 ile hastalık etiyolojisi arasında kuvvetli bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Aort anevrizmaları karmaşık bir patogeneze sahip olup genetik ve çevresel faktörlerinden kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda, asendan aort anevrizmalı hastalarda lncRNA LUCAT1 ekspresyonu ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Araştırmamız sonucunda, AsAA grubu ile kontrol bireyler karşılaştırıldığında ileri derecede anlamlı bir fark tespit edilmiştir ve hasta grubunda *LUCAT1* ekspresyonunun azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca, AsAA grubunda *LUCAT1* gen ekspresyonu ile ürik asit arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır. CK-MB ile LUCAT1 gen ekspresyonu arasında negatif yönde bir korelasyon bulunmuş, fakat her iki durumda da sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır; buna rağmen korelasyonların anlamlılık sınırına yakın olduğu görülmüştür. LUCAT1 birden fazla miRNA ile etkileşime girerek gerek otofajik olayları gerekse vasküler düz kas hücrelerinin biyolojisini etkilediği bilinmektedir. İleride anevrizmal dokularda bu mekanizmaların çalışılması hedeflenmektedir. Çalışmamızın literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Gelecekte hasta sayılarının artırılmasıyla çalışmanın devam ettirilmesi planlanmaktadı

KAYNAKLAR

2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases, 2014, *European Heart Journal*.

Abbott, M.E., 1928, Coarctation of the aorta of the adult type, *American Heart Journal*.

Agarwal, S. ve diğ., 2020, The long non-coding RNA LUCAT1 is a negative feedback regulator of interferon responses in humans, *Nature Communications*.

Airhart, N. ve diğ., 2014, Smooth muscle cells from abdominal aortic aneurysms are unique and can independently and synergistically degrade insoluble elastin, *Journal of Vascular Surgery*.

Al Zahrani, H., 1996, Screening for abdominal aortic aneurysm in the Jeddah area, western Saudi Arabia, *Cardiovascular Surgery*.

Albornoz, G. ve diğ., 2006, Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections—Incidence, Modes of Inheritance, and Phenotypic Patterns, *The Annals of Thoracic Surgery*.

Alexander, M.R., Owens, G.K., 2012, Epigenetic Control of Smooth Muscle Cell Differentiation and Phenotypic Switching in Vascular Development and Disease, *Annual Review of Physiology*.

Alsiraj, Y. ve diğ., 2017, Female Mice With an XY Sex Chromosome Complement Develop Severe Angiotensin II–Induced Abdominal Aortic Aneurysms, *Circulation*.

Angelov, S.N. ve diğ., 2017, TGF-β (Transforming Growth Factor-β) Signaling Protects the Thoracic and Abdominal Aorta From Angiotensin II-Induced Pathology by Distinct Mechanisms, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

Arun, G. ve diğ., 2016, Differentiation of mammary tumors and reduction in metastasis upon *Malat1* lncRNA loss, *Genes & Development*.

Ashton, H.A. ve diğ., 2007, Fifteen-year follow-up of a randomized clinical trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysms, *British Journal of Surgery*.

Atay, M. ve diğ., 2022, Relationship of Ascending Aortic Aneurysm with Serum Uric Acid and Blood Inflammatory Parameters, *e-Journal of Cardiovascular Medicine*.

Barath, P. ve diğ., 1990, Detection and localization of tumor necrosis factor in human atheroma, *The American Journal of Cardiology*.

Bengtsson, H. ve diğ., 1992, Increasing prevalence of abdominal aortic aneurysms. A necropsy study., *The European journal of surgery = Acta chirurgica*.

Benke, K. ve diğ., 2013, The role of transforming growth factor-beta in Marfan syndrome, *Cardiology Journal*.

Beroukhim, R.S. ve diğ., 2006, Progression of Aortic Dilation in Children With a Functionally Normal Bicuspid Aortic Valve, *The American Journal of Cardiology*.

Biddinger, A. ve diğ., 1997, Familial thoracic aortic dilatations and dissections: A case control study, *Journal of Vascular Surgery*.

Bobryshev, Y., 2001, Vascular-associated lymphoid tissue (VALT) involvement in aortic aneurysm, *Atherosclerosis*.

Boczar, K.E. ve diğ., 2019, Sex Differences in Thoracic Aortic Aneurysm Growth, *Hypertension*.

Boese, A.C. ve diğ., 2018, Sex differences in abdominal aortic aneurysms, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*.

Boileau, C. ve diğ., 2012, TGFB2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome, *Nature Genetics*.

Bonow, R.O. ve diğ., 2008, 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease, *Circulation*.

Bossone, E. ve diğ., 2018, Acute aortic syndromes: diagnosis and management, an update, *European Heart Journal*.

Bossone, E., Eagle, K.A., 2021, Epidemiology and management of aortic disease: aortic aneurysms and acute aortic syndromes, *Nature Reviews Cardiology*.

Boyd, A.J., 2021, Intraluminal thrombus: Innocent bystander or factor in abdominal aortic aneurysm pathogenesis?, *JVS-Vascular Science*.

Boytard, L. ve diğ., 2013, Role of Proinflammatory CD68 $^{+}$ Mannose Receptor $^{-}$ Macrophages in Peroxiredoxin-1 Expression and in Abdominal Aortic Aneurysms in Humans, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

Branchetti, E. ve diğ., 2013, Oxidative stress modulates vascular smooth muscle cell phenotype via CTGF in thoracic aortic aneurysm, *Cardiovascular Research*.

Bravo-Jaimes, K., Prakash, S.K., 2020, Genetics in bicuspid aortic valve disease: Where are we?, *Progress in Cardiovascular Diseases*.

Brown, L.C., Powell, J.T., 1999, Risk Factors for Aneurysm Rupture in Patients Kept Under Ultrasound Surveillance, *Annals of Surgery*.

Brownstein, A. ve diğ., 2018, Genes Associated with Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: 2018 Update and Clinical Implications, *AORTA*.

Cai, J. ve diğ., 2019, Serum uric acid could be served as an independent marker for increased risk and severity of ascending aortic dilatation in Behçet's disease patients, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*.

Calero, A., Illig, K.A., 2016, Overview of aortic aneurysm management in the endovascular era, *Seminars in Vascular Surgery*.

Camardo, A. ve diğ., 2020, Assessing the targeting and fate of cathepsin k antibody-modified nanoparticles in a rat abdominal aortic aneurysm model, *Acta Biomaterialia*.

Castellanos-Rubio, A. ve diğ., 2016, A long noncoding RNA associated with susceptibility to celiac disease, *Science*.

Chan, W.L. ve diğ., 2005, Atherosclerotic Abdominal Aortic Aneurysm and the Interaction Between Autologous Human Plaque-Derived Vascular Smooth Muscle Cells, Type 1 NKT, and Helper T Cells, *Circulation Research*.

Chang, J.-M. ve diğ., 2017, Multiple large vessel aneurysmal formation in HIV-infected patients, *South African Journal of Radiology*.

Chateau, H. ve diğ., 2009, Biomechanical analysis of hoof landing in horses trotting at high speed and the effects of ground surfaces, *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*.

Chen, H.-Z. ve diğ., 2016, Age-Associated Sirtuin 1 Reduction in Vascular Smooth Muscle Links Vascular Senescence and Inflammation to Abdominal Aortic Aneurysm, *Circulation Research*.

Cheng, J. ve diğ., 2018, A Targeting Nanotherapy for Abdominal Aortic Aneurysms, *Journal of the American College of Cardiology*.

Chi, J. ve diğ., 2019, Long non-coding RNA LUCAT1 promotes proliferation and invasion in gastric cancer by regulating miR-134-5p/YWHAZ axis, *Biomedicine & Pharmacotherapy*.

Cho, M.J. ve diğ., 2023, Aortic aneurysms: current pathogenesis and therapeutic targets, *Experimental & Molecular Medicine*.

Chomarat, P. ve diğ., 2000, IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages, *Nature Immunology*.

Coady, M.A., 1999, Familial Patterns of Thoracic Aortic Aneurysms, *Archives of Surgery*.

Coady, M.A. ve diğ., 1999, NATURAL HISTORY, PATHOGENESIS, AND ETIOLOGY OF THORACIC AORTIC ANEURYSMS AND DISSECTIONS, *Cardiology Clinics*.

Cockerill, G.W. ve diğ., 1995, *Angiogenesis: Models and Modulators*.

Cooley, D.A., 1986, *Surgical treatment of aortic aneurysms*, WB Saunders.

Cripe, L. ve diğ., 2004, Bicuspid aortic valve is heritable, *Journal of the American College of Cardiology*.

Cury, M. ve diğ., 2013, Aortic Disease in the Young: Genetic Aneurysm Syndromes, Connective Tissue Disorders, and Familial Aortic Aneurysms and Dissections, *International Journal of Vascular Medicine*.

Czerny, M. ve diğ., 2024, EACTS/STS Guidelines for diagnosing and treating acute and chronic syndromes of the aortic organ, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*.

Davies, R.R. ve diğ., 2006, Novel Measurement of Relative Aortic Size Predicts Rupture of Thoracic Aortic Aneurysms, *The Annals of Thoracic Surgery*.

Dawson, J. ve diğ., 2007, Aortic aneurysms secrete interleukin-6 into the circulation, *Journal of Vascular Surgery*.

De Meyer, G.R.Y. ve diğ., 2015, Autophagy in Vascular Disease, *Circulation Research*.

Del Giudice, M., Gangestad, S.W., 2018, Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters, *Brain, Behavior, and Immunity*.

Della Corte, A. ve diğ., 2007, Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: a wide spectrum of disease expression☆, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*.

DeRoo, E. ve diğ., 2022, Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Abdominal Aortic Aneurysm, *Biomolecules*.

Derrien, T. ve diğ., 2012, The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: Analysis of their gene structure, evolution, and expression, *Genome Research*.

Domagała, D. ve diğ., 2024, Cellular, Molecular and Clinical Aspects of Aortic Aneurysm—Vascular Physiology and Pathophysiology, *Cells*.

Du, P. ve diğ., 2024, The future for the therapeutics of abdominal aortic aneurysm: engineered nanoparticles drug delivery for abdominal aortic aneurysm, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*.

Dutertre, C.-A. ve diğ., 2014, Deciphering the Stromal and Hematopoietic Cell Network of the Adventitia from Non-Aneurysmal and Aneurysmal Human Aorta, *PLoS ONE*.

Elefteriades, J.A., 2002, Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks, *The Annals of Thoracic Surgery*.

Elefteriades, J.A. ve diğ., 2008, Litigation in Nontraumatic Aortic Diseases – A Tempest in the Malpractice Maelstrom, *Cardiology*.

Elefteriades, J.A., Farkas, E.A., 2010, Thoracic Aortic Aneurysm, *Journal of the American College of Cardiology*.

El-Hamamsy, I., Yacoub, M.H., 2009, Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms, *Nature Reviews Cardiology*.

Elsheikh, M. ve diğ., 2001, Hypertension is a major risk factor for aortic root dilatation in women with Turner's syndrome, *Clinical Endocrinology*.

Engvall, E., 2010, The ELISA, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, *Clinical Chemistry*.

Fang, S. ve diğ., 2018, NONCODEV5: a comprehensive annotation database for long non-coding RNAs, *Nucleic Acids Research*.

Fang, Y. ve diğ., 2020, Recent advances on the roles of LncRNAs in cardiovascular disease, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*.

Fazel, S.S., David, T.E., 2007, Aortic valve-sparing operations for aortic root and ascending aortic aneurysms, *Current Opinion in Cardiology*.

Fedak, P.W.M. ve diğ., 2003, Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*.

Fei, J. ve diğ., 2016, ADAR1-Mediated RNA Editing, A Novel Mechanism Controlling Phenotypic Modulation of Vascular Smooth Muscle Cells, *Circulation Research*.

FERRARI, R., 1999, THE ROLE OF TNF IN CARDIOVASCULAR DISEASE, *Pharmacological Research*.

Forsdahl, S.H. ve diğ., 2009, Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysms, *Circulation*.

Forstermann, U., Sessa, W.C., 2012, Nitric oxide synthases: regulation and function, *European Heart Journal*.

Fulop, T. ve diğ., 2009, C-reactive protein among community-dwelling hypertensives on single-agent antihypertensive treatment, *Journal of the American Society of Hypertension*.

Furusho, A. ve diğ., 2018, Involvement of B Cells, Immunoglobulins, and Syk in the Pathogenesis of Abdominal Aortic Aneurysm, *Journal of the American Heart Association*.

Gadue, P. ve diğ., 2006, Wnt and TGF-β signaling are required for the induction of an *in vitro* model of primitive streak formation using embryonic stem cells, *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

Ganizada, B.H. ve diğ., 2024, Unveiling cellular and molecular aspects of ascending thoracic aortic aneurysms and dissections, *Basic Research in Cardiology*.

Gao, J. ve diğ., 2023, The mechanism and therapy of aortic aneurysms, *Signal Transduction and Targeted Therapy*.

Golledge, J., 2019, Abdominal aortic aneurysm: update on pathogenesis and medical treatments, *Nature Reviews Cardiology*.

Golledge, A.L. V ve diğ., 2009, A systematic review of studies examining inflammation associated cytokines in human abdominal aortic aneurysm samples, *Disease Markers*. ISBN: 02780240/09.

Gula, G. ve diğ., 1977, Homograft replacement of aortic valve and ascending aorta in a patient with non-specific giant cell aortitis., *Heart*.

Guo, D.-C. ve diğ., 2007, Mutations in smooth muscle α-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections, *Nature Genetics*.

Gupta, R.A. ve diğ., 2010, Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis, *Nature*.

Gurung, R. ve diğ., 2020, Genetic and Epigenetic Mechanisms Underlying Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Modulation in Abdominal Aortic Aneurysm, *International Journal of Molecular Sciences*.

Han, Z., Shi, L., 2018, Long non-coding RNA LUCAT1 modulates methotrexate resistance in osteosarcoma via miR-200c/ABCB1 axis, *Biochemical and Biophysical Research Communications*.

Harrison, S.C. ve diğ., 2013, Interleukin-6 receptor pathways in abdominal aortic aneurysm, *European Heart Journal*.

Hautmann, M.B. ve diğ., 1997, A Transforming Growth Factor β (TGFβ) Control Element Drives TGFβ-induced Stimulation of Smooth Muscle α-Actin Gene Expression in Concert with Two CArG Elements, *Journal of Biological Chemistry*.

Hennessy, E.J. ve diğ., 2018, The long noncoding RNA CHROME regulates cholesterol homeostasis in primates, *Nature Metabolism*.

Higuchi, R. ve diğ., 1992, Simultaneous Amplification and Detection of Specific DNA Sequences, *Bio/Technology*.

Hinterseher, I. ve diğ., 2011, Genes and Abdominal Aortic Aneurysm, *Annals of Vascular Surgery*.

Hiratzka, L.F. ve diğ., 2010, 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease, *Circulation*.

Hoshyar, N. ve diğ., 2016, The Effect of Nanoparticle Size on *In Vivo* Pharmacokinetics and Cellular Interaction, *Nanomedicine*.

Hou, T. ve diğ., 2007, The Functional Role of an Interleukin 6-inducible CDK9·STAT3 Complex in Human γ-Fibrinogen Gene Expression, *Journal of Biological Chemistry*.

Houard, X. ve diğ., 2009, Mediators of neutrophil recruitment in human abdominal aortic aneurysms, *Cardiovascular Research*.

Hsieh, C., 2001, Oxidized low density lipoprotein induces apoptosis via generation of reactive oxygen species in vascular smooth muscle cells, *Cardiovascular Research*.

Huan, L. ve diğ., 2020, Hypoxia induced LUCAT1/PTBP1 axis modulates cancer cell viability and chemotherapy response, *Molecular Cancer*.

Huang, B. ve diğ., 2019, LncRNA LOXL1-AS is up-regulated in thoracic aortic aneurysm and regulated proliferation and apoptosis of aortic smooth muscle cells, *Bioscience Reports*.

Huang, T., Yang, B., 2021, Heritable Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections, *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*.

Huang, T.-H. ve diğ., 2021, Vitamin B Mitigates Thoracic Aortic Dilation in Marfan Syndrome Mice by Restoring the Canonical TGF-β Pathway, *International Journal of Molecular Sciences*.

Huarte, M., 2015, The emerging role of lncRNAs in cancer, *Nature Medicine*.

Indolfi, C. ve diğ., 2019, Non-coding RNAs in vascular remodeling and restenosis, *Vascular Pharmacology*.

Irace, F.G. ve diğ., 2021, Role of Oxidative Stress and Autophagy in Thoracic Aortic Aneurysms, *JACC: Basic to Translational Science*.

Iribarren, C. ve diğ., 2007, Traditional and Novel Risk Factors for Clinically Diagnosed Abdominal Aortic Aneurysm: The Kaiser Multiphasic Health Checkup Cohort Study, *Annals of Epidemiology*.

Isselbacher, E.M., 2005, Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms, *Circulation*.

Itani, Y. ve diğ., 2002, Measurement of aortic diameters and detection of asymptomatic aortic aneurysms in a mass screening program using a mobile helical computed tomography unit, *Heart and Vessels*.

Iyer, M.K. ve diğ., 2015, The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome, *Nature Genetics*.

Jabłońska, A. ve diğ., 2021, Polymorphisms in the IL-6 and TNF-α gene are associated with an increased risk of abdominal aortic aneurysm, *International Journal of Cardiology*.

Jana, S. ve diğ., 2019, Extracellular matrix, regional heterogeneity of the aorta, and aortic aneurysm, *Experimental & Molecular Medicine*.

Jauhiainen, S. ve diğ., 2022, Large Vessel Cell Heterogeneity and Plasticity: Focus in Aortic Aneurysms, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

Jia, L. ve diğ., 2015, Mechanical stretch-induced endoplasmic reticulum stress, apoptosis and inflammation contribute to thoracic aortic aneurysm and dissection, *The Journal of Pathology*.

Jia, L.-X. ve diğ., 2017, ER stress dependent microparticles derived from smooth muscle cells promote endothelial dysfunction during thoracic aortic aneurysm and dissection, *Clinical Science*.

Jin, J. ve diğ., 2012, Novel Mechanism of Aortic Aneurysm Development in Mice Associated With Smoking and Leukocytes, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

Johnston, K.W. ve diğ., 1991, Suggested standards for reporting on arterial aneurysms, *Journal of Vascular Surgery*.

Jozefczuk, J., Adjaye, J., 2011, *Quantitative Real-Time PCR-Based Analysis of Gene Expression*.

Juvonen, J. ve diğ., 1997, Elevated Circulating Levels of Inflammatory Cytokines in Patients With Abdominal Aortic Aneurysm, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

Kälsch, H. ve diğ., 2013, Body-surface adjusted aortic reference diameters for improved identification of patients with thoracic aortic aneurysms: Results from the population-based Heinz Nixdorf Recall study, *International Journal of Cardiology*.

Kaneko, H. ve diğ., 2011, Tumor necrosis factor-α converting enzyme is a key mediator of abdominal aortic aneurysm development, *Atherosclerosis*.

Kanellis, J. ve diğ., 2003, Uric Acid Stimulates Monocyte Chemoattractant Protein-1 Production in Vascular Smooth Muscle Cells Via Mitogen-Activated Protein Kinase and Cyclooxygenase-2, *Hypertension*.

Kent, K.C. ve diğ., 2010, Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals, *Journal of Vascular Surgery*.

Kitagawa, M. ve diğ., 2013, Cell cycle regulation by long non-coding RNAs, *Cellular and Molecular Life Sciences*.

Kitagawa, T. ve diğ., 2017, RGD targeting of human ferritin iron oxide nanoparticles enhances in vivo MRI of vascular inflammation and angiogenesis in experimental carotid disease and abdominal aortic aneurysm, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*.

Kohlmaier, A. ve diğ., 2023, Long noncoding RNAs in cardiovascular disease, *Current Opinion in Cardiology*.

Komutrattananont, P. ve diğ., 2019, Morphology of the human aorta and age-related changes: anatomical facts, *Anatomy & Cell Biology*.

Konior, A. ve diğ., 2014, NADPH Oxidases in Vascular Pathology, *Antioxidants & Redox Signaling*.

Konstantinou, G.N., 2017, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*.

Kuivaniemi, H. ve diğ., 2015, Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*.

Kurihara, T. ve diğ., 2012, Neutrophil-Derived Matrix Metalloproteinase 9 Triggers Acute Aortic Dissection, *Circulation*.

Lamblin, N. ve diğ., 2010, Profile of Macrophages in Human Abdominal Aortic Aneurysms: A Transcriptomic, Proteomic, and Antibody Protein Array Study, *Journal of Proteome Research*.

Lasheras, J.C., 2007, The Biomechanics of Arterial Aneurysms, *Annual Review of Fluid Mechanics*.

Lawrence, T., Natoli, G., 2011, Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity, *Nature Reviews Immunology*.

Lederle, F.A. ve diğ., 2008, Abdominal aortic aneurysm events in the women's health initiative: cohort study, *BMJ*.

Lee, C.-C. ve diğ., 2018, Oral Fluoroquinolone and the Risk of Aortic Dissection, *Journal of the American College of Cardiology*.

Li, H. ve diğ., 2021a, Inflammatory Cytokines, Immune Cells, and Organ Interactions in Heart Failure, *Frontiers in Physiology*.

Li, H.-F. ve diğ., 2022, Role of PVAT in obesity-related cardiovascular disease through the buffering activity of ATF3, *iScience*.

Li, P. ve diğ., 2019a, lncRNA SCAL1 inhibits inducible nitric oxide synthase in lung cells under high-glucose conditions, *Experimental and Therapeutic Medicine*.

Li, P. ve diğ., 2020a, Long noncoding RNA NEAT1 correlates with higher disease risk, worse disease condition, decreased miR-124 and miR-125a and predicts poor recurrence-free survival of acute ischemic stroke, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*.

Li T., Q.D., G.J., and L.Z., 2020, *Downregulated long noncoding RNA LUCAT1 inhibited proliferation and promoted apoptosis of cardiomyocyte via miR-612/HOXA13 pathway in chronic heart failure*.

Li, Y. ve diğ., 2019b, Discovery of crucial cytokines associated with abdominal aortic aneurysm formation by protein array analysis, *Experimental Biology and Medicine*.

Li, Y. ve diğ., 2020b, Single-Cell Transcriptome Analysis Reveals Dynamic Cell Populations and Differential Gene Expression Patterns in Control and Aneurysmal Human Aortic Tissue, *Circulation*.

Li, Y. ve diğ., 2021b, Molecular and Cellular Dynamics of Aortic Aneurysms Revealed by Single-Cell Transcriptomics, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

Li, Y., Yang, N., 2018, Microarray expression profile analysis of long non-coding RNAs in thoracic aortic aneurysm, *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*.

Liang, N.L. ve diğ., 2017, Effects of Gender Differences on Short-term Outcomes in Patients with Type B Aortic Dissection, *Annals of Vascular Surgery*.

Lim, C.S. ve diğ., 2013, Hypoxia-inducible factor pathway and diseases of the vascular wall, *Journal of Vascular Surgery*.

Lindeman, J.H.N. ve diğ., 2008, Enhanced expression and activation of pro-inflammatory transcription factors distinguish aneurysmal from atherosclerotic aorta: IL-6- and IL-8-dominated inflammatory responses prevail in the human aneurysm, *Clinical Science*.

Lindholt, J.S. ve diğ., 2005, Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomised controlled trial, *BMJ*.

Lino Cardenas, C.L. ve diğ., 2018, An HDAC9-MALAT1-BRG1 complex mediates smooth muscle dysfunction in thoracic aortic aneurysm, *Nature Communications*.

Liu, B. ve diğ., 2020, Pathogenic mechanisms and the potential of drug therapies for aortic aneurysm, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*.

Liu, R. ve diğ., 2013, Ten-Eleven Translocation-2 (TET2) Is a Master Regulator of Smooth Muscle Cell Plasticity, *Circulation*.

Loeys, B.L. ve diğ., 2006, Aneurysm Syndromes Caused by Mutations in the TGF-β Receptor, *New England Journal of Medicine*.

Lu, H. ve diğ., 2021, Vascular Smooth Muscle Cells in Aortic Aneurysm: From Genetics to Mechanisms, *Journal of the American Heart Association*.

LUCAT1 lung cancer associated transcript 1 [Homo sapiens (human)] , 2024.

Ma, L. ve diğ., 2013, On the classification of long non-coding RNAs., *RNA biology*.

Ma, W.-G. ve diğ., 2017, Positive family history of aortic dissection dramatically increases dissection risk in family members, *International Journal of Cardiology*.

Ma, X. ve diğ., 2022, The Detrimental Role of Intraluminal Thrombus Outweighs Protective Advantage in Abdominal Aortic Aneurysm Pathogenesis: The Implications for the Anti-Platelet Therapy, *Biomolecules*.

Meel, R., Gonçalves, R., 2020, *Aortic Aneurysm and Aortic Dissection*, IntechOpen. ISBN: 978-1-78923-977-5.

Mellak, S. ve diğ., 2015, Angiotensin II Mobilizes Spleen Monocytes to Promote the Development of Abdominal Aortic Aneurysm in *Apoe* $^{-/-}$ Mice, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

Middleton, R.K. ve diğ., 2007, The pro-inflammatory and chemotactic cytokine microenvironment of the abdominal aortic aneurysm wall: A protein array study, *Journal of Vascular Surgery*.

Mihara, M. ve diğ., 2012, IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions, *Clinical Science*.

Milewicz, D. ve diğ., 2016, Precision medical and surgical management for thoracic aortic aneurysms and acute aortic dissections based on the causative mutant gene., *The Journal of cardiovascular surgery*.

Milewicz, D.M. ve diğ., 2008, Genetic Basis of Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections: Focus on Smooth Muscle Cell Contractile Dysfunction, *Annual Review of Genomics and Human Genetics*.

Miller, F.J. ve diğ., 2002, Oxidative Stress in Human Abdominal Aortic Aneurysms, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

Miyabe, C. ve diğ., 2019, Dectin-2–induced CCL2 production in tissue-resident macrophages ignites cardiac arteritis, *Journal of Clinical Investigation*.

Murray, P.J. ve diğ., 2014, Macrophage Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines, *Immunity*.

Newman, K.M. ve diğ., 1994, Cytokines that activate proteolysis are increased in abdominal aortic aneurysms., *Circulation*.

Nishihara, M. ve diğ., 2017, The role of IL-6 in pathogenesis of abdominal aortic aneurysm in mice, *PLOS ONE*.

Nordon, I.M. ve diğ., 2011, Pathophysiology and epidemiology of abdominal aortic aneurysms, *Nature Reviews Cardiology*.

Ocana, E., 2003, Characterisation of T and B lymphocytes infiltrating abdominal aortic aneurysms, *Atherosclerosis*.

O'Gara, P.T., 2003, Aortic Aneurysm, *Circulation*.

Owens, G.K., 1995, Regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells, *Physiological Reviews*.

Palaz, F. ve diğ., 2021, CRISPR-based tools: Alternative methods for the diagnosis of COVID-19, *Clinical Biochemistry*.

Parastatidis, I. ve diğ., 2013, Overexpression of Catalase in Vascular Smooth Muscle Cells Prevents the Formation of Abdominal Aortic Aneurysms, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

Patamsytė, V. ve diğ., 2020, Long Noncoding RNAs CARMN, LUCAT1, SMILR, and MALAT1 in Thoracic Aortic Aneurysm: Validation of Biomarkers in Clinical Samples, *Disease Markers*.

Paterick, T.E. ve diğ., 2013, Aortopathies: Etiologies, Genetics, Differential Diagnosis, Prognosis and Management, *The American Journal of Medicine*.

Petsophonsakul, P. ve diğ., 2019, Role of Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Switching and Calcification in Aortic Aneurysm Formation, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

Pfaltzgraff, E.R. ve diğ., 2014, Embryonic domains of the aorta derived from diverse origins exhibit distinct properties that converge into a common phenotype in the adult, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*.

Pillay, B. ve diğ., 2015, HIV-associated large-vessel vasculopathy: a review of the current and emerging clinicopathological spectrum in vascular surgical practice: review article, *Cardiovascular Journal Of Africa*.

Pinard, A. ve diğ., 2019, Genetics of Thoracic and Abdominal Aortic Diseases, *Circulation Research*.

Pisano, C., 2022, Risk of aortic dissection in patients with ascending aorta aneurysm: a new biological, morphological, and biomechanical network behind the aortic diameter, *Vessel Plus*.

Pomianowski, P., Elefteriades, J.A., 2013, The genetics and genomics of thoracic aortic disease.

Porciani, M.C. ve diğ., 2004, [Prevalence of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome]., *Italian heart journal. Supplement : official journal of the Italian Federation of Cardiology*.

Powell, J.T., Greenhalgh, R.M., 2003, Small Abdominal Aortic Aneurysms, *New England Journal of Medicine*.

Pyeritz, R.E., Loeys, B., 2012, The 8th international research symposium on the Marfan Syndrome and related conditions, *American Journal of Medical Genetics Part A*.

Quintana, R.A., Taylor, W.R., 2019, Cellular Mechanisms of Aortic Aneurysm Formation, *Circulation Research*.

Raffort, J. ve diğ., 2017, Monocytes and macrophages in abdominal aortic aneurysm, *Nature Reviews Cardiology*.

Reed, D. ve diğ., 1992, Are aortic aneurysms caused by atherosclerosis?, *Circulation*.

Ren, K. ve diğ., 2021, GDF11 prevents the formation of thoracic aortic dissection in mice: Promotion of contractile transition of aortic SMCs, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*.

Ren, X. ve diğ., 2022, Long Noncoding RNA TPRG1-AS1 Suppresses Migration of Vascular Smooth Muscle Cells and Attenuates Atherogenesis via Interacting With MYH9 Protein, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

Robertson, E.N. ve diğ., 2016, Familial non-syndromal thoracic aortic aneurysms and dissections — Incidence and family screening outcomes, *International Journal of Cardiology*.

Rochet, E. ve diğ., 2019, Expression of Long Non-Coding RNAs by Human Retinal Müller Glial Cells Infected with Clonal and Exotic Virulent Toxoplasma gondii, *Non-Coding RNA*.

Rohde, L.E.P. ve diğ., 1999a, Plasma Concentrations of Interleukin-6 and Abdominal Aortic Diameter Among Subjects Without Aortic Dilatation, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

Rohde, L.E.P. ve diğ., 1999b, Plasma Concentrations of Interleukin-6 and Abdominal Aortic Diameter Among Subjects Without Aortic Dilatation, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

Rose-John, S., 2012, IL-6 Trans-Signaling via the Soluble IL-6 Receptor: Importance for the Pro-Inflammatory Activities of IL-6, *International Journal of Biological Sciences*.

Ross, R., 1979, The pathogenesis of atherosclerosis, *Mechanisms of Ageing and Development*.

Saeyeldin, A.A. ve diğ., 2019, Thoracic aortic aneurysm: unlocking the "silent killer" secrets, *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*.

Sakalihasan, N. ve diğ., 2005, Abdominal aortic aneurysm, *The Lancet*.

Salameh, M.J. ve diğ., 2018, Thoracic aortic aneurysm, *Vascular Medicine*.

Sampilvanjil, A. ve diğ., 2020, Cigarette smoke extract induces ferroptosis in vascular smooth muscle cells, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*.

Sampson, U.K.A. ve diğ., 2014, Global and Regional Burden of Aortic Dissection and Aneurysms: Mortality Trends in 21 World Regions, 1990 to 2010, *Global Heart*.

Sandhu, H.K. ve diğ., 2016, Outcomes and management of type A intramural hematoma, *Annals of Cardiothoracic Surgery*.

Sawada, H. ve diğ., 2015, Aortic Iron Overload With Oxidative Stress and Inflammation in Human and Murine Abdominal Aortic Aneurysm, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

Sawada, H. ve diğ., 2017, Smooth Muscle Cells Derived From Second Heart Field and Cardiac Neural Crest Reside in Spatially Distinct Domains in the Media of the Ascending Aorta—Brief Report, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

Schepers, D. ve diğ., 2018, A mutation update on the LDS-associated genes *TGFB2/3* and *SMAD2/3*, *Human Mutation*.

Schmid, F.-X. ve diğ., 2003, Ascending aortic aneurysm associated with bicuspid and tricuspid aortic valve: involvement and clinical relevance of smooth muscle cell apoptosis and expression of cell death-initiating proteins, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*.

Scicluna, B.P. ve diğ., 2020, The leukocyte non-coding RNA landscape in critically ill patients with sepsis, *eLife*.

Scott, R., 2002, The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial, *The Lancet*.

Selders, G.S. ve diğ., 2017, An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration, *Regenerative Biomaterials*.

Shah, K., Maghsoudlou, P., 2016, Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): the basics, *British Journal of Hospital Medicine*.

Shangwei, Z. ve diğ., 2017, Serum High-Sensitive C-Reactive Protein Level and CRP Genetic Polymorphisms Are Associated with Abdominal Aortic Aneurysm, *Annals of Vascular Surgery*.

Sharma, A.K. ve diğ., 2012, Experimental Abdominal Aortic Aneurysm Formation Is Mediated by IL-17 and Attenuated by Mesenchymal Stem Cell Treatment, *Circulation*.

Shen, Y.H., LeMaire, S.A., 2017, Molecular pathogenesis of genetic and sporadic aortic aneurysms and dissections, *Current Problems in Surgery*.

Shibamura, H. ve diğ., 2004, Genome Scan for Familial Abdominal Aortic Aneurysm Using Sex and Family History as Covariates Suggests Genetic Heterogeneity and Identifies Linkage to Chromosome 19q13, *Circulation*.

Si, X. ve diğ., 2022, MicroRNA-23b prevents aortic aneurysm formation by inhibiting smooth muscle cell phenotypic switching via FoxO4 suppression, *Life Sciences*.

Song, T.-F. ve diğ., 2018, LncRNA MALAT1 regulates smooth muscle cell phenotype switch via activation of autophagy, *Oncotarget*.

Stanek, A. ve diğ., 2021, The Role of Obesity-Induced Perivascular Adipose Tissue (PVAT) Dysfunction in Vascular Homeostasis, *Nutrients*.

Statello, L. ve diğ., 2021, Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*.

Stehbens, W.E., 1958, HISTORY OF ANEURYSMS, *Medical History*.

Sun, J. ve diğ., 2018, Endothelium as a Potential Target for Treatment of Abdominal Aortic Aneurysm, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.

Sun, Y. ve diğ., 2017, Long non-coding RNA LUCAT1 is associated with poor prognosis in human non-small cell lung cancer and regulates cell proliferation via epigenetically repressing p21 and p57 expression, *Oncotarget*.

Sweeting, M.J. ve diğ., 2018, Analysis of clinical benefit, harms, and cost-effectiveness of screening women for abdominal aortic aneurysm, *The Lancet*.

Szilacyi, D.E. ve diğ., 1966, Contribution of Abdominal Aortic Aneurysmectomy to Prolongation of Life, *Annals of Surgery*.

Takagi, H. ve diğ., 2014, Circulating Interleukin-6 Levels Are Associated with Abdominal Aortic Aneurysm Presence: A Meta-analysis and Meta-regression of Case–Control Studies, *Annals of Vascular Surgery*.

Tao, Y. ve diğ., 2022, Long noncoding RNA LUCAT1 enhances the survival and therapeutic effects of mesenchymal stromal cells post-myocardial infarction, *Molecular Therapy - Nucleic Acids*.

Thai, P. ve diğ., 2013a, Characterization of a Novel Long Noncoding RNA, SCAL1, Induced by Cigarette Smoke and Elevated in Lung Cancer Cell Lines, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*.

Thai, P. ve diğ., 2013b, Characterization of a Novel Long Noncoding RNA, SCAL1, Induced by Cigarette Smoke and Elevated in Lung Cancer Cell Lines, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*.

Throop, A. ve diğ., 2022, Prediction of wall stress and oxygen flow in patient-specific abdominal aortic aneurysms: the role of intraluminal thrombus, *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*.

Tieu, B.C. ve diğ., 2009, An adventitial IL-6/MCP1 amplification loop accelerates macrophage-mediated vascular inflammation leading to aortic dissection in mice, *Journal of Clinical Investigation*.

Trigueros-Motos, L. ve diğ., 2013, Embryological-Origin–Dependent Differences in Homeobox Expression in Adult Aorta, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

Trimarchi, S. ve diğ., 2010, In Search of Blood Tests for Thoracic Aortic Diseases, *The Annals of Thoracic Surgery*.

Uryga, A.K., Bennett, M.R., 2016, Ageing induced vascular smooth muscle cell senescence in atherosclerosis, *The Journal of Physiology*.

Uszczynska-Ratajczak, B. ve diğ., 2018, Towards a complete map of the human long non-coding RNA transcriptome, *Nature Reviews Genetics*.

Van Hemelrijk, C. ve diğ., 2010, The Loeys–Dietz syndrome: an update for the clinician, *Current Opinion in Cardiology*.

Vara, D., Pula, G., 2014, Reactive Oxygen Species: Physiological Roles in the Regulation of Vascular Cells, *Current Molecular Medicine*.

Vierbuchen, T. ve diğ., 2023, The lncRNA LUCAT1 is elevated in inflammatory disease and restrains inflammation by regulating the splicing and stability of NR4A2, *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

Vorp, D.A. ve diğ., 2001, Association of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm with local hypoxia and wall weakening, *Journal of Vascular Surgery*.

Wagenseil, J.E., Mecham, R.P., 2009, Vascular Extracellular Matrix and Arterial Mechanics, *Physiological Reviews*.

Wang, D.H.J. ve diğ., 2002, Effect of intraluminal thrombus on wall stress in patient-specific models of abdominal aortic aneurysm, *Journal of Vascular Surgery*.

Wang, G. ve diğ., 2015a, Origin and differentiation of vascular smooth muscle cells, *The Journal of Physiology*.

Wang, S. ve diğ., 2015b, BRG1 expression is increased in thoracic aortic aneurysms and regulates proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells through the long non-coding RNA HIF1A-AS1 in vitro, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*.

Wang, Y. ve diğ., 2020, *B Cell Development and Maturation*.

Wang, Y. ve diğ., 2024, LncRNA LUCAT1 offers protection against human coronary artery endothelial cellular oxidative stress injury through modulating hsa-miR-6776-5p/LRRC25 axis and activating autophagy flux, *Journal of Translational Medicine*.

Wang, Z. ve diğ., 2016, The long noncoding RNA Chaer defines an epigenetic checkpoint in cardiac hypertrophy, *Nature Medicine*.

Wang, Z., Wang, Y., 2015, Dawn of The Epi-LncRNAs, *Circulation Research*.

Webb, C.M., Collins, P., 2010, Testosterone and coronary artery disease in men, *Maturitas*.

Wei, H. ve diğ., 2017, Aortopathy in a Mouse Model of Marfan Syndrome Is Not Mediated by Altered Transforming Growth Factor β Signaling, *Journal of the American Heart Association*.

Wei, Z. ve diğ., 2014, Inhibiting the Th17/IL-17A–Related Inflammatory Responses With Digoxin Confers Protection Against Experimental Abdominal Aortic Aneurysm, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

Westaby, S., Bosher, C., 1997, *Landmarks in cardia surgery* , Landmarks in cardiac surgery.

Wilmink, T.B.M. ve diğ., 1999, The association between cigarette smoking and abdominal aortic aneurysms, *Journal of Vascular Surgery*.

Wu, S. ve diğ., 2022, Genome-Wide Identification of Immune-Related Alternative Splicing and Splicing Regulators Involved in Abdominal Aortic Aneurysm, *Frontiers in Genetics*.

Xia, Q. ve diğ., 2020, LUCAT1 contributes to MYRF-dependent smooth muscle cell apoptosis and may facilitate aneurysm formation via the sequestration of miR-199a-5p, *Cell Biology International*.

Xiao, H. ve diğ., 2017, Long non-coding RNA Lucat1 is a poor prognostic factor and demonstrates malignant biological behavior in clear cell renal cell carcinoma, *Oncotarget*.

Xiao, Q. ve diğ., 2009, Embryonic stem cell differentiation into smooth muscle cells is mediated by Nox4-produced H_2O_2, *American Journal of Physiology-Cell Physiology*.

Xiao, S.-H. ve diğ., 2021, Long non-coding RNA LUCAT1 inhibits myocardial oxidative stress and apoptosis after myocardial infarction via targeting microRNA-181a-5p, *Bioengineered*.

Xing, C. ve diğ., 2021, Role of lncRNA LUCAT1 in cancer, *Biomedicine & Pharmacotherapy*.

Xiong, W. ve diğ., 2004, Key Roles of CD4+ T Cells and IFN-γ in the Development of Abdominal Aortic Aneurysms in a Murine Model, *The Journal of Immunology*.

Yao, R.-W. ve diğ., 2019, Cellular functions of long noncoding RNAs, *Nature Cell Biology*.

Ye, J. ve diğ., 2018, Circulating Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, and Treg Levels in Aortic Dissection Patients, *Mediators of Inflammation*.

Yeap, B.B. ve diğ., 2010, Associations of Total Testosterone, Sex Hormone-Binding Globulin, Calculated Free Testosterone, and Luteinizing Hormone with Prevalence of Abdominal Aortic Aneurysm in Older Men, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.

Yin, L. ve diğ., 2021, Nanoparticle-Assisted Diagnosis and Treatment for Abdominal Aortic Aneurysm, *Frontiers in Medicine*.

Yodsanit, N. ve diğ., 2021, Recent progress on nanoparticles for targeted aneurysm treatment and imaging, *Biomaterials*.

Yoon, J.-H. ve diğ., 2018, The long noncoding RNA LUCAT1 promotes tumorigenesis by controlling ubiquitination and stability of DNA methyltransferase 1 in esophageal squamous cell carcinoma, *Cancer Letters*.

Yu, H. ve diğ., 2018, Long noncoding RNA LUCAT1 promotes malignancy of ovarian cancer through regulation of miR-612/HOXA13 pathway, *Biochemical and Biophysical Research Communications*.

Yuwen, L. ve diğ., 2019, A Pilot Study of Protein Microarray for Simultaneous Analysis of 274 Cytokines Between Abdominal Aortic Aneurysm and Normal Aorta, *Angiology*.

Zhang, L. ve diğ., 2018, Role of Resident Stem Cells in Vessel Formation and Arteriosclerosis, *Circulation Research*.

Zhang, L. ve diğ., 2019, SP1-induced up-regulation of lncRNA LUCAT1 promotes proliferation, migration and invasion of cervical cancer by sponging miR-181a, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*.

Zheng, Z. ve diğ., 2018, Long Non-Coding RNA LUCAT1 Promotes Proliferation and Invasion in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Through AKT/GSK-3β Signaling Pathway, *Cellular Physiology and Biochemistry*.

Zhou, G. ve diğ., 2019, Cyclophilin A contributes to aortopathy induced by postnatal loss of smooth muscle TGFBR1, *The FASEB Journal*.

Zhou, L. ve diğ., 2009, Plasticity of CD4+ T Cell Lineage Differentiation, *Immunity*.

Zimmermann, W.-H., 2018, Engineered Nanoparticles Prevent Dilation of Abdominal Aortic Aneurysms, *Journal of the American College of Cardiology*.

Zipes, D.P., L.P., B.R.O., M.D.L.& T.G.F., 2018, *Braverman, A. C. & Schermerhorn, M. in Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 11th edn Ch. 63*, Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 11th edn. ISBN: 9780323294294.

EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

01) Davet edildiğiniz çalışma "Asendan Aort Anevrizmalı Hastalarda LncRNA LUCAT1 Ekspresyonu ile İnflamasyon Belirteçleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması" başlıklı akademik amaçlı araştırma projesidir. Bu araştırmada LUCAT 1 gen ifadesi ve inflamatuar belirteçleri düzeyleri asendan aort anevrizması hastalığı bulunan bireylerde araştırılacak ve kardiyovasküler hastalık oluşma riski incelenecektir. Alınan sonuçların ileride yapılacak olan koruyucu tedavi yöntemlerine yol gösterici olması hedeflenmektedir. Bu çalışma bir genetik araştırmadır ve bu nedenle sizden alınacak örnek ile genetik yapınız incelenecektir.

02) Bu çalışmanın amacı asendan aort anevrizması hastalığı gözlenen bireylerde LUCAT1 geninin rolünü araştırmaktır. Aort anevrizmaları, çok sayıda gen ve çevresel faktörün etkisi sonucu oluşan kompleks bir hastalıktır. Genetik faktörler ateroskleroz hastalığı riski için önemli rol oynamaktadır.

03) Bu çalışmada hasta ve kontrol grubu olmak üzere 2 örnek grubu kullanılacaktır. Kontrol grubunu kalp-damar hastalığı bulunmayan sağlıklı 70 örnek oluşturacaktır. Hasta grubunun asendan aort anevrizması bulunan 70 bireyden oluşması planlanmıştır. Kontrol grubundan ve asendan aort anevrizması hastalığı bulunan bireylerden moleküler analizi yapılmak üzere kan örneği alınacaktır.

04) Eğer araştırmayı kabul ederseniz görevli hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgularınız kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. İzniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için sizden kan örneği alınacak ve aort anevrizmaları hastaları için rutin olarak yapılan kan testi sonuçları kullanılacaktır.

05) Çalışmaya 70 asendan aort anevrizmalı hasta ve 70 sağlıklı gönüllünün katılımıyla, çalışmanın 18 ay içinde tamamlanması planlanmaktadır. Bu araştırma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi A.D. ve Tıbbi Biyoloji A.D. Laboratuvarında yürütülecektir.

06) Araştırmaya katılımınız sizin isteğinize bağlıdır. İstediğiniz zaman herhangi bir

cezaya ve yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Aynı şekilde, araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde araştırma dışı bırakılabileceksiniz.

07) Bu araştırmanın size veya ailenize bir yarar getirip getirmeyeceğini şimdiden söylemek mümkün değildir, size bu konuda söz verilemez.

08) Size bu çalışmada herhangi bir madde verilmeyecektir.

09) Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret talep edilmemektedir. Bunun yanı sıra size de bir ödeme yapılmayacaktır. Bağlı bulunduğunuz Sosyal Güvenlik Kurumundan (SGK) herhangi bir ücret alınmayacaktır.

10) Sizinle ilgili tüm klinik bilgiler, klinik bulgular ve elde edilecek genetik bulgular gizli kalacak ve kimseyle paylaşılmayacaktır. Araştırma sonuçlarının yayınlanmasında dahi kimlik bilgileriniz kimseyle paylaşılmayacaktır.

11) Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler edinildiğinde gönüllü veya yasal temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir. Araştırma hakkında ve araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği telefon numarası: Öğr. Gör. Dr. Çiğdem Tel Üstünışık

12) Sizden bir defaya mahsus olmak üzere kolunuzdan 10 ml kan alınacaktır.

13) Toplanan örnekler yurt dışına analiz amacı ile gönderilmeyecektir.

14) Çalışmaya katılmaya karar verirseniz kimliğinizin gizli kalması koşuluyla bu araştırmadan elde edilecek bilgi ve bulguların istendiğinde ilgili resmi makamlara verilebileceğini ve bilimsel amaçla yayınlanabileceğini kabul etmiş olursunuz.

15) Bu araştırma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi ve Tıbbi Biyoloji A.D. Laboratuvarında yürütülecektir.

16) Bu formu imzalamadan önce, kendi haklarınız ile ilgili sorularınız varsa lütfen sorun. Daha sonra bu konularla ilgili sorunuz olursa, ya da herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi almak isterseniz proje yürütücüsü Öğr.Gör. Dr. Çiğdem Tel Üstünışık ve Doç. Dr. Burcu Bayoğlu ile 24 saat irtibata geçebilirsiniz.

Öğr. Gör. Dr. Çiğdem Tel Üstünışık: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi A.D. Telefon:

Doç. Dr. Burcu Bayoğlu: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D. Telefon:

(Bu yazının bir kopyası da size verilecektir)

Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

"Asendan Aort Anevrizmalı Hastalarda LncRNA LUCAT1 Ekspresyonu ile İnflamasyon Belirteçleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması" isimli çalışma kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan)

□ Sadece bu çalışmada kullanılmasına izin veriyorum

□ Daha sonraki çalışmalarda tarafının bilgisi ve onamı sonrasında kullanılmak üzere alınacak materyal ve verilen saklanmasına izin veriyorum.

□ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum

Gönüllünün

Adı ve Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Tel:

Araştırmacı

Adı ve Soyadı: Bio.Sarah Nasreddine

İmzası:

Tarih:

Tel:

Gerekiyorsa Olur İşlemine Tanık olan kişinin

Adı ve Soyadı: Öğr. Gör. Dr. Çiğdem Tel Üstünışık

İmzası:

Tarih:

Tel:

Gerekiyorsa Yasal Temsilcinin

Adı ve Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Tel:

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

Sarah NASREDDINE

Sarah NASREDDINE

Master Tez Taraması
2025 yılı intihal taraması
İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa

Belge Ayrıntıları

Gönderi Kimliği
trn:oid:::1:3300436475

Gönderi Tarihi
22 Tem 2025 11:11 GMT+3

İndirme Tarihi
22 Tem 2025 11:29 GMT+3

Dosya Adı
SARAH_NASREDDINE_TEZ.pdf

Dosya Boyutu
3.1 MB

103 Sayfa

22.950 Sözcük

157.803 Karakter

11% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çakışan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

Rapordan Filtrelenen

- Bibliyografya
- Alıntılanan Metin

Hariç tutulacaklar

- 42 Çıkarılan Eşleşme

Ön Sıradaki Kaynaklar

10% İnternet kaynakları
7% Yayınlar
3% Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Bütünlük Bayrakları

İnceleme İçin 2 Bütünlük Bayrağı

Değiştirilen Karakterler
57 sayfada 246 şüpheli karakter
Harfler başka bir alfabeden benzer karakterlerle değiştirilir.

Gizli Metin
1 sayfada 12 şüpheli karakter
Metin, belgenin beyaz arka planına karıştırılmak üzere değiştirilir.

Sistemimizin algoritmaları bir belgede, onu normal bir gönderiden ayırabilecek her türlü tutarsızlığı derinlemesine inceler. Tuhaf bir şey fark edersek incelemeniz için bayrak ekleriz.

Bir Bayrak mutlaka bir sorun olduğunu göstermez. Ancak daha fazla inceleme için dikkatinizi vermenizi öneririz.

ETİK KURUL İZİN YAZISI

Uyarı: Canlı denekler üzerinde yapılan tüm araştırmalar için Etik Kurul Belgesi alınması zorunludur.

☒ **Etik Kurul izni gerekmektedir.**

☐ **Etik Kurul izni gerekmemektedir.**

Sarah NASREDDINE
(İmza)

Tarih ve Sayı: 10.07.2024-1035153

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
REKTÖRLÜĞÜ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-83045809-604.01-1035153 10.07.2024
Konu : Yüksek Lisans Öğrencisi Sarah NASREDDİNE etik kurul kararı

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 30.04.2024 tarihli 976475 sayılı yazınıza istinaden

Anabilim Dalınızda görevli Yüksek Lisans Öğrencisi Sarah NASREDDİNE'nin yürütücülüğünde, Doç.Dr.Burcu BAYOĞLU'nun danışmanlığında, Öğr.Gör.Dr.Çiğdem Tel ÜSTÜNIŞIK, Araş.Gör.Dr.Abdulgani Orhun YENİGÜN'ün yardımcı araştırmacılığında yapılacak olan "**Asendan Aort AnevrizmalıHastalarda LncRNA LUCAT1 Ekspresyonu ile İnflamasyon Belirteçleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması**" başlıklı çalışma 02.07.2024 tarihli etik kurulumuzca müzakere edilmiş olup, etik açıdan uygun görülmüştür
Bilgilerinize rica ederim

Prof. Dr. Mehmet Sarper ERDOĞAN
Başkan

Ek:01 Adet karar fiziki olarak teslim alınacaktır

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSESY69683 Belge Takip Adresi : https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-universitesi-cerrahpasa-ebys

Adres:İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Rektörlüğü, 34320 Avcılar-İstanbul
Telefon:0212 404 03 00 Faks:0212 404 07 01
Web:https://www.iuc.edu.tr
Kep Adresi:iuc@hs01.kep.tr

Bilgi için: Hakan CENGİZ
Dahili: 23076

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

KURUM İZNİ YAZILARI

Uyarı: Canlı ve cansız deneklerle yapılan tüm çalışmalar için kurum izin belgelerinin eklenmesi zorunludur. Gizlilik ve mahremiyet içeren durumlarda kurum adı kapatılmalıdır.

☒ **Kurum izni gerekmektedir.**

☐ **Kurum izni gerekmemektedir.**

Sarah NASREDDINE



İÜC Tarih ve Sayı: 03.05.2024-977342

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-50200903-903.99-977342 — 03.05.2024
Konu : Sarah NASREDDİNE

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 27.03.2024 tarihli ve E-66018902-609-955144 sayılı yazı

Anabilim Dalınızda Yüksek Lisans eğitimine Doç.Dr.Burcu BAYOĞLU'nun danışmanlığı altında devam etmekte olan Sarah NASREDDİNE'nin yürütücüsü olduğu "Asendan Aort Anevrizmalı Hastalarda LncRNA LUCAT1 Ekspresyonu ile İnflamasyon Beliteçleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması" başlıklı projesinin hasta temini ve takibinin Fakültemiz Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından yapılmasının uygun görüldüğü hakkında adı geçen anabilim dalı başkanlığından alınan 30.04.2024 tarihli, 976475 sayılı yazı ilişiktedir.
Bilgilerini ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Oğuz ÇETİNKALE
Vekil Dekan

Ek:1

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu :BSESFLT722 — Belge Takip Adresi : https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-universitesi-cerrahpasa-ebys
Adres:İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34098 Cerrahpaşa/İstanbul
Telefon:0212 414 30 00 Faks:0212 632 00 33
e-Posta:ctfpersonel@iuc.edu.tr Web:https://www.iuc.edu.tr
Kep Adresi:iuc@hs01.kep.tr
Bilgi için: Melek BÜYÜKZİLELİ
Dahili: 60205
Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

(İmza)