



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

NADPH OKSİDAZ ENZİM AKTİVİTESİNİN AORT
ANEVRİZMASI İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilge BİNGÖL

KAYSERİ-2018



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**NADPH OKSİDAZ ENZİM AKTİVİTESİNİN AORT
ANEVRİZMASI İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilge BİNGÖL

Danışman

Prof. Dr. Nihat KALAY

Danışman Yardımcısı

Dr. Öğr. Üyesi Deniz ELÇİK

KAYSERİ-2018

TEŞEKKÜR

İlk günden beri emek ve desteğini esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca bize yaptığımız işin ilmini öğretmeye çalışan, her tökezlediğimizde tecrübe ve bilgisiyle önümüze ışık tutan değerli hocalarıma,

Tez çalışmamda ve uzmanlık eğitimimin bütün aşamalarında bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen danışmanlığımı yapan Prof.Dr.Nihat KALAY hocama ve Deniz abime,

Tez çalışmam süresince desteği, katkı ve önerileri için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa Yavuz KÖKER'e,

Asistanlık süresince güzel anıları, yeri geldiğinde sıkıntılarımızı paylaştığımız her biri ayrı ayrı kıymetli asistan arkadaşlarım ve abilerime, hemşire arkadaşlarıma,

Maddi manevi sayamayacağım kadar çok özverisi ile yanımda olan biricik dostlarım Nimet ve Hatice'ye,

Hayatım boyunca zorluklarla mücadele ederken, bütün kararlarımda hep arkamda duran, bana doğruyu, güzeli, hayatın kendisini öğreten, bugünlere getiren canım annem ve babama, birtanecik ablalarım Özlem ve Gülbahar'a,

Yüzümü güldüren, canlarım Utku'ma, Armağan'ıma, Doruk'a

Teşekkür ederim...

Dr. Bilge BİNGÖL

Kayseri- 2018

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Aort Anatomisi ve Histolojisi	4
2.1.1. Aort Anatomisi.....	4
2.1.2. Aort Histolojisi.....	5
2.2. Aort Anevrizmaları	5
2.2.1. Aort Anevrizmalarının Sınıflandırması (16).....	6
2.2.2. Aort Anevrizmalarında Patofizyoloji.....	6
2.2.3. Abdominal Aort Anevrizmaları	7
2.2.4. Torasik Aort Anevrizmaları	8
2.3. Aort Diseksiyonları	16
2.3.1. Aort Diseksiyonu Sınıflaması (49, 50).....	16
2.3.2. Akut Aort Diseksiyonunda Tedavi.....	19
2.4. Torasik Aort Anevrizmalarında Tedavi	19
2.4.1. Torasik Aort Anevrizmalarında Medikal Tedavi.....	19
2.4.2. Cerrahi veya Endovasküler Girişim İçin Kriterler	20
2.5. Aort Anevrizmalarının Patogenezinde Oksidatif Stresin Rolü ve Yeni Moleküler Hedefler.....	23
2.5.1. NADPH Oksidaz Enzimi	24
2.5.2. Aort Anevrizmalarının Patogenezinde Endotelial Progenitor Hücrelerin Yeri	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33

3.1. Alet ve Cihazlar.....	34
3.2. Kitler ve Kimyasal Maddeler	34
3.3. Yöntemler.....	35
3.3.1. Transtorasik ekokardiyografi	35
3.3.2. Akım Sitometrik Yöntemler.....	37
3.4. İSTATİSTİK	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	42
4.2. Nötrofil Fonksiyon Testi (DHR 123 testi) ile Elde Edilen Bulgular	44
4.2.1. Kontrol Grubunda DHR 123 Testi ile Nötrofil Fonksiyon Ölçümü	44
4.2.2. Hasta Grubunda DHR 123 Test ile Nötrofil Fonksiyon Ölçümü.....	46
4.3. Akım Sitometrik Analiz ile Endotelyal Progenitör Hücrelerin Sayımı	49
4.3.1. CD34, CD133, CD146, CD144 ve CD309 Spesifik Antikorları ile Yapılan Ekspresyon Analizinden Hasta ve Kontrol Grubundan Elde Edilen Bulgular	50
5. TARTIŞMA	57
6. KAYNAKLAR	65
ONAY	84

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1	: Torasik aort anevrizmasının etiyolojik nedenleri	10
Tablo 2	: Aort görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması	11
Tablo 3	: Erişkinlerde aort segmentlerinin transtorasik ekokardiyografik normal ölçüm değerleri	13
Tablo 4-1	: Torasik aort anevrizması için ortalama komplikasyon yaşı	15
Tablo 5	: Torasik aort diseksiyonu için risk faktörleri.....	18
Tablo 6	: Aort diseksiyonunda cerrahi endikasyonlar ve tedavi stratejileri.....	19
Tablo 7	: Torasik aort anevrizması - kronik medikal tedavi	19
Tablo 8	: NADPH oksidaz komponentleri ve moleküler özellikleri	26
Tablo 9	: Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri	42
Tablo 10	: Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları.....	44
Tablo 11	: Kontrol grubunda DHR 123 testi SI sonuçları	45
Tablo 12	: Hasta grubunda DHR 123 testi SI sonuçları.....	47
Tablo 13	: Kontrol grubunda akım sitometri analiz sonuçları ile elde edilen hücre sayıları	50
Tablo 14	: Hasta grubunda akım sitometri analiz sonuçları ile elde edilen hücre sayıları/ bir milyon (1x10 ⁶) sayımda	52
Tablo 15	: Hasta ve kontrol örneklerinde spesifik antikorlar kullanılarak elde edilen SI değerleri.....	54
Tablo 16	: Anevrizma çapına göre DHR 123 testi ve akım sitometrik analiz bulgularının karşılaştırılması	56
Tablo 17	: Endotelial hücre belirteçlerinin hastaların bazı laboratuvar değerleriyle olan ilişkisi.....	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1A	: Asendan, arcus ve desendan aortanın major dalları, Şekil 1B: Abdominal aort ve dalları	5
Şekil 2	: Torakal ve abdominal aortanın bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi	12
Şekil 3	: Transtorasik ekokardiyografide aort kökü ve aort arkı için çap ölçüm noktalarına işaret eden parasternal uzun aks ve suprasternal aort görüntülemesi	13
Şekil 4	: Aort diseksiyonu lokalizasyonunun sınıflandırılması (De Bakey/Stanford)	17
Şekil 5	: Aort diseksiyonunda akut aortik sendromun sınıflandırılması	18
Şekil 6	: Torasik aort anevrizmasında endovasküler Tedavi.....	22
Şekil 7	: Reaktif oksijen ürünleri (ROS) sentez şeması	24
Şekil 8	: NADPH oksidaz kompleksi	25
Şekil 9	: NOX VE DUOX ailesinin vücuttaki yerleşim bölgeleri	27
Şekil 10	: NOX ailesinin rol aldığı hücrel ve moleküler yollar	28
Şekil 11	: Anjiyotensin II'nin NADPH oksidaz enzim regülasyonundaki yeri	29
Şekil 12	: Vasküler hasara endotelial kök hücrelerin cevabı	31
Şekil 13	: Kontrol grubunun DHR 123 Testi SI değerlerinin dağılımı	45
Şekil 14	: K2 no'lu kontrol örneğinin DHR 123 analiz görüntüleri	46
Şekil 15	: Hasta grubunun DHR 123 testi SI değerlerinin dağılımı	48
Şekil 16	: H21 no'lu hasta örneğinin DHR123 analiz görüntüleri.....	48
Şekil 17	: Hasta ve kontrol grubunun DHR 123 testi SI değerlerinin karşılaştırılması	49
Şekil 18	: K2'nin endotelial progenitor hücre markırlarının akım sitometrik şekillerinin gösterimi.....	51
Şekil 19	: H21'in endotelial progenitor hücre markırlarının akım sitometrik şekillerinin gösterimi.....	53

KISALTMALAR

AAA	: Abdominal Aort Anevrizması
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CABG	: Koroner Arter Bypass Cerrahisi
CEC	: Endotelyal Hücreler
CRP	: C-Reaktif Protein
CW	: Continuous Wave (Sürekli dalga)
CYBA	: Sitokrom <i>b</i> α -subunit
CYBB	: Sitokrom <i>b</i> β -subunit
DEPH	: Dolaşan Endotelyal Progenitor Hücre
DHR 123	: Dihidrorhodamin 1,2,3
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DİMP	: Metalloproteinaz Doku İnhibitörü
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
ECDH	: Endotel Koloni Düzenleyici Hücre
EDTA	: Etilendiamintetraasetikasit
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EPC	: Endotelyal Progenitör Hücreleri
FAD	: Flavin adenin dinükleotid
FITC	:Fluorescein isothiocyanate
HSC	: Hemotopietik Kök Hücre
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HOCL	: Hipokloröz asit
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Hastalığı
kDa	: Kilodalton
KDR	: Kinase İnsert Alan Reseptörü
KGH	: Kronik Granümatöz Hastalık
MMP	: Matrix Metalloproteinaz

MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NCF	: Neutrophil cytosolic factor, nötrofil sitozolik faktör
NO	: Nitrik Oksit
NOX	: NADPH Oksidaz
O₂	: Oksijen molekülü
O₂⁻	: Süperoksit anyonu
OH⁻	: Hidroksil radikali
OONO⁻	: Peroksinitrit anyonu
PE	: Phycoerythrin
PHT	: Pressure half-time (Basınç yarılanma zamanı)
PISA	: Proksimal İzvelosite Yüzey Alanı
PMA	: Phorbol 12-myristate 13-acetate
PW	: Pulse Wave (nabız dalga)
RNS	: Reaktif azot ürünü
ROS	: Reaktif azot ürünü
SI	: Stimulasyon İndeksi
SOD	: Süperoksit dismutaz
SPSS	: Statistical Packages for the Social Sciences
SV	: Sol Ventrikül
TAA	: Torasik Aort Anevrizması
TEVAR	: Torasik Endovasküler Aortik Onarım
TÖE	: Transözafagial Ekokardiyografi
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
VCS	: Vena Kava Süperior
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör Reseptörü
VYA	: Vücut Yüzey Alanı

NADPH OKSİDAZ ENZİM AKTİVİTESİNİN AORT ANEVİZMASI İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Aort anevrizmalarının gelişmesinde ana sebep damar duvarındaki hasar ve tamir mekanizmaları arasındaki dengenin bozulmasıdır. Anevrizmal formasyonda karakteristik olarak endotelial bütünlüğün bozulduğu görülmüştür. Anevrizma formasyonunda oksidatif stresin önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Bizde çalışmamızda oksidatif stres sonucu ortaya çıkan Reaktif Oksijen ürünlerinin(ROS) sentezlenmesinde merkezi rol olan NADH/NADPH oksidaz enzim sisteminin ve endotelial progenitör hücrelerin (EPC) hastalık gelişimindeki rolünü değerlendirmeyi amaçladık.

Metod:Çalışmaya torasik aort anevrizması (TAA) olan hastalar (hasta grubu, n:30) ve TAA olmayan sağlıklı bireyler (kontrol grubu, n:10) alındı. Katılımcıların kardiyak fonksiyonları ve torasik aort çapı ekokardiyografi ile değerlendirildi. Katılımcıların periferik kan örnekleri alındı. Hasta ve kontrol grubu kan örneklerinde, dihidrorodamin 123 testi (DHR123) ile NADPH Oksidaz enzim aktivitesi değerlendirildi. Ayrıca akım sitometri ile EPC sayımı ve karakterizasyonu (belirteçler yardımıyla) yapıldı. EPC belirteci olarak CD34/CD133, CD34/CD309, CD34/CD146, CD146/CD144, CD133, CD309 ve CD34 kullanıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunda DHR 123 testi sonuçları normal sınırlar arasında bulundu (stimülasyon indeksi (SI): 50-100). Kontrol grubunda ortalama SI değeri 75.10 ± 5.21 olarak tespit edildi. Hasta grubunda ise bu değer 60.40 ± 7.86 olarak hesaplandı. Ortalama SI değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.01$). Ayrıca çalışmada endotelial koloni düzenleyici hücrelerin yüzey belirteci olan CD34+/CD146+ hücrelerin akım sitometrik sayımında hasta grubunda (41.5) kontrol grubuna (20.5) göre anlamlı oranda artış saptandı ($p < 0.01$). ayrıca TAA hastalarında CD309+ hücrelerin sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p = 0.024$). Diğer yüzey belirteçlerinin sayısı ise her iki grupta benzerdi.

Sonuç: TAA hastalarında EPC sayısı ve fonksiyonları etkilenmektedir. Bu sonuç EPC'lerin TAA gelişmesinde potansiyel bir rolünün olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Akım sitometri; dihidrorodamin 123; endotelyal progenitör hücreler; torasik aort anevrizması



RELATIONSHIP BETWEEN NADPH OXIDASE ENZYME ACTIVITY AND AORT ANEURYSM

ABSTRACT

Objective: The main reason for the development of aortic aneurysms is the deterioration of the balance between damage and repair mechanisms in the vessel wall. In the aneurysmal formation, endothelial integrity found to be impaired. Oxidative stress has been shown to play an important role in the aneurysm formation. In our study, we aimed to evaluate NADH / NADPH oxidase enzyme system which has a central role in synthesizing Reactive Oxygen products (ROS) resulting from oxidative stress and endothelial progenitor cells in the development of thoracic aortic aneurysm (TAA).

Methods: In this study, patients with TAA (group of patients, n: 30) and healthy individuals without TAA (control group, n: 10) were included. All participants were evaluated for cardiac functions and thoracic aortic diameter with echocardiography. Also, peripheral blood samples were taken from the participants. NADPH Oxidase enzyme activity was evaluated by dihydrorodamine 123 test (DHR123) in patient and control group blood samples. EPCs counting and characterization (scanning of the markers) was performed by flow cytometry. CD34/CD133, CD34/CD309, CD34/CD146, CD146/CD144, CD133, CD309 and CD34 was used as a marker of EPCs.

Results: DHR 123 test result was found to be a normal cut-off values in the patient and control groups (stimulation index (SI): 50-100). The mean SI was found to be 75.10 ± 5.21 in the control groups. The result of DHR 123 test SI value found in 60.40 ± 7.86 in patient group. The mean SI revealed significantly lower values when compared with control group ($p < 0.01$). In this study, the results of flow cytometric analysis of CD34+/CD146+ cell surface markers as endothelial colony forming cells showed that these cells count increased in the patient group (41.5) compared to the control group (20.50), ($p < 0.01$). Also, TAA patients had a significantly higher levels of CD309+ cells than the control group ($p = 0.024$). Other markers of EPCs were similar between the groups.

Conclusion: The number and function of EPCs (especially CD34+/CD146+ cells) were impaired in TAA patients, suggesting their potential role in TAA.

Key words: Flow cytometr ; dihydrorodamine 123; endothelial progenitor cell; thoracic aortic aneurysms;



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aort anevrizması, aort damar duvarının zayıflaması ve aort damar çapının % 50'ye varan oranda genişlemesi sonucunda ortaya çıkan ve gelişimi uzun yıllar süren bir hastalıktır. Çoğunlukla hiçbir belirti vermeden gelişen bu süreç, aort damarının yırtılması ve hastanın ölümüyle sonuçlanabilmektedir. Aortik anevrizmalar lokalizasyonlarına göre abdominal aortik anevrizma (AAA) ve torasik aort anevrizma (TAA) olarak ikiye ayrılır. Aorttaki yapısal değişiklikler; mediada dejenerasyon, düz kas hücre kaybı, damar duvarında glikozaminoglikan birikimi ve matriks metalloproteinaz (MMP) aktivasyonudur. MMP'lerin ve diğer proteazların aktivasyonu sonucunda da ekstrasellüler yapısal proteinler (kollajenler, elastin) proteolitik yıkıma uğrarlar ve tüm bunların sonucunda damar yapısı zayıflar; tıpkı bir balon gibi genişler ve yırtılır (1).

TAA, dünya genelinde morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Bu hastalık nüfusun yaşlanması ve hipertansiyonlu insan sayısının artmasına bağlı olarak her geçen gün artmaktadır. TAA'ların etiyojisi muhtemelen çok faktörlüdür ve sigara, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipertansiyon, ateroskleroz, erkek cinsiyeti, yaş, vücut kitle indeksi ve aile öyküsü bu hastalıktaki klasik risk faktörleridir. Tüm bunlara ek olarak genetik faktörler de hastalığın meydana gelmesinde önemli rol oynarlar. TAA'lar klinik olarak sendromik (Marfan, Loeys-Dietz and Ehler-Danlos), ailesel (non-sendromik) ve sporadik olarak 3 grupta sınıflandırılır (2). TAA'da çıkan (asendan) kısımdaki anevrizmalar, inen (desendan) kısımdaki anevrizmalara göre daha sıklıkla meydana gelmektedir. Aort arkındaki anevrizmalar ise daha seyrek olarak ortaya çıkar. ABD'de TAA sıklığı her yıl 100.000 insanda 10 civarındadır (3).

Anevrizma gelişiminde oksidatif stresin de rol oynadığı bilinmektedir (4). Damarda oluşan reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) iki ana kaynağı, mitokondriyel solunum zinciri ve düz kas hücrelerinde bulunan NADPH oksidazdır. Büyüme faktörleri (anjyotensin II, platelet türevli büyüme faktörü vb.), lipid mediyatörler (lökotrienler, lizofosfatidik asit vb.), okside haldeki düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve mekanik gerilme NADPH oksidaz aktivitesini arttırmaktadır. NADPH aktivitesinin artması, damarda bulunan düz kas hücrelerinde hücre içi süperoksit radikali (O⁻) ve hidrojen peroksit (H₂O₂) miktarını yükseltir (5). Bunun sonucunda damarda oluşan ROS miktarı artar, bu da hücre içi çeşitli sinyal iletim yollarını uyarır ve TAA gelişimini tetikler.

Aort anevrizmasının gelişimindeki ana sebeplerden biride damar duvarındaki hasar ve tamir mekanizmaları arasındaki dengenin bozulmasıdır. Anevrizmal dilatasyonda karakteristik olarak damarlarda; endotelial bütünlüğün bozulduğu, tunika media ve adventisya tabakasındaki elastin ve kollejenlerin yıkıldığı, düz kas hücrelerinin kaybolduğu, damar duvarının incelendiği ve damar duvarına lenfosit ve makrofajların infiltre olduğu görülür (6, 7). Endotelin ana rezervuar hücreleri durumunda olan endotelial progenitör hücreler (EPC), endotel bütünlüğünün sağlanmasında önemli bir rol alırlar. Dolayısıyla endotel yapısı bozulan aort anevrizmalarının patogeneğinde de EPC'lerin yeri olduğu ve eksikliği durumunda hızlı ilerleyebileceği düşünülebilir.

TAA hastalığının gelişimi hakkındaki bulgular çok azdır. Hem oksidatif stresin, hem de EPC dengesinin bu hastalığın gelişiminde rol oynadığı yönünde güçlü deliller bulunmakla birlikte moleküler mekanizmalar henüz net olarak aydınlatılmamıştır (8, 9).

Bu çalışmada, oksidatif stresi değerlendirmek amacıyla TAA'lı hastalardan ve sağlıklı bireylerden periferik kan örnekleri alındı. Alınan örneklerde nötrofil fonksiyonları DHR 123 testi kullanarak analiz edildi ve NADPH oksidaz enzim aktivitesi değerlendirildi. Bunun yanında EPC sayıları hasta ve kontrol grubunda akım sitometrik yöntemler kullanılarak çeşitli yüzey belirteçleri yardımıyla değerlendirildi.

Çalışmada TAA gelişiminde ve ilerlemesinde etkili olan moleküler yolların aydınlatılmasına, tanı koyma ve progresyonu değerlendirmede kullanılabilecek yeni

laboratuvar tekniklerinin geliştirilmesine ve yeni tedavi metodlarının bulunmasına yardımcı olabilecek bilgelere ulaşılması amaçlanmıştır.



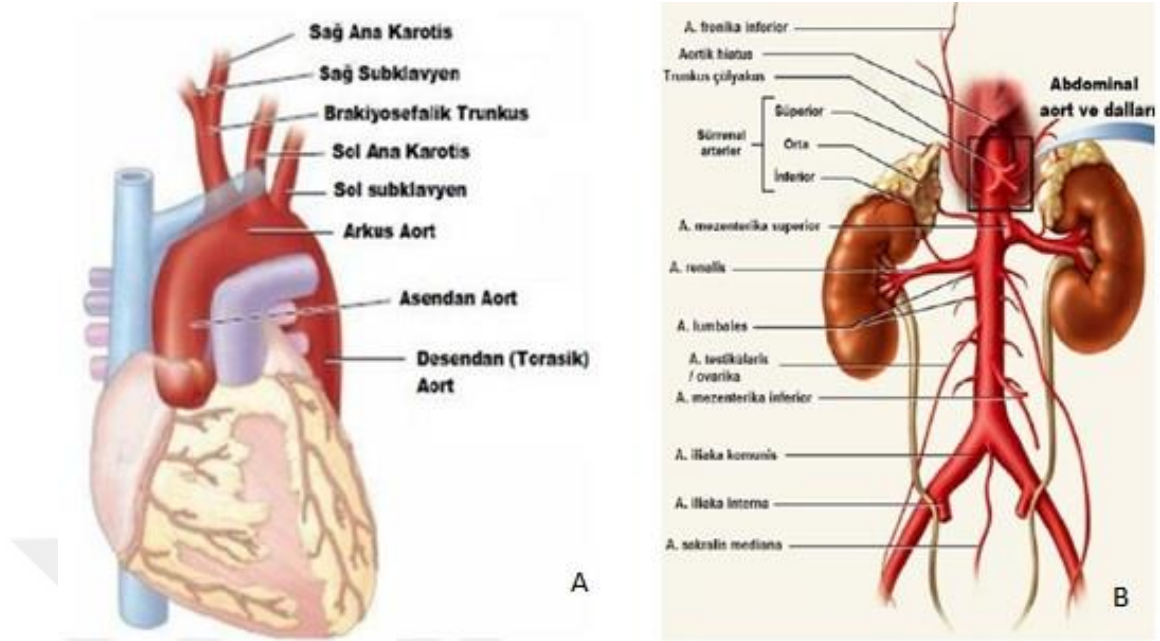
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Aort Anatomisi ve Histolojisi

2.1.1. Aort Anatomisi

Aorta, hayat boyu yaklaşık 200 milyon litre kanı vücuda taşıyan en büyük iletici damardır. Aorta, diyastol sırasında koroner perfüzyonu sağlayarak ikincil pompa görevi yapmaktadır (Windkessel işlevi). Aort anatomik olarak asendan, arcus, desenden torasik, abdominal aorta olmak üzere dört kısma ayrılmaktadır (10).

- 1. Asendan aorta:** Valsalva sinüsleri içeren anatomik köke sahiptir.
- 2. Arcus aorta:** Baş ve üst extremiteye giden büyük damarlar çıkar. Bunlar; brakiosefalik, sol ana karotid ve subclavian arterleri içerir.
- 3. Desenden torasik aorta:** Posterior mediastende ilerlerken, interkostal dalları verir. Anterior spinal artere vasküler kaynak bu dallar boyunca sağlanır.
- 4. Abdominal aorta:** Aort diyaframı geçtikten sonra başlar, iliak bifukasyona kadar devam eder. Suprarenal ve infrarenal abdominal aorta olarak iki segmente ayrılır (11). Torakal ve abdominal aortun dalları Şekil 1A ve 1B’de gösterilmiştir (12).



Şekil 1A. Asendan, arcus ve desendan aortanın major dalları, **Şekil 1B:** Abdominal aort ve dalları (11,12)

2.1.2. Aort Histolojisi

Aortun elastik ve trilaminer bir duvarı vardır. 3 tabakadan oluşur.

1. **Tunika intima:** Aortu saran internal tabakadır ve kolaylıkla hasarlanır.
2. **Tunika media:** Ana yapısal tabakadır. Temel olarak elastik doku ve değişken miktarda düz kas içeren laminal tabakalardan oluşur. Bu yapı aortaya yüksek gerim gücü ve elastikiyet sağlar. Böylelikle aort, yaşam boyunca her kalp vuruşundaki basınç değişikliklerine dayanabilir.
3. **Tunika adventisya:** Aortun etrafını saran, vazovazorumları ile aort duvarının dış ½ 'sinin beslenmesini sağlayan destek yapısıdır (13, 14).

2.2. Aort Anevrizmaları

Aortada anevrizma terimi lokalize bir alanda normal çapa kıyasla en az %50'lik bir artışla karakterize arterin kalıcı lokalize dilatasyonudur. Anevrizma, normal aort çapının% 50'den az genişlemesini temsil eden ektaziden ayırt edilmelidir. Anevrizma da her üç katman da (intima, media ve adventisya) mevcut olabilsede, büyük anevrizmalardaki intima ve media tabakası, duvarın bazı bölümlerinde saptanamayacak kadar zayıflayabilir (15).

Psödoanevrizma (yalancı anevrizma): Tüm duvar yapılarının parçalanması sonucu yalnızca periaortik bağ dokusu ile kaplı aort dilatasyonu olarak tanımlanır (10).

2.2.1. Aort Anevrizmalarının Sınıflandırması (16)

1. Şekile göre;

- Fusiform
- Sakküler

2. Morfolojiye göre;

- Gerçek
- Yalancı
- Dissekan

3. Lokalizasyona göre;

- Torasik
- Torakoabdominal
- Abdominal

4. Etiyolojiye göre;

- Nonspesifik, dejeneratif (aterosklerotik)
- Konjenital
- Travmatik
- İyatrojenik
- Mediyal dejenerasyon, disseksiyon
- Genetik sendromlar (marfan v.b.), takayasu, tuberous sclerosis
- İnflamatuvar, İnfektif (mikotik v.b.), Bağ dokusu bozuklukları (Behçet v.b.)

2.2.2. Aort Anevrizmalarında Patofizyoloji

Aortun media tabakasındaki elastik lifler, tüm kalp döngüsü boyunca sürekli ileri akışa izin verir. Sistol sırasında aortanın genişlemesi, sol ventrikülün kasılmasından gelen kinetik enerjinin aort duvarında potansiyel enerji olarak depolanmasını sağlar. Diyastolde, aortanın geri tepmesi, depolanan potansiyel enerjiyi kinetik enerjiye geri çevirir ve kanı arteryel yatakta distale doğru iter. Yaşlanma ile birlikte, elastik lifin

parçalanması, düz kas kopması ve aort duvarının artmış sertliği ve zayıflamasına neden olan amorf materyal (kistik medial dejenerasyon olarak bilinir) ile yer değiştirmesi, aortanın dilatasyonuna zemin hazırlar (17). Buna ek olarak, Laplace yasasına göre, aortun genişlemesi duvar tansiyonunu artırır ve damar duvarının yeniden biçimlendirilmesini, hatta aort dilatasyonunu tetikler. Vasküler düz kas hücrelerinin kasılma fonksiyonunun azalmasına yol açan predispozan faktörler veya spesifik genetik mutasyonlar da aort anevrizması oluşumunda suçlanmaktadır (14).

Vasküler düz kaslar tarafından lokal olarak üretilen matiks metalloproteazlar (MMP) ve diğer proteazlar, elastin ve kollajeni degrade ederek anevrizma formasyonuna yol açar. Litik MMP enzimleri aort duvarındaki yapısal proteinleri parçalayıp anevrizma oluşumunun yanı sıra diseksiyona yol açabilir. Bu enzimler normalde, MMP'nin litik aktivitesini antagonize eden metalloproteinazın doku inhibitörü (DİMP) ile düzenlenmektedir (14, 18). Aort anevrizmalı hastaların bir kısmı, aşırı MMP aktivitesi ile ortaya çıkar. Torasik aort anevrizmalarında; media tabakasında immün boyanma ile MMP (özellikle MMP-2 ve MMP-9 olmak üzere) artışı gösterilmiştir. Bu tarz bir aktivite torasik aort anevrizmalı olguların yanı sıra abdominal aort anevriması ve aort diseksiyonu olgularında da tespit edilmiştir (18).

Son çalışmalar, bu hastalıkta yoğun bir inflamatuvar hücre infiltrasyonunun varlığını desteklemektedir. Aort duvarında yapısal proteinlerin parçalanması, inflamatuvar mediatörlerin (transforme edici büyüme faktörü-B (TGFB), renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAS) ve insülin-like büyüme faktörü-1 (IGF-1) aşırı salınmasına yol açar. Bu da stress yolaklarının aktivasyonunun artmasına neden olur. Bu inflamatuvar ortam, doku yıkımını ilerletir. Progresif aortik duvar zayıflaması aortik dilatasyon ile sonuçlanır. Histolojik olarak, kistik medial nekroz paterni ve elastik liflerin kaybı bu biyokimyasal yolun sonucu olarak ortaya çıkar (19, 20).

Sonuç olarak, aort anevrizmaları; aortik duvarın inflamasyonu, aortik dokuların zayıflaması, elastikiyetinin kaybı ve aortanın dilatasyonu ile seyreden dejeneratif olaylar sonucu meydana gelir.

2.2.3. Abdominal Aort Anevrizmaları

Abdominal aort anevrizmaları (AAA), özellikle infrarenal, aort çapının 30 mm'den büyük olması olarak tanımlanır. Etiyolojik olarak aort duvarındaki

dejenerasyon suçlanmaktadır (21). Yaş, erkek cinsiyet, sigara, hipertansiyon ve aterosklerotik hastalığın varlığı AAA ile yakından ilişkilidir. AAA için aile öyküsü önemli bir risk faktörüdür. Rüptür gelişimiyle ölümcül olayın ortaya çıkışı öncesi, AAA sıklıkla sessiz seyreder (10).

Türkiye’de 60-80 yaş grubunda anevrizma görülme sıklığının %1,5 olduğu saptanmıştır (22). AAA’lı hastaların %91.6’sı sigara içmektedir. AAA erkeklerde kadınlardan 3-8 kat daha fazla görülmektedir (22).

2.2.3.1. Abdominal Aort Anevrizmalarında Klinik

AAA’nın yaklaşık %75’i asemptomatiktir. Birkaç yıl içerisinde sinsi gelişir ve distal tromboembolizm, hızlı genişleme ya da aşikar rüptür olmadıkça nadiren semptomatik bir seyir gösterir (21).

En belirgin semptom olarak karın ağrısı izlenir. Ağrı devamlı, intermittant, hafif veya şiddetli olabilir. İkinci sıklıkla görülen yakınma bel ağrısıdır ve anevrizmanın yaptığı baskı ve/veya retroperitoneal kanama nedeniyle izlenir. Bazen hastanın kendisi karında pulsatil kitle hissederek başvurur. Bu duruma gelmiş anevrizmaların çapı ileri derecede büyümüştür. Bulantı, kusma, sindirim bozukluğu gibi gastrointestinal şikayetler oldukça sıktır. Genişlemiş anevrizmaların duodenuma basısı sonucu ise, parsiyel intestinal obstrüksiyon veya erozyon bulguları ortaya çıkabilir ve üst gastrointestinal sistem kanamasına neden olabilir. Trombüs materyalinin, ateromatöz debrislerin periferik emboliye sebep olmasına bağlı olarak alt ekstremitelerde dolaşım bozukluğu görülebilmektedir. Nadiren trombüs nedeni ile akut aorta-iliak oklüzyon bulguları ortaya çıkabilir (23).

AAA vakalarının yaklaşık %20’si (ülkemizde yaklaşık 1/3’ü) rüptür ile hastaneye başvurmaktadır (21). Hasta şokta, soğuk, terli ve hipotansiftir. Hemen cerrahi uygulanmaz ise kanamanın şiddetine bağlı olarak hasta kısa sürede kaybedilebilir.

2.2.4. Torasik Aort Anevrizmaları

İnsidansı yıllık 10/100.000 kişidir (3). Torasik aort anevrizmaları (TAA) çıkan aort, arcus, ve/veya inen aortu tutabilirler. TAA'nın % 60’ı aort kökü veya tübüler aort

segmentini etkileyebilen asendan aortada lokalizedir (24). Bunu %35'le inen aorta ve %10'dan az bir deęerlede arcus aorta izler.

2.2.4.1. Torasik Aort Anevrizmalarında Etiyoloji

Yaşlı hastalarda, TAA'nın en sık görülen nedeni artan yaşla ilişkili dejenerasyondur. Bununla birlikte, hipertansiyon, tütün kullanımı, hiperlipidemi ve genetik faktörler de büyümenin hızlanmasına neden olabilir (25). Ateroskleroz aortik anevrizma oluşumunun ikinci nedeni olarak kabul edilmiştir. Ateromatöz plaklar küçük kas hücrelerini ve elastik fiber mimarilerini yok ederek aort duvarının zayıflamasına neden olur. Bununla birlikte, bu kavram son zamanlarda değişmiştir. Artık aterosklerozun birincil bir neden olmadığı, aort duvarının hastalıklı medial tabakasında eşlik eden bir süreç olduğu düşünülmektedir (26).

TAA'nın etiyolojik nedenleri Tablo 1'de listelenmiştir. **Tablo 1'de** görüldüğü gibi TAA sıklıkla Marfan sendromu, Ehlers-Danlos sendromu veya ailesel anevrizma sendromu gibi bağ dokusu hastalıklarında görülür. TAA geliştiren hastaların yaklaşık %20'sinde aort hastalığı öyküsü bulunmaktadır. Genç yaşta olan hastalarda ailesel bir modelden şüphelenilmelidir (27, 28). Genetik olarak tetiklenen TAA eğilimi, en agresif büyüme oranına sahiptir ve müdahale gerektirme olasılığı daha yüksektir. Diğer az rastlanan etyolojiler de TAA oluşumuna katkıda bulunabilir. Bunlar travma sonrası aortik transeksiyon, koroner arter by-pass cerrahisi (CABG), sonrası aortik kanülasyon, kronik aort diseksiyonu, bakteriyel veya sifilitik enfeksiyon ve vaskülitik aortittir.

Tablo 1. Torasik aort anevrizmasının etiyolojik nedenleri (25)

Etiyoloji	
Dejeneratif anevrizmalar	<ul style="list-style-type: none">• En yaygın• Hipertansiyon, yaş, sigara ile ilişkili
Aterosklerotik	<ul style="list-style-type: none">• Daha çok inen aort ve arkus aortayı içerir
Genetik olarak tetiklenen anevrizma sendromları Marfan sendromu Loeys-Dietz Sendromu Bicuspid aort kapağı Turner sendromu	<ul style="list-style-type: none">• En sık görülen kalıtsal bağ dokusu hastalığı• FBN-1 genindeki mutasyon• Hastaların% 75'inin dilate aort kökü• TGFBR1 veya 2 mutasyonuna bağlı• Agresif vaskülopati• Erken tespit ve müdahale önemlidir• >% 50'sinde tübüler/ asendan aort anevrizması• % 20'sinde sinüs valsalva'nın katılımı• Üç yaprakçık valfiyle ilişkili anevrizmalardan daha hızlı büyüme• 1/3'nde biküspit aort valv ve aort koarktasyonu• Asendan aort anevrizması
Ailesel non-sendromik torakal aort anevrizması Sendromu	<ul style="list-style-type: none">• Dilate aort• Diğer bağ dokusu hastalıklarının yokluğu• Ailede diseksiyonu / anevrizması öyküsü
Aortit -Enfeksiyöz Mikobakteri Non-enfeksiyöz / inflamatuvar	<ul style="list-style-type: none">• Sifiliz , Salmonella ,Staphylococcal türleri,• Daha yaygın: Dev hücre ve Takaysu arteriti• Daha az yaygın: Behçet, Cogan sendromu,• Nadir: Romatoid artrit, spondiloartropati
Travma	<ul style="list-style-type: none">• Tipik lokalizasyon; aort istmusu ,• Komplikasyonlar; rüptür, psödoanevrizma sekonder anevrizma ile birlikte kronik diseksiyon
Kronik aort diseksiyonu	

2.2.4.2. Torasik Aort Anevrizmalarında Görüntüleme Yöntemleri

Herhangi bir görüntüleme yöntemi ile torasik aortik dilatasyonu gösterildiğinde ileri çalışma ve doğrulayıcı görüntüleme yapılmalıdır. En uygun görüntüleme çalışmasının seçilmesi, hastaya bağlı faktörlere (yani hemodinamik stabilite, böbrek fonksiyonu, kontrast allerjisi gibi), kurumun imkanlarına ve deneyimine bağlıdır. En çok kullanılan görüntüleme yöntemleri; kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), transtorasik ekokardiografi (TTE) veya transözofageal ekokardiografi (TÖE) ve aortografidir (**Tablo 2**).

Mümkün olduğunda epizodik ve kümülatif radyasyon maruziyetini en aza indirecek teknikler kullanılmalıdır. Radyasyona bağlı malignite riski yeni doğanlarda,

çocuklarda ve genç erişkinlerde en yüksektir. Genel olarak 30 ila 35 yaşın üzerinde, radyasyonun neden olduğu malignite olasılığı önemli ölçüde azalır (29, 30). Aort anormalliğini takip etmek için tekrarlayan görüntüleme gerektiren hastalar için MR BT'ye tercih edilebilir.

Tablo 2. Aort görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması (10)

Avantaj/dezavantaj	TTE	TÖE	BT	MRG	Aortografi
Kolay kullanım	+++	++	+++	++	+
Duyarlılık	++	++	++	+++	++
Özgüllük	+++	+++	++	+++	++
Tanı güvenilirliği	+	+++	+++	+++	++
Takip	++	+	++	+++	-
Yatakbaşı/girişimsel kullanım	++	++	-	-	++
Aort duvarı görüntülemesi	+	+++	+++	+++	-
Mural trombus	+	+++	+++	+++	+
Olaya katılan koroner	+	++	-	+	+++
Mediyastinal hematom	++	++	+++	+++	-
Aort yetersizliği	+++	+++	-	++	++
Perikart sıvısı	+++	++	++	++	-
Maliyet	+	+	++	+++	+++
Radyasyon	-	-	+++	-	++
Böbrek üzerine etki	-	-	+++	++	+++

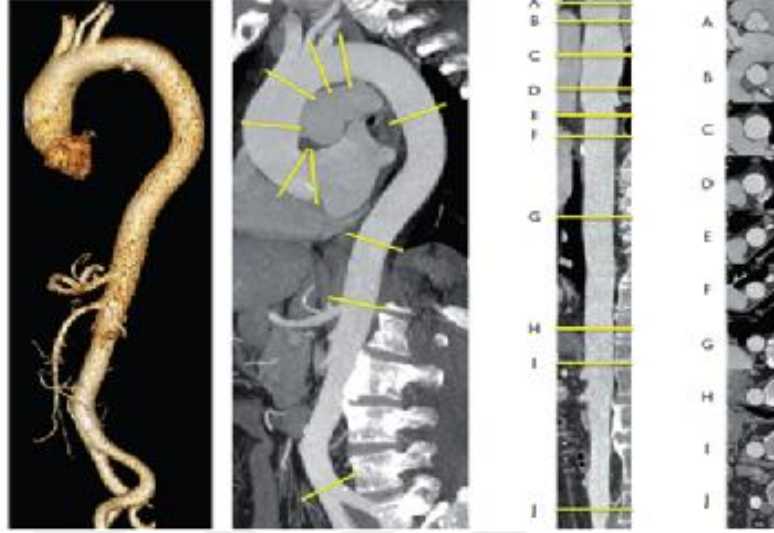
BT: Bilgisayarlı tomografi; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; TÖE: Transözofageal ekokardiyografi; TTE: Transtorasik ekokardiyografi. + olumlu, - olumsuz anlamdadır. İşaretlerin sayısı tahmin edilen potansiyel değere işaret eder.

Bilgisayarlı Tomografi:

Yeni dejenerasyon multidetektör helikal BT tarayıcılar ile %100'e varan duyarlılık ve %98-99 özgüllük göstermektedir. BT ideal olarak kontrastlı yapılmalıdır. Aortik anormalliğin kesin konumu, akışın eksenine dik olarak alınan maksimum boyut, aort kökü üzerinde spesifik ölçümler, sinotübüler bileşke, asendan, arkus ve inen aortun önceden belirlenmiş anatomik yer işaretleriyle yapılan çeşitli ölçümlerini içermelidir (25)(Şekil 2).

BT, torakal aort hastalığını ve ayrıca pulmoner emboli, perikart hastalığı ve hiatal herni dahil aort hastalığını taklit eden diğer hastalık süreçlerini tanımlayabilir. Müdahale veya açık cerrahi sonrası asemptomatik post-prosedür leak(kaçak) veya psödoanevrizmaları tespit etmek için BT tercih edilir. Sınırdaki böbrek fonksiyonu olan

hastalara (1,8 ila 2,0 mg/dL'den daha yüksek serum kreatinin) kontrast nefropatisi olasılığı açısından özellikle dikkat edilmelidir (31).



Şekil 2. Torakal ve abdominal aortanın bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi(10)

Torakal ve abdominal aortanın üç boyutlu rekonstrüksiyonu (sol lateral görüntü), merkez hattı boyunca parasagittal çok planlı rekonstrüksiyon (MPR) (sol orta kısım), merkez hattı boyunca verilen merkezi noktalar ile güçlendirilmiş MPR (A-J), merkezi noktalarda merkez hattına oryante kesitlere ortogonal (A-J) görüntüleri

Manyetik Rezonans Görüntüleme

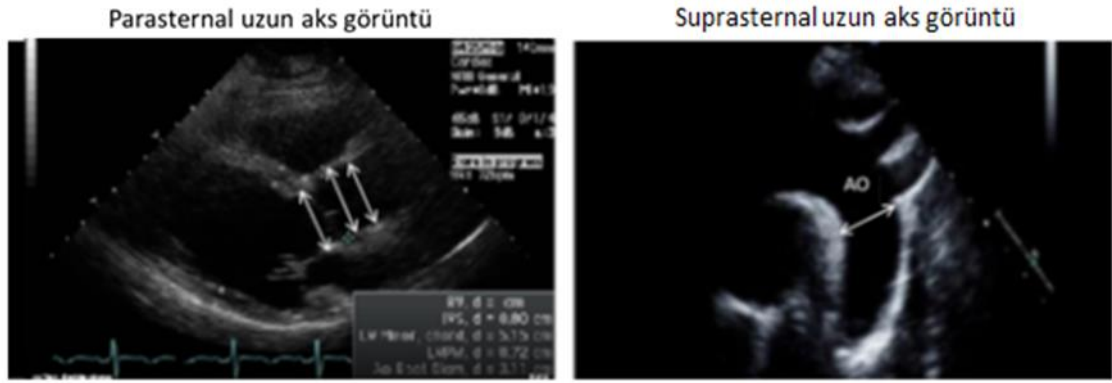
Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), torasik aort hastalığı şüphesi olan stabil hastalarda BT'ye göre kabul edilebilir bir alternatiftir. MRG'den mükemmel anatomik detay ve kapak fonksiyonu hakkında bazı bilgiler edinilebilir (25). Bununla birlikte; MRG çekiminde kullanılan gadolinyuma bağlı nefrojenik sistemik fibrozis riski açısından, böbrek yetmezlikli hastalarda kullanımını önerilmez (31).

Ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi (TTE), hastaların büyük çoğunluğunda aort kökü, proksimal asendan aorta, aort kapağı ve sol ventrikül morfolojisi ve fonksiyonunu değerlendirmek için noninvaziv bir yöntemdir. Aortun değerlendirilmesi için; parasternal uzun aksda, QRS kompleksinin başlangıcında asendan aortanın 4 kısmında (anulus, valsalva sinüsleri, sinotübüler kavşağı ve asendan tubuler aorta), aortnın maksimal çapları ölçülmelidir (Şekil 3, Tablo 3). TTE, asendan aortanın orta ve distal

segmentlerini ve inen aortayı yeterli bir şekilde görüntülenmesini sağlamasa da, şüpheli aortik anevrizma (kök veya proksimal aorta) olan hastaların taranması ve takibi için önerilen görüntü tekniğidir (32).

Yakın tarihli bir çalışmada; TTE'nin TAA dilatasyonunun takibinde transözafagial ekokardiyografi (TÖE)'nin yerini alabileceği gösterilmiştir (33). Her iki yöntem de nispeten aynı doğruluğa ve çok az gözlemciler arası değişkenliğe sahiptir. TÖE neredeyse tüm torakal aortayı daha iyi görse de, yarı-invaziv bir tekniktir ve takip veya tarama için tercih edilen rutin bir metot değildir.



Şekil 3. Transtorasik ekokardiyografide aort kökü ve aort arkı için çap ölçüm noktalarına işaret eden parasternal uzun aks ve suprasternal aort görüntülemesi (10)

Tablo 3. Erişkinlerde aort segmentlerinin transtorasik ekokardiyografik normal ölçüm değerleri (10)

Aort segmenti	Normal (mm)	VYA göre (mm/m ²)	Erkek (mm)	Kadın (mm)
Kapak anulusu	20-31	11-15	26±3	23±2
Sinüs valsalva	29-40	14-20	34±3	30±3
Sinotübüler bileşke	22-36	13-17	29±3	26±3
Çıkan aorta	22-36	13-17	30±4	27±4
Aortik ark	22-36	8-19	<37	
İnen aort	20-30	6-15	<28	
Abdominal aorta	25-30		21	19

VYA: Vücut yüzeyine alanı.

İzleme ve Tarama

Hastalarda aort kökü ve asendan aortun boyutu, yıllık veya yılda iki kez değerlendirilmelidir. TAA tanısı alan hastanın büyüme oranını belirlemek için altı ay

içinde başka bir görüntülemenin yapılması gereklidir. Aortun 4.5 cm'yi aşması veya büyüme oranı 0.5 cm /yıl'ı aştığı durumlarda daha sık çalışma yapılmalıdır (3-6 ay). TAA stabil ise, görüntüleme yıllık uygulanabilir (15).

TAA onarımı yapılmış olan hastaların izlemi hala çok önemlidir. Özellikle tüp greftin distal anastomozunda kronik diseksiyonu olan hastalarda diğer segmentlerde anevrizma gelişebilir. Kronik diseksiyonlu hastaların geç reoperasyon oranının % 30 gibi yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir. Bu hastalara tüm aortanın yıllık olarak görüntülenerek değerlendirilmesi önerilir (32).

2.2.4.3. Torasik Aort Anevrizmalarında Klinik

TAA'nın yaklaşık %75'i asemptomatiktir. Hastalık genelde rutin muayenede, göğüs radyografisinde, başka bir nedenle yapılan ultrasonografide ya da herhangi bir nedenle yapılan tanısal girişimler sırasında saptanmaktadır (14).

Semptomlar ve klinik bulgular çoğunlukla anevrizmanın boyutu, pozisyonu ve büyüme oranına bağlıdır. Sakküler anevrizmalar genişleyerek komşu dokulara bası sonucu çeşitli klinik tablolara neden olurken, fusiform anevrizmaların çoğu asemptomatiktir. Başlıca semptomlar; büyüyen anevrizmanın trakea ve sol ana bronşa basısı sonucu dispne, stridor, öksürük ve hemoptizi gelişebilir. Anevrizmanın özafagusa basısı sonucu disfaji veya sol rekürren laringeal sinire basısı sonucu vokal kord paralizisine bağlı ses kısıklığı meydana gelebilir. Vena cava superior (VCS)'a bası sonucu boyun ve kolda ödem, boyun damarlarında belirginleşme gözlenebilir.

Anevrizmanın sol subklavian artere basısı sonucu sol kolda tansiyon düşüklüğü oluşabilir. Asendan aort anevrizması sternum ve kostalara bası yaparak tahribat oluşturabilir, bu da şiddetli göğüs ağrısına neden olur. Ayrıca semptomatik anevrizmalı hastaların klinik olarak, asendan ya da arkus aortayı tutan medial dejeneratif anevrizmalarda kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, rüptür, kardiyak tamponad, sağ kalp yetmezliği, aritmi, beyin iskemisi ya da geçici nörolojik olaylar, konvülzyon, inme, vertebrobaziler sendrom ile de karşımıza çıkabileceği akılda tutulmalıdır (34). En çok korkulan komplikasyonlar; aort diseksiyonu veya rüptürü, perikardiyal kanama, kardiyak tamponad ve aort dallarının oklüzyonudur. **Tablo 4-1** ve **Tablo 4-2'de**

gösterildiği gibi, bu komplikasyonlar farklı yaş ve aort büyüklüğünde ortaya çıkmaktadır.

Göğüs ağrısıyla gelen her hastada akut aort diseksiyonunun olabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır. Olguların %90'ından fazlasında, hatta %100'e yakın kısmında göğüs ağrısı vardır. Aortik diseksiyonla gelen hastalarda renal ve visseral iskemi oluşmuşsa şiddetli karın ağrısı tabloya eklenebilir. Sahte lümenin gerçek lümenine basarak iliyak kan akımını bozduğu hastalarda alt ekstremitelerde, subklaviyan ve innominant arterlerin akımının bozulduğu olgularda ise üst ekstremitelerde periferik iskemiye bağlı ağrılar ve akut arter tıkanıklığı bulgularına rastlanabilir.

Tablo 4-1. Torasik aort anevrizması için ortalama komplikasyon yaşı(32)

Etiyoloji	Ortalama yaş (yıl)	Kaynak
Hipertansiyon	64.2	(Davies, Kaple et al. 2007) (35)
Marfan Sendromu	25.5 34.4(Profilaktik cerrahi) 39.4(aort diseksiyonu)	(Jondeau, Detaint et al. 2012) (36)
Bikuspid Aort Kapağı	49	(Davies, Kaple et al. 2007) (35)
Ailesel(Nonsendromik)	56.8	(Albornoz, Coady et al. 2006) (37)
Loeys-Dietz Sendromu	19.8	(Loeys, Schwarze et al. 2006) (38)
Ehlers-Danlos Sendromu	Veri yok	Veri yok

Tablo 4-2.Komplikasyon geliştiği anda asendan aortanın ortalama çapı (32)

Etiyoloji	Ortalama çap(mm)	Kaynak
Hipertansiyon	60	(Davies, Kaple et al. 2007) (35)
Marfan Sendromu	51 56 50-59	(Roman, Rosen et al. 1993) (39) (Kornbluth, Schnittger et al. 1999) (40) (Jondeau, Detaint et al. 2012) (36)
Bikuspid Aort Kapağı	52	(Davies, Kaple et al. 2007) (35)
Ailesel(Nonsendromik)	Veri yok	Veri yok
Loeys-Dietz Sendromu	40-50	(Loeys, Schwarze et al. 2006) (38)
Ehlers-Danlos Sendromu	Veri yok	Veri yok

2.3. Aort Diseksiyonları

Akut aort diseksiyonu media tabakasının parçalanmasıyla aortun boylu boyunca kanamayla tabakalara ayrılması olarak tanımlanır. Hastaların %90'ında kanın media tabakası içerisine girmesine ve diseksiyon planı boyunca ilerlemesine yol açan intimal hasar (yırtık) bulunur. Akut aort diseksiyonunda yaklaşık %10 oranında intramural hematoma görüntüsünde intimal yırtık olmayabilir.

Akut aort diseksiyonu, akut aort kapak yetersizliği veya önemli aortik dalların tıkanmasına bağlı organ (koroner, serebral, spinal kord, visseral, renal, ekstremiteler) malperfüzyonlarının oluşması gibi nedenlerle ölümcül bir tablodur (41, 42).

Aort diseksiyonunun genellikle en önemli ve ilk bulgusu, göğüste sırtta veya karında ani olarak başlayan çok şiddetli yırtar tarzda ağrıdır (43, 44). Önemli muayene bulguları ise nabız defisiti, ekstremiteler arasında 20 mmHg'den fazla sistolik kan basıncı farkı, fokal nörolojik defisit, yeni aort yetmezliği üfürümü ve tamponad bulgularıdır (45, 46). Ağrı tek başına bir semptom olabileceği gibi senkopla birlikte, konjestif kalp yetmezliği bulguları ile birlikte veya stroke ile birlikte izlenebilir. Ağrı dışında diğer semptomlar arasında serebrovasküler olaylar, hipovolemik şok ve malperfüzyon bulguları da izlenebilir (41, 47, 48).

Aort diseksiyon tanısına yönelik özgün görüntüleme yöntemi hastanın özelliklerine ve merkezin kapasitesine göre hızlı bir şekilde seçilmelidir. Klinik olarak ciddi şüphe varsa ilk görüntüleme negatif olsa bile ikinci görüntüleme yapılmalıdır.

2.3.1. Aort Diseksiyonu Sınıflaması (49, 50)

Kliniğe göre sınıflama:

1. **Akut diseksiyonlar:** Semptomların başlamasından sonra ilk 14 gün içinde gelen olgular
2. **Subakut diseksiyonlar:** 14 gün - 2 ay içinde gelen olgular
3. **Kronik diseksiyonlar:** 2 aydan sonra gelen olgular

Lokalizasyona göre sınıflama

1. **DeBakey sınıflaması (Şekil 4):**

Tip 1: Diseksiyon asendan aorttan başlar ve distale uzanır. En azından arkusu tutar ve tipik olarak inen aortada devam eder (Cerrahi tavsiye edilir).

Tip 2: Diseksiyon asendan aorttan başlar ve burada sınırlanır (Cerrahi tavsiye edilir).

Tip 3: Diseksiyon inen aorttan başlar ve sıklıkla distale uzanır (Genellikle cerrahi gerekmez).

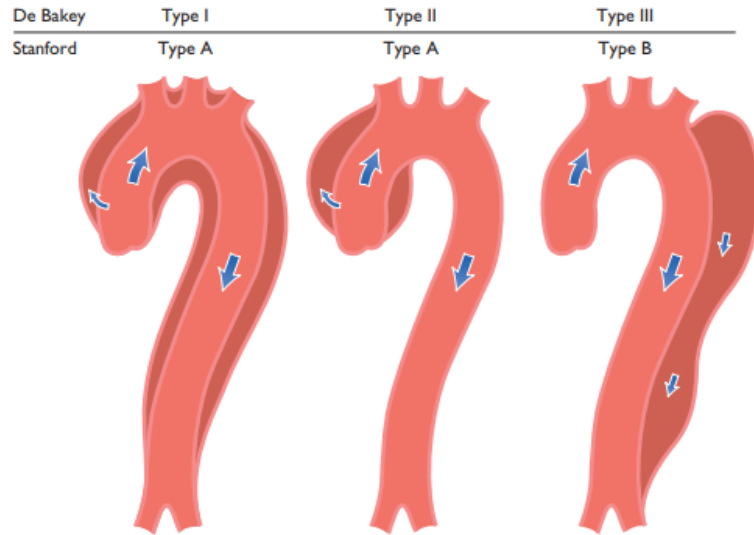
Tip 3a: Sol subklavian arterin distalinden hiatusa kadar desendan aorta diseksiyonu (İnen aortta sınırlıdır.)

Tip 3b: Sol subklavian arterin distalinden iliaklara kadar aortanın diseksiyonu

2. Stanford sınıflaması (Şekil 4):

Tip A: Başlangıç yeri dikkate alınmaksızın diseksiyonun çıkan aortu tutması(Cerrahi önerilir)

Tip B: Çıkan aortu tutmayan tüm diseksiyonlar (Arkus aort diseksiyonu dahil), (Genellikle cerrahi gerekmez).



Şekil 4. Aort diseksiyonu lokalizasyonunun sınıflandırılması (De Bakey/Stanford) (51)

3. 2001 Avrupa Kardioloji Topluluğu Sınıflaması (42) (Şekil 5)

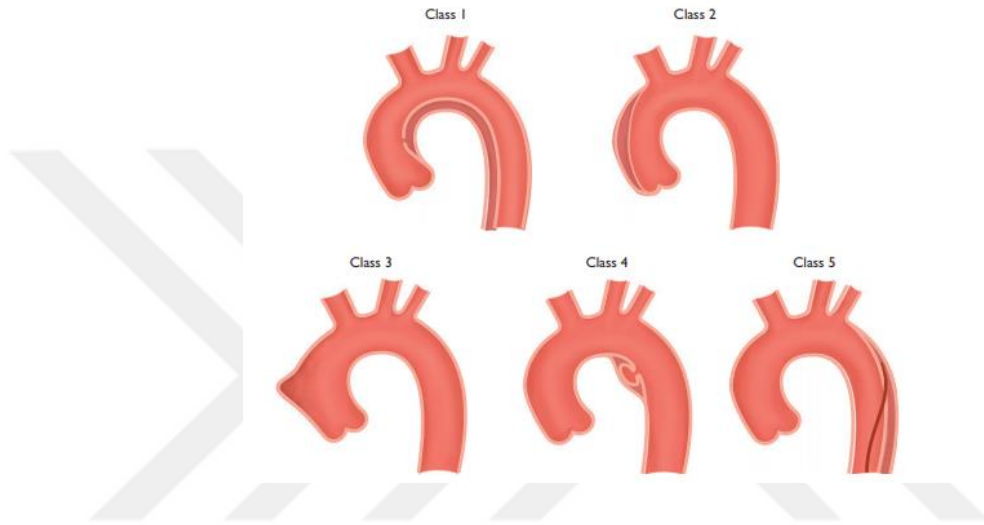
Sınıf I: Gerçek ve yalancı lümen arasında intimal flebin bulunduğu klasik aort diseksiyonu

Sınıf II: Intramural hematom, hemoraji oluşumu ile medial ayrılma

Sınıf III: Yırtık noktasında eksantrik şişkinlik ile hematom oluşmaksızın gizli diskrete diseksiyonlar

Sınıf IV: Plak rüptürüne bağlı diseksiyonlar

Sınıf V: İatrojenik ve travmatik diseksiyonlar



Şekil 5.Aort diseksiyonunda akut aortik sendromun sınıflandırılması (52, 53)

Tablo 5. Torasik aort diseksiyonu için risk faktörleri

Artmış aort duvar gerilimi ile ilişkili durumlar

Hipertansiyon, özellikle kontrolsüz ise (54)

Feokromasitoma

Kokain ve diğer uyarıcı kullanımı (42)

Ağırılık kaldırma veya diğer valsalva manevraları

Travma veya cerrahi - kateter ilişkili aort manipülasyonu (55)

Deselerasyon veya torsiyon hasarı (motorlu arac kazası, düşme vs.)

Aort koarktasyonu (56, 57)

Aortik media anomalisi ile ilişkili durumlar

Genetik Marfan sendromu, Ehler Danlos sendromu(vasküler formu) Bikuspid aort kapak (daha önce kapak replasmanı yapılanlar dahil) Turner sendromu, Loeys-Dietz sendromu, Ailesel torasik aort anevrizma ve diseksiyon sendromu (58, 59)

Enflamatuvar vaskülitler)Takayasu arteriti, Dev hücreli arterit, Behçet (60)

Diğer;Hamilelik, Polikistik böbrek hastalığı, kronik kortikosteroid veya immunsupresan ilaç kullanımı

Bakteriyemi veya komşu enfeksiyonun ilerlemesiyle aort duvarını tutan enfeksiyonlar

2.3.2. Akut Aort Diseksiyonunda Tedavi

Akut aort diseksiyonlu tüm olgularda ağrı ve kan basıncını kontrol amacıyla medikal tedavi başlanmalıdır. Tip A diseksiyonda acil cerrahi gereklidir. Komplike olmayan tip B diseksiyonlarda her zaman medikal tedavi önerilir (15). Komplike tip B diseksiyonlarda mümkünse endovasküler aort tamiri önerilir. Bu hastalarda cerrahi de düşünülebilir (**Tablo 6**).

Tablo 6. Aort diseksiyonunda cerrahi endikasyonlar ve tedavi stratejileri(61)

Aort diseksiyonunda cerrahi endikasyonlar ve tedavi stratejileri		
	Tip I ve II, Tip A	Distal diseksiyonlar Intramural hematom Tip III, Tip B
Akut	Tüm olgular acil cerrahi	Tüm olgular tıbbi takip Rüptür, leak, malperfüzyon, ağrının devam etmesi, diseksiyonun devam etmesi durumunda cerrahi veya endovasküler fenestrasyon ve stent yerleştirilmesi
Subakut	Tüm olgular elektif cerrahi Tamponad, malperfüzyon, 4.°aort yetmezliği varsa acil cerrahi	
Kronik	Tüm olgular tıbbi takip 5 cm üzerinde aort çapı, rüptür, aort yetmezliği varsa cerrahi	Tüm olgular tıbbi takip Rüptür, malperfüzyon, 5 cm üzerinde aort çapı, 6 aylık takipte 1 cm üzerinde büyüme varsa cerrahi

2.4. Torasik Aort Anevrizmalarında Tedavi

2.4.1. Torasik Aort Anevrizmalarında Medikal Tedavi

Agresif antihipertansif tedavi, stabil TAA olan hastalarda cerrahi olmayan tedavinin temel bileşenidir. Güçlü kanıtlara dayanmamakla birlikte, sigara bırakma ve muhtemelen lipid düşürücü tedavi ve yaşam tarzı değişiklikleri de bu hastalarda medikal tedavi için önemli unsurlardır (**Tablo 7**)

Tablo 7. Torasik aort anevrizması - kronik medikal tedavi (25)

Tablo III. Torasik aort anevrizması - kronik medikal tedavi		
İlaç	Dozu	Tedavinin amacı
BİRİNCİ SINIF AJAN: • B-blokör	Etki için titre et	Kalp atış hızı <60 atış / dk.
İKİNCİ SINIF AJANLAR: • Anjiyotensin reseptör blokerler • ACE inhibitleri	Düşük dozda başlayın ve kan basıncı hedeflerine titre edin	Kan basıncı <130/80 mm Hg Marfan sendromlu tüm hastalarda kullanım
ÜÇÜNCÜ SINIF AJANLAR: • Kalsiyum kanal blokeri (dihidropiridin) • Statinler • Sigara bırakma	Düşük bir dozda başla ve titre et Hedeflere ulaşmak için hastanın tolere edebileceği en yüksek doz	Kan basıncı <130/80 mm Hg Ateroskleroz varsa hedef LDL <70 ng / dL Ateroskleroz yoksa hedef LDL <100 ng / dL

2.4.2. Cerrahi veya Endovasküler Girişim İçin Kriterler

Elektif cerrahi, "küratif" tedavinin ana dayanağıdır. Birkaç çalışma, profilaktik cerrahiyle mortalitenin azaldığını göstermiştir. Komplikasyon riski, ameliyat riskine ulaştığında veya aştığında düzeltici cerrahi önerilir (62).

Bugün itibariyle, elastopatisi olmayan, maximum çapı 5.5 cm olan çıkan aorta anevrizmalarında veya büyüme hızı yılda 0.5 cm'yi aştığında veya hasta başka bir majör kalp cerrahisi geçiriyorsa ve asendan aorta 4.5 cm'den fazla ise, hastalara profilaktik asendan aorta tamiri yapılmasını önerilir (10, 15).

Desenden aort anevrizmalarında anatomi uygunsa cerrahi yerine torasik endovasküler aortik onarım (TEVAR) tercih edilmelidir. Maximum çap ≥ 5.5 mm olan inen aort anevrizmalarında TEVAR düşünülmelidir. TEVAR tekniği uygun değilse ise anevrizma çapı ≥ 6 cm olan hastalara cerrahi tedavi düşünülmelidir (10, 15).

Biküspit aort kapağı ile doğan hastalar için, komplikasyonların meydana geldiği çap ile ilgili olarak veriler çelişkilidir. Çoğu merkez, asendan aort 5,0 cm'ye ulaştığında elektif replasmanını önerir.

Marfan sendromunda maksimal ≥ 50 mm ve aort kökü anevrizması olan hastalarda cerrahi endikedir. Marfan sendromu ve risk faktörleri varlığında (aort diseksiyonu için aile hikayesi ve/veya aort çapı artışı >3 mm/yıl, ciddi aort veya mitral yetmezlik ya da gebelik isteği) maksimal çıkan aort çapı ≥ 45 mm ve aort kökü anevrizması olan hastalarda cerrahi düşünülmelidir (10).

Loeys-Dietz sendromlu veya TGFBR1 ya da TGFBR2 gen mutasyonları tespit edilmiş, aort çapı TÖE ile 4,2 cm veya daha büyük (internal çap) ya da BT veya MRG ile 4,4-4,6 cm veya daha büyük (eksternal çap) olan tüm yetişkin hastalarda cerrahi onarım düşülmesi önerilmektedir (15). Bununla birlikte, aort üzerinde müdahale için mutlak boyut kriterleri cinsiyet ve vücut büyüklüğüne göre aortik boyuttaki doğal varyasyonu dikkate almamaktadır. Davies ve arkadaşları, vücut büyüklüğünü düzeltmeye yardımcı olan aortik boyut indeksleme yöntemini önermişlerdir (63). Vücut büyüklüğünün rolü Marfan sendromu popülasyonunda da spesifik olarak değerlendirilmiştir. Güncel torasik aort hastalığı kılavuzları (Sınıf IIa, Kanıt C düzeyi), Marfan sendromu vakalarında, çıkan aort veya aort kökünün maksimal kesit alanının santimetrekare olarak, hastanın boyuna oranı (metre olarak) $10'$ un üzerinde ise (kesit alanı (cm²)/boy (m) >10) profilaktik olarak cerrahi onarımı önermektedir (64).

TAA komplikasyonları zamanında ve düzgün bir şekilde tanı alsa bile felaketle sonuçlanabilir. Bu nedenle, patolojik olarak genişlemiş asendan aortanın zamanında tanı alması, tıbbi tedaviye başlanması ve profilaktik cerrahi onarım önermek için uygun bir takip sağlamak çok önemlidir.

2.4.2.1. Cerrahi Müdahale

İdeal profilaktik cerrahi, patolojik olarak genişlemiş asendan aortanın tedavisinde temel taş olmaya devam etmektedir. Aort dilatasyonunun yeri ve aort kapağının fonksiyonuna bağlı olarak farklı cerrahi işlemler yapılabilir. Anevrizmal olan aort bölümünün açık bir yaklaşımla dakron veya dokuma greft ile değiştirilmesi, çıkan aortta en sık uygulanan TAA operasyonudur.

Proksimal aort anevrizması vakalarında, kök ve asendan aort, aort kapağından ayrı olarak düşünülmelidir; yani, izole edilen asendan anevrizma vakalarında, valf ve kök, eğer mümkün ise korunmalıdır (25).

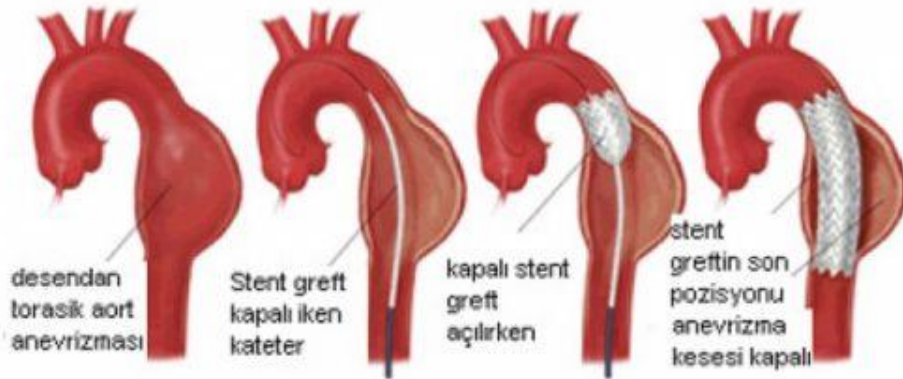
Valsalva sinüs impantasyonu gerektirmeden dilatasyon; tüp greft replasmanı ile yönetilebilir, ancak valsalva sinüsleri dahil olduğunda, Bentall prosedürü (koroner arterlerin tekrar implantasyonu ile kompozit kapak greft replasmanı) veya valve sparing prosedürü uygulanabilir (65). Valve Sparing prosedürü; David tekniği (aort kapak reimplantasyonu) veya Yacoub tekniği (aort kapak remodelingi) sonrasında yapılabilir. Tercihen kullanılan David tekniğidir (66). Bazı durumlarda, doğal aort kapağının hastalığı varsa ve yeniden implante edilemiyorsa, Ross işlemi de yapılabilir.

Genel olarak, üç prosedür de elektif olarak uygulandığında daha düşük mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Stroke, miyokardiyal enfarktüs, kanama ve aort yetmezliği gibi postoperatif morbidite oranlarının % 5'in altında olduğu tahmin edilmektedir. Prosedür seçimi birçok faktöre bağlıdır. Fakat çoğu çalışma, biraz daha yüksek re-operasyon oranı pahasına 'valve sparing' cerrahiyle ilişkili erken ve geç mortalite ve morbidite avantajı göstermektedir (64).

2.4.2.2. Torasik Aort Anevrizmasında Endovasküler Tedavi

Açık torasik aorta onarımı, deneyimli merkezlerde nispeten güvenli olmasına rağmen hala önemli bir morbidite ve mortalite taşır. İnen aortun onarımında, postoperatif parapleji riskinin yaklaşık % 15'dir (67). TEVAR, bu hastaların yönetiminde, özellikle daha yaşlı ve komorbid durumu fazla olan hastalarda önemli bir yere sahiptir (68, 69).

Günümüzde çoğu torasik endogreftler, sol subklaviyen ve çölyak arterler arasında inen torasik anevrizma hastalığını tedavi etmek için kullanılmaktadır.



Şekil 6. Torasik aort anevrizmasında endovasküler tedavi (70)

Torasik endovasküler aort tamirine ilişkin öneriler (15);

- Anevrizmalarda stent-greft çapı, landing zon çapından en az %10-15 fazla olmalıdır.
- Güvenilir yerleştirme ve kalıcı fiksasyon için en az 2 cm uzunluğunda proksimal ve distal landing zon gereklidir.
- Yerleştirme esnasında kan basıncı invaziv olarak monitörize edilmeli ve farmakolojik olarak veya hızlı pacing ile kontrol edilmelidir.

Dejeneratif anevrizmalarda, travmatik aort yaralanmasında, rüptüre olgularda anatomi uygun ve ekip deneyimi yeterli ise TEVAR açık cerrahiye tercih edilmelidir. Ancak, hastaların yaklaşık % 25'i anatomik olarak endovasküler onarım için uygun değildir (15).

Aort Anevrizmalarında girişimsel tedavi yöntemleri ne kadar gelişirse gelişsin hastalığın öldürücü komplikasyonları tam olarak önlenememektedir. Aort anevrizmasının neden olabileceği ciddi komplikasyonların önlenmesini ve henüz anevrizma progresyonunun gerilemesini sağlayacak ilaç tedavisinin olmaması; Aort Anevrizmaları'nda moleküler düzeyde yeni çalışmalar yapmaya sevk etmektedir.

2.5. Aort Anevrizmalarının Patogenezinde Oksidatif Stresin Rolü ve Yeni Moleküler Hedefler

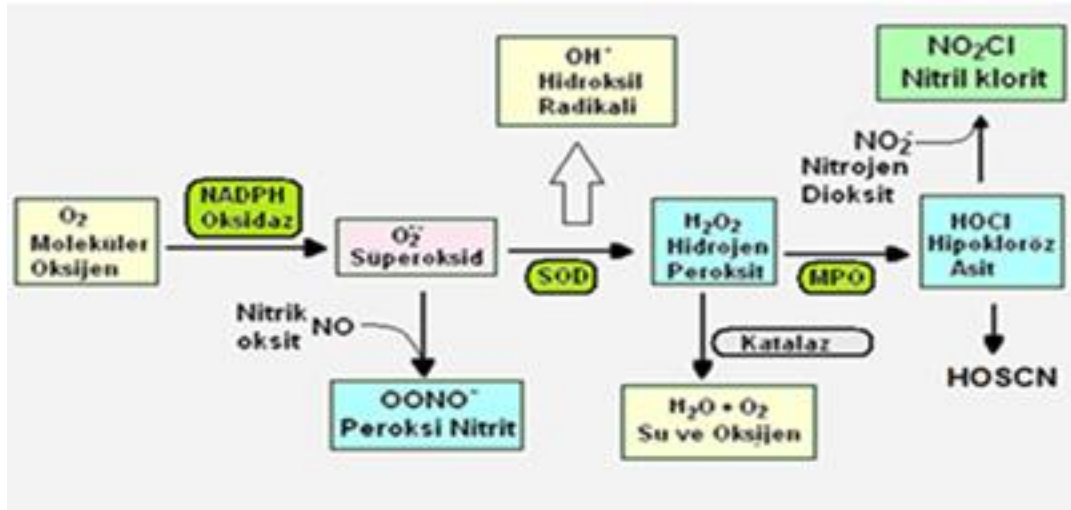
Hastalığın mekanizmasını ve patogenezinin açıklığa kavuşturmak için çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, kesin mekanizmalar araştırılmaya devam edilmektedir. Bununla birlikte, hemodinamik kuvvet, transmural inflamasyon ve extraselüler matrisin destrüktif remodelingi dahil olmak üzere birçok potansiyel mekanizma öne sürülmüştür (71, 72).

Hücrel homeostazı korumak için oksidan ve antioksidan enzimler dengede olmalıdır. MMP'ler ve bunların inhibitörleri arasındaki bir dengesizlik aortik duvarın yeniden şekillenmesinde çok önemlidir. Bu faktörlerin aktiviteleri inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile daha da artmaktadır (73, 74). Reaktif oksijen ürünleri (ROS), MMP'leri aktive eder ve aort anevrizmalarının patogenezinde oksidatif stresin rolü olduğunu düşündürür (75). ROS'nin neden olduğu oksidatif stres, ateroskleroz, hipertansif vasküler hastalık ve koroner arter hastalığı gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıkların

patogenezinde de önemli bir rol oynar (76, 77). Damar sisteminde, farklı enzim sistemleri ROS oluşumuna katkıda bulunur. Bunlar arasında nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazlar, endotelial nitrik oksit (NO) sentazlar, solunum zincirinin enzimleri, sitokrom P450 monooksijenleri ve ksantin oksidaz yer alır. Bu sistemlerin hepsi çeşitli hastalık durumlarında önemli olmakla birlikte, NADPH oksidazlar diğer enzimlerin aktivasyonunu ve işlev bozukluğunda merkezi role sahiptir (78).

2.5.1. NADPH Oksidaz Enzimi

NADPH oksidazlar (NOX), ROS üretimini katalize eden enzimlerdir (79). NADPH oksidaz enzimleri, moleküler oksijene elektron transferi yaparak süperoksit üreten ve redoks (indirgeme) merkezi bulunan multikomponent bir yapıya sahiptir. Bu enzim tarafından katalizlenen bir dizi kimyasal reaksiyon sonucu ROS sentezlenir (80).



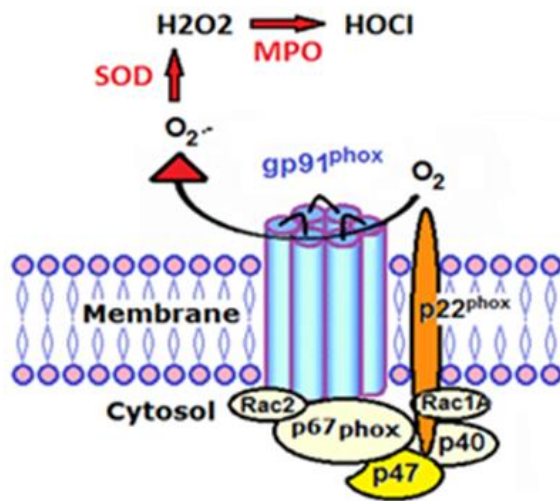
Şekil 7. Reaktif oksijen ürünleri (ROS) sentez şeması (81)

NADPH oksidaz enziminin ürettiği süperoksit, yarı ömrü çok kısa (saatlerle ifade edilir), zayıf mikrobisidal etkinliğe sahip bir serbest oksijen radikaldir. Süperoksit anyonu (O₂⁻), nitrik oksit (NO) ile birleşerek peroksinitrit anyonuna (OONO⁻) (yağ asitleri, amino asitler, proteinler ve DNA'ya karşı toksiktir) dönüşür. Ardından süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile metabolize edilerek hidrojen peroksit (H₂O₂) oluşturulur. H₂O₂, myeloperoksidaz enzimi ile oldukça toksik olan hipokloröz asit'e dönüştürülür. Bu molekül ise ortamdaki NO₂ ile birleşerek inflamatuvar oksidan olan nitril klorit (NO₂Cl) (reaktif azot ürünü, RNS)'e dönüşür ve apoptoziste görev alır.

Ayrıca, hidrojen peroksit katalaz ile su ve oksijene, glutatyon peroksidaz (GPX) ile de oksitlenmiş glutatyon (GSSG) dönüştürülerek etkisiz hale getirilir (82, 83).

NADPH oksidaz enzimi ile elektron transferi çok basamaklı bir işlemdir. Bu süreçte elektronlar oksidaz bileşikleri arasında sıra ile taşınır (NADPH--Flavin adenin dinükleotid (FAD)--Hem--2O₂). FAD ve iki hem grubunu içeren redoks merkezi, NADPH oksidaz komponentleri tam olarak aktive olunca moleküler oksijenle bağlanıp elektron transferi yapabilir (80).

NADPH oksidaz enzim aktivitesini düzenleyen protein; membrana bağlı iki alt birimden ve dört sitozolik proteinden oluşur. Membrana bağlı iki sitokrom heterodimeri bileşenleri gp91phox ve p22phox (sırasıyla CYBB ve CYBA tarafından kodlanır) ve lizozom zarında gömülü olan dört sitozolik bileşen p47phox, p67phox, p40phox ve RAC2 (sırasıyla NCF1, NCF2, NCF4 ve RAC2 tarafından kodlanır) hidrojen peroksit üretmek üzere NADPH oksidazı aktive eder(78). Aktivasyon NADPH oksidazın zarıya yerleşik üniteleri gp91phox ve p22phox'un 1:1 oranında birleşmesi ile başlar ve sitokrom b558'i oluşturur. Bu aktivasyon NADPH oksidaz enziminin sitozolik bileşenlerinin (p47, p67, p40) bir araya gelerek sitokrom b558 ile birleşmesi ve GTP-bağlanma proteininin bu komplekse aktivatör olarak katılması ile tamamlanır. NADPH oksidaz'ın dört bileşeni (gp91, p22, p47, p67) ve GTP bağlanma proteini (Rac2) den herhangi birinin eksikliği oksidaz aktivitesini engeller.



Şekil 8. NADPH oksidaz kompleksi (81)

NADPH oksidazın zarda yerleşik üniteleri (sitokrom b558);

gp91: gp91phox, 570 amino asit içeren bir glikoproteindir. N-linked karbonhidratlardan oluşan glikozilasyon bölgesi N-asetil glukozamin ve galaktozdan oluşur(79).Bu proteini kodlayan gen CYBB (sitokrom b β -subunit) genidir. Bu gen 13 eksondan oluşur ve X kromozomunda Xp21.1 bölgesinde yer alır(Tablo 8).

Tablo 8. NADPH oksidaz komponentleri ve moleküler özellikleri (81)

Komponent	gp91	p22	p47	p67
Gen	CYBB	CYBA	NCF1	NCF2
Kromozom	Xp21.1	16q24	7q11.23	1q25
Ekson sayısı	13	6	11	16
Baz uzunluğu	0kb	8.5kb	15.3kb	40kb
Kalıtım	X91, X-linked R	A22, OR	A47, OR	A67, OR
Görülme %	%60	%5	%30	%5
Protein aa.	570	195	390	526
Konumu	membran	membran	sitozol	sitozol

p22: p22^{phox}195 amino asit içeren, SH3 ile bağlanan prolin'den zengin bölgesi olan bir proteindir ve glikozilasyon bölgesi yoktur (84). Bu proteini kodlayan gen CYBA (sitokrom b α -subunit) genidir. Bu gen 6 eksondan oluşur ve 16q24 bölgesinde lokalizedir.p22phox'un N-terminali hidrofobik yapıdadır ve membran içinde yer alan transmembran domaini vardır. Ağır ya da hafif zincirde meydana gelen bir defekt sitokrom b'nin bu iki bileşeninin kompleks oluşturmasına engel olur. Sitokrom b'nin yapısında bulunan bu iki subünit birbirinin stabilizasyonu için gereklidir.

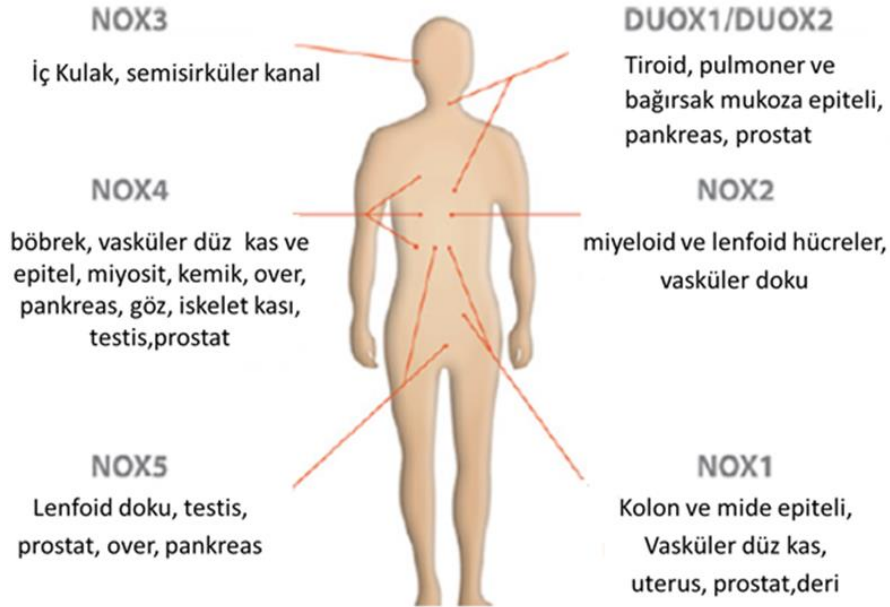
NADPH oksidazın sitoplazmik üniteleri;

p47: p47phox390 amino asit içeren, dokuz serin fosforilasyon bölgesi, iki SH3, bir PX bölgesi olan oldukça bazik (pH=10.4) bir proteindir. Arginin ve serin yönünden zengin olan fosforilasyon bölgesi C terminaline yakındır. Bu proteini kodlayan gen NCF1 “neutrophil cytosolic factor-1” genidir. Bu gen 11 ekson içerir ve 7q11.23 bölgesinde yerleşmiştir.

p67: p67phox526 amino asit içeren, Rac1 veya Rac2'nin bağlandığı 4 tetratricopeptid tekrar (TPR) motifi olan, iki SH3 bölgesi ve prolin yönünden zengin bir bölgeye sahip, hafif asidik (pH~6) bir proteindir. Bu proteini kodlayan gen NCF2 “neutrophil cytosolic factor–2“ genidir, 16 ekson içerir ve 1q25 bölgesinde yerleşmiştir (85).

p40: p40phox 339 amino asit içeren bir SH3 ve bir PX domaini olan bir proteindir. Muhtemelen, sitozolde p47 ve p67 kompleksinin stabilizasyonunda görev alır.NADPH oksidaz aktivasyonu sırasında bu kompleksin membrana bağlanmasını kolaylaştırır (81). Bu proteini kodlayan gen NCF4 “neutrophil cytosolic factor–4“ genidir, 10 ekson içerir ve 22q13.1 bölgesine yerleşmiştir (Şekil 8).

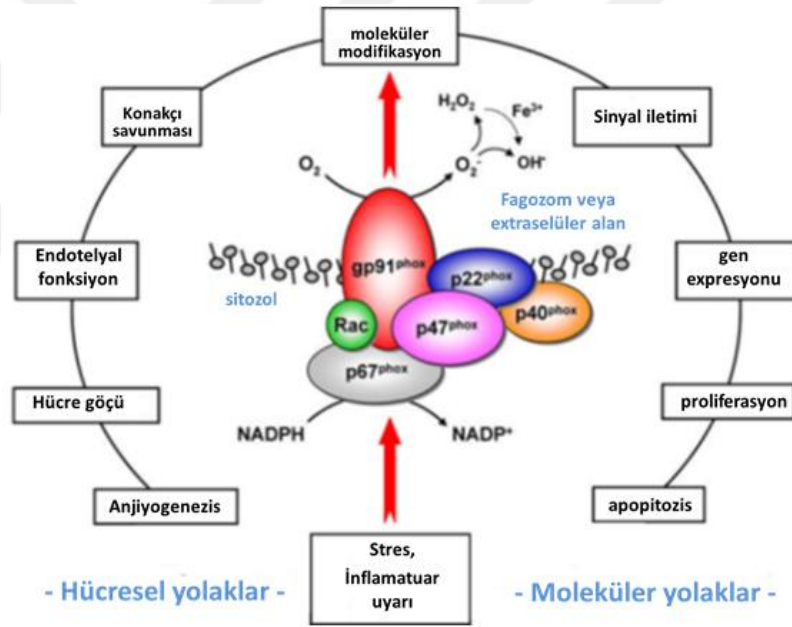
NADPH oksidaz enziminin memelilerde yedi izoform vardır: Nox1, Nox2, Nox3, Nox4, Nox5, Duox1 ve Duox2'dir. Nox1, Nox2, Nox4 ve Nox5, endotel, vasküler düz kas hücreleri, fibroblastlar veya perivasküler adipositlerde eksprese edilir (Şekil 9). Diğer homologlar çok düşük seviyelerde expre edilmiştir ve rolleri belirlenmemiştir (79, 86).



Şekil 9. NOX VE DUOX ailesinin vücuttaki yerleşim bölgeleri (81)

NOX / DUOX ailesi üyeleri, süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit de dahil olmak üzere ROS oluşturulması yoluyla konakçı savunma, hücre sinyalleme ve tiroid hormon biyosentezi gibi fizyolojik fonksiyonlara aracılık eder (Şekil 9). ROS çok çeşitli temel biyokimyasal ve hücresel süreçlerde yer alır ve son yıllarda biriken veriler NOX enzimlerinin ROS'un en önemli biyolojik kaynaklarından birini içerdiğini gösterir (87).

Nox1-bağımlı ROS üretiminin, hücre sinyalleme, hücre büyümesi, anjiyogenez ve hücre motilitesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (88). Endotel hücrelerinde ifade edilen Nox2, endotel hücresinin çeşitli fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar. Örneğin, Nox2 aktivasyonu NO biyoyararlanımını etkiler ve enflamasyon ve anjiyogenez sırasında adezyon moleküllerinin ekspresyonunu modüle eder.



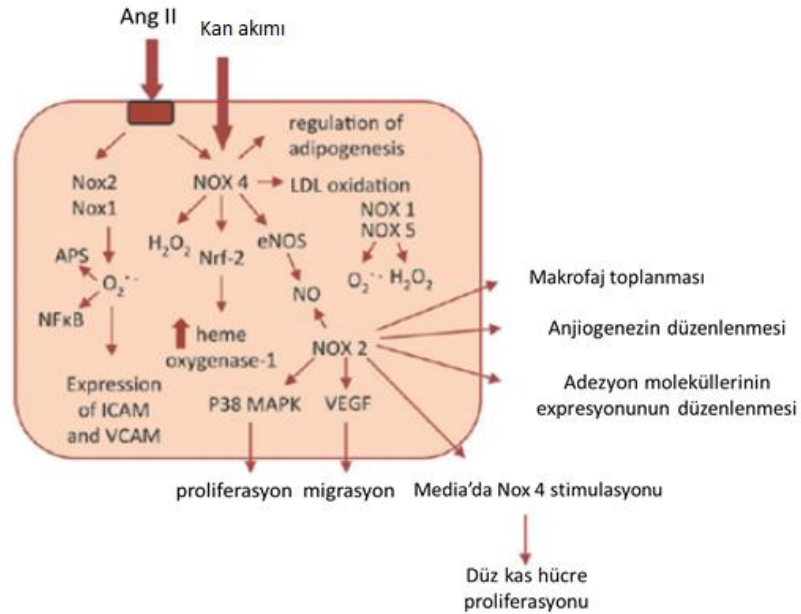
Şekil 10. NOX ailesinin rol aldığı hücresel ve moleküler yollar (81)

ROS'un yüksek biyokimyasal reaktivitesi göz önüne alındığında, bunların çok çeşitli patolojilerde ve hastalıklarda rol oynadıkları şaşırtıcı değildir. ROS aracılı doku hasarı içeren ortamlarda inflamasyon, yaşlanma ve hücrelerde ve organ sistemlerinde progresif dejeneratif değişiklikler ile ilişkili bozukluklar öne çıkmaktadır (87).

Nox1 / Nox2'nin endotelial disfonksiyon, hipertansiyon ve inflamasyon gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. NOX1, NOX2'nin pro-aterojenik rolleri ortaya çıkmış ve bunların organizatör proteininin p47phox'un olduğu belirlenmiştir (89).

Nox4, stres sırasında vasküleritenin korunmasında rol oynar. Esas olarak O₂-üreten Nox1 veya Nox2'den farklı olarak, Nox4'ün hidrojen peroksit (H₂O₂) ürettiği gösterilmiştir (90). Bununla birlikte, aktivitesi arttığında, zararlı olabilir. NOX4'ün hidrojen peroksit üreten enzim aktivitesiyle ateroprotektif etkilere sahip olduğu belirtilmiştir. İnsan aterosklerozunda oksidatif hasara, kalsiyum bağımlı Nox5 neden olmuştur (86).

Vasküler NADPH oksidazlar, bazı büyüme faktörüne (platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve TGF- β), sitokinlere (örn. tümör nekroz faktörü, interlekin-1 (IL-1) ve trombosit agregasyon faktörü), mekanik kuvvetlere (shear stress), metabolik faktörlere (hiperglisemi, hiperinsülinemi, serbest yağ asitleri, ileridüzeyde glikasyon son ürünleri) ve G proteinine bağlı reseptör agonistlerine (serotonin, trombin, bradikinin, endotelin ve anjiyotensin II (Ang II)) yanıt verir (91, 92) (Şekil 11). Ek olarak, c-Src, p21Ras, protein kinaz C (PKC), fosfolipaz D ve fosfolipaz A2'nin (PLA2) vasküler NADPH oksidaz aktivasyonunda yer alan sinyalleşmede anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (10).



Şekil 11. Anjiyotensin II'nin NADPH oksidaz enzim regülasyonundaki yeri (86)

Ang II, Nox1 ve Nox2 oksidaz alt birim ekspresyonunu ve ayrıca vasküler hücreler ve nötrofillerdeki oksidaz aktivasyonunu uyaran temel agonistlerden biridir

(93). Son yıllarda yapılan bir araştırmada, güçlü bir NADPH / NADPH oksidaz aktivatörü olan anjiyotensin II'nin anevrizmal formasyonda önemli bir rol oynadığını gösterilmiştir (86).

Damar duvarındaki NADPH oksidazların ekspresyonu ve aktivitesi vasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Hem laboratuvar hem de klinik uygulamada vasküler NADPH oksidazların etkili farmakolojik regülasyonu için vasküler hastalıklarda oksidazların rolünü ve homologlar arasındaki etkileşimleri anlamak kritiktir. Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde Asendan aort anevrizmasının patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır (89). Hastalığın patogenezi kesin olarak bilinmediği için tedavide hastalığı önleyici veya progresyonu geriletici tedavi seçenekleri tam olarak sunulamamaktadır. Bu nedenle asendan aort anevrizmasının patogenezi daha iyi anlayabilmek için; moleküler düzeyde daha detaylı çalışmalar yapılmalıdır. Bizde çalışmamızda oksidatif stress yollarının önemli bir üyesi olan, NADPH Oksidaz enzimi ile hastalık patofizyolojisi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçladık.

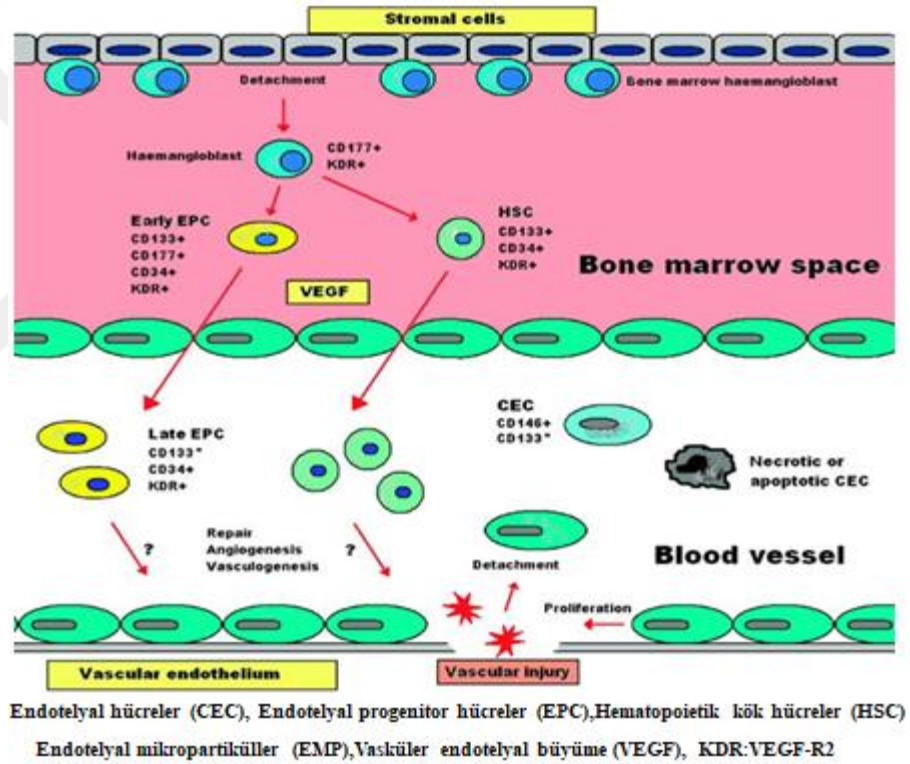
2.5.1.1. NADPH oksidaz enzim aktivitesinin dihidrorodamin 123 (DHR 123) testi ile değerlendirilmesi

DHR 123 boyası, aktive edilmiş granüositlerde oksijen reaktif türlerinin saptanması için en duyarlı akım sitometrik indikatördür (94). Bass ve arkadaşları, nötrofillerin oksidatif patlamasını moniterize etmek amacıyla flow sitometride tek hücre analizini kantitatif olarak gerçekleştirmişlerdir (95). Smith ve arkadaşlarıda, oksidatif prob olarak diklorofluoresein diasetat (DCFH-DA) ve DHR 123 kullanarak flow sitometride opsonize zymosan veya Phorbol Myristate Acetate (PMA) ile nötrofillerde oksidatif patlamayı araştırmışlar ve bu metodun oksidatif aktivitelerin ölçümü için çok duyarlı bir teknik olduğunu bildirmişlerdir (95). Son yıllarda Kronik Granülomatöz Hastalık (KGH) tanısında nötrofil oksidatif patlama yanıtı sırasında oluşan reaktif metabolitlerin kantitatif ölçümünde DHR-123 testi sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. H₂O₂-belirleyici ajan olarak bilinen DHR 123 hücelere serbestçe girer ve uyarım olduğu zaman intraselüler olarak rodamin 123'e oksitlenir ve 488 nm dalga boyundaki ışık ile uyarıldığı zaman 585 nm'de parlak bir floresan sinyali üretir (94). DHR 123 testi, PMA ile uyarılan (aktive) nötrofillerin geometrik ortalamasının, PMA ile uyarılmayan (aktive olmayan) nötrofillerin geometrik ortalamasına oranlanması ile elde

edilen stimülasyon indeksi (SI) değerine göre yorumlanır. Sağlıklı bireylerde bu değer, 50-100 arasındadır (96, 97).

2.5.2. Aort Anevrizmalarının Patogenezinde Endotelial Progenitor Hücrelerin Yeri

Endotelial progenitor hücreler (EPC) endotelial hücrelerinin öncüleridir. Proliferasyon, matürasyon gibi kök hücre kabiliyetleri bulunmaktadır. (98). EPC, endotelial hücrelere dönüşüm göstererek doku yenilenmesine katkı sağlar. Endotelial hasar ya da iskemi durumunda EPC'ler kemik iliğinden harekete geçerek hasar bölgesine göç eder ve yeni oluşan damarların yapısına katılır (99).



Şekil 12. Vasküler hasara endotelial kök hücrelerin cevabı (100)

Yeni damar oluşumunda ve damar hasarının tamirinde bu kadar önemli role sahip olan EPC'lerin damar hastalıklarında ne tip değişikliklere uğradığı da merak konusu olmuştur. Yapılan bir çalışmada, dolaşımda bulunan EPC sayısının azlığı ile kardiyovasküler hastalık gelişimine yol açabilecek endotelial tamir kapasitesinin düşüklüğü arasında korelasyon bulunmuştur (101). Bir başka araştırmada koroner arter hastalarında EPC sayısının azaldığı ve göç etme kapasitesinin bozulduğu gösterilmiştir.

EPC'lerde görülen bu patolojik deęişikliklerin kardiyovasküler risk faktörleriyle korele olabileceği de söylenmektedir (102, 103).

Aort anevrizmasının gelişimindeki ana sebep damar duvarındaki hasar ve tamir mekanizmaları arasındaki dengenin bozulmasıdır. Anevrizmal dilatasyonda karakteristik olarak damarlarda; endotelial bütünlüğün bozulduğu, tunika media ve adventisya tabakasındaki elastin ve kollejenlerin yıkıldığı, düz kas hücrelerinin kaybolduğu, damar duvarının incelme ve damar duvarına lenfosit ve makrofajların infiltre olduğu görülür (6, 7). Endotelin ana rezervuar hücreleri durumunda olan EPC'ler, endotel bütünlüğünün sağlanmasında önemli bir rol alırlar. Dolayısıyla endotel yapısı bozulan aort anevrizmalarının patogeneğinde de EPC'lerin yeri olduğu ve eksikliği durumunda hızlı ilerleyebileceği düşünülebilir.

EPC insan periferik kanında ilk olarak Asahara tarafından anti-CD34 antikörleri kullanılarak izole edilmiştir (104). İlkel kök hücreleri belirleyen CD133 antijenin kullanımı ile birlikte EPC'leri matür CEC'den ayırmak mümkün olmuştur. EPC'leri periferik kanda belirlemenin primer yöntemi flow sitometri ve kültür olarak karşımıza çıkmaktadır (105, 106).

Literatürde TAA'nın patogeneğinde EPC'lerin nasıl bir rol üstlendiğini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizde çalışmamızda TAA'da EPC 'lerin patogeneğinde nasıl bir yerinin olduğunu akım sitometrik yöntemler kullanarak göstermeyi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, TTU-2018-8151 numaralı proje olarak Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından desteklenmiş ve Erciyes Üniversitesi etik kurulundan onay alınmıştır.

Etik kurul onayı no: 2018/209 Karar tarihi: 04.04.2018

Çalışma; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve İmmünoloji Anabilim Dalı İmmün Yetmezlik Araştırma Laboratuvar'ında yapıldı. 2014-2018 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerine başvuran ve asendan aort anevrizması tanısı alan 30 hasta ve aort anevrizması olmayan 10 sağlıklı gönüllü kontrol grubu çalışmaya dahil edildi.

Etik kurul onayı alındıktan sonra Erciyes Üniversitesi Bilgi İşlem Biriminden elde edilen Bilgisayarlı tomografi raporlarında Asendan aort anevrizması tespit edilen 150 hasta incelendi. Hastalarla telefon görüşmesi yapılmıştır. Kriterleri karşılayan ve çalışmayı kabul eden hastalar Erciyes Üniversitesi Kalp Hastanesine kardiyovasküler muayene için davet edildi.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri olarak hasta grubu için; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerine başvuran ve yapılan görüntüleme metotlarında (ekokardiyografi, bt anjiyografi vb.) asendan aort anevrizması tanısı alan toplam 30 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu için ise; hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve kronik hastalıklar açısından benzer şekilde seçilen, yapılan tetkiklerde aort anevrizması saptanmayan 10 kişi, gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Hemodiyaliz ile takipte olan Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) hastaları, siroz nedeni ile takipte olan hastalar ve kardiyak-S gelişmiş hastalar, onkoloji hastaları (altta yatan kanser tanısı bulunan ve kemoterapi alan hastalar), primer pulmoner hipertansiyonu olan hastalar ve konjenital kardiyak defekti olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların fizik muayeneleri yapılarak kardiyak açıdan fonksiyonel kapasiteleri değerlendirildi. Her hastaya elektrokardiyografi (EKG) incelemesi ,tansiyon ölçümü yapıldı. Ayrıca her hastaya kardiyak fonksiyon ve asendan aort çapının değerlendirilmesi açısından ekokardiyografi uygulandı. Hastaların kardiyovasküler muayenesi yapıp, her hastaya çalışma hakkında bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş gönüllü onam formları imzalatıldı. Ardından her hastadan EDTA'lı tüplere 3 mL periferik kan örnekleri alındı. EDTA'lı tüplere alınan örneklere; DHR 123 testi ile nötrofil fonksiyonu ve CD34, C133, CD45, CD146, CD144, CD309 spesifik antikor ile ekspresyon analizi yapıldı. BeckmanCoulterNavios, cytoflex (BeckmanCoulter, USA) model akım sitometre cihazı ile elde edilen veriler analiz edilerek karşılaştırıldı.

3.1. Alet ve Cihazlar

Çalışmada kullanılan alet ve cihazlar;

- ViVid S6 ekokardiyografi cihazı
- Stuart marka inkübatör,
- Beckman Coulter Naviosve cytoflex akım sitometre (Beckman Coulter, USA) cihazı,

3.2. Kitler ve Kimyasal Maddeler

Çalışmada kullanılan kitler ve kimyasal maddeler;

- 10X Stem Cell Lysing Solüsyonu (BD Bioscience)
- Dihydrorhodamine 123 (DHR 123)
- Phorbol12-myristate 13-acetate (PMA) (Sigma)
- BD hücre yıkama solüsyonu (BD Biosciences, Becton, Dickinson and Company
2350 Qume Drive San Jose CA)

- CD34 ECD, CD133 APC, CD45 FITC, CD309 (VEGFR-2) PC7, CD146 PC5, CD144 PE monoklonal antikorları

3.3. Yöntemler

3.3.1. Transtorasik ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi, kalp ve büyük damarların yapısal, işlevsel ve hemodinamik bozuklukları ile ilişkili tüm kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde genellikle ilk tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Ekokardiyografi bir, iki ya da üç boyutlu düzlemlerde sırasıyla karakteristik M-(motion; hareket)mod, iki boyutlu ve üç boyutlu ekokardiyografik çizgi ve şekilleri oluşturacak biçimde, kardiyak yapılardan yansıyan ses dalgalarını kullanmaktadır (107).

3.3.1.1. İki Boyutlu, M-mod ve renkli doppler görüntüleme

İki boyutlu ekokardiyografi

İki boyutlu ekokardiyografi ile kalbin, parakardiyak dokuların ve büyük damarların görüntülerini elde edilir. Yetişkinlerin çoğunda, torasik aortanın tamamı, ekokardiyografi ile görüntülenebilir. Aortanın tamamının incelenmesi kombine transtorasik ekokardiyografi (sağ, sol parasternal, suprasternal, supraklaviküler ve subkostal görüntülerle) ile yapılabilir (108).

Torasik aort hastalığı şüphesinde ekokardiyografi önerileri (108)

- 1- Aort diseksiyonu, tanı, lokalizasyon, yaygınlık
- 2- Aort anevrizması
- 3- Aortik intramural hematom
- 4- Aortik rüptür
- 5- Marfan sendromu veya diğer bağ dokusu hastalıklarına bağlı aort kökü dilatasyonu. Klinik ateroembolik olayla beraber, dejeneratif veya travmatik aort hastalığı.
- 6- Aort diseksiyonu hastasının takibi (özellikle komplikasyon veya progresyon şüphesi varsa).
- 7- Marfan sendromu veya TTE yapılması gerekli olan bağ dokusu hastalarının birinci derece akrabaları

8- Aort diseksiyonu onarımı yapılan hastaların takibi.

M-mod görüntüleme

Diyastol ve sistol sonu sol ventrikül (SV) boyutları ve duvar kalınlıkları ölçümleri ve fraksiyonel kısalma, M-mod ekokardiyografi ile elde edilebilir (109). İki boyutlu ekokardiyografi, anatomiye göstermedeki üstünlükleri nedeniyle, M-mod kesitinin alındığı düzlemi belirlemede kılavuz olarak kullanılır.

Renkli doppler görüntüleme;

Hem doğal hem de prostatik kapaklarda stenotik lezyonların varlığının tespitinde ve ciddiyetinin belirlenmesinde faydalıdır. Mitral darlığında kapak alanı, TTE 2D görüntülerde planimetrik olarak, transvalvüler gradientlerin Doppler ölçümleri ile PHT ve süreklilik denklemi kullanılarak belirlenebilir (110).

Doğal kapak ve protez kapaklarda yetersizliğin tespitinde, Doppler metodları kullanılır. Metodlar; regürjitan jetin özelliklerinin değerlendirilmesi (uzunluk, yükseklik, alan ve vena kontrakta genişliği), efektif regürjitan alan, ve regürjitan akım hacminin PISA (Proksimal İzovelsite Yüzey Alanı) ile ölçümünü içerir (111).

3.3.1.2.Ekokardiyografide kullanılan pencereler

Parasternal uzun aks pencere;

Sağ ve sol parasternal görüntülerden asendan aortadaki anüloaortik ektazi veya basit aterosklerotik anevrizmalar görüntülenebilir. Ekokardiyografi bu hastalarda anevrizma çapının artmasını (özellikle Marfan sendromlu hastalarda) takip amacıyla da kullanılır. Desendan aort anevrizmalarının TTE ile tespiti zordur. Bu hastaların tanısında TEE yapılması uygundur (112).

Hastaların değerlendirilmesi:

- Parasternal uzun aks pencerede; Aorta, asendan aorta, sol atrium ve sol ventrikül ve kısmi olarak sağ ventrikül değerlendirildi.
- Aort kökü; en geniş segment olan orta sinüs valsalva seviyesinde ölçüldü. Asendan aortanın en geniş yerinden iç çap ölçümleri alındı. Ekokardiyografide ölçümler diyastolde alındı.

- Aort kapak ve yapısı (Asendan aorta ile ilişkili olabilecek kapak hastalıkları), sol ventrikül çapı, mitral kapak ve yapısı değerlendirildi.

Parasternal kısa aks pencerede;

- Aort kapak seviyesinden görüntüler alındı ve aort kapak yapısı incelendi. Ayrıca, ana pulmoner arter, sağ ve sol pulmoner arterlerin proksimal segmentleri görüntülendi.

Apikal 4 boşluk ve 5 boşluk pencere;

- Apikal 4 boşluk pencerede; Her iki ventrikül, her iki atrium, mitral ve triküspit kapaklar yetmezlik ve darlık açısından değerlendirildi
- Diyastolik parametrelerin transmitral akım üzerinden PW doppler(nabız dalga doppleri) ile ölçümler alındı. M mod yöntemi ile Ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplanamayan hastalarda, SV hacimleri EF'nun hesaplanması amacıyla kullanıldı.
- Apikal 5 boşluk pencerede; Aort kapak yapısı, anevrizma, asendan aort anevrizmasının diğer anatomik yapılara bası yapıp yapmadığı değerlendirildi. Aort kapakta yetmezlik ve darlık açısından renkli doppler ile değerlendirildi. Aort kapak yetmezliği veya darlığı CW doppler (sürekli dalga doppleri) ile değerlendirildi.

Çalışmamızda ekokardiyografik ölçümler standartize edildi. Hasta ve kontrol gruplarının tamamından VIVID S6 ekokardiyografi cihazı kullanılarak, moniterize ve sol yan pozisyonda iken görüntüler alındı. Rutin ekokardiyografik pencere ve teknikler kullanılarak ekokardiyografi sonucu raporlandı ve asendan aortanın en geniş yerinin sinüs valsavaya uzaklığı not edildi.

3.3.2. Akım Sitometrik Yöntemler

3.3.2.1. DHR 123 Testinin Uygulanması

Çalışmaya başlamadan önce solüsyon ve kimyasallar hazırlandı.

Stem cell lizis çalışma solüsyonu hazırlanması; 1 birim stem cell lizis stok solüsyonu / 9 birim distile su ile karıştırılarak lizis çalışma solüsyonu elde edildi. Eritrositlerin lizisi amacıyla kullanıldı. Katalaz enzimi hazırlanması; 28 mg katalaz, 400

μ L HBSS ile karıştırılarak stok solüsyon elde edildi. 130 μ L HBSS buffer içine 10 μ L stok katalaz konuldu ve mL de 1000 U katalaz içeren solüsyon elde edildi. Hücrede var olan bazal aktivasyonu durdurmak için kullanıldı.

DHR 123 hazırlanması; 10 mg DHR 123 ile 1 mL dimetil sülfoksit (DMSO) karıştırıldı. Elde edilen 29 mM DHR 123 çalışma solüsyonu aynen kullanıldı.

PMA hazırlanması; 1 mg PMA 500 μ L DMSO içinde seyreltilerek mL'de 2 μ g PMA içeren stok solüsyon elde edildi. 5 μ L stok solüsyon 2 mL HBSS ile seyreltildi ve son konsantrasyonu 5 ng/mL olan PMA çalışma solüsyonu elde edildi.

İşlem basamakları;

1. DHR 123 testi için her bir kontrol ve hastadan alınan 200 μ L kan örneği ayrı flow tüplerine eklendi ve amonyum klorid içeren lysing solüsyonundan 2 mL ilave edilerek tüpler vortekslendi.
2. Örnekler 37°C'de 5 dakika inkübasyona bırakıldıktan sonra 1000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi, daha sonrasında üst faz atıldı.
3. Her bir örnek için 2 μ L DHR, 5 μ L katalaz ve 400 μ L HBSS buffer'dan oluşan çalışma solüsyonu örnek sayısı kadar flow tüpünde hazırlandı.
4. Tüplerden birine 50 μ L HBSS, diğerine ise daha önceden 1 : 400 HBSS ile dilüe edilen PMA çalışma solüsyonundan 50 μ L eklenerek tüpler vortekslendi.
5. 37°C' de 10 dakika inkübasyon işlemi uygulandı. Daha sonra hücreler bekletilmeden doğrudan akım sitometrede analiz yapıldı.
6. DHR 123 yöntemi ile akım sitometrik analiz sonrasında canlı nötrofiller seçilerek floresan yoğunluk histogram olarak gösterildi. Histogram görüntülerinde geometrik ortalama değerleri hesaplanarak SI değerleri elde edildi. PMA ile uyarılan stimule örneklerde elde edilen floresan yoğunluğun geometrik ortalamasının uyarılmayan unstimule örneklerde elde edilen floresan yoğunluğun geometrik ortalamasına oranı ile SI bulundu.

3.3.2.2. Örneklerde CD34, CD133, CD146, CD144 ve CD309 Ekspresyonunun Ölçümü

İşlem basamakları;

1. 12X75 mm'lik flow tüplerine, 5 uL CD34 ECD, 5 uL CD133 APC, , 5 uL CD146 PC5, 5 uL CD144 PE, 5 uL CD309 PC7 eklendi.
2. Eklenen marker'ların üzerine 100'er ulkan eklendi ve vortekslenerek karanlıkta 20 dakika inkübasyona bırakıldı.
3. Süre sonunda her bir tüpe 500 uL Lysing Solüsyonu eklendi ve tüpler vortekslenerek karanlıkta 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
4. Süre sonunda 1500 rpm'de oda sıcaklığında 5 dakika santrifüj işlemi yapıldı. Süpernatant uzaklaştırıldı.
5. Daha sonra her bir tüpe 2 mL hücre yıkama solüsyonu eklenerek bir önceki santrifüj işlemi tekrarlandı. Akım sitometre cihazında okuma aşamasına geçilerek analiz tamamlandı.

3.3.2.3. Kullanılan Antikorlar ve Bağlandığı Bölgelerin Özellikleri:

CD34: Kök hücre markırıdır. 34 antijeni, iki farklı ekstrasellüser domen ile yaklaşık 110 kDa'lık bir monomerik transmembran fosfo glikoproteindir. Yaklaşık 110 amino asitlik zar proksimal alanı, muhtemelen bir küresel konformasyon benimsemektedir. Yaklaşık 104 amino asitten oluşan NH₂-terminal alanı, hem N-bağlı glikanlar hem de sialile O-bağlı karbonhidratlar ile ağır bir şekilde glikozile edilir ve muhtemelen mün benzeri glikoproteinlerin tipik bir genişletilmiş çubuk benzeri yapısını sergiler. 34 antijeni, tüm soyların hematopoetik progenitör hücrelerinde, hem de en ilkel pluripotential kök hücrelerde eksprese edilir ve nesiller tarafından belirlenen progenitörler farklılaştıkça yavaş yavaş kaybolur. 34 antijeni, kılcal endotelial hücreler üzerinde ve kemik iliği stromal hücreleri üzerinde de bulunur. Normal hematopoez sırasında, soy bağıllığı ve hücrel olgunlaşma düzeyine bağılı olarak glikozilasyon varyasyonlarının oluştuğu düşünölmektedir (113).

CD146: S-Endo olarak da bilinen CD146 molekölü, immünoglobulin süper ailesine (IgS) ait, 118 kDa'lık bir moleköler ağırlığa sahip olan tek zincirli bir transmembran glikoproteindir. Hücre dışı yapı beş Ig benzeri alandan oluşur: iki V tipi ve üç C2 tipi Ig benzeri alan. 146 antijeni IgS ailesinin hücre adezyon molekölleeri ile ilgilidir ve varlığı

tek tabakalı bütünlük bölgelerinde yoğunlaşır. CD146, endotelde yapısal olarak eksprese edilir ve ayrıca düz kas hücreleri ve orta trofoblastlar gibi diğer hücre tiplerinde de gözlemlenir. Periferal tam kan lökositleri arasında CD146 ekspresyonu saptanmaz, aktive edilmiş T-lenfositlerin alt kümesinde beklenir (113).

CD309: KDR (kinaz insert alan reseptörü) veya flk-1 (fetal karaciğer kinaz 1) olarak da adlandırılan CD309 antijeni VEGF (vaskülerendotelyal büyüme faktörü) alıcı ailesine aittir. VEGFR-2 olarak bilinir ve VEGF ailesinin (VGEFR-1 (flt-1), VEGFR-2 (kdr / flk-1), VGEFR-3'ün (flt-4)) üç hücre sinyal tirozin-kinaz reseptörlerinden biridir ve vasküler gelişim ve vasküler geçirgenliğin düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Bu reseptörler hücre dışı kısımlarında yedi immünoglobulin benzeri alan ve hücre içi kısımlarında iki tirozin kinaz alanı içeren transmembran proteinlerdir. KDR geni, 4q11-q12 kromozomunu eşler. CD309, VEGF için reseptördür, aynı zamanda VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E'yi de bağlar. VEGF endotelyal hücrede eksprese edilen 309'a bağlanma yoluyla endotel hücre proliferasyonunu indükler ve hücre göçünü teşvik eder. CD309 embriyogenezin erken aşamalarında ifade edilir. VEGF'nin, kan damarlarının permeabilizasyonunun yanı sıra anjiyogenezin in vivo olarak indüklenebildiği ve vaskülojenez regülasyonunda merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir. Hem hematopoietik hücreler hem de hemoangioblast olarak adlandırılan endotelyal hücreler için bir CD34 +/- CD309 + ortak prekürsörü tanımlayan CD34 pozitif hücrelerde ifade edilir (113).

CD133: Prominin-1 olarak bilinen CD133 antijeni insanlarda PROM1 geni üzerinde kodlanmaktadır (114, 115). Pentaspan transmembran glikoproteinler ailesinin bir üyesi olarak bilinen CD133 antijeni spesifik olarak hücrel protrüzyon bölgelerinde lokalizedir. Halen CD133'ün fonksiyonu net olarak bilinmemekle birlikte hücre membran topolojisinin bir organizatörü olarak görev almaktadır (116). CD133 antijeni, hematopoietik kök hücreler, endotelyal progenitor hücreler, glioblastoma, nöronal ve glial kök hücrelerde, çeşitli pediatrik beyin tümörlerinde eksprese edilmektedir (117-120). Günümüzde CD133 yaygın olarak kanser kök hücrelerinin ve endotelyal progenitor kök hücrelerin izolasyonunda kullanılmaktadır.

CD144: CD144 antijeni, kaderin protein grubunun alt tiplerinden olup, kaderin-5, tip-2, veya vasküler endotelial kaderin (VE-kaderin) olarak bilinmektedir (120). İnsanlarda CDH5 geni üzerinde kodlanmaktadır. 6. kromozomun uzun kolunda 6 kaderin gen bölgesinden birinde lokalizedir. Kalsiyum bağımlı hücreler arası adezyon glikoproteinidir. CD144 klasik kaderin proteinleri gibi hücreler arası bilgi alışverişini homofilik hücrelerin birbiriyle adezyon kurmasını sağlamaktadır. Özellikle interselüler bağlantıların organizasyonu ve kohezyonun kontrolü için endotelial hücre fizyolojisinde önemli bir rolü bulunmaktadır (119). Hücreler arası bağlantıların bütünlüğü endotelin permeabilitesinin belirlenmesinde majör faktördür. Dolayısıyla sıkı bağlantıların oluşumunda temel rol oynayan VE-kaderin bu hususta belirleyicidir. Yapılan çalışmalar VE-kaderinin antikorlar ile bloklanması sonucu kültürde endotelial geçirgenliğin arttığını göstermiştir (118).

3.4. İSTATİSTİK

Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram ve Q-Q grafikleri ve Shapiro-wilk testi ile değerlendirildi. Varyans homojenliği Levene testi ile test edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda nicel değişkenler için Mann-Whitney U testi ve bağımsız iki örneklem t testi uygulandı. Kategorik verilerin karşılaştırmalarında Pearson χ^2 analizi ve Fisher kesin χ^2 testi kullanıldı. Nicel veriler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Veriler Turcosa Cloud (Turcosa Ltd Co) istatistik yazılımında gerçekleştirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya 30 TAA hastası ve 10 kişilik sağlıklı kontrol grubu alındı. TAA hastalarının 6'sı kadın (yaş ortalaması 58.5±12.9), 24' ü erkek (yaş ortalaması 58.6±8.7) idi. Kontrol grubunun 2' sı kadın (yaş ortalaması 58.5±19), 8' ü erkek (yaş ortalaması 48.6±12.7) ti. Yaş ve cinsiyet dağılımı açısından kontrol ve hasta grupları benzerdi. 30 hastanın 26 (%86.7)'sında triküpit aort kapağına rastlanırken, 2 (%6.7)'sinde biküspit, 2 (%6.7) kişide ise replase aort kapağı izlendi. Kontrol hastalarının tamamı triküspit aort kapağına sahipti. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri tablo 9'da gösterildi.

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	HASTA	KONTROL	p
Yaş (yıl)	58.6±9.4	51.7±12.9	0.07
Cinsiyet (%erkek)	%81.8	%80	0.68
EKO Aort çapı (cm)	4.8 (44-51.5)	30.9 (30-32)	< 0.01
EKO EF	56.2 (53.8-60.5)	6.3 (55-68)	0.02
CRP (mg/dl)	6.9 (1.4-9.8)	1.3 (0.2-5.1)	< 0.01
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	134.3 (100-193)	122.2 (95-170)	0.06
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	83.1±14	68.2±9.9	< 0.01
EKG Hız (/dk)	73.6±11.7	68±5.6	0,52
Risk Faktörleri			
Hipertansiyon, n (%)	24(80)	3(30)	< 0.01
Diyabet, n (%)	12(40)	0	0.01
Hiperlipidemi, n (%)	12(40)	2(20)	0.44

Sigara, n (%)	12(10)	4(40)	0.08
KOAH, n (%)	9(30)	1(10)	0.40
KAH, n (%)	10(33.3)	3(30)	0.58
Medikal Tedavi			
Ca antagonisti, n (%)	10(33)	1(10)	0.23
ACE-inhibitörü, n (%)	7(23)	1(10)	0.65
ARB, n (%)	12(40)	0(0)	0.019
B-Blokör, n (%)	21(70)	2(20)	0.009
Statin, n (%)	6(20)	2(20)	0.65
Antiagregan, n (%)	15(50)	3(30)	0.46
Antikoagulan, n (%)	3(10)	0(0)	0.56

Gruplar arasında EKG ile tespit edilen kalp hızlarında anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.52$). Diyastolik kan basıncı hasta grubunda 83.1 ± 14 mmHg iken kontrol grubunda 68.2 ± 9.9 mmHg olarak tespit edildi ($p=0.04$). Sistolik kan basınçları arasında ise anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0.062$). Hipertansiyon hasta grubunun %80'inde mevcutken kontrol grubunda bu oran %30'du ($p<0.01$). Hastaların %40'ında diyabete rastlanırken kontrol grubunda diyabet hastalığı olan yoktu ($p=0.015$). Hiperlipidemi hasta grubunun %40'ında tespit edilirken kontrol grubunun %20'sinde görüldü ($p=0.446$).

HbA1c değerleri her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gösterdi ($p=0.024$). Ortalama total kolesterol değerleri kontrol grubunda 171.9 ± 33.6 iken hasta grubunda bu değer 197.7 ± 29.7 'dü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0.03$). Kan HDL ve LDL profili açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p=0.603$, $p=0.081$).

C-reaktif protein(CRP), hasta grubunda 6.9 ± 11.1 , kontrol grubunda ise 1.3 ± 1.4 olarak ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu($p<0.01$). Tablo 10'da hasta ve kontrol grubuna ait laboratuvar bulguları özetlendi.

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları

Laboratuvar Bulguları	HASTA	KONTROL	<i>p</i>
CRP	6.9±11.1	1.3±1.4	<0,01
WBC	7.1±1.4	6.4±1.5	0.18
Nötrofil	4.2±1.2	3.7±0.9	0.29
Lenfosit	2.2±0.7	1.9±0.6	0.39
Monosit	0.6±0.14	0.4±0.1	0.012
Eozinofil	0.17±0.1	0.16±0.09	0.75
Bazofil	0.04±0.01	0.035±0.01	0.36
HGB	14.5±2.2	14.7±1.1	0.86
PLT	265±70	228.5±41.4	0.08
HCT	44.3±4.7	43.9±3.3	0.46
AKŞ	105±14.9	95.6±13.8	0.87
HBA1C	5.8±0.59	5.4±0.32	0.02
BUN	18.2±4.7	14.7±4.7	0.03
CRE	0.98±0.2	0.93±0.17	0.57
NA	137.9±25.9	143.3±2	0.34
K	4.4±0.36	4.3±0.2	0.53
CL	102.6±3.1	105.1±1.9	0.02
CA	9.5±.32	9.5±0.33	0.05
MG	0.86±0.06	0.88±0.04	0.34
AST	21±8.6	17.4±3.2	0.25
ALT	22.1±10.1	19.7±7.4	0.52
TG	168.4±101.3	149.3±81.4	0.81
TKOL	171.9±33.6	197.7±29.7	0.03
HDL	41.1±10.9	43.1±7.6	0.60
LDL	97.4±32.7	118.1±28.2	0.08
FE	75.7±31.1	70.8±14.4	0.93
FEB	358.7±84.9	296.5±107.1	0.10
FERRİTİN	101.3±92.7	121.3±97.9	0.41
FOLİL ASİT	6.8±2.6	7±2	1
VİT-B 12	344.1±190.5	261.8±56.9	0.36
VİT-D	15.3±8.5	14.8±4.5	0.86
PRO-BNP	465.8±1543.8	46.70±30.6	0.020

4.2.Nötrofil Fonksiyon Testi (DHR 123 testi) ile Elde Edilen Bulgular

4.2.1. Kontrol Grubunda DHR 123 Testi ile Nötrofil Fonksiyon Ölçümü

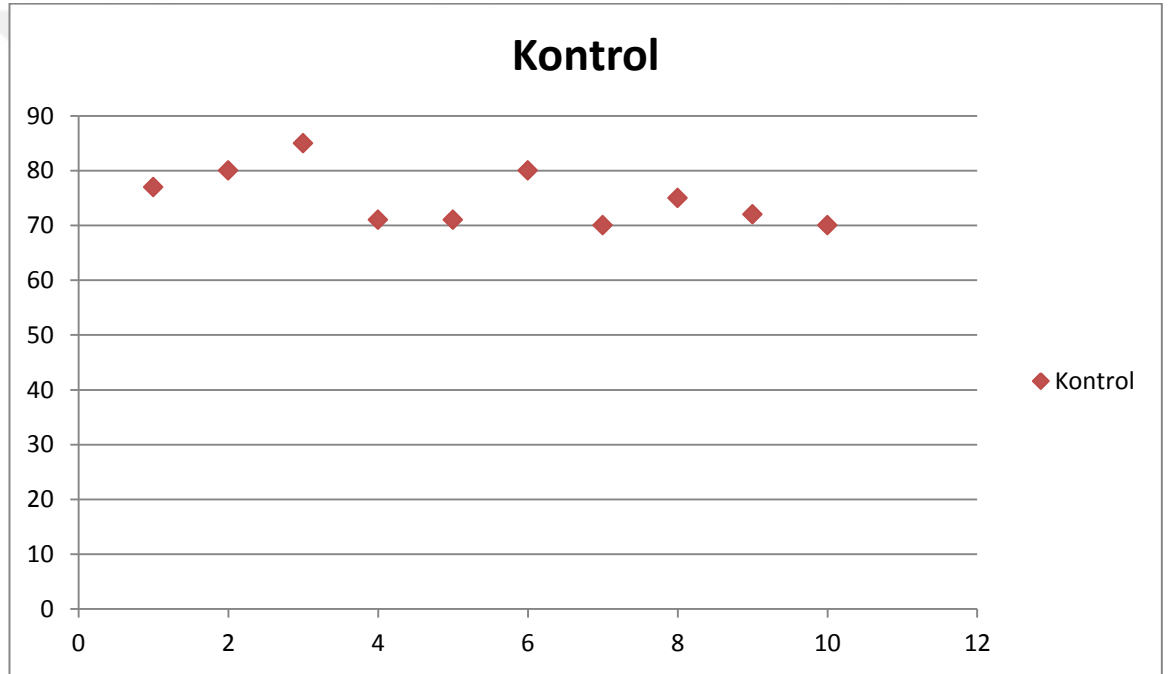
Kontrol grubu 31-72 yaş aralığında olan 2'si kadın 8'i erkek toplam 10 kişiden oluştu. Ortalama SI değeri kontrol grubunda 75.1±5.2 olarak bulundu. Kontrol grubunda

DHR 123 testi sonucunda elde edilen SI değerleri ve dağılımını Tablo 11 ve Şekil 13’de gösterildi.

Tablo 11. Kontrol grubunda DHR 123 testi SI sonuçları

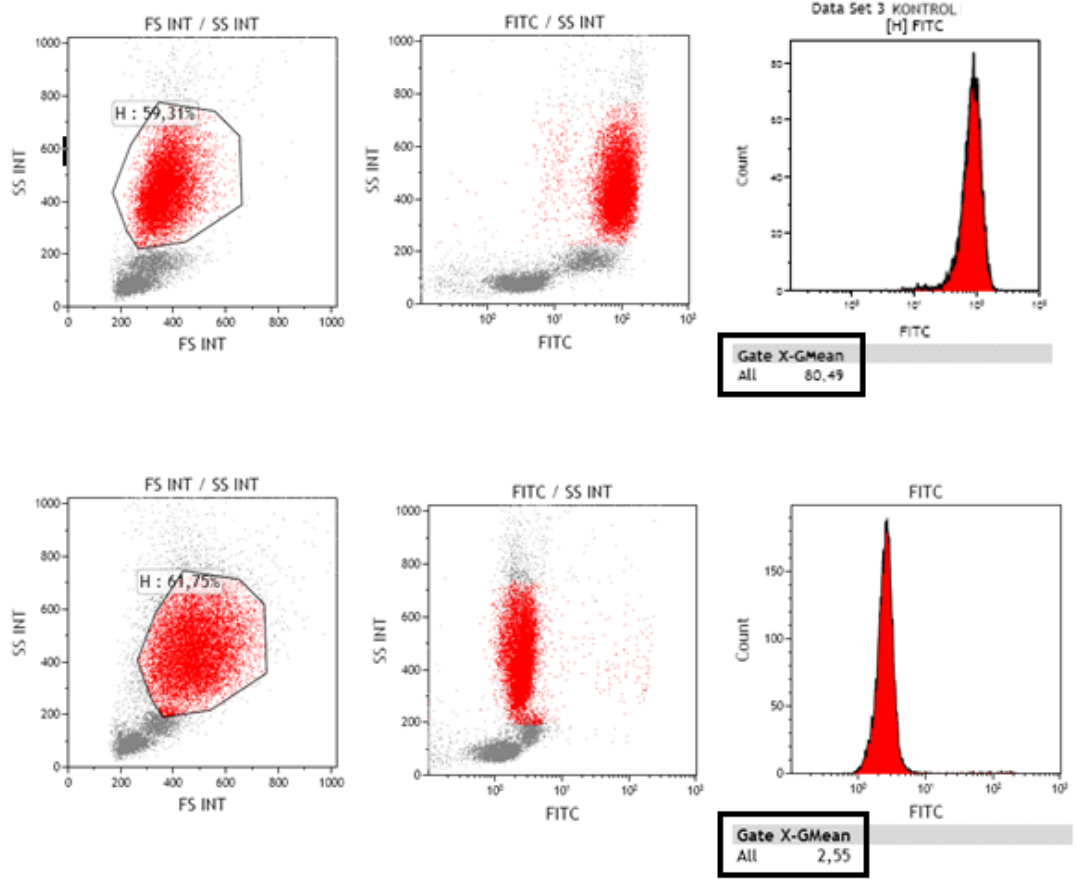
Kontrol No	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8	K9	K10
Cinsiyet	E	E	E	K	E	K	E	E	E	E
DHR 123 (SI)	77	80	85	71	71	80	70	75	72	70

K: Kadın, E: Erkek, SI: Stimulasyon İndeksi



Şekil 13. Kontrol grubunun DHR 123 testi SI değerlerinin dağılımını

K2 no'lu kontrol örneğinin DHR 123 analiz görüntüleri Şekil 14'de verildi.



(Üst panel PMA ile stimülasyon sonrası nötrofillerde floresan artışı, alt panel stimülasyon öncesi nötrofiller)

Şekil 14. K2 no'lu kontrol örneğinin DHR 123 analiz görüntüleri

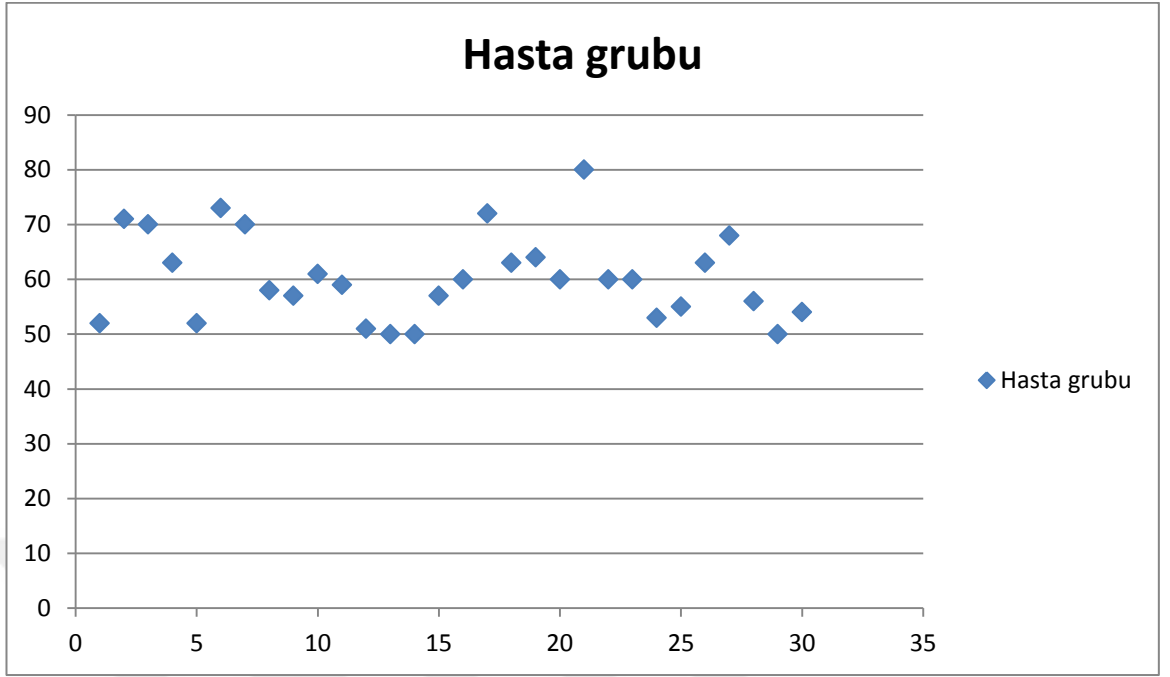
4.2.2. Hasta Grubunda DHR 123 Test ile Nötrofil Fonksiyon Ölçümü

Hasta grubu 36-73 yaş aralığında olan 6'sı kadın 24'ü erkek toplam 30 hastadan oluşmaktaydı. SI ortalama değeri 60.4 ± 7.8 olarak bulundu. Hasta grubunda DHR 123 testi sonucunda elde edilen SI değerleri ve dağılımı Tablo 12 ve şekil 15'de gösterildi.

Tablo 12. Hasta grubunda DHR 123 testi SI sonuçları

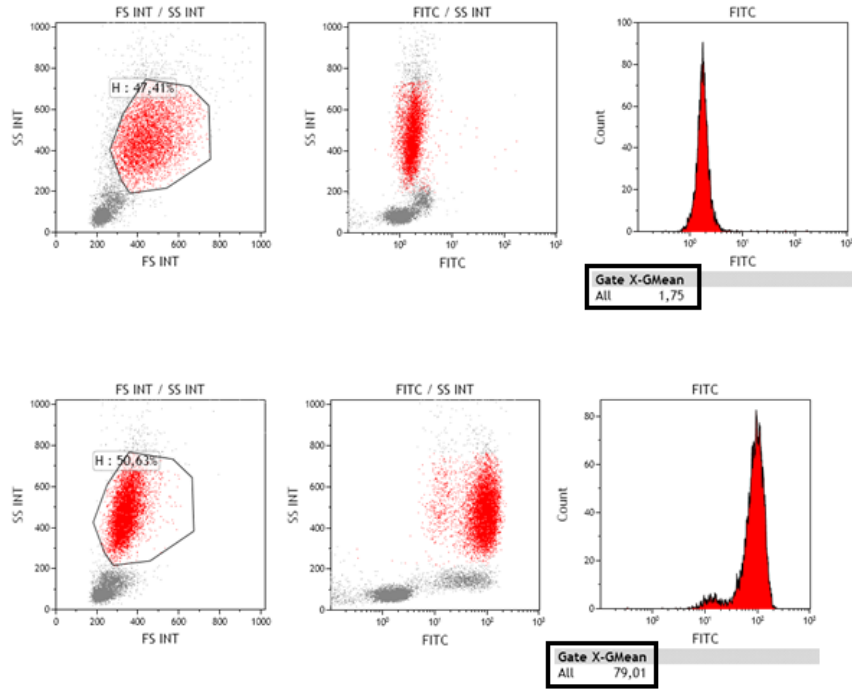
Hasta No	Cinsiyet	DHR 123 Testi SI	Hasta No	Cinsiyet	DHR 123 Testi SI
H1	E	52	H16	E	60
H2	E	71	H17	E	72
H3	E	70	H18	K	63
H4	E	63	H19	K	64
H5	K	52	H20	E	60
H6	E	73	H21	E	80
H7	E	70	H22	E	60
H8	E	58	H23	E	60
H9	E	57	H24	K	53
H10	E	61	H25	K	55
H11	E	59	H26	E	63
H12	K	51	H27	E	68
H13	E	50	H28	E	56
H14	E	50	H29	E	50
H15	E	57	H30	E	54

K: Kadın, E: Erkek, SI: Stimülasyon İndeksi



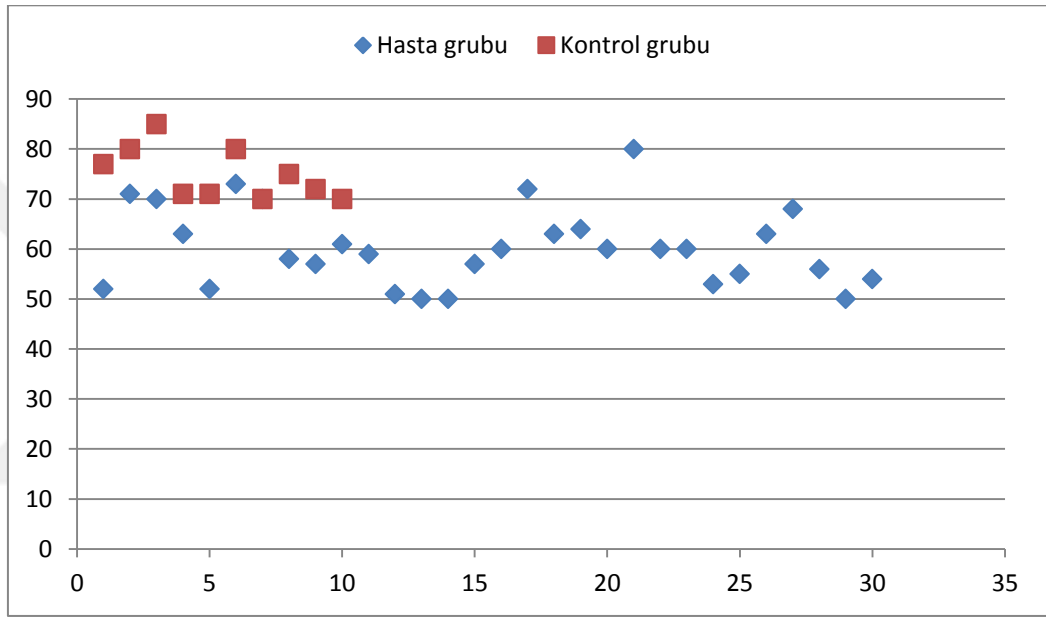
Şekil 15. Hasta grubunun DHR 123 testi SI değerlerinin dağılımı

H21 no'lu hasta örneğinin DHR123 analiz görüntüleri Şekil 16'da verildi.



Şekil 16. H21 no'lu hasta örneğinin DHR123 analiz görüntüleri

1 mL periferik kan örnekleri kullanılarak yapılan DHR 123 testi analizlerinde kontrol grubu ile hasta grubundaki oksidatif stressin indirekt bir göstergesi olan SI değerleri karşılaştırıldığında hasta grubunda SI değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük seyrettiği tespit edildi ($p<0.01$). Hasta grubunda SI değeri ortalama 60.4 ± 7.8 (min-max:50-80) iken kontrol grubunda bu değer 75.1 ± 5.2 'di (min-max:70-85). Şekil 17'de hasta ve kontrol grubundaki ortalama SI değerlerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.



Şekil 17. Hasta ve kontrol grubunun DHR 123 testi SI değerlerinin karşılaştırılması

4.3. Akım Sitometrik Analiz ile Endotelial Progenitor Hücrelerin Sayımı

Bu çalışma yöntem kısmında anlatılan protokole göre çalışıldı. Kan örnekleri alındığı andan itibaren fazla beklemediği için hücrelerin canlılığında bir sorun yoktu ve akım sitometride toplamda bir milyon (1×10^6) hücre sayımı ile analiz yapıldı. Yapılan analiz sonucunda, immatür progenitor hücreleri temsil eden CD34+ hücrelerin sayıları kapılama yapılarak hesaplandı. Ayrıca, CD34+/CD133+ hücreler, CD34+/CD309+ (VEGFR-2) hücreler, CD34+/CD146+ hücreler ve CD146+/CD144+ hücrelerin, bir milyon hücre içindeki sayıları bulundu. Ek olarak immatür monositler hücre grubunda yer alan CD133+ hücreler ve CD309+ hücrelerin sayıları ölçüldü.

4.3.1. CD34, CD133, CD146, CD144 ve CD309 Spesifik Antikorları ile Yapılan Ekspresyon Analizinden Hasta ve Kontrol Grubundan Elde Edilen Bulgular

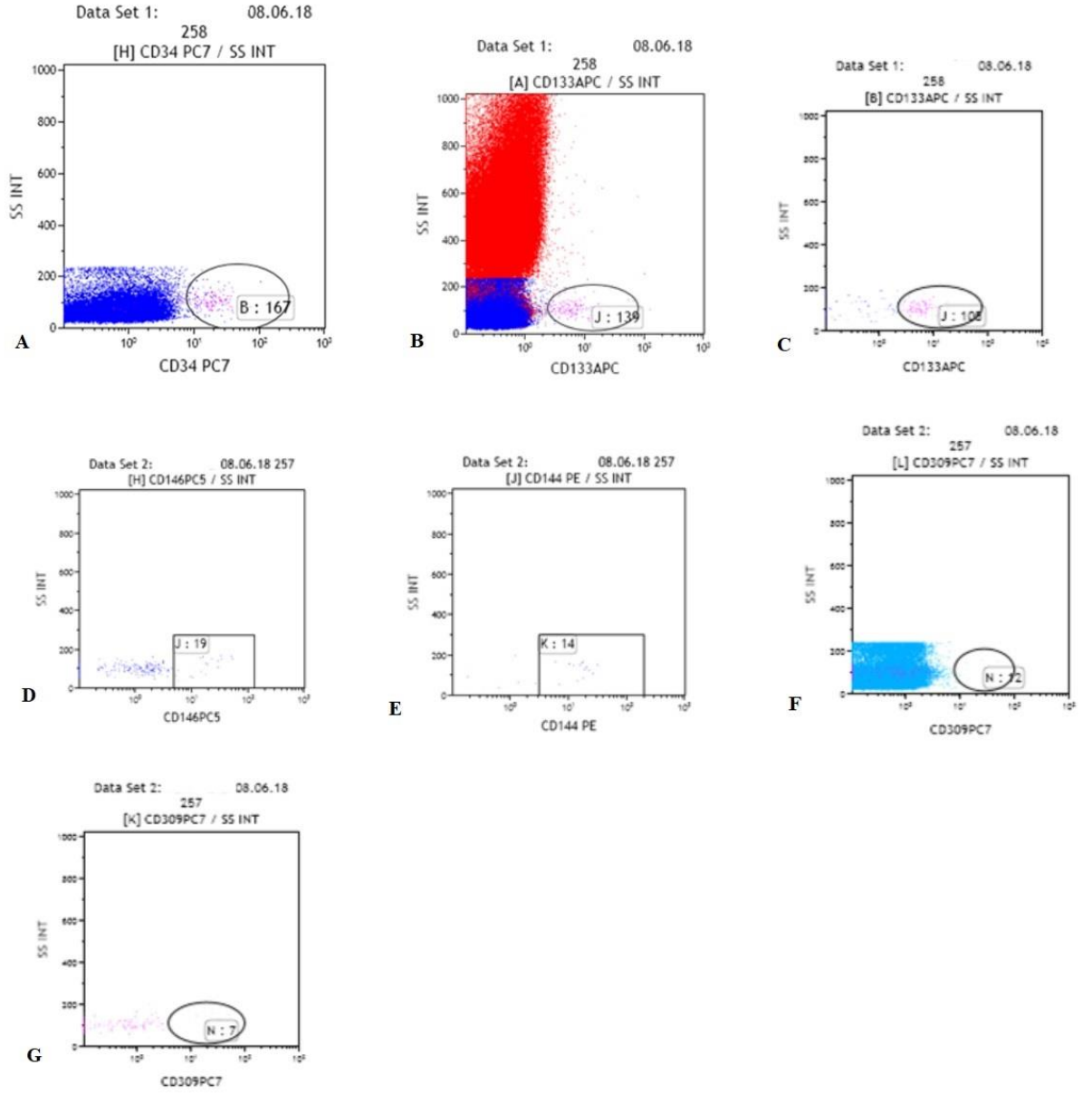
4.3.1.1. Kontrol Grubunda Akım Sitometrik Analiz Sonuçları

Kontrol grubunda kapılımlar yapılarak ölçülen CD34+/CD133+, CD34+/CD309+, CD34+/CD146+, CD34+/CD146+/CD144+, CD133+, CD 309+, CD34+ hücrelerin sayısal değerleri Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Kontrol grubunda akım sitometri analiz sonuçları ile elde edilen hücre sayıları

Kontrol Grubu	CD34+ İmmatür progenitor hücre sayıları (CD45 dim kapısı)					İmmatür monositer hücre	
	CD34+	CD34+CD133+	CD34+CD309+	CD34+CD146+	CD34+CD146+/CD144+	CD133+	CD309+
Kontrol 1	132	85	4	6	8	110	10
Kontrol 2	167	105	7	19	14	139	12
Kontrol 3	131	85	1	21	3	101	15
Kontrol 4	103	49	2	15	5	93	10
Kontrol 5	156	69	3	18	10	96	10
Kontrol 6	148	70	8	21	15	124	40
Kontrol 7	160	86	26	44	23	114	34
Kontrol 8	358	240	14	20	10	292	26
Kontrol 9	192	51	2	32	16	140	12
Kontrol 10	153	84	4	35	8	126	12

Kontrol grubunda K2 nolu kişinin endotelial progenitor hücre markırlarının akım sitometrik şekilleri örnek olarak şekil 18’de gösterilmiştir.



Şekil 18. K2'nin endotelial progenitör hücre markırlarının akım sitometrik şekillerinin gösterimi.

Şekil 18A: CD45(dim) deki CD34+ hücre sayısı, **Şekil 18B:** CD133+ hücre sayısı, **Şekil 18C** CD34+ CD133+ hücre sayısı, **Şekil 18D:** CD34+ CD146 + hücre sayısı, **Şekil 18E:** CD34+ CD146 + CD144+ hücre sayısı, **Şekil 18F:** CD309+ hücre sayısı, **Şekil 18G** CD34+ CD309 + hücre sayısı

4.3.1.2.Hasta grubunda akım sitometrik analiz sonuçları

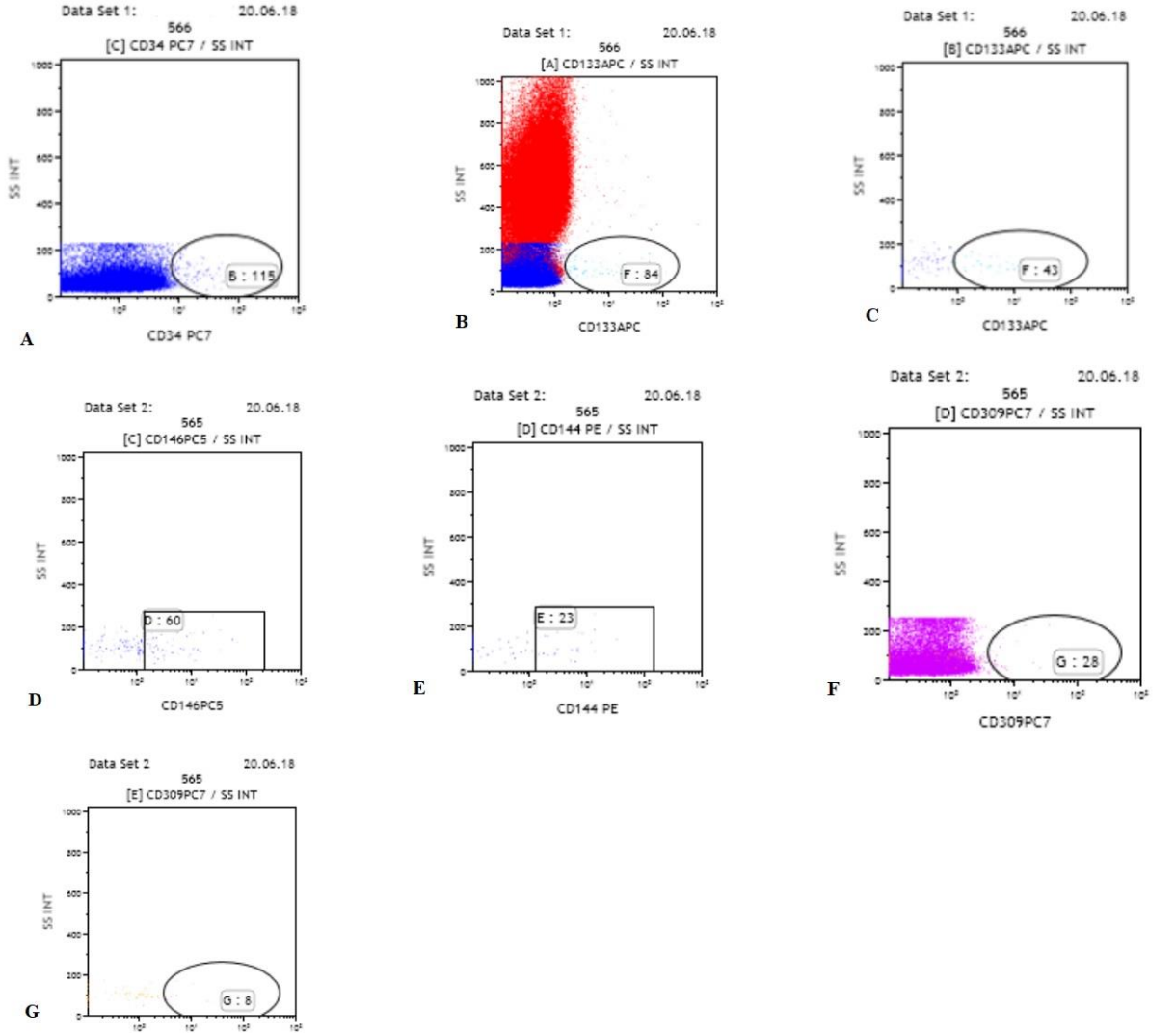
Hasta grubunda, kapılamalar yapılarak ölçülen CD34+/CD133+, CD34+/CD309+, CD34+/CD146+, CD146+/CD144+, CD133+, CD 309+, CD34+

hücrelerin sayısal değerleri Tablo 14’de gösterilmiştir. Şekil 19’da ise H21 nolu hastanın akım sitometrik analiz sonuçları örnek olarak gösterilmiştir.

Tablo 14. Hasta grubunda akım sitometri analiz sonuçları ile elde edilen hücre sayıları/ bir milyon (1×10^6) sayımda

Hasta Grubu	CD34+ İmmatür progenitor hücre sayıları (CD45 dim kapısı)*					İmmatür monositer hücre	
	CD34+	CD34+CD133+	CD34+CD309+	CD34+CD146+	CD34+CD146+CD144+	CD133+	CD309+
Hasta 1	290	190	15	60	10	235	75
Hasta 2	285	200	5	60	15	250	30
Hasta 3	375	155	15	35	5	90	35
Hasta 4	187	28	5	48	4	58	30
Hasta 5	189	74	2	36	5	94	11
Hasta 6	160	62	4	40	8	90	40
Hasta 7	615	317	5	36	10	400	30
Hasta 8	227	102	1	45	6	134	14
Hasta 9	107	42	3	43	7	44	21
Hasta 10	181	70	3	53	6	87	15
Hasta 11	155	46	3	20	2	60	7
Hasta 12	130	51	3	21	6	82	13
Hasta 13	250	137	3	21	4	155	16
Hasta 14	205	97	5	15	4	157	24
Hasta 15	126	31	5	23	11	43	19
Hasta 16	310	98	10	47	11	128	36
Hasta 17	285	137	10	36	11	191	21
Hasta 18	240	89	3	29	4	107	15
Hasta 19	150	69	8	50	8	102	28
Hasta 20	238	88	8	50	20	508	14
Hasta 21	115	43	8	60	30	84	28
Hasta 22	104	42	6	22	10	60	14
Hasta 23	288	23	6	38	6	50	36
Hasta 24	162	44	8	36	10	54	30
Hasta 25	144	50	24	102	40	86	40
Hasta 26	450	324	16	52	22	360	54
Hasta 27	240	148	4	46	22	22	16
Hasta 28	247	127	30	168	52	176	53
Hasta 29	203	84	16	27	1	124	23
Hasta 30	318	144	16	56	30	234	34

*:bir milyon (1×10^6) sayımdaki hücre sayıları



Şekil 19. H21'in endotelial progenitör hücre markırlarının akım sitometrik şekillerinin gösterimi

Şekil 19A: CD45(dim) deki CD34+ hücre sayısı, **Şekil 19B:** CD133+ hücre sayısı, **Şekil 19C:** CD34+ CD133 + hücre sayısı, **Şekil 19D:** CD34+ CD146 + hücre sayısı, **Şekil 19E:** CD34+ CD146 + CD144+ hücre sayısı, **Şekil 19F:** CD309+ hücre sayısı, **Şekil 19G:** CD34+ CD309 + hücre sayısı

Hasta ve kontrol gruplarının örneklerinde bir milyon hücre sayımında progenitör hücre sayıları karşılaştırmalı olarak Tablo 15'de gösterildi.

Tablo 15. Hasta ve kontrol örneklerinde bir milyon hücre sayımında progenitör hücre sayılarının karşılaştırılması

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
CD34+	216 (153.7-285.7)	154.5(131.7-173.2)	0.058
CD34+/CD133+	86 (45.5-138.7)	84.5(64.5-90.7)	0.988
CD34+/CD309+	5.5(3-11.2)	4(2-9.5)	0.272
CD34+/CD146+	41.5(28.5-52.2)	20.5(17.2-32.7)	<0.01
CD146+/CD144+	9 (5-16.2)	10 (7.2-15.2)	0.656
CD146+/CD144-	30.5(23.5-36)	9.5(10-17.5)	<0.01
CD133+	98 (60-179.7)	119 (99.5-139.2)	0.346
CD309+	26 (15-35.2)	12 (10 -28)	0.024

Veriler ortanca (1. Çeyrek - 3. Çeyrek) olarak ifade edilmiştir. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda endotelial koloni düzenleyici hücreler (endothelial colony forming cell) olarak tanımlanan CD34+/CD146+ hücre sayıları hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Bunun yanında yine CD 309+ karakterli öncül monosit hücrelerin sayısı hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Diğer antijenleri eksprese eden hücre sayıları arasında ise hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu.

Çalışmada ölçülen endotelial hücre sayılarının hastaların klinik özellikleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanamadı. Fakat EKO ile ölçülen aort çapıyla CD146+/CD144+ hücre sayıları arasında istatistiksel açıdan pozitif bir korelasyon izlendi (0,399*). Tablo 17’te endotelial hücre belirteçlerinin hastaların klinik özellikleriyle olan ilişkisi özetlenmiştir.

Tablo 16. Endotelial hücre belirteçlerinin hastaların bazı laboratuvar değerleriyle olan ilişkisi

Korelasyon	EF	Aort çapı (eko)	CRP	WBC	HBa1c	proBNP	DHR 123
CD34+/CD133+	r:- 0,189 p: 0,317	r: 0,277 p: 0,138	r: 0,344 p: 0,063	r: -0,303 p: 0,103	r: -0,228 p: 0,225	r: -0,127 p: 0,503	r: 0,119 p: 0,531
CD34+/CD309+	r:- 0,004 p: 0,984	r: 0,312 p: 0,093	r: 0,068 p: 0,721	r: 0,022 p: 0,907	r: 0,171 p: 0,366	r: 0,042 p: 0,826	r: 0,018 p: 0,926
CD34+/CD146+	r:-0,153 p: 0,420	r:0,200 p: 0,290	r: 0,281 p: 0,133	r: -0,330 p: 0,075	r: 0,047 p: 0,805	r: 0,036 p: 0,849	r:0,285 p: 0,126
CD146+/CD144+	r:-0,182 p: 0,336	r:0,399* p: 0,029	r: 0,089 p: 0,642	r: -0,202 p: 0,285	r: 0,026 p: 0,893	r: 0,176 p: 351	r: 0,276 p: 0,139
CD133G+	r:-0,88 p: 0,642	r: 0,184 p: 0,331	r: 0,229 p: 0,223	r: -0,347 p: 0,060	r: -0,98 p: 0,608	r: -0,092 p: 0,630	r: 0,012 p: 0,948
CD309G+	r:-0,121 p: 0,523	r: 0,172 p: 0,365	r: 0,088 p: 0,646	r: -0,204 p: 0,208	r: -0,092 p: 0,629	r: 0,025 p: 0,898	r: 0,161 p: 0,394
CD34DİM	r:-0,255 p: 0,174	r: 0,209 p: 0,267	r: 0,194 p: 0,305	r: -0,284 p: 0,128	r: -0,144 p: 0,448	r: -0,205 p: 0,276	r: 0,135 p: 0,476

Hasta grubun yer alan kişilerin EKO’da ölçülen anevrizma çapı 48 mm ve üzeri olanlar ile anevrizma çapı 48 mm’den küçük olanlarda DHR 123 ve endotelial progenitör hücre sayıları karşılaştırıldığında CD34+/CD146+/CD144+ hücrelerin anevrizma çapı 48mm’den büyük olan hastalarda anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p=0,021$). Diğer parametreler için ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptanamadı (Tablo 16).

Tablo 17. Anevrizma çapına göre DHR 123 testi ve akım sitometrik analiz bulgularının karşılaştırılması

Anevrizma çapı	<48mm	≥48mm	<i>p</i>
DHR123 (SI)	58.3±6.8	62.4±8.5	0.154
CD34+	187 (104-615)	240 (115-450)	0.137
CD34+ CD133+	69 (23-317)	102 (31-324)	0.061
CD34+ CD309+	5 (2-24)	8 (1-30)	0.250
CD34+CD146+	36 (15-102)	46 (21-168)	0.250
CD34+CD146+CD144+	6 (1-40)	11 (4-52)	0.021
CD133+	87 (44-400)	128 (22-508)	0.250
CD309+	24 (7-40)	28 (13-75)	0.412

DHR 123 verileri ortalama±standart sapma, diğer veriler ortanca (1. Çeyrek - 3. Çeyrek) olarak ifade edilmiştir. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. SI: sitimülasyon indeksi, DHR 123: dihidroramin 123 testi

5. TARTIŞMA

TAA lokalize olarak aort duvarının yapısal olarak bozulması sonucu progresif olarak ilerleyen aortik dilatasyonla karakterize bir hastalıktır. Aort anevrizmalarının en önemli komplikasyonu rüptürdür. Rüptür direkt olarak anevrizma çapıyla ilişkilidir (121). Son yıllarda yapılan çalışmalar aort anevrizmalarının oluşumunda ve progresyonunda birçok kronik hastalıklarda ilişkili olan inflamasyonun ve doku dejenerasyonunun etkisinin büyük olduğunu göstermiştir (7, 122-125). Aort anevrizması patogenezinde, hemodinamik faktörlerin yanında, damar tabakalarındaki inflamasyonun ve ekstraselüler matriks proteinlerinin destrüksiyonunun da rol oynadığı bilinmektedir (124-127). ROS, ateroskleroz ve hipertansiyon gibi birçok kronik hastalığın patogenezinde yer almaktadır (128, 129). ROS normal metabolizma sırasında da ortaya çıkabilen ve lokal inflamatuvar cevaba yol açan moleküllerdir ve progresif hücre ve doku ölümüne (oksidatif stres) neden olurlar. Organizmadaki ROS düzeyi, homeostatik dengenin korunması için antioksidan ve oksidan enzimlerin ekspresyonunun ayarlanması ile düzenlenir. Fagositik olmayan hücrelerdeki ROS üretim mekanizmaları tam olarak anlaşılabilmiş değildir fakat NADPH oksidaz enzimlerinin anahtar bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Miller ve arkadaşları AAA olan hastalarda reaktif oksijen ürünleri üretiminin arttığını göstermiştir (130, 131). Guzik ve arkadaşları çalışmalarında sistemik oksidatif stresin ve lokal süperoksit üretiminin artmasının AAA gelişimi ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (132). Çalışmalarında Vanzetto skoruna göre yüksek mortalitesi bulunan AAA hastalarında süperoksit anyonu üretiminin daha yüksek olduğunda belirtilmiştir

(132). Bu bulgu oksidatif stresin artmasıyla klinik mortalitenin yani komplikasyon gelişiminin artacağını göstermesi açısından önemlidir. Yine bu çalışmada anevrizma çapının NADPH oksidaz aktivitesi ile pozitif bir korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir (132). Çünkü bu enzim aort anevrizması gelişiminde majör bir role sahiptir. ROS üretiminin artması ile aktive olan metalloproteinaz enzimleri (özellikle MMP-2 ve MMP-9) aort anevrizması gelişimine neden olmaktadır (133, 134). Xiong ve arkadaşlarının hayvan modeli üzerinde yaptıkları çalışmalarında NADPH oksidazın selektif blokajının AAA gelişimini baskıladığı gösterilmiştir (134). Kalinina ve arkadaşlar ise anevrizmal aort duvarında NADPH oksidaz ekspresyonu yüksek olan mezenşimal hücrelerin ve makrofajların yüksek düzeyde bulunduğunu bildirmişlerdir (135). Tüm bu çalışmalar bize aort anevrizması gelişiminde NADPH oksidazın yani ROS üretiminin ne kadar önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. DHR 123 testi, aktive olmuş nötrofillerdeki reaktif oksijen türlerinin saptanmasında kullanılan en duyarlı akım sitometrik indikatördür. Bu test NADPH oksidazın ROS üretim kapasitesi hakkında bilgiler vermektedir. DHR 123 testinin yorumlanması için kullanılan SI değerleri sağlıklı bireylerde, 50-100 arasında olmalıdır (96, 97). Bizim çalışmamızda hasta grubunda ortalama SI değeri 60.40 ± 7.86 iken kontrol grubunda bu değer 75.10 ± 5.21 olarak tespit edilmiştir ($p < 0.01$). Her iki grupta da SI değerleri normal sınırlar içerisinde bulunmuştur. Her ne kadar gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunsa da bu fark hasta grubunda ROS üretiminin daha az olduğu anlamına gelmemektedir. Nitekim DHR 123 testi NADPH oksidaz enziminin ROS üretim kapasitesi hakkında bilgiler vermektedir. Total oksidatif stres hakkında bu değere bakılarak bir yorum yapmak doğru olmayacaktır. Enzim aktivitesinin artmasında sitokinler, büyüme faktörleri, hiperlipidemi, yüksek glikoz seviyesi gibi birçok faktör etki gösterebilir ve ROS seviyesinin artmasını sağlayabilir (136-138). Aort anevrizması hastalarında da ortaya çıkan bu faktörler enzim aktivitesini arttırarak sistemik ROS seviyesinin artmasına neden olmaktadır.

Aort anevrizması gelişiminde majör risk faktörlerinden olan hipertansiyon, sigara kullanımı, erkek cinsiyet, dislipidemi, ve mevcut olan koroner arter hastalığı(KAH) ile oksidatif stresi değerlendiren çalışmalarda literatürde mevcuttur (139-141). Bu çalışmalar özellikle hastanın yaşı ve ateroskleroz için majör risk faktörü olan durumlarla ROS üretiminin yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (142-145).

Yine sigara içimi, hiperlipidemi, ve beraberinde KAH bulunmasında aort anevrizmasında süperoksit üretimini arttırdığı gösterilmiştir (132). Bizim çalışmamızda sigara içimi ve hiperlipidemi ile DHR 123 testi sonuçları arasında bir ilişki bulunamamıştır. Hipertansiyon hastalarıyla vasküler ROS üretimi arasında yapılan çalışmalarda bir ilişki gözlemlenememiştir (145). Bunun sebebini ise antihipertansif ilaçların ROS üretimini baskılaması olarak bildirmişlerdir (146). Bizim çalışmamızda da TAA olup hipertansiyonu bulunan hastalarla, bulunmayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

Literatürde aort anevrizması ile EPC'ler arasındaki ilişkiyi inceleyen birkaç çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda genellikle AAA'da CD34+/CD133+ hücreleri ve asendan aort anevrizmasında CD34+/CD309+ hücreleri araştırmışlardır (147-149). Bizim araştırmalarımıza göre çalışmamız literatürde diğer çalışmaların bulgularına ek olarak TAA hastalarında CD34+/CD146+ hücreleri değerlendiren ilk çalışmadır. AAA'da altta yatan etiyolojik neden olarak ateroskleroz suçlanmaktadır. Fakat TAA'da etyoloji olarak ateroskleroz henüz kanıtlanamamıştır. Aort anevrizmasının ciddi komplikasyonlarının önlenmesi için hastalığın sıkı bir şekilde takip edilmesi ve progresyonunun önlenmesi gerekmektedir. Yapılan çalışmalar akım sitometrik yöntemlerle hastalığın progresyonunun takip edilebileceğini ve altta yatan patogeneizde EPC'lerin nasıl bir rol alabileceğini gösterebileceği yönündedir (147).

Periferik kan mononükleer hücreleri spesifik belirteçlerle tespit edilebilen hematopoetik ve endotelial progenitor hücrelerden oluşmaktadır. CD 34+ ve CD133+ hücreler progenitor hücrelerin yüzey belirteçleridir (150). Dolaşan endotelial progenitor hücreler ise (DEPH) CD34 ve CD133 ile birlikte diğer CD144 (VE-Cadherine), CD146 (Muc18/S-endo), ve CD309 (VEGF-R2)'u ekspres edebilirler (151). CD34+/CD146+ olan hücreler ise endotelial koloni düzenleyici hücreler (ECDH) olarak bilinmektedir (152).

EPC'lerin akut miyokard enfarktüsünde koruyucu bir rol oynadığı ve klinik sonuçları ve prognozu ön görmede değerli bilgiler verdiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (153). Yapılan iki büyük çalışmada EPC'lerin kardiyovasküler hastalık sonuçlarıyla ters bir ilişkisinin olduğu bildirilmiştir (140, 154). Schmidt-Lucke ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DEPH sayısı düşük olan grupta kardiyovasküler hastalık gelişme riskini

anlamli olarak yuiksek tespit etmislerdir. Ayrica calismada DEPH sayisinin azalmasi sonucu hastalik aktivitesinin arttigi ve kotu prognozla beraber oldugu bildirilmisttir. Calismada aterosklerotik hastalıklarda DEPH'lerin endojen vaskuler tamir mekanizmasini aktive ettiğide belirtilmisttir (140). Yapilan deneysel calismalar DEPH'lerin balon hasari sonrası etkilenen arteriyal bölgedeki devam eden endotelial tamir mekanizmasına katkı sagladigini ve disfonksiyonel endotelial hücrelerin yerine yeni hücreleri eklediğini göstermisttir (139, 155, 156). Parietti ve arkadaşlarının yaptıkları calismalarında düşük seviye CD34+/CD144+/CD14- ve CD34+/CD309+/CD14- hücrelerinin, yüksek aort çaplı asendan TAA hastalarında görüldüğünü ve bununda yüksek düzey akut komplikasyon riski taşıdığını bildirmişlerdir (147). Fakat bu calismada CD34+/CD133+/CD14- hücrelerle TAA boyutu arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bu calismanın aksine Dawson ve arkadaşları ise CD34+/CD133+ hücrelerin AAA hastalarında yüksek olarak bulunduğunu bildirmişlerdir (149). Bizim calismamızda CD34+/CD133+ hücrelerde ve CD34+/CD309+ hücrelerde, hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p=0.98$, $p=0.27$).

Calismalarda elde edilen bulguların hastalığa özgü olduğunun gösterilmesi için hasta grubundan elde edilen verilerin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması gerekmektedir. Fakat literatürde sağlıklı kontrol hastalarındaki EPC sayıları farklılıklar göstermektedir. Van Craenenbroeck ve arkadaşları 13 sağlıklı hasta üzerinde yaptıkları calismalarında her 10^6 hücre sayımında, CD34+ hücre sayısını 2471.9 ± 463.7 , CD34+VEGF-R2+ hücre sayısını ise 186.1 ± 78.6 olarak bulmuşlardır (157). Sibal ve arkadaşları ise CD34+ hücre sayısını 418 (242-853) ve CD34+VEGF-R2+ hücre sayısını 14 (6-48) olarak tespit etmişlerdir (158). Bizim calismamızda kontrol grubunun her 10^6 hücre sayımında, CD34+ hücre sayısı 216.0 (153.7-285.7) iken, CD34+/CD133+ hücre sayısı 84.50 (64.5-90.7), CD34+/CD309+ hücre sayısı ise 4.0(2.0-9.5)'dü. Literatürdeki kontrol gruplarında EPC sayılarındaki bu farklı veriler EPC sayılarının birçok faktörden etkilendiğini farklı özelliklerdeki popülasyonlarda çok farklı değerlerle karşılaşılabileceğini göstermektedir.

CD 146 ve CD144 endotel hücreler arası bağlantı bölgesinin komponentlerinden biridir. Bardin ve arkadaşları CD146'nın hücrelerde iki endotel hücrelerinin bağlantı bölgesinde lokalize olduğunu göstermisttir (152). CD146, endotelial tek hücre

tabakasını düzenlemekte, paraselüler geçirgenliği kontrol etmekte ve hücre iskeletini oluşturan aktin ile ilişkili olduğu için diğer komşu hücrelerle bağlantıyı sağlamaktadır (152). Zonulla adherens dediğimiz bu bölgelerde aynı zamanda vasküler endotelyal-cadherin (CD144) proteinleride bulunmaktadır. Plazma (solubl- çözülmüş) CD146 veya CD144 düzeyi, membranlardaki CD146 veya CD144 düzeyinin matriks metalloproteinazlar tarafından plazmaya karıştırılan formudur ve indirekt olarak endoteldeki CD146+ veya CD144+ hücre düzeyini göstermektedir (159, 160). Bu formlar plazmadaki mikropartiküller olarak ifade edilirler (161). Mikropartiküller hedef hücrelere biyolojik mesajları taşıyabilir, endotelyal hücre disfonksiyonunu regüle edebilir, inflamasyonda görev alabilir, oksidatif strese sebep olabilir, anjiogenezi uyarabilir, ve permeabiliteyi arttırabilirler (162-165). Literatürde TAA'da henüz CD 146+ ve CD144+ mikropartiküllerin veya hücrelerin çalışıldığı bir yayın bulunmamaktadır. Fakat aort anevrizmasının patofizyolojisine baktığımızda vasküler endotelyal hücre anatomisinin bozulduğu, infiltrasyonun önemli bir rol oynadığı, endotelyal hücre disfonksiyonunun olduğu bu hastalıkta CD146 ve CD144 önemli bir belirteç olabilir. CD146 düzeyi daha önce inflamatuvar kemik hastalığı, patolojik gebelikler ve kronik böbrek yetmezliğinde çalışılmıştır (166-168). Son yapılan çalışmalarda, anjiogeneze CD146'nında rol oynadığını gösterilmiştir. Harhour ve arkadaşları plazma CD146 düzeyinin kemotaktik ve anjiogenik özelliklerinin olduğunu ve neovaskülarizasyonu tetiklediği, arka bacak iskemisi olan hayvan modellerinde gösterilmiştir (169). Ateroskleroz ve karotik plak instabilitesi olan hastalarda CD146+'lığı infiltrasyon gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (170). CD146 düzeyi az sayıda kronik kalp hastalığı olan hastalarda da çalışılmış ve plazma CD146 düzeyi yüksek bulunmuştur (171). Endotelyal hücreler arası bağlantıda önemli görevleri olan ve endotel tek hücre tabakasının devamını sağlayan bu hücrelerin herhangi bir hasar durumunda hasarlı bölgeyi tamir için sayıları giderek artmaktadır. Dolayısıyla kandaki öncülleri olan CD 34+/CD146+ hücrelerinde kanda artması beklenir. Bizim çalışmamızda da CD34+/CD146+ hücre sayısı TAA olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Vasküler endotelyal disfonksiyonun olduğu, endotel bütünlüğünün bozulduğu, patogeneze oksidatif stresin suçlandığı bu hastalıkta CD34+/CD146 hücre sayısı artmaktadır. Bu durum, bu hücrelerin hasarlı anevrizmal bölgede rejenerasyon fonksiyonlarına katıldığını düşündürmektedir. Nitekim bu

hücrelerden kaynaklanan mikropartiküller etiyolojik olarak benzer hastalıklarda da yüksek saptanmıştır. Dolayısıyla sonuçlarımız literatür bilgileriyle uyumludur.

CD144 + hücelere geldiğimizde, yapılan bir çalışmada tip-2 diyabeti ve KAH olan hastalarda, plazma CD144+ mikropartikül sayısı diyabeti olmayan KAH olan hastalara göre yüksek bulunmuş ve bu durumun endotelial disfonksiyondan kaynaklandığına işaret edilmiştir (172). Hosseinzadeh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise vasküler risk faktörü bulunan (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, inme, KAH, ve sigara), alzheimer hastalarında CD 144+ endotelial mikropartiküllerin, vasküler risk faktörü olmayan alzheimer hastalarına göre ve normal kognitif fonksiyonu bulunan kişilere göre daha yüksek düzeylerde bulunduğu bildirilmiştir (173). Homofilik hücrelerdeki adezyonun sağlanmasında rol alan CD144+ hücrelerdir ve yine endoteldeki herhangi bir hasar durumunda bu hücrelerin sayılarının artırılarak hasarlı bölge onarılmaya çalışılır. Bu çalışmalar göstermektedir ki; CD144+ hücrelerin düzeyi, hastalardaki vasküler disfonksiyon ile ilişkili olabilir. Fakat bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda CD34+/CD146+/CD144+ hücre sayısı için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (0.656). Nitekim Parietti ve arkadaşları çalışmalarında kandaki CD34+/CD144+/CD14- hücre sayısı ile asendan TAA çapı arasında ters bir ilişki saptamışlardır (147). Fakat bizim çalışmamızda CD34+/CD146+/CD144+ hücre sayısı anevrizma çapı 48 mm ve üzeri olan hastalarda, düşük olanlara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Bunun sebebinin hasarlı bölgenin çapının artması nedeniyle endotelde rejenerasyona katılan CD146+/CD144+ hücre sayısının artmasına ve dolayısıyla kandaki öncül CD34+/CD146+/CD144+ hücre sayısının artmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda ayrıca monositer kan hücreleri anlamlı olarak hasta grubunda daha yüksek saptandı. Monositer hücreler hasta grubunda hem tam kan sayımında anlamlı olarak yüksekken, hemde CD309+ hücrelerin akım sitometrik analizlerde yüksek olması bize TAA patogeneğinde monositer/dentritik hücrelerin rolü olabileceğini düşündürdü. Nitekim literatürde yapılan çalışmalarda bu tezi destekler niteliktedir. Kiana ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında AAA olan hastalarda monositlerin endotel hücreleri üzerine in-vitro olarak adezyon ve transmigrasyon yeteneklerinin arttığını göstermiştir (174). Bunun sonucunda endotel hücrelerinde MMP-9 aktivasyonu artarken, doku metalloproteinaz-4 inhibitörü (TIMP-4) seviyesi

azalmaktadır. Kumar ve arkadaşları inflamatuvar süreçte aktive olan CD309+ dolaşan monositer hücrelerin inflamasyonu derinleştirdiğini ve damar duvarına adhezyonu ve transmigrasyonu sonucu endotelial bariyer disfonksiyonuna sebep olduğunu bildirmişleridir (175). Yine Raffort ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dolaşan monositik hücrelerden köken alan makrofajların aortik anevrizmal duvarda biriktiğini gösterilmiştir (176). Bunun ise doku hasarı açığa çıkan sitokin ve kemokinler aracılığıyla gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Ayrıca çalışmada monositik hücrelerin patojenik mekanizmada rol aldığı kadar anevrizmanın tamir sürecinde de rol oynadığı belirtilmiştir. Nitekim akut akciğer hasarı olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada VEGFR2+ dolaşan monositik hücrelerin pulmoner kapiller endotel hücreleri ile direkt olarak etkileşime girerek rejenerasyon sürecinde etkili olduğunu göstermişlerdir (177, 178). Bizim hasta grubumuzda da monositer hücreler hem dejeneratif hem rejeneratif süreçte görev aldığından anlamlı olarak hastalarımızda yüksek saptanmıştır.

AAA gelişiminin en önemli nedenlerinden olan aterosklerozun risk faktörlerinden biriside CRP düzeyinin yüksek olmasıdır. Yapılan çalışmalar semptomatik ve rüptüre AAA bulunan hastalarda CRP düzeyinin anlamlı olarak asemptomatik AAA'sı olan hastalara göre yüksek seyrettiğini göstermiştir (179, 180). Powell ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise plazma CRP düzeyi aort anevrizmalı hastalarda diğer vasküler okluzif patolojileri olan hastalara göre yüksek tespit edilmiştir (181). Joaquin ve arkadaşları da anevrizma çapı ile yüksek sensitif CRP arasında anlamlı pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (182). Literatürde TAA ile CRP arasındaki ilişkiyi araştıran yeterince çalışma bulunmamaktadır. Artemiou ve arkadaşları TAA'sı olan hastalarda CRP ile interleukin 6 oranları incelenmiş ve TAA çapıyla anlamlı bir ilişki saptanmıştır (183). Bizim çalışmamızda da hasta grubumuzda CRP düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).

Çalışmamızın bazı eksik yönleri de bulunmaktaydı. Birincisi kontrol grubumuzun hasta grubumuzla her ne kadar benzer özelliklerde seçilmiş olsa da sayı olarak hasta grubuna göre düşüktü. Yine diğer bir eksik yanı ise NADPH oksidaz enziminin alt tiplerinin tayini için genetik analizleri yapamayışımız oldu. Dolayısıyla TAA patogenezinde hangi NADPH oksidaz alt tipinin daha etkin olduğu belirlenemedi. Bunun yanında sistemik total oksidatif stres düzeyi tayinini gösterecek testlerin yapılamayışı da bizim total oksidatif kapasite hakkında yorum yapmamızı engelledi.

Sonuç olarak çalışmamız TAA gelişimine katkı sağlayan yolakları aydınlatacak sonuçlara ulaşmıştır. Özellikle endotelial hücreler arasında bağlantı bölgesinde önemli işlevleri olan CD 34+, CD146+ hücrelerin TAA hastalarındaki durumu ve diğer çalışmalarında gösterdiği gibi bu hücrelerin infiltrasyonla yakın ilişkisinin bulunması, bu hastalıkta CD34+/CD146+ hücrelerin önemli bir belirteç olabileceğini göstermiştir. Yine VEGFR-2+ hücrelerin TAA patogeneğinde etkili olduğu, ve hastalığın tedavisinde gelecekte geliştirilecek olan yeni tedavi metodlarında üzerinde çalışılabilecek bir hücre olduğu anlaşılmaktadır. Çalışmamız ileride yapılacak daha büyük hasta sayıları olan çalışmalar için yol gösterici niteliğe sahiptir. Fakat TAA patogeneğinde halen bilinmeyen birçok yön bulunmaktadır. Ciddi komplikasyonları olan bu hastalığın tanısının erken konabilmesi, progresyonunun önlenmesi için bu yolakların aydınlatılması gerekmektedir. Bunun içinde daha birçok moleküler düzeyde immünohistokimyasal çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Aggarwal S, Qamar A, Sharma V, et al. Abdominal aortic aneurysm: A comprehensive review. *Experimental and clinical cardiology*. 2011;16(1):11-5.
2. Milewicz DM, Guo DC, Tran-Fadulu V, et al. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections: focus on smooth muscle cell contractile dysfunction. *Annual review of genomics and human genetics*. 2008;9:283-302.
3. Ramanath VS, Oh JK, Sundt TM, 3rd, et al. Acute aortic syndromes and thoracic aortic aneurysm. *Mayo Clinic proceedings*. 2009;84(5):465-81.
4. Miller FJ, Jr., Sharp WJ, Fang X, et al. Oxidative stress in human abdominal aortic aneurysms: a potential mediator of aneurysmal remodeling. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2002;22(4):560-5.
5. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part II: animal and human studies. *Circulation*. 2003;108(17):2034-40.
6. Davies MJ. Aortic aneurysm formation: lessons from human studies and experimental models. *Circulation*. 1998;98(3):193-5.
7. Freestone T, Turner RJ, Coady A, et al. Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1995;15(8):1145-51.
8. Branchetti E, Poggio P, Sainger R, et al. Oxidative stress modulates vascular smooth muscle cell phenotype via CTGF in thoracic aortic aneurysm. *Cardiovascular research*. 2013;100(2):316-24.
9. Ejiri J, Inoue N, Tsukube T, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of thoracic aortic aneurysm: protective role of statin and angiotensin II type 1 receptor blocker. *Cardiovascular research*. 2003;59(4):988-96.
10. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and

Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2014;35(41):2873-926.

11. J. TE. *Textbook of Cardiovascular Medicine*, Lipping Williams &Wilkinson. 9 ed: Lipping Williams &Wilkinson; 2016

12. Moore KL DA, Agur AMR. *Moore Clinically Oriented Anatomy*. 7 ed. Philadelphia: Lipping Williams &Wilkinson; 2013. 313-6 p.

13. Junquera LC CJ, Kelley RO. *Basic Histology*. 9 ed: Appleton & Lange; 1998.

14. Richard Walsh JF, Valentin Fuster , Robert A. O'Rourke. *Hurst's the Heart Manual of Cardiology*. 13 ed: McGraw-Hill Education / Medical; 2012.

15. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(14):e27-e129.

16. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, et al. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *Journal of vascular surgery*. 1991;13(3):452-8.

17. El-Hamamsy I, Yacoub MH. Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms. *Nature reviews Cardiology*. 2009;6(12):771-86.

18. Segura AM, Luna RE, Horiba K, et al. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases and their inhibitors in thoracic aortic aneurysms and aortic valves of patients with Marfan's syndrome. *Circulation*. 1998;98(19 Suppl):II331-7; discussion II7-8.

19. He R, Guo DC, Estrera AL, et al. Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2006;131(3):671-8.
20. Tang PC, Coady MA, Lovoulos C, et al. Hyperplastic cellular remodeling of the media in ascending thoracic aortic aneurysms. *Circulation*. 2005;112(8):1098-105.
21. Libby ROBDMDZP. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9 ed: Print Book & E-Book; 2011.
22. Soysal M, Denizci U, Bayar R, et al. Yaşlı popülasyonda abdominal aort anevrizması sıklığının ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisinin belirlenmesi. *İst TO Klin Geliş Derg*. 1996;9(3).
23. Koçak H ÖA. *Abdominal Aort Anevrizmaları*. 1 ed. Istanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004.
24. Kallenbach K, Karck M, Pak D, et al. Decade of aortic valve sparing reimplantation: are we pushing the limits too far? *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I253-9.
25. Booher AM, Eagle KA. Diagnosis and management issues in thoracic aortic aneurysm. *American heart journal*. 2011;162(1):38-46.e1.
26. Coady MA, Rizzo JA, Goldstein LJ, et al. Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Cardiology clinics*. 1999;17(4):615-35; vii.
27. Biddinger A, Rocklin M, Coselli J, et al. Familial thoracic aortic dilatations and dissections: a case control study. *Journal of vascular surgery*. 1997;25(3):506-11.
28. Coady MA, Davies RR, Roberts M, et al. Familial patterns of thoracic aortic aneurysms. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1999;134(4):361-7.
29. Amis ES, Jr., Butler PF, Applegate KE, et al. American College of Radiology white paper on radiation dose in medicine. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. 2007;4(5):272-84.

30. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *The New England journal of medicine*. 2007;357(22):2277-84.
31. Shellock FG, Spinazzi A. MRI safety update 2008: part 1, MRI contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;191(4):1129-39.
32. Saliba E, Sia Y, Dore A, et al. The ascending aortic aneurysm: When to intervene? *IJC Heart & Vasculature*. 2015;6:91-100.
33. Kabirdas D, Scridon C, Brenes JC, et al. Accuracy of transthoracic echocardiography for the measurement of the ascending aorta: comparison with transesophageal echocardiography. *Clinical cardiology*. 2010;33(8):502-7.
34. S B. Aort Cerrahisi Dejeneratif Aort Anevrizmaları Yüce Yayınları 2003.
35. Çetin M, Kocaman SA, Durakoglugil ME, et al. Independent determinants of ascending aortic dilatation in hypertensive patients: smoking, endothelial dysfunction, and increased epicardial adipose tissue. *Blood pressure monitoring*. 2012;17(6):223-30.
36. Sawabe M, Hamamatsu A, Chida K, et al. Age is a major pathobiological determinant of aortic dilatation: a large autopsy study of community deaths. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2011;18(2):157-65.
37. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440-63.
38. Sherratt MJ, Baldock C, Haston JL, et al. Fibrillin microfibrils are stiff reinforcing fibres in compliant tissues. *Journal of molecular biology*. 2003;332(1):183-93.

39. Kabirdas D, Scridon C, Brenes JC, et al. Accuracy of transthoracic echocardiography for the measurement of the ascending aorta: comparison with transesophageal echocardiography. *Clinical cardiology*. 2010;33(8):502-7.
40. Hartnell GG. Imaging of aortic aneurysms and dissection: CT and MRI. *Journal of thoracic imaging*. 2001;16(1):35-46.
41. Coselli J. Aortic dissection. *Advanced therapy in cardiac surgery*. 1999:196-310.
42. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, et al. Diagnosis and management of aortic dissection. *European heart journal*. 2001;22(18):1642-81.
43. Klompas M. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? *Jama*. 2002;287(17):2262-72.
44. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *Jama*. 2000;283(7):897-903.
45. von Kodolitsch Y, Schwartz AG, Nienaber CA. Clinical prediction of acute aortic dissection. *Archives of internal medicine*. 2000;160(19):2977-82.
46. Roberts WC, Ko JM, Moore TR, et al. Causes of pure aortic regurgitation in patients having isolated aortic valve replacement at a single US tertiary hospital (1993 to 2005). *Circulation*. 2006;114(5):422-9.
47. Crawford ES, Svensson LG, Coselli JS, et al. Aortic dissection and dissecting aortic aneurysms. *Annals of surgery*. 1988;208(3):254-73.
48. Borst HG, Laas J, Heinemann M. Type A aortic dissection: diagnosis and management of malperfusion phenomena. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 1991;3(3):238-41.
49. Svensson LG, Crawford ES. Aortic dissection and aortic aneurysm surgery: clinical observations, experimental investigations, and statistical analyses. Part II. *Current problems in surgery*. 1992;29(12):913-1057.

50. Fabricius AM, Autschbach R, Doll N, et al. Acute aortic dissection during pregnancy. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2001;49(1):56-7.
51. Reul GJ, Cooley DA, Hallman GL, et al. Dissecting aneurysm of the descending aorta. Improved surgical results in 91 patients. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1975;110(5):632-40.
52. Svensson LG, Labib SB, Eisenhauer AC, et al. Intimal tear without hematoma: an important variant of aortic dissection that can elude current imaging techniques. *Circulation*. 1999;99(10):1331-6.
53. Sampson UK, Norman PE, Fowkes FG, et al. Global and regional burden of aortic dissection and aneurysms: mortality trends in 21 world regions, 1990 to 2010. *Global heart*. 2014;9(1):171-80.e10.
54. Roberts WC. Aortic dissection: anatomy, consequences, and causes. *American heart journal*. 1981;101(2):195-214.
55. DeSanctis RW, Doroghazi RM, Austen WG, et al. Aortic dissection. *The New England journal of medicine*. 1987;317(17):1060-7.
56. McKusick VA. Association of congenital bicuspid aortic valve and Erdheim's cystic medial necrosis. *Lancet (London, England)*. 1972;1(7758):1026-7.
57. Prenger K, Pieters F, Cheriex E. Aortic dissection after aortic valve replacement: incidence and consequences for strategy. *Journal of cardiac surgery*. 1994;9(5):495-8; discussion 8-9.
58. Svensson LG, Crawford ES, Coselli JS, et al. Impact of cardiovascular operation on survival in the Marfan patient. *Circulation*. 1989;80(3 Pt 1):I233-42.
59. Rosenfeld RG. Hypertension, aortic dilatation and aortic dissection in Turner syndrome: a potentially lethal triad. *Clinical endocrinology*. 2001;54(2):155-6.
60. Crawford ES, Coselli JS, Svensson LG, et al. Diffuse aneurysmal disease (chronic aortic dissection, Marfan, and mega aorta syndromes) and multiple aneurysm. Treatment by subtotal and total aortic replacement emphasizing the elephant trunk operation. *Annals of surgery*. 1990;211(5):521-37.

61. Buket S, Bilgen F, Battalođlu B, et al. Aort cerrahisinde tanı ve tedavi klavuzu 2008. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneđi Aort Cerrahisi alışma Grubu. 2008.
62. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, et al. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1997;113(3):476-91; discussion 89-91.
63. Davies RR, Gallo A, Coady MA, et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. The Annals of thoracic surgery. 2006;81(1):169-77.
64. Svensson LG, Khitin L. Aortic cross-sectional area/height ratio timing of aortic surgery in asymptomatic patients with Marfan syndrome. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2002;123(2):360-1.
65. David TE, Feindel CM, Webb GD, et al. Long-term results of aortic valve-sparing operations for aortic root aneurysm. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2006;132(2):347-54.
66. Bechtel JF, Erasmi AW, Misfeld M, et al. [Reconstructive surgery of the aortic valve: the Ross, David, and Yacoub procedures]. Herz. 2006;31(5):413-22.
67. Patel HJ, Shillingford MS, Mihalik S, et al. Resection of the descending thoracic aorta: outcomes after use of hypothermic circulatory arrest. The Annals of thoracic surgery. 2006;82(1):90-5; discussion 5-6.
68. Walsh SR, Tang TY, Sadat U, et al. Endovascular stenting versus open surgery for thoracic aortic disease: systematic review and meta-analysis of perioperative results. Journal of vascular surgery. 2008;47(5):1094-8.
69. Makaroun MS, Dillavou ED, Wheatley GH, et al. Five-year results of endovascular treatment with the Gore TAG device compared with open repair of thoracic aortic aneurysms. Journal of vascular surgery. 2008;47(5):912-8.
70. SEVİN MB. Endovasküler anevrizma tamiri [cited 2018 10/11]. Available from: <http://www.behcetsevin.com/?pnun=5&pt=Endovaskuler+anevrizma+tamiri>.

71. Patel MI, Hardman DT, Fisher CM, et al. Current views on the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Journal of the American College of Surgeons*. 1995;181(4):371-82.
72. Dobrin PB, Baker WH, Gley WC. Elastolytic and collagenolytic studies of arteries. Implications for the mechanical properties of aneurysms. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1984;119(4):405-9.
73. Herron GS, Unemori E, Wong M, et al. Connective tissue proteinases and inhibitors in abdominal aortic aneurysms. Involvement of the vasa vasorum in the pathogenesis of aortic aneurysms. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology*. 1991;11(6):1667-77.
74. Knox JB, Sukhova GK, Whittemore AD, et al. Evidence for altered balance between matrix metalloproteinases and their inhibitors in human aortic diseases. *Circulation*. 1997;95(1):205-12.
75. Siwik DA, Pagano PJ, Colucci WS. Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts. *American journal of physiology Cell physiology*. 2001;280(1):C53-60.
76. Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature*. 1986;320(6061):454-6.
77. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clinical cardiology*. 1997;20(11 Suppl 2):Ii-11-7.
78. Azumi H, Inoue N, Ohashi Y, et al. Superoxide generation in directional coronary atherectomy specimens of patients with angina pectoris: important role of NAD(P)H oxidase. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2002;22(11):1838-44.
79. Kigawa Y, Miyazaki T, Lei XF, et al. Functional Heterogeneity of NADPH Oxidases in Atherosclerotic and Aneurysmal Diseases. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2017;24(1):1-13.

80. Roos D, van Bruggen R, Meischl C. Oxidative killing of microbes by neutrophils. *Microbes and infection*. 2003;5(14):1307-15.
81. Köker MY, Avcilar Hs. Missense Mutation in AR-CGD. *Mutations in Human Genetic Disease: InTech*; 2012.
82. Eiserich JP, Hristova M, Cross CE, et al. Formation of nitric oxide-derived inflammatory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils. *Nature*. 1998;391(6665):393-7.
83. Evans TJ, Buttery LD, Carpenter A, et al. Cytokine-treated human neutrophils contain inducible nitric oxide synthase that produces nitration of ingested bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(18):9553-8.
84. Parkos CA, Dinauer MC, Walker LE, et al. Primary structure and unique expression of the 22-kilodalton light chain of human neutrophil cytochrome b. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1988;85(10):3319-23.
85. Volpp BD, Nauseef WM, Donelson JE, et al. Cloning of the cDNA and functional expression of the 47-kilodalton cytosolic component of human neutrophil respiratory burst oxidase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1989;86(18):7195-9.
86. Konior A, Schramm A, Czesnikiewicz-Guzik M, et al. NADPH oxidases in vascular pathology. *Antioxidants & redox signaling*. 2014;20(17):2794-814.
87. Lambeth JD, Krause KH, Clark RA. NOX enzymes as novel targets for drug development. *Seminars in immunopathology*. 2008;30(3):339-63.
88. Arbiser JL, Petros J, Klafter R, et al. Reactive oxygen generated by Nox1 triggers the angiogenic switch. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(2):715-20.

89. Dikalov SI, Dikalova AE, Bikineyeva AT, et al. Distinct roles of Nox1 and Nox4 in basal and angiotensin II-stimulated superoxide and hydrogen peroxide production. *Free radical biology & medicine*. 2008;45(9):1340-51.
90. Adachi Y, Shibai Y, Mitsushita J, et al. Oncogenic Ras upregulates NADPH oxidase 1 gene expression through MEK-ERK-dependent phosphorylation of GATA-6. *Oncogene*. 2008;27(36):4921.
91. Pendyala S, Usatyuk PV, Gorshkova IA, et al. Regulation of NADPH oxidase in vascular endothelium: the role of phospholipases, protein kinases, and cytoskeletal proteins. *Antioxidants & redox signaling*. 2009;11(4):841-60.
92. Purushothaman D, Sarin A. Cytokine-dependent regulation of NADPH oxidase activity and the consequences for activated T cell homeostasis. *Journal of Experimental Medicine*. 2009;206(7):1515-23.
93. Ushio-Fukai M, Zafari AM, Fukui T, et al. P22phox is a critical component of the superoxide-generating NADH/NADPH oxidase system and regulates angiotensin II-induced hypertrophy in vascular smooth muscle cells. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(38):23317-21.
94. Avcılar H, Köker M, Eser B. Sağlıklı kemik iliği ve kan örneklerinde akım sitometri uygulamaları. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2014;36(3):415-21.
95. Bass D, Parce JW, Dechatelet LR, et al. Flow cytometric studies of oxidative product formation by neutrophils: a graded response to membrane stimulation. *The Journal of Immunology*. 1983;130(4):1910-7.
96. Köker M, Sanal Ö, De Boer M, et al. Mutations of chronic granulomatous disease in Turkish families. *European journal of clinical investigation*. 2007;37(7):589-95.
97. Köker MY, Camcıoğlu Y, van Leeuwen K, et al. Clinical, functional, and genetic characterization of chronic granulomatous disease in 89 Turkish patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(5):1156-63. e5.

98. Bompais H, Chagraoui J, Canron X, et al. Human endothelial cells derived from circulating progenitors display specific functional properties compared with mature vessel wall endothelial cells. *Blood*. 2004;103(7):2577-84.
99. Friedrich EB, Walenta K, Scharlau J, et al. CD34-/CD133+/VEGFR-2+ endothelial progenitor cell subpopulation with potent vasoregenerative capacities. *Circulation research*. 2006;98(3):e20-5.
100. Goon PK, Lip GY, Boos CJ, et al. Circulating endothelial cells, endothelial progenitor cells, and endothelial microparticles in cancer. *Neoplasia (New York, NY)*. 2006;8(2):79-88.
101. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *The New England journal of medicine*. 2003;348(7):593-600.
102. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2001;103(24):2885-90.
103. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circulation research*. 2001;89(1):E1-7.
104. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science (New York, NY)*. 1997;275(5302):964-7.
105. Asahara T, Takahashi T, Masuda H, et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *The EMBO journal*. 1999;18(14):3964-72.
106. Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood*. 2000;95(3):952-8.
107. Lilly LS, Braunwald E. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*: Elsevier Health Sciences; 2012.

108. Cheitlin MD, Armstrong W, Aurigemma G, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography. *Circulation*. 2003;108(9):1146-62.
109. Stamm RB, Carabello BA, Mayers DL, et al. Two-dimensional echocardiographic measurement of left ventricular ejection fraction: prospective analysis of what constitutes an adequate determination. *American heart journal*. 1982;104(1):136-44.
110. Martin RP, Rakowski H, Kleiman JH, et al. Reliability and reproducibility of two dimensional echocardiographic measurement of the stenotic mitral valve orifice area. *American Journal of Cardiology*. 1979;43(3):560-8.
111. Smith MD. Evaluation of valvular regurgitation by Doppler echocardiography. *Cardiology clinics*. 1991;9(2):193-228.
112. Wiet SP, Pearce WH, McCarthy WJ, et al. Utility of transesophageal echocardiography in the diagnosis of disease of the thoracic aorta. *Journal of vascular surgery*. 1994;20(4):613-20.
113. sciences BCl. FLOW CYTOMETRY 2017 CATALOG - Outside US Version Life Sciences Division Headquarters. Available from: <https://www.beckman.com.tr/resources/reading-material/catalogs/flow-cytometry-catalog>.
114. Corbeil D, Fargeas CA, Huttner WB. Rat prominin, like its mouse and human orthologues, is a pentaspan membrane glycoprotein. *Biochemical and biophysical research communications*. 2001;285(4):939-44.
115. Yin AH, Miraglia S, Zanjani ED, et al. AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood*. 1997;90(12):5002-12.
116. Irollo E, Pirozzi G. CD133: to be or not to be, is this the real question? *American journal of translational research*. 2013;5(6):563.
117. Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer research*. 2003;63(18):5821-8.

118. Sanai N, Alvarez-Buylla A, Berger MS. Neural stem cells and the origin of gliomas. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(8):811-22.
119. Corbeil D, Röper K, Hellwig A, et al. The human AC133 hematopoietic stem cell antigen is also expressed in epithelial cells and targeted to plasma membrane protrusions. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(8):5512-20.
120. Horn PA, Tesch H, Staib P, et al. Expression of AC133, a novel hematopoietic precursor antigen, on acute myeloid leukemia cells. *Blood*. 1999;93(4):1435-7.
121. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. *Jama*. 2002;287(22):2968-72.
122. Shimizu K, Mitchell RN, Libby P. Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2006;26(5):987-94.
123. Shah PK. Inflammation, metalloproteinases, and increased proteolysis: an emerging pathophysiological paradigm in aortic aneurysm. *Circulation*. 1997;96(7):2115-7.
124. Brophy CM, Reilly JM, Smith GW, et al. The role of inflammation in nonspecific abdominal aortic aneurysm disease. *Annals of vascular surgery*. 1991;5(3):229-33.
125. Koch AE, Haines GK, Rizzo RJ, et al. Human abdominal aortic aneurysms. Immunophenotypic analysis suggesting an immune-mediated response. *The American journal of pathology*. 1990;137(5):1199.
126. Patel MI. Current views on the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Journal of the American College of Surgeons*. 1995;181:371-82.
127. Dobrin PB, Baker WH, Gley WC. Elastolytic and collagenolytic studies of arteries: implications for the mechanical properties of aneurysms. *Archives of Surgery*. 1984;119(4):405-9.

128. Harrison D. Endothelial function and oxidant stress. *Clinical cardiology*. 1997;20(11 Suppl 2):II-11-7.
129. Gryglewski R, Palmer R, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature*. 1986;320(6061):454.
130. Miller Jr FJ, Sharp WJ, Fang X, et al. Oxidative stress in human abdominal aortic aneurysms: a potential mediator of aneurysmal remodeling. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2002;22(4):560-5.
131. Miller Jr FJ. Aortic aneurysms: it's all about the stress. *Am Heart Assoc*; 2002.
132. Guzik B, Sagan A, Ludew D, et al. Mechanisms of oxidative stress in human aortic aneurysms—association with clinical risk factors for atherosclerosis and disease severity. *International journal of cardiology*. 2013;168(3):2389-96.
133. Thomas M, Gavrilu D, McCormick ML, et al. Deletion of p47phox attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2006;114(5):404-13.
134. Xiong W, Mactaggart J, Knispel R, et al. Inhibition of reactive oxygen species attenuates aneurysm formation in a murine model. *Atherosclerosis*. 2009;202(1):128-34.
135. Kalinina N, Agrotis A, Tararak E, et al. Cytochrome b 558-Dependent NAD (P) H Oxidase-Phox Units in Smooth Muscle and Macrophages of Atherosclerotic Lesions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2002;22(12):2037-43.
136. Jansen F, Yang X, Franklin BS, et al. High glucose condition increases NADPH oxidase activity in endothelial microparticles that promote vascular inflammation. *Cardiovascular research*. 2013;98(1):94-106.
137. Braunersreuther V, Montecucco F, Ashri M, et al. Role of NADPH oxidase isoforms NOX1, NOX2 and NOX4 in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2013;64:99-107.

138. DE KEULENAER WG, ALEXANDER RW, USHIO-FUKAI M, et al. Tumour necrosis factor α activates a p22phox-based NADH oxidase in vascular smooth muscle. *Biochemical Journal*. 1998;329(3):653-7.
139. Griese DP, Ehsan A, Melo LG, et al. Isolation and transplantation of autologous circulating endothelial cells into denuded vessels and prosthetic grafts: implications for cell-based vascular therapy. *Circulation*. 2003;108(21):2710-5.
140. Schmidt-Lucke C, Rossig L, Fichtlscherer S, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation*. 2005;111(22):2981-7.
141. Newman KM, Jean-Claude J, Li H, et al. Cytokines that activate proteolysis are increased in abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 1994;90(5 Pt 2):II224-7.
142. Guzik TJ, Sadowski J, Kapelak B, et al. Systemic regulation of vascular NAD (P) H oxidase activity and nox isoform expression in human arteries and veins. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(9):1614-20.
143. Berry C, Hamilton CA, Brosnan MJ, et al. Investigation into the sources of superoxide in human blood vessels: angiotensin II increases superoxide production in human internal mammary arteries. *Circulation*. 2000;101(18):2206-12.
144. Huraux C, Makita T, Kurz S, et al. Superoxide production, risk factors, and endothelium-dependent relaxations in human internal mammary arteries. *Circulation*. 1999;99(1):53-9.
145. Guzik TJ, West NE, Black E, et al. Vascular superoxide production by NAD (P) H oxidase: association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. *Circulation research*. 2000;86(9):e85-e90.
146. Harrison DG, Guzik TJ, Goronzy J, et al. Is hypertension an immunologic disease? *Current cardiology reports*. 2008;10(6):464.
147. Parietti E, Pallandre J-R, Deschaseaux F, et al. Presence of circulating endothelial progenitor cells and levels of stromal-derived factor-1 α are associated with

ascending aorta aneurysm size. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2011;40(1):e6-e12.

148. Sho E, Sho M, Nanjo H, et al. Hemodynamic regulation of CD34+ cell localization and differentiation in experimental aneurysms. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(10):1916-21.

149. Dawson J, Tooze J, Cockerill G, et al. Endothelial progenitor cells and abdominal aortic aneurysms. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1085(1):327-30.

150. Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nature medicine*. 2003;9(6):702.

151. Chan JYH, Watt SM. Adhesion receptors on haematopoietic progenitor cells. *British journal of haematology*. 2001;112(3):541-57.

152. Bardin N, Anfosso F, Massé J-M, et al. Identification of CD146 as a component of the endothelial junction involved in the control of cell-cell cohesion. *Blood*. 2001;98(13):3677-84.

153. Numaguchi Y, Sone T, Okumura K, et al. The impact of the capability of circulating progenitor cell to differentiate on myocardial salvage in patients with primary acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006;114(1 suppl):I-114-I-9.

154. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(10):999-1007.

155. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(7):593-600.

156. Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, et al. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation*. 2002;105(25):3017-24.

157. Van Craenenbroeck EM, Beckers PJ, Possemiers NM, et al. Exercise acutely reverses dysfunction of circulating angiogenic cells in chronic heart failure. *European heart journal*. 2010;31(15):1924-34.
158. Sibal L, Aldibbiat A, Agarwal S, et al. Circulating endothelial progenitor cells, endothelial function, carotid intima-media thickness and circulating markers of endothelial dysfunction in people with type 1 diabetes without macrovascular disease or microalbuminuria. *Diabetologia*. 2009;52(8):1464-73.
159. Bardin N, Frances V, Combes V, et al. CD146: biosynthesis and production of a soluble form in human cultured endothelial cells. *FEBS letters*. 1998;421(1):12-4.
160. Bardin N, Blot-Chabaud M, Despoix N, et al. CD146 and its soluble form regulate monocyte transendothelial migration. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009;29(5):746-53.
161. Jia L, Fan J, Cui W, et al. Endothelial Cell-Derived Microparticles from Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypoxia Syndrome and Coronary Artery Disease Increase Aortic Endothelial Cell Dysfunction. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017;43(6):2562-70.
162. Edrissi H, Schock SC, Hakim AM, et al. Microparticles generated during chronic cerebral ischemia increase the permeability of microvascular endothelial barriers in vitro. *Brain research*. 2016;1634:83-93.
163. Tual-Chalot S, Gagnadoux F, Trzepizur W, et al. Circulating microparticles from obstructive sleep apnea syndrome patients induce endothelin-mediated angiogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2014;1842(2):202-7.
164. Cheng F, Wang Y, Li J, et al. Berberine improves endothelial function by reducing endothelial microparticles-mediated oxidative stress in humans. *International journal of cardiology*. 2013;167(3):936-42.
165. Ma S, Tian XY, Zhang Y, et al. E-selectin-targeting delivery of microRNAs by microparticles ameliorates endothelial inflammation and atherosclerosis. *Scientific reports*. 2016;6:22910.

166. Bardin N, Moal V, Anfosso F, et al. Soluble CD146, a novel endothelial marker, is increased in physiopathological settings linked to endothelial junctional alteration. *Thrombosis and haemostasis*. 2003;90(05):915-20.
167. Pasquier E, Bardin N, De Saint Martin L, et al. The first assessment of soluble CD146 in women with unexplained pregnancy loss. *Thrombosis and haemostasis*. 2005;94(06):1280-4.
168. Bardin N, Reumaux D, Geboes K, et al. Increased expression of CD146, a new marker of the endothelial junction in active inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(1):16-21.
169. Harhour K, Kebir A, Guillet B, et al. Soluble CD146 displays angiogenic properties and promotes neovascularisation in experimental hind limb ischemia. *Blood*. 2010;blood-2009-06-229591.
170. Qian YN, Luo YT, Duan HX, et al. Adhesion molecule CD146 and its soluble form correlate well with carotid atherosclerosis and plaque instability. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2014;20(5):438-45.
171. Barisione C, Garibaldi S, Ghigliotti G, et al. CD14CD16 monocyte subset levels in heart failure patients. *Disease markers*. 2010;28(2):115-24.
172. Koga H, Sugiyama S, Kugiyama K, et al. Elevated levels of VE-cadherin-positive endothelial microparticles in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(10):1622-30.
173. Hosseinzadeh S, Noroozian M, Mortaz E, et al. Plasma microparticles in Alzheimer's disease: The role of vascular dysfunction. *Metabolic brain disease*. 2018;33(1):293-9.
174. Samadzadeh KM, Chun KC, Nguyen AT, et al. Monocyte activity is linked with abdominal aortic aneurysm diameter. *Journal of surgical research*. 2014;190(1):328-34.
175. Kumar P, Shen Q, Pivetti CD, et al. Molecular mechanisms of endothelial hyperpermeability: implications in inflammation. *Expert reviews in molecular medicine*. 2009;11.

176. Raffort J, Lareyre F, Clément M, et al. Monocytes and macrophages in abdominal aortic aneurysm. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14(8):457.
177. Jones R, Capen DE. Imaging circulating monocytic cells fusing to endothelial cells in acutely injured and regenerating capillaries. *Ultrastructural pathology*. 2014;38(2):93-103.
178. Jones R, Capen DE, Jacobson M, et al. VEGFR2+ PDGFR β + circulating precursor cells participate in capillary restoration after hyperoxia acute lung injury (HALI). *Journal of cellular and molecular medicine*. 2009;13(9b):3720-9.
179. Domanovits H, Schillinger M, Müllner M, et al. Acute phase reactants in patients with abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*. 2002;163(2):297-302.
180. Norman P, Spencer CA, Lawrence-Brown MM, et al. C-reactive protein levels and the expansion of screen-detected abdominal aortic aneurysms in men. *Circulation*. 2004;110(7):862-6.
181. Powell J, Muller B, Greenhalgh R. Acute phase proteins in patients with abdominal aortic aneurysms. *The Journal of cardiovascular surgery*. 1987;28(5):528-30.
182. De Haro J, Acin F, Bleda S, et al. Prediction of asymptomatic abdominal aortic aneurysm expansion by means of rate of variation of C-reactive protein plasma levels. *Journal of vascular surgery*. 2012;56(1):45-52.
183. Artemiou P, Charokopos N, Rouska E, et al. C-reactive protein/interleukin-6 ratio as marker of the size of the uncomplicated thoracic aortic aneurysms. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2012;15(5):871-7.

TUTANAK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Bilge BİNGÖL 07/11/2018 tarihinde yapılan "NADPH Oksidaz Enzim Aktivitesinin Aort Aneurizması ile İlişkisi" Tıpta Uzmanlık Tezi Değerlendirme Sınavında başarılı olmuştur. İş bu tutanak tarafımızca imza altına alınmıştır.

Başkan

Prof. Dr. Nihat KALAY

Üye

Prof. Dr. Ali ERGİN

Üye

Doç. Dr. Ziya ŞİMŞEK