

HÜLYA ÖZDEMİR

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2014

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

(YÜKSEK LİSANS)

**TORASİK AORT ANEVİZMALI HASTALARDA TİMP3,
FBN-EDA VE FBN-EDB GEN ANLATIM DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

HÜLYA ÖZDEMİR

**DANIŞMAN
PROF. DR. SADRETTİN PENÇE**

**MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI
MOLEKÜLER TIP PROGRAMI**

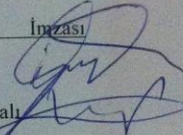
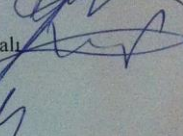
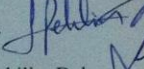
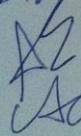
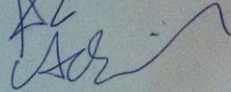
İSTANBUL-2014

TEZ ONAYI**TEZ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programında Hülya ÖZDEMİR tarafından hazırlanan "Torasik Aort Anevrizmalı Hastalarda TIMP3,FBN-EDA ve FBN-EDB Gen Anlatım Düzeylerinin Araştırılması" başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

11 / 07 / 2014

Tez Sınav Jürisi

<u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>	<u>İmzası</u>
1.Prof. Dr. İlhan YAYLIM İ.Ü.DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı	
2.Prof. Dr. Sadrettin PENÇE (Danışman) İ.Ü.DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı	
3. Prof. Dr. Sacide PEHLİVAN İst Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji A.D.	
4. Doç. Dr. Arzu ERGEN İ.Ü.DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı	
5.Doç. Dr. Ali Osman GÜROL İ.Ü.DETAE İmmünoloji Anabilim Dalı	

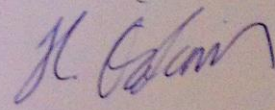
BEYAN

iii

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

HÜLYA ÖZDEMİR



İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

İ.Ü DETAE Moleküler Tıp AD Başkanı Sayın Prof. Dr. İlhan Yaylım'a desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasındaki yardım ve desteklerinden dolayı Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Sadrettin Pençe'ye,

Yüksek lisans eğitimim süresince verdikleri zaman ve değerli bilgileri için Prof. Dr. Oğuz Öztürk, Prof. Dr. Bedia Ağaçhan, Prof. Dr. Hülya Yılmaz Aydoğan, Doç. Dr. Ş. Ümit Zeybek, Doç. Dr. Arzu Ergen, olmak üzere tüm Moleküler Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına,

Tez çalışmam için gerekli hasta ve kontrol grubunu toplamamızda büyük yardımları dokunan Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden Uzm. Dr. Mehmed Yanartaş'a çok teşekkür ederim.

Ayrıca, tez çalışmam boyunca deneyim ve bilgileriyle beni yönlendiren Dr. Ender Coşkunpınar, tezimin her aşamasında bana büyük bir sabırla, özveriyle yardım eden, desteklerini hiç esirgemeyen çok sevgili çalışma arkadaşlarım Dr. Yasemin Müşteri Oltulu, Msc. Saime Turan, Mol. Bio Feyza Genç, Mol. Bio Tolgahan Araz'a çok teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmaya katılmayı kabul etmiş olan tüm kalp hastaları ve ailelerine de teşekkür ederim.

Son olarak, kıymetli aileme teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 28248

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	İX
ÖZET	X
ABSTRACT.....	Xİ
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	35
KAYNAKLAR.....	40
HAM VERİLER.....	52
FORMLAR.....	61
ETİK KURUL.....	68
ÖZGEÇMİŞ.....	71

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1 torasik aort anevrizması büyüklüğüne bağlı komplikasyonların yıllık riski.....	9
Tablo2-2 torasik aort anevrizmasının etiyojisi.....	10
Tablo2-3 TIMP1, TIMP2, TIMP3 ve TIMP4 gen lokasyon ve dizi benzerliği..	13
Tablo3-1 beta actin geni kontrol PZR içeriği.....	20
Tablo3-2 beta actin geni PZR koşulları.....	21
Tablo3-3 TIMP3, FBN, FN gen ekspresyonu için PZR içeriği.....	21
Tablo3-4 TIMP3, FBN, FN gen ekspresyonu için PZR.....	22
Tablo4-1 doku örneği alınan torasik aort anevrizma hastalarının yaş ortalaması.....	26
Tablo4-2 FN1 geni için independent samples test sonuçları.....	27
Tablo4-3 FN1 geni için grup istatistik sonuçları.....	27
Tablo4-4 FN1 geni için hastalara ait fold change sayısal verileri.....	28
Tablo4-5 TIMP geni için independent samples test sonuçları.....	29
Tablo4-6 TIMP3 geni için grup istatistik sonuçları.....	30
Tablo4-7 TIMP3 geni için hastalara ait fold change sayısal verileri.....	31
Tablo4-8 FBN1 genine ait independent samples test sonuçları.....	32
Tablo4-9 FBN1 geni için grup istatistik sonuçları.....	33
Tablo4-10 FBN1 geni için hastalara ait fold change sayısal veriler.....	33

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil2-1 Normal aort ile anevrizmal aort.....	4
Şekil2-2 Torasik aort anevrizması ile abdominal aort anevrizmasının prevalansı.....	5
Şekil2-3 Normal aort ile anevrizmalı abdominal aort.....	6
Şekil2-4 Torasik aort anevrizmasının büyüklüğüne bağlı komplikasyonların yıllık riski.....	7
Şekil2-5 Aortun bölümleri.....	8
Şekil2-6 Fibronektin gen lokasyonu.....	11
Şekil2-7 TIMP3 gen lokasyonu.....	14
Şekil2-8 Fibrillin1 gen lokasyonu.....	14
Şekil4-1 FN1 genine ait fold change dağılım grafiği.....	26
Şekil4-2 TIMP3 genine ait fold change dağılım grafiği.....	29
Şekil4-3 FBN1 genine ait fold change dağılım grafiği.....	32
Şekil4-4 TIMP3, FBN1, FN1 genlerine ait fold change grafiği.....	34

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- TIMP : Matris Metalloproteinaz Doku İnhibitörü
FBN1 : Fibrilin Geni
FN : Fibronektin Geni
TAAD : Torasik Aort Diseksiyonu
BAV : Biküspit Aortik Valve
MMP : Matris Metalloproteinaz
ESM : Ekstrasellüler Matris
MAPK : Mitojen-Aktiv Edici Protein Kinaz
ERK : Ekstrasellüler Sinyal-Düzenleyici Kinaz
TEVAR : Torasik Endovasküler Aortik Tamir
EDA : Ekstrasellüler DomainA
EDB : Ekstrasellüler DomainB
HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
CT :Kardiyak Tomografi
MRI : Manyetik Rezonans Görüntüleme
TEE : Transözofajiyal Ekokardiyografi
FRET : Florasan Rezonans Enerji Transferi

ÖZET

Özdemir, H. (2014). Torasik Aort Anevrizmalı Hastalarda TIMP3, FBN-EDA ve FBN-EDB gen anlatım düzeylerinin araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Aort anevrizması aortun torasik ve abdominal bölümlerinde meydana gelen ölümcül, bir ileri yaş atak hastalığıdır. Aort anevrizması sonucu meydana gelen ölüm oranı %100'e yakındır ve vakaların %60'a yakın bir kısmı hospitalizasyon öncesi aşamada kaybedilmektedir. Ekstrasellüler matris matris (ESM) memeli dokuları içindeki hücrelerin arasında bulunan ve onları destekleyen bir yapıdır. Torasik aort anevrizmaları, ilerleyen düz kas hücresi (DKH) azalmasına bağlı olarak ekstrasellüler matrisin yıkımı ile karakterize edilir. Torasik aort anevrizması ciddi aort diseksiyonlarına yol açan yırtılma yüzünden ani, umulmadık ve erken ölümlerin sık rastlanan bir nedenidir. Torasik aort anevrizmasının büyüme hızı lezyon bölgesine göre çeşitlilik gösterir. Asendan anevrizmalar her yıl yaklaşık 0,07 cm büyüme hızına sahipken desandan anevrizmalar yaklaşık 0.19 cm büyüme hızına sahiptir. Aortik diseksiyonu engellemenin başlıca dayanak noktası aort çapının 5.5 cm ya da daha fazlası olması durumunda cerrahi müdahale yapmaktır. Hipertansiyon ve irsi biküspid aortik kapakçığı (BAV) bu hastalık için risk faktörü olsa da genetik yatkınlık etiyojide göze çarpan bir rol oynar. Otozomal dominant bir hastalık olan Marfan sendromuna sahip hastaların torasik aort diseksiyonuna yatkınlığı bulunduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Marfan Sendromu; elastin ile ilgili mikrofibrillerin bir bileşeni olan fibrilin-1'i kodlayan gendeki mutasyonlar sonucu meydana gelmektedir. Matris metalloproteinaz (MMP) ailesi ekstrasellüler proteazların önemli bir üyesidir. En önemli görevleri ekstrasellüler matrisin yıkımıdır. MMP aktivitelerindeki kontrolsüz artışların ESM degradasyonu yoluyla akut ve kronik hastalıkların pataogenezinde rol oynamaktadır. MMP ve TIMP (doku İnhibitör metalloproteaz) ekspresyonundaki farklılıklar asendan aort genişlemesi gelişimine zemin oluşturmaktadır. Çalışmamıza gönüllü katılmıştır. Hasta ve sağlıklı gönüllülerden alınan doku parçaları homojenize edilerek total RNA izolasyonu yapılarak elde edilen RNA örneklerinden RT-PZR yöntemi ile TIMP3, Fibronektin ve Fibrilin genlerinin ekspresyon değişimleri incelendi. İstatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemese de, her üç genin ekspresyon seviyesinde artış tespit edildi.

Anahtar Kelimeler : Torasik Aort Anevrizması, TIMP3, Fibrilin-1, Fibronektin

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 28248

ABSTRACT

Özdemir, Hülya. (2014). Investigation of TIMP3, FBN-EDA and FBN-EDB Gene Expression Levels in Patients with Thoracic Aortic Aneurysm. İstanbul University, Institute of Health Science, Molecular Medicine. Master's Thesis. İstanbul.

Aortic aneurysm occurs in the thoracic and abdominal sections of the aorta and is a deadly late-age-at-onset disease. Mortality from ruptured aneurysms approaches 100%, with almost 60% of patients dying in the prehospital environment.

ESM provides support for mammalian cells. Thoracic aortic aneurysms are characterized by extracellular matrix breakdown associated with progressive smooth muscle cell rarefaction. Thoracic aortic aneurysms are associated with sudden, unexpected and early death due crucial aortic dissections. The growth rate of thoracic aortic aneurysms varies by lesion location, with ascending aneurysms growing at a rate of 0.07 cm per year and descending aortic aneurysms growing at rate of 0.19 cm per year. The mainstay of prevention of aortic dissection is surgical repair when the aortic diameter expands to 5.5 cm or more. Hypertension and presence of congenital bicuspid aortic valve (BAV) are risk factors for the disease, but a genetic predisposition also plays a prominent role in etiology. For many years, it has been known that patients with Marfan syndrome (MFS), an autosomal dominant syndrome, are predisposed to thoracic aortic aneurysm. MFS results from mutations in Fibrillin1 gene, which encodes fibrillin-1, a component of elastin-associated microfibrils.

Uncontrolled increasing of MMP activity plays an important role pathogenesis of acute and chronic diseases by degradation of ECM. Difference between MMP and TIMPs expression cause ascending aorta dissection. According to the results of this study these genes were expressed at a higher level but it was not gained statistical significant results.

Key Words: Thoracic aortic aneurysm, TIMP3, ECM, Fibrillin1, MMP

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 28248

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aort diseksiyonu acil cerrahi müdahale gerektiren ve eğer tedavi edilmezse ölüm oranı hızı son derece yükselen bir hastalıktır. Tahmin edilen ölüm oranı ilk 48 saat içinde her saat %1 artarken ilk ayda %80'e kadar varmaktadır (1). Epidemiyolojik çalışmalar insidansının 5,9/100000 olduğunu göstermiştir (2). Aort anevrizmaları genellikle ölümlerle sonuçlanmaktadır (3). Asendan torasik aort anevrizması erken ölümlere neden olan torasik aort anevrizması diseksiyonuna (TAAD) neden olmaktadır. Asendan torasik aort anevrizması hipertansiyon, BAV ve MFS gibi sendromik koşullar ile ilişkilendirilir (4). Damar duvarında bulunan Fibronektin (FBN) ekstrasellüler domain A (EDA) ve ekstrasellüler domain B (EDB)'nin tam fonksiyonları henüz bilinmemektedir fakat pek çok aktivite bu domainlere atfedilmiştir. Örneğin damar sertliğinde EDA içeren fibronektin; artmış düz kas hücresi ve kolojen, azalmış yağ ile ilişkilidir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalar ile EDA içeren fibronektinin pulmoner fibroz oluşumunda ve ciltte yara iyileşmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden EDA içeren fibronektinin hücre göçü ve bölünmesi, doku tamir ve doku içeriğinin sürdürülmesi mekanizmalarında temel rol oynadığı düşünülmektedir (5).

BAV genel popülasyonun %1-2'sinde meydana gelen ve yetişkinler arasında en sık görülen konjenital anormalliktir (6). BAV hastalarında; azalmış EDA ekspresyonunun torasik aort anevrizmasına yatkınlığa neden olduğu bulunmuştur. BAV'lı hastalarda Fibronektin protein ekspresyonunun aort anevrizması varlığında artmaktadır. Daha da önemlisi; FBN-EDA ve FBN- EDB'nin damar morfogenezinde kritik rol oynadığı düşünülmektedir (5). Ayrıca; fibrilin-1'deki mutasyonlar Marfan Sendromu (MFS)'na neden olmaktadır (7). BAV ve torasik aort anevrizması tek bir gen defektinin bağımsız oluşumlarıdır (8). FBN1'deki mutasyonların ilk olarak aortta yapısal problemlere neden olduğu düşünülmektedir (7).

FBN1 genindeki defektlerin aşırı TGF- β sinyaline neden olduğu ve sonrasında artmış doku degradasyonunun aort duvarında zayıflamaya neden olduğubelirlenmiştir. Marfanlı hastaların da aort dokuları artmış elastin fragmentasyonuna sahiptir (6). Tedavi edilmemiş Marfan Sendromundaki yüksek ölüm oranı neredeyse sadece aortun yırtılması ya da patlaması gibi aortik komplikasyonlar sonucu meydana gelmektedir (9).

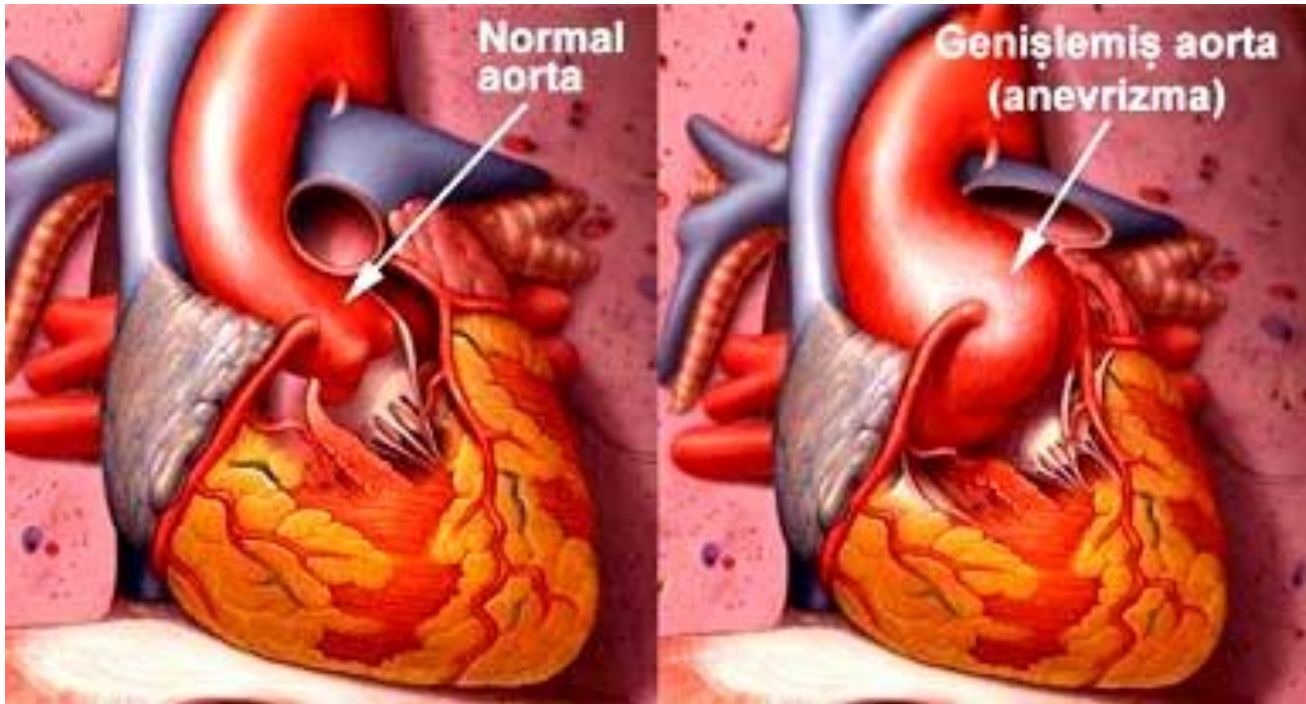
Son zamanlarda FBN1'in TGF-B bağlayıcı protein-1 ile bağlantılı olduğu ortaya çıkmıştır. FBN1 mutasyona uğradığında; TGF-B artık stabilize olamaz ve bu da artmış TGF-B aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu yüzden FBN1, TGF-B'nın düzenleyici kontrolü için önemlidir (7). Matris metalloproteinazlar (MMP) kollajen, fibronektin ve lamin gibi ekstrasellüler matris proteinlerini degrade eden endopeptidazlardır. Aktiviteleri TIMP'ler tarafından regüle edilir (10). Matris metalloproteinazlar (MMPs) ve onların doku inhibitörleri (TIMPs) kalpteki matris oluşumunu regule eder (11). Yapılan çalışmalar sonucunda yırtılan aort dokusunda; proteolitik enzimlerin bir ailesi olan matris metalloproteinazların artmış ekspresyon ve aktivitelerinin bu hastalıkta temel rol oynadığı bulunmuştur. Matris metalloproteinazların inhibisyonu MMP'den kaynaklanan ve yırtılma ile ilişkili olan aort hasarını ortadan kaldıracağı düşünülmektedir (12). MMPs plak instabilitesini bozarak vasküler komplikasyonlara yatkınlık sağlar bu yüzden MMP ya da TIMP ekspresyonundaki bozulma ölüm oranlarındaki yüksek risk ile ilişkilidir (10). TIMP'ler ekstrasellüler matrisin, hücre adezyon moleküllerinin ve pek çok sitokinin etkisini belirlemede MMPs'nin endojen regülatör proteinleri olduğu için önemli rol oynar (13). Şimdiye kadar TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4 olmak üzere dört çeşit TIMP karakterize edilmiştir (14). Belirli bir MMP' nin ifade seviyesindeki değişim bulunmasa da sürpriz bir şekilde metalloproteinazların doku inhibitörü olan TIMP-3'ün kontrol dokular ile kıyaslandığında genişlemiş aort dokularında daha fazla eksprese edildiği görülmüştür (15). TIMP-3; ekstrasellüler matrisin bileşenleri ile interaktif olarak etkileşebilen bir yapıya sahiptir. TIMP-3'ün insanda hemopoetik hücrelerde over eksprese olması durumunda ölümcül osteoskleroz kaçınılmazdır (16). TIMP-3 yaş bağlantılı maküler dejenerasyonuna duyarlılığı etkiler ve koroidal neovaskülerizasyona yatkınlığı artırır (17). MMP ve TIMP ekspresyonundaki farklılıklar asendan aort genişlemesi gelişimine zemin oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda da genişlemiş olan aortta TIMP-3 ekspresyonunun arttığı belirlenmiştir (18). Yapılan diğer bir araştırma da ise torasik aort anevrizmalı hastaların kırmızı kas hücrelerindeki TIMP-3 ekspresyonunun azaldığı ortaya çıkarılmıştır (19). TIMP-3'ün aterosklerozdaki rolünün fare modelinde araştırılması ile TIMP-3'ün aterosklerotik plakta -aşırıeksprese olduğu belirlendi (20). Görüldüğü üzere özellikle TIMP-3 proteini ile ilgili olarak literatürde birbiriyle zıt çeşitli sonuçlar ve yayınlar bulunmaktadır. Bu durum özellikle damar yapısı ve özellikleri ile ilgili tedavi alan ya da bu sebepten kaybedilen hastaların doğru tedavi ile

gerek hayatta kalmalarının ve gerekse sağlıklarına kavuşmalarının önündeki bir engeldir. Bu genlerin aort anevrizmaları ile ilişkili olarak farklı toplumlarda değişim gösterimleri, toplumlara özgü çalışmaların yapılmasını gerektirir. Ele alınan hastalığın hayati önem taşıyor olması konunun öncelikli olarak incelenmesi noktasında tüm biliminsanlarının hemfikir olduğu bir durumdur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AORT ANEVRİZMASI

Aort, sol ventrikülden atılan kanı geri kalan sistemik atardamar yatağına iletmek için kompleks entresek biyolojik ve komplike mekanik özelliklere sahip, vücudun en geniş ve güçlü atardamarıdır. Ortalama yaşam boyunca yaklaşık olarak 200 milyon litre kan taşımaktadır (21). Aort anevrizmaları damar duvarının geniş çaplı ya da sınırlı bir şekilde güçsüzleşmesiyle ortaya çıkan anormal aort genişlemesiyle karakterize edilir. Bu oluşum ekstrasellüler matris (ECM) proteinlerinin sentezindeki defektlerden ya da vasküler ECM'nin hızlandırılmış degradasyonundan kaynaklanmaktadır (22).



Şekil 2-1: Sol panel, normal aort; Sağ panel, anevrizmalı aort (23)

ESM proteinleri vasküler duvarın önemli yapısal bileşenlerindedir. Bu proteinlerin sentez ve degradasyonundaki bozukluk kardiovasküler hastalıkların oluşum sürecinde süreçönemli rol oynamaktadır (24).



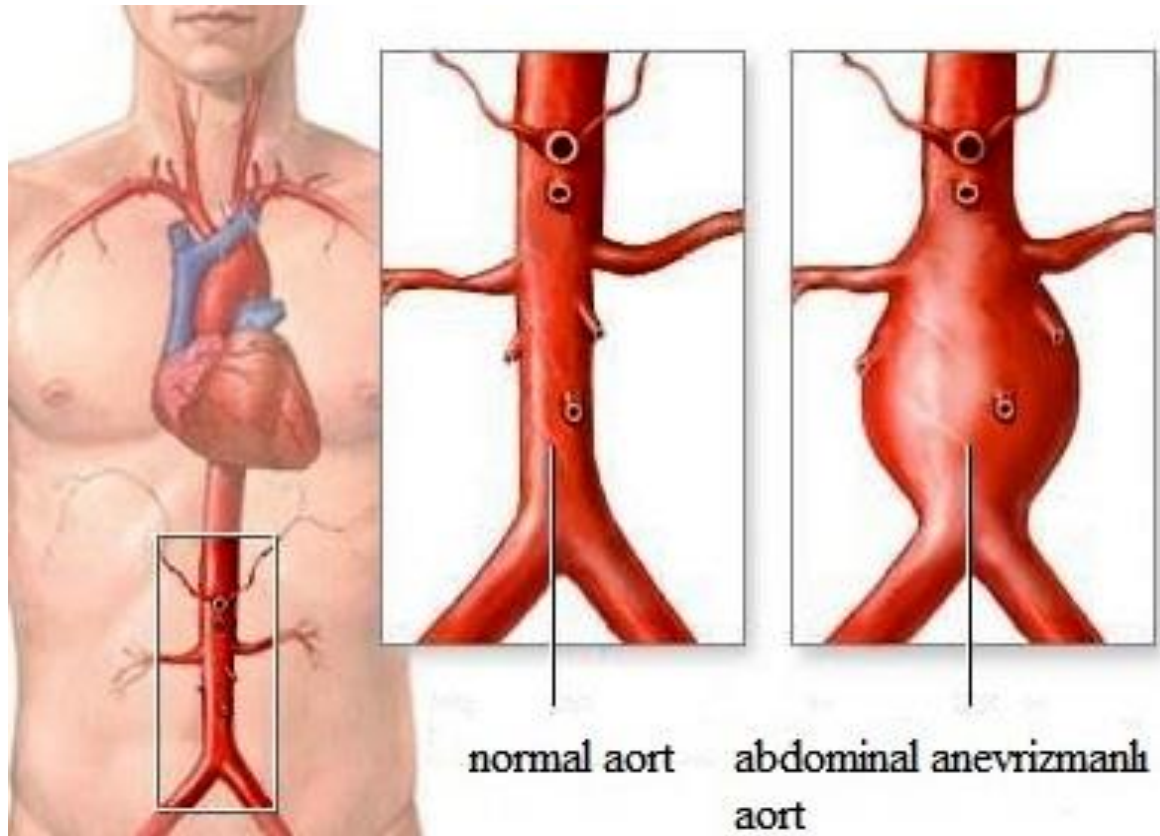
Şekil 2-2: Anevrizmaların prevalansı. TAA; Torasik aort anevrizması, AAA; Abdominal aort anevrizması (25).

Anevrizma oluşumunun patogenezi multifaktörelidir ve medial dejenerasyon, inflamatuvar reaksiyon, hücresel çoğalma/matris degradasyonunu kapsamaktadır. Burada en önemli rolü ise reaktif oksijen türevler-türevlerinin üstlendiği düşünülmektedir. Reaktif oksijen türevleri matris metalloproteinazları, anjiyotensinII, TGF- β , tümör nekrosiz faktörünü aktive etmektedir. Mitojen-aktive edici protein kinaz (MAPK)/ekstrasellüler sinyal-düzenleyici kinaz (ERK) kaskadı da anevrizma oluşumu içerisinde yer alan yollardan biridir. MAPK/ERK kaskadının statin ve ERK

inhibitörleri ile inhibasyonunun anevrizma oluşumunu azalttığı deney modellerinde gösterilmiştir (26).

2.1.1. Abdominal Aort Anevrizması

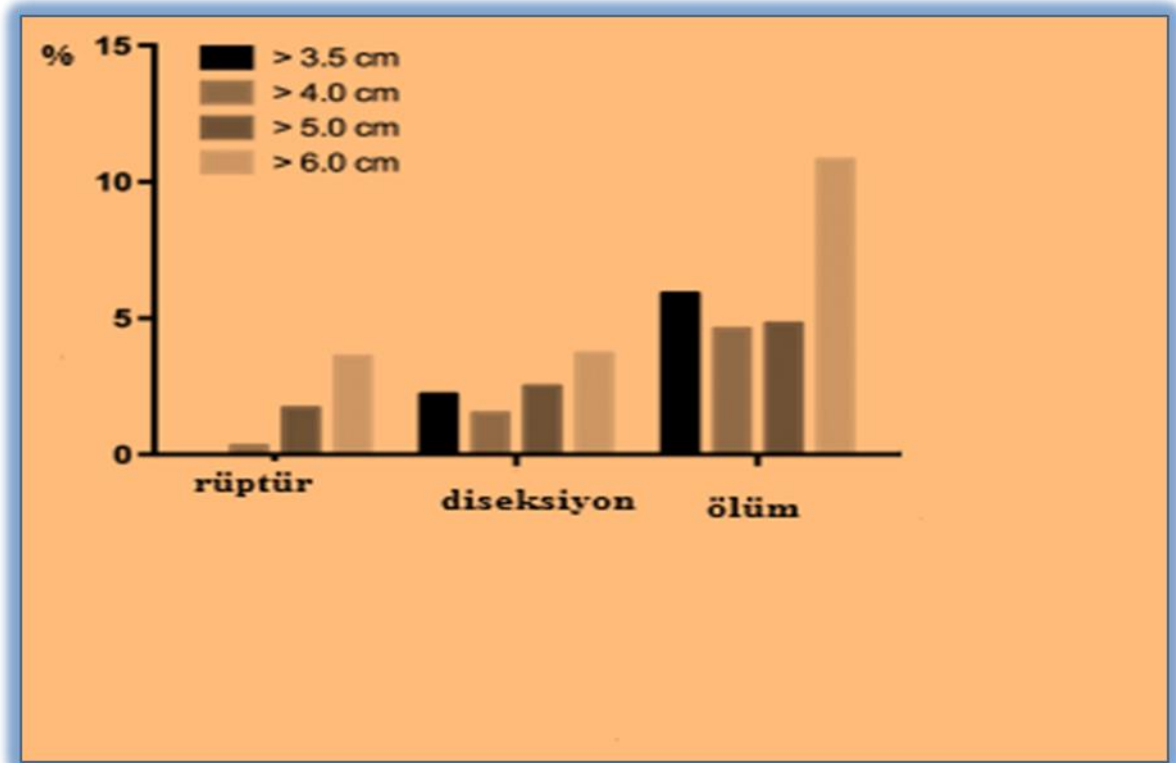
Abdominal aort anevrizması yüksek morbilite, mortalite ve maliyete sahip ölümcül bir hastalıktır. Birçok çevresel ve genetik risk faktörü anevrizma oluşumu ve ilerleyişi ile ilişkili olduğu için komplike bir hastalıktır (27). Abdominal aort anevrizması ölüm oranı %70 ile %90 arasında değişen oranlara sahip, sinsi bir hastalıktır (28). Prevalansı en düşük 1% ve en yüksek 12,7%'dir. Ölüm oranı USA'da her yıl ortalama 9.000 ile 30.000 arasında değişir (29). Erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık olarak 4 ile 6 kat daha fazla görülme sıklığı mevcuttur. Kadınlarda erkelerle kıyaslandığında daha geç yaşlarda kendini gösterse de kadınlardaki insidansı ilerleyen yaş ile artmaktadır (30). Hastalarının %9'unu 65 yaş üstü hastalar oluşturmaktadır (31).



Şekil 2-3: Normal aort ile anevrizmalı abdominal aort (32)

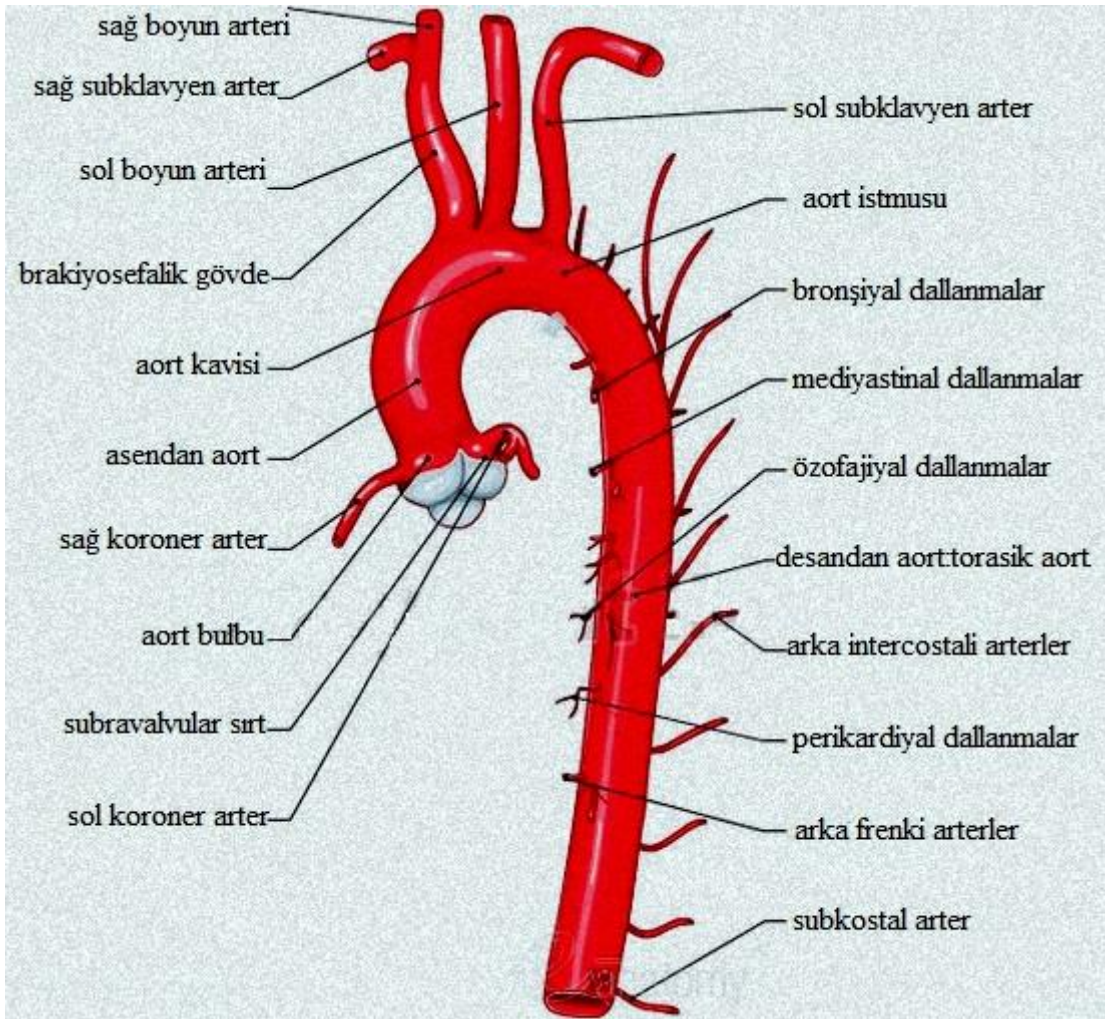
2.1.2 Torasik Aort Anevrizması

Torasik aort anevrizması insidansı yıllık her 100.000 kişi arasında 10,4 tür. Hastalıktan etkilenip hastanede tedavi görmeye başlayan hastaların yaklaşık üçte birinin ölüm sebebi ruptür. Proksimal aorta diseksiyonuna sahip hastaların %40-50 si teşhis koyulup hemen tedavi edilmezse 48 saat içinde ölmekte; fakat hastaların %30'unda bu teşhis yapılamadan ölüm meydana gelmektedir. Hızlı bir şekilde cerrahi tedaviye gidildiğinde 1 yıllık sağkalım 96% ile 97,6% ve 3 yıllık sağkalım 88,3% ile 90,5% arasındadır. Torasik endovasküler aortik tamiri (TEVAR) stent graft gören hastarın toplam 1, 3 ve 5 yıllık sağkalımı sırasıyla %96, %86 ve %69'dur (33).



Şekil 2-4: Torasik aort anevrizmasının büyüklüğüne bağlı olarak komplikasyonların yıllık riski (34)

Geçmişte aort hastalığının erkekleri kadınlara oranları daha fazla etkilediği düşünülmekteydi fakat USA’da yapılan istatistiğe göre kadınların neredeyse erkeklere eşit ya da geride bırakan kardiovasküler ölüm oranına sahip olduğu görülmüştür. 2006 yılında 428.906 kadın (tüm ölen kadınların %35’i), 394,840 (tüm ölen erkelerin %33’ü) erkeğin kardiovasküler hastalıklar yüzünden öldüğü kaydedilmiştir. Günümüzde aortik hastalık ölüme sebep veren 19. hastalıktır ve insidansının da arttığı rapor edilmiştir (35).



Şekil 2-5: Aortun bölümleri (32)

Torasik aort anevrizması eksponansiyel olarak genişler. Dejenerativ anevrizmalarda yayılma hızı anevrizmanın anatomik yerine göre değişmektedir. Desandan aorttaki anevrizmal segmentler proksimal segmentler ile kıyaslandığında daha ivmelenmiş büyüme hızına sahiptir (36).

Tablo 2-1: Torasik aort anevrizması büyüklüğüne bağlı komplikasyonların yıllık riski (%) (34)

Torasik aort anevrizması büyüklüğüne bağlı komplikasyonların yıllık riski (%)			
Aort çapı	Ruptür	Diseksiyon	ölüm
>3,5 cm	0	2,2	5,9
>4,0 cm	0,3	1,5	4,6
>5,0 cm	1,7	2,5	4,8
>6,0 cm	3,6	3,7	10,8

Çoğunlukla yaşlı bireylerde meydana gelmektedir. Hastalığın varlığını gösterebilecek bir işaret veya semptom yoktur. Hastalığın doğal gidişatı genişlemiş aortun –ilerleyici ve öngörülemez büyümesidir. Torasik aort anevrizması tamiri için uygulanan geleneksel yöntem prostetik greft kullanılarak açık göğüs ameliyatı yapılmasıdır. Cerrahi prosedürlerdeki gelişmelere rağmen perioperatif komplikasyonlar önemli yer tutmaktadır. Alternatif yöntem olarak gösterilen torasik endovasküler anevrizma tamiri (TEVAR), geleneksel tedavi yöntemiyle kıyaslandığında daha az invaziftir ve düşük morbidite ve mortaliteye sahiptir (37).

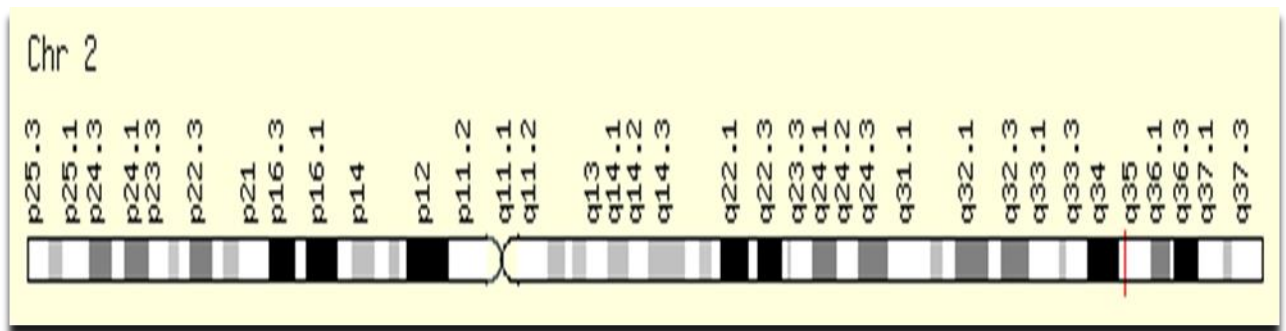
Tablo 2-2: Torasik aort anevrizmasının etiyolojisi (38)

Dejeneratif anevrizmalar	<ul style="list-style-type: none"> • sıklıkla • hipertansiyon, yaş ve sigara ile ilişkili
Aterosklerotik	<ul style="list-style-type: none"> • sıklıkla inen aort ve arkı ile ilişkili
Genetik yönden tetiklenen anevrizma sendromları	
Marfan sendromu	<ul style="list-style-type: none"> • sıklıkla kalıtsal bağ doku hastalığı • <i>FBN-1</i> genindeki mutasyon aortun gerilme gücünün azalmasına neden olur • hastaların %75'i genişlemiş aort köküne sahip
Loeys-Dietz sendromu	<ul style="list-style-type: none"> • TGFBR1 veya 2 mutasyonu ile bağlantılı • erken tanı ve müdahale önemli
Biküspit aort kapakçığı (BAV)	<ul style="list-style-type: none"> • >%50 asendan anevrizmaya sahip • anevrizmadan daha fazla büyüme hızına sahipse üç yapraklı kapakçığa işaret
Turner sendromu	<ul style="list-style-type: none"> • asendan aort anevrizması
Ailesel sendromik olmayan torasik aort anevrizma sendromu	<ul style="list-style-type: none"> • genişlemiş aort • diğer bağ doku hastalıklarının yokluğu • ailesel anevrizma/diseksiyon hikayesi
Aort iltihabı	
Enfeksiyöz	<ul style="list-style-type: none"> • sifilis • Salmonella • stafilokoksik türleri • Mikobakteri
Enfeksiyöz olmayan/inflamatuar	<ul style="list-style-type: none"> • sıklıkla: <ul style="list-style-type: none"> ✓ dev hücre ve atardamar iltihabı • daha az sıklıkla: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Behçet • ender olarak: <ul style="list-style-type: none"> ✓ romatoid artrit
Travma	<ul style="list-style-type: none"> • tipik lokasyonu aort istmusu • komplikasyonları ruptür, ikincil anevrizma formasyonu ile beraber kronik diseksiyon
Kronik aort diseksiyonu	<ul style="list-style-type: none"> • yanlış lümenin büyümesi yüzünden anevrizma oluşumu

2.2. Moleküler Mekanizması

2.2.1. Fibronektin

Fibronektin birden fazla domain ve fonksiyonu olan, hücre matris bağlantıları ile ilişkili süreçlerde bağlantılı olan bir glikoproteindir. Ekstrasellüler matris oluşum, adezyon, göç, büyüme, transformasyon, doku tamiri, yara iyileşmesi ve kanamanın durdurulmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Fibroblast, kıkırdak hücreleri gibi çeşitli hücrelerden köken alan ekstrasellüler matrisde fibronektin çözünmez multimerik fibrillere tutulmuş haldeyken, plazmada bulunan ve karaciğer hücresi tarafından sentezlenen fibronektin; çözünür, kompakt, globüler dimer halindedir. Plasma fibronektinin biyolojik olarak inaktif olduğu düşünülmektedir. Fakat endotel yara varlığında ve tamir sürecinde, plasma fibronektini ektravasküler boşluğa girer ve konformasyonunu globülerden fibrillere değiştirir, multimer halini alır ve geçici matris formunu alarak toplanır. Fibronektin multipl domainleri aracılığı ile fibrin, fibrinojen, heparin, kollajen, romatoid faktör gibi pek çok makromoleküle bağlanabilir (39,40,41,42).



Şekil 2-6: Fibronektin gen lokasyonu

Hepatik stellatus hücreleri tarafından üretilen moleküllerden biri olan fibronektin aynı zamanda ekstrasellüler matrisin bir parçasıdır. Kollajen matrisin uzamasında önemli role sahiptir. Sürekli varlığı matris bütünlüğünü sağlar. Dahası hücre çoğalması ve hücre döngüsü ilerlemesinde de düzenleyici role sahiptir (43,44).

Hücre göçü, farklılaşması ve büyümesini etkileyen, damar duvarında ekstrasellüler matrisin önemli bileşeni olan bir glikoprotein olan fibronektinin; tek bir genin alternatif kırılma işleminden dolayı farklı varyantları mevcuttur. Plazmada bulunan soluble formu dimeriktir ve alternative spliced extra domain A (EDA) (ekzon33) ve extra domain B (EDB) (ekzon 25)'den yoksundur. Dokularda bulunan multimerik formları ise EDA veya EDB içerir. EDA ve EDB sekansı düşük homoloji gösterir ve bu da bu domainlerin farklı işlevleri olduğunu düşündürmektedir. EDA ve EDB'nin damar duvarındaki kesin fonksiyonları henüz bilinmemektedir fakat buna rağmen pek çok aktivite bu domainlere atfedilmektedir. Örneğin insanda, EDA içeren fibronektinin (EDA-FN) artmış düz kas hücresi ve kollajen, aterosklerozda azalmış yağ ile ilişkilidir. Farelerde yapılan çalışmada EDA-FN'nin akciğer fibrosisinde ve yüzdeki yaraların iyileşmesinde temel rolü olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden EDA-FN'nin hücre göçü ve farklılaşması, doku tamir ve doku bütünlüğünün sürdürülmesinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (45,46,47,48).

2.2.2. Doku İnhibitör Metalloproteinazlar

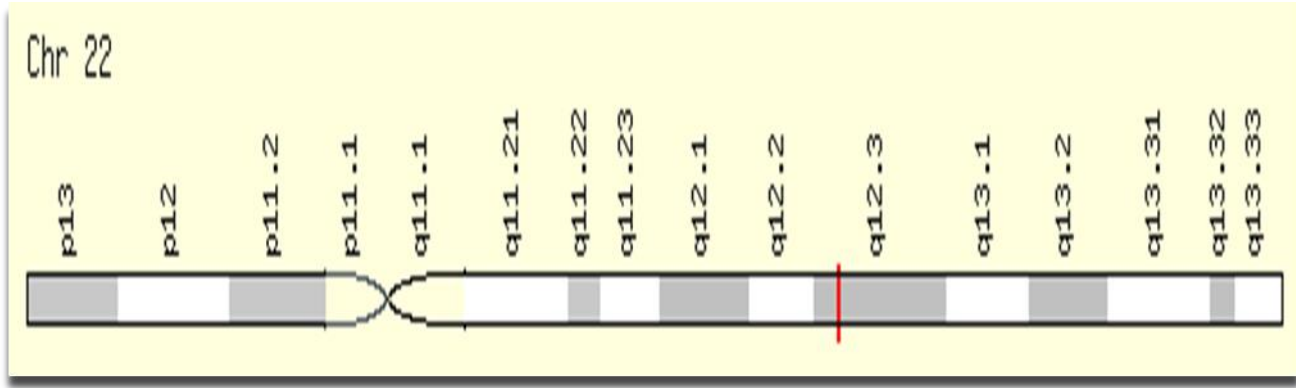
Matris metalloproteinazlar (MMPs), ekstrasellüler matris bileşenlerinin şekillenmesinde rol oynayan sayısı 20'den fazla olan bir grup çinko bağımlı proteolitik enzimlerdir. Ekstrasellüler matrisin yıkımının yanısıra immün sistem fonksiyonları üzerinde de önemli etkilere sahiptir (49).

Ekstrasellüler matris yapı iskelesi olarak hizmet vererek yapısal destek ve ek olarak pek çok sitokin ve büyüme faktörüne ev sahipliği sağlar. Bu yüzden, ekstrasellüler matristeki bozulma yapısal instabiliteye dahası fibrosiz, hipertrofi ve apoptosize neden olabilecek sinyal yollarının aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır.

Ekstrasellüler matris sürekli yenilenen dinamik bir birimdir ve ağ yapısının bütünlüğü matris metalloproteinazlar (MMP) ile onların inhibitörleri olan metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP) arasındaki denge ile sürdürülür. Aktif olan MMP'ler inhibitörleri olan TIMP, alfa2-globulin ya da RECK (reversiyon-sistin içeren-kazal motif zengin protein) tarafından inhibe edilir. Vertebralarda şimdiye kadar TIMP1,TIMP2,TIMP3 ve TIMP4 olmak üzere 4 tane matris metalloproteinaz doku inhibitörü tanımlanmıştır. Alfa2-makroglobulin geri dönüşümsüz olarak MMP'ler ile kompleks oluşturur ve minimal inhibitör fonksiyonu ile dokularda MMP aktivitesini inhibe eder. RECK ise endotel hücre göçünü baskılayarak inhibitör olarak rol oynar. TIMP'ler 21 ile 30 kDA arasında değişen moleküler ağırlığa sahip, büyük çapta sekans homolojisi ve yapısal benzerliğe sahip proteinlerdir. Altı disülfid bağı ile oluşan, 12 korunmuş sistin rezidülüne mevcuttur. Disülfid bağları proteinin herbiri 3 lop içeren 2 domaine katlanmasını sağlar (50,51,52,53).

Tablo 2-3: TIMP1, TIMP2, TIMP3 ve TIMP4 gen lokasyon ve dizi benzerliği (50)

	TIMP1	TIMP2	TIMP3	TIMP4
kromozomal bölge	Xp11.23-11.4	17q23-17q25	22q12.1- 22q13.2	3p25
mRNA (kb)	0.9	3.5-1.0	5.0 (2.6-2.4)	1.4
moleküler ağırlık (kDa)	20.5/28.5	26	21/27	23/29
dizi benzerliği		43%	44%	50%
		38%		
			51%	
			37%	

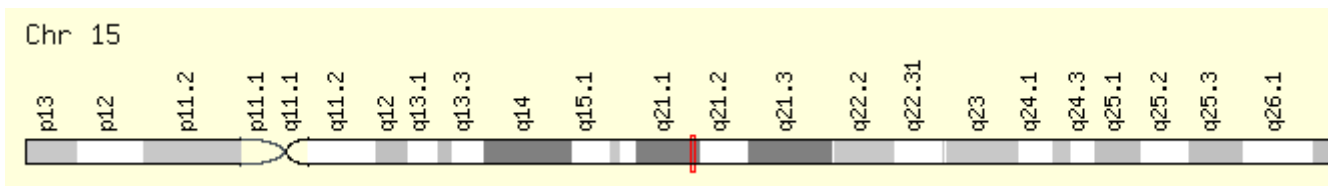


Şekil 2-7: TIMP-3 gen lokasyonu

2.2.3. Fibrilin

Fibrillin-1; ekstrasellüler matriste bulunan büyük 350 kDA'lık bir glikoproteindir. Bu gendeki mutasyonların aortta yapısal değişikliklere neden olduğu düşünülmekteydi fakat ilerleyen zamanlarda yapılan çalışmalar ile genin, TGF- β ile etkileşerek yerel TGF- β aktivitesini düzenlediği belirlenmiştir. Bu gende meydana gelen mutasyon TGF- β 'nın erişilebilirliği ve aktivitesinin artması ile sonuçlanır. Bu yüzden TGF- β 'nın düzenleyici kontrolü için Fibrillin-1 önemli yere sahiptir (54,55).

Fibrillin-1 genindeki defektlerin artmış TGF- β sinyaline sebep olması sonucu aort duvarında artmış doku yıkımı ve güçsüzleşmesi meydana gelmektedir. Marfan sendromu olan hastalarda aort dokusu normal aort ile kıyaslandığında artmış elastin fragmentasyonu mevcuttur. Bu süreç sonunda Marfan sendromlu hastaların genç yaş ilişkili aort komplikasyonlarına yatkınlığa oluşmaktadır (56,57).



Şekil 2-8: Fibrilin1 gen lokasyonu

2.3. Risk faktörleri

2.3.1. Ateroskleroz

Ruptür İngiltere’de her yıl ölümlerin >%1’inden sorumludur. Ateroskleroz hastalığının gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (58).

Aterosklerotik plak ruptürü, aterotrombotik sürecin son olayıdır ve akut kroner sendromun klinik bir vaka oluşturmasına neden olur. Düz kas hücresi degradasyonu, makrofaj infiltrasyonu, matris metalloproteinazların serbest kalması ve ekstrasellüler matrisin degradasyonu ile sonuçlanan bu süreçte lokal ve sistemik inflamasyon gibi biyolojik ya da vasa vasorumun zarar görmesi gibi mekanik nedenler de rol oynamaktadır (59).

Gelişmiş ateroskleroz yüksek derecede düz kas hücresi ve elastik fiber tükenmesi, elastik fiber fragmentasyonu ve mukopolisakkarit birikmesi ile ilişkilidir. CD3+ T-hücresi ve CD68+makrofaj infiltrasyonu, MMP-2 ve MMP-9 üretimi aterosklerotik plak için markırdır (60).

2.3.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir ve aortu da kapsayan geniş arterlerde ateromatöz lezyonlarının oluşumunu destekler. Aynı zamanda aort anevrizması ve aort diseksiyon veya hematom gibi akut aort sendromunun oluşumuna neden olur. Aort hastalığına sahip hastalarda, tercihen beta-bloker ve/veya renin-anjiyotensin-aldosteron sistem inhibitörleri kan basıncını azaltmak ve arter duvar özelliklerini geliştirmek için kullanılmalıdır (61).

2.3.3. Diyabet

Diyabet; periferik, koroner ve serebrovasküler hastalık risk faktörünü olarak tanımlanmıştır fakat umulmadık bir şekilde abdominal aort anevrizmasında azalmış ilerleme ve ruptür riski ile ilişkili bulunmuştur. Abdominal aort anevrizmasına sahip hastalar arasında diyabet prevalansı daha düşük bulunmuştur ve bu da diyabetin abdominal anevrizma gelişimi için koruyucu role sahip olabileceği hipotezini desteklemiştir. Diyabet aynı zamanda torasik aort anevrizması riskini de azaltıyor olabilir. Torasik ve abdominal aort hastalıkları farklı klinik ve genetik profillere sahip olmasına rağmen yapılan gözlemlerde torasik aort anevrizması olan diyabetli hastalarda azalmış ateroskleroz ve kardiyovasküler risk faktörleri arasında ilişki bulunmuştur (62,63,64,65,65).

Diyabet hastaları daha az olası ruptür riskine sahip ve bu koruyucu etki direkt ya da dolaylı da olmuş olabilir. Bu koruyucu etkinin pek çok olası nedeni olabilir. Diyabet aort duvarının biyolojisini değiştiriyor olabilir. Yapılan araştırmalarda diyabetle ilişkili hipergliseminin aortik duvar ortamında kollajen ağının çapraz bağlanmasını uyararak kollojen ağını stabilize ettiği ve bu çapraz bağlanmanın aortik anevrizma oluşumunu yönettiği düşünülen proteolize karşı koyduğunu ve matris metalloproteinazların salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Dahası; diyabet matris MMP'lerini aktive eden plazmini önlemektedir. Bu etki aortik duvar degradasyonunu direkt olarak azaltmaktadır (67).

2.3.4. SİGARA

Hem aktif hem pasif içiciliğin kardiyovasküler risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır. Günümüzde sigara içmenin farklı formlarının kardiyovasküler risk üzerindeki etkileri üstünde durulmaktadır. Dahası; sigara içiciliğinin; çeşitli vasküler risk faktörleri ve koroner kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması gibi vasküler hastalıklar üzerinde etkisi tartışılmaktadır. Sigara içiciliği abdominal aort anevrizmasının prediktörüdür ve maruz kalma süresi riskin ana belirleyicisidir. Tip2 diyabete sahip kadınlarda aktif kullanıcılar sigara kullanmayanlara oranla artmış morbidite ve mortalite riskine sahiptir. Sigara içmenin total kolesterol, trigliserid, düşük-yoğunluklu lipoprotein seviyesini yükselttiği, yüksek-yoğunluklu lipoprotein

(HDL) seviyesini düşürdüğü görülmüştür ve bunun da yağ taşıma enzimlerinin değişiminden kaynaklanabileceği ihtimali ortaya çıkmıştır. Özellikle kadınlarda kilo almaya rağmen sigarayı bırakmanın; HDL kolestrolü, total HDL ve büyük HDL parçalarının artması ile ilişkisi olduğu bulunmuştur. Sigara, endotelin görevini yerine getirememesine, pıhtı oluşumuna ve azalmış fibrinolizise neden olur ve bu değişimler en sonunda kısmi olarak trombotik kardiyovasküler hastalık olaylarında sigara içenlerle içmeyenler kıyaslandığında artmış prevelanstan sorumlu olur **(68,69,70,71,72)**.

2.3.5. Marfan

Marfan sendromu 100 yılı aşkın bir süre önce tanımlandı ve bu aşamadan sonra -tanı kriterleri gelişmeye başladı **(73)**.

Yüksek insidansı (4-6/100000) Marfan sendromunu genetik aortik hastalıkların en sık rastlanan nedenlerinden biri yapmaktadır. Kalp ve aortu etkileyen sayısız kardiyovasküler hastalıktan sorumludur. Bunlar arasından en yaygın ve tehlikeli olanı aort kökünde genişlemeye ve diseksiyona neden olmasıdır **(55)**.

2.4 Tedavi/Teşhis

2.4.1. Tedavi

Birçok anevrizma, tesadüfen ya da anevrizma küçük ve yırtılma için küçük riske sahipken teşhis edilmektedir. Küçük anevrizmalar için kanıtlamış etkili bir tedavi yöntemi yoktur ve belirli aralıklarla anevrizma büyüklüğü >5,5 cm'e ulaşana kadar anevrizmanın büyümesi takip edilmelidir. Bu aşamada, ruptür olma riski operasyon riskinden daha büyük olur ve ameliyat sinyali oluşur. Anevrizma tedavisinde endovasküler tekniklerin gelişimi anevrizma tedavisiyle ilişkili morbidite ve mortalitede azalması yönünde umut vadetmektedir. Fakat ameliyattan sonra anevrizmanın devam eden büyümesi cihazın kopması ve aksaklığına neden olur. Yayılmayı duraklatacak veya yavaşlatacak etkili bir farmakolojik tedavi küçük anevrizmalarda ameliyattan kaçınmayı sağlayabilir ve endovasküler anevrizma tamirinden sonraki komplikasyonları azaltacağı beklenir **(58,74,76)**.

2.4.2. Teşhis

Kardiyak tomografi (CT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve transözofajiyal ekokardiyografi (TEE) aort diseksiyonunu teşhis etmek için yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahiptir.

CT; aort diseksiyonunu teşhis etmek için kullanılan en yaygın yöntemdir. Avantajı elektrokardiyografik sinyal ayırıcı veya insana ait yapay titreşimleri eleyerek multidedektör tarama yapmaktadır. Damar içindeki kullanımı doğru ya da yanlış yönü görüntülemek için gereklidir aksi halde aort diseksiyonu gözden kaçabilir. CT aynı zamanda hemoperikardiyum, aort ruptürü ve dallanmış damar gelişimini de görüntüleyebilir. MRI aort diseksiyonunu belirlemek ve takip etmek için kullanılır, fakat görüntüyü elde etmek zaman gerektirdiği için ve acil durumlarda kullanışlı olmadığı için genellikle birincil olarak kullanılmaz. TEE'nin avantajı taşınabilir olmasıdır fakat yeterli teskin ve eğitimli personel gerektirmektedir. Akut diseksiyondaki aort regürjitasyonunun mekanizmasını açıklayabilir. Diğer bir avantajı ise sağ ve sol kalbin fonksiyonunu saptayabilmesidir. Dezavantajı ise distal asendan aort ve aort arkını yeterli olarak görüntüleyememesidir (77).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Torasik Aort Anevrizması tespit edilmiş olan 20 olgu dahil edildi. Öncelikle “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” okutulup rızası alınmış olan gönüllülerden ameliyat fazlası oluşumdan 0,5-1 cm.’lik bir kısım alınarak, hücre canlılıklarının korunması ve dokuların tazeliğini yitirmemesi için direkt olarak sıvı azot içerisine alınan dokular RNA izolasyonu işlemi başlayana kadar -80 derecedeki dolaplarda muhafaza edildi. Saklanan doku parçaları homojenize edilerek total RNA izolasyonu yapıldı.

3.1. İzolasyon Protokolü:

Dokular kit içerisinde çıkan homojenizasyon sıvısı içerisinde homojenize edildi. Karışım QIAshredder filtreye aktararak, 2 dakika 14000 rpm devirde santrifüj edildi. Dibe çöken sıvıya aynı oranda %70’lik etanol (500 µl) ilave edilerek ve iyice karıştırılarak, Rneasy Mini Column filtreye aktarıldı. 15 saniye 14000 rpm’de santrifüj yapıldı ve üzerine 700µl RW1 solusyonu eklenerek, 15 saniye 14000 rpm’de tekrar santrifüj yapıldı. Filtre yeni 2ml’lik tüpe alındı ve 500µl RPE ilave edilerek 15 saniye 14000 rpm devirde santrifüj edildi. Dipteki sıvı atıldıktan sonra filtreye tekrar 500µl RPE eklenerek 3 dakika 14000 rpm devirde santrifüj edildi. Filtre yeni 2ml tüpe aktarıldı ve 1 dakika 14000 rpm devirde santrifüj edildi. Filtreleri yeni 1,5µl’lik tüpe alınan filtre üzerine 40µl RNAz içermeyen su eklenerek 1 dakika oda ısısında beklendikten sonra 1 dakika 14000 rpm’de santrifüj işlemi yapıldı. Elde edilen RNA örneklerinden TIMP3, FBN ve Fibrilin gen anlatım düzeyleri belirlendi.

Kantitasyon için real-time kantitatif PZR (LightCycler, Roche Diagnostics GmbH, Germany) kullanıldı. Kantitatif PZR için primer dizayn edildi. PZR reaksiyonu için “Light Cyler Fast Start DNA Master HybProbe” (Roche, Mannheim, Germany) ve 5µl cDNA örneği kullanıldı. Kantifikasyon için her gene özgü iki adet prob kullanıldı. Problardan birinin 5’ ucu “Light Cyler Red florophore (LC Red 640)” işaretli olarak ve 3’ ucu fosforilize edildi. Diğer prob 3’ ucu “floroescein” ile işaretlendi. Böylece iki probun hibridizasyonu ile yanyana gelmesi ve florasan rezonans enerji transferi (FRET) iki florofor arasında gerçekleşti. FRET verici “florofor” Light Cyler cihazının ışık kaynağı tarafından uyarılarak bu uyarım enerjisi “Light Cyler Red” alıcı “florofor”a transfer edildi. Prob tarafından yayılan enerji Light Cyler cihazında ölçüldü.

Örneklerdeki RNA kalite ve miktarının normalizasyonu için kontrol geni olarak, beta - aktin kullanıldı ve PZR koşulları 95°C’de 60 saniye (1 döngü) ön denatürasyondan sonra, 95°C’de 10 saniye, 55°C’de 5 saniye ve 72°C’de 20 saniye (45 döngü) şeklinde yapıldı. Amplifikasyonun ardından erime eğrisi analizi için uygulanan program 95°C’de 20 saniye, 40°C’de 20 saniye ve 85°C’de 0 saniye (1 döngü) şeklinde yapıldı. Her PZR için negatif kontrol olarak cDNA yerine su kullanıldı. Standartlar için seri dilusyonlar hazırlanarak, her dilüsyon ve her örnek çift olarak çalışıldı. Kontrol geni olarak kullanılan β -aktin geni ile PZR yapıldı ve cDNA’lar kontrol edildi (**Tablo 3-1**).

Tablo 3-1: Beta actin geni kontrol PZR içeriği

	Miktar
dH ₂ O	35.5 μ l
Buffer	5 μ l
MgCl ₂	3 μ l
dNTP (10mm)	1 μ l
Primer (F) 10 pmol	1.5 μ l
Primer (R) 10 pmol	1.5 μ l
Taq polimeraz 2.5 U	0.5 μ l
Cdna	2 μ l
Toplam	50 μl

3.2. Agaroz jel elektroforezi

Hazırlanacak jelin yoğunluğu yürütülecek DNA dizisinin uzunluğuna göre belirlendi. Uygun miktardaki toz agaroz 1X TAE solüsyonu içerisine eklenerek mikrodalga fırında ısıtıldı ve çözünmesi sağlandı.

Çeker ocak altında, üzerine 2 µl etidyum bromür eklenerek karıştırıldı. Jel kabına hava kabarcığı bırakmayacak şekilde döküldü ve örnek sayısına uygun taraklar yerleştirilerek katılaşması için beklendi. Katılaştıran jel, içerisinde 1X TAE solüsyonu bulunan elektroforez tankına yerleştirildi. Taraklar yavaşça çıkartılarak yüklemeler yapıldı.

Örnekler yükleme boyası ile karıştırılarak jeldeki kuyucuklara yüklendi. Uygun belirteç yüklendikten sonra 60-90 volt'da yürütüldü Bu işlemin sonunda jelde ilerlemiş olan ürünler ultraviyole ışığı altında CCD kamera ile görüntülendi.

Tablo 3-2: Beta aktin geni PZR koşulları

	Sıcaklık	Zaman	
Ön denatürasyon	95°C	5 dakika	
Denatürasyon	94°C	45 saniye	} 35 döngü
Primer bağlanması	59°C	45 saniye	
Zincir uzaması	72°C	45 saniye	
Son uzama	72°C	10 dakika	

cDNA'lar β-aktin geni ile kontrol edildikten sonra ekspresyon çalışması için PZR içeriği hazırlandı (**Tablo 3-3**).

Tablo 3-3: TIMP3, FBN, FN Gen ekspresyonu için PZR içeriği

	Miktar
dH ₂ O	5 µl
Master mix	10 µl
Assay	1 µl
Cdna	4 µl
Toplam	20 µl

Tablo 3-4: TIMP3, FBN, FN Gen ekspresyonu için PZR koşulları

	Sıcaklık	Zaman	
Ön denatürasyon	50°C	2 dakika	
Denatürasyon	95°C	10 dakika	
Primer bağlanması	95°C	15 saniye	} 40 döngü
Zincir uzaması	60°C	1 dakika	
Son uzama	72°C	10dakika	

3.3. İSTATİSTİK ANALİZ

Elde edilen verilerin analizi SPSS 17.0 programı ile yapıldı. İncelemede ekspresyonel değerlendirmelerin gösterimlerinde Scatter Plot, karakteristik demografik ve karşılaştırmalı diğer verilerin gösterimlerinde de ANOVA, Fischer ve Ki kare testleri kullanıldı.

3.4. KİMYASAL MADDELER VE MALZEMELER

3.4.1. Kullanılan Kimyasallar

- Agaroz (Sigma, A-6013)
- Amonyum asetat (Sigma A1542)
- Betamerkaptoetanol(Sigma,M7522)
- Etil alkol (Merc)
- Etilen Diamin Tetra Asetik Asit (EDTA) (Sigma, 9884)
- Etidyum Bromid (Sigma, E1510)
- Hidroklorik asit (Sigma, H1758)
- Hidrojen peroksit (Sigma, 349887)

- İzopropanol (Sigma, 19516)
- Ksilen siyanol (Sigma, X4126)
- PBS (Fosfat tampon çözeltisi)
- Proteinaz K (Sigma, P2308)
- Sodyum Dedodesil Sülfat (Sigma, L4390)
- Sodyum Klorid (Sigma, S3014)
- Tripan mavisi (Gibco, 15250061)
- 0.5-10µl Filter Tips for P-2, Ultramicro, Racked & Pre-Sterilized (Axygen)
- LightCycler® Capillaries (20 µl) (Roche)
- High Pure RNA Tissue Kit, 50rxn (Roche)
- Transcriptor High Fidelity cDNA Synthesis Kit (Roche)
- MagNA Lyser Green Beads, 100ad/kutu (Roche)
- RealTime Ready Single Assay (Con. Nbr: 18591),300rxn (Roche)
- RealTime Ready Single Assay (Con. Nbr: 18537) 300rxn (Roche)
- RealTime Ready Single Assay (Con. Nbr: 18607) 300rxn (Roche)
- LightCycler® TaqMan® Master, 480rxn (Roche)
- Tris Baz (BioChemika, 93362)
- Kullanılan kitler

3.4.2. Kullanılan Cihazlar

Buzdolabı (+4⁰ C)

İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp Lab.
Solüsyonların saklanması

-80⁰ C Derin Dondurucu

İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp Lab.
Serum örneklerinin saklanması

Etüv

İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp Lab.
İnkübasyon için

Güç Kaynağı

İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp Lab.
Elektroforez sistemi için elektrik akımı sağlar

Analitik terazi

İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp Lab.
Kimyasalların tartımı için

Otomatik Pipet(plastik gövdeli)

İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp Lab.
Tüm deneylerde kullanılacak

PZR cihazı

İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp Lab.
PZR

RT-PZR Cihazı

İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp Lab.
RT-PZR

Spektrofotometre

İ.Ü. DETAE Genetik Lab.
DNA ve RNA optik dansitelerini ölçmek için

Soğutmalı santrifüj

İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp Lab
Örnek ayrılması ve RNA izolasyonu

3.4.3. Tampon Solüsyonlar ve Çözeltiler

- **Sodyum Dodesil Sülfat (SDS) %10 (pH 7,2)**

10 g SDS steril distile su ile 100 ml'de çözüldü. pH'ı HCl ile 7,2'ye ayarlandı. Sterilizasyon için 0.2 mikronluk filtreden geçirildi ve oda ısısında saklandı.

- **EDTA (0,5 M)**

86,1 g EDTA distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı ve otoklavlandı. Oda ısısında saklandı.

- **6X Agaroz Jel Yükleme Tamponu**

2,5 mg Bromfenol mavisi 10 ml distile suda çözüldü. Oda ısısında saklandı.

- **50 X TAE (Tris-Asetik asit-EDTA)**

242 g Tris baz

57,1 g Glasiyal asetik asit

100 ml EDTA (0.5M)

Distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı ve otoklavlanarak steril edildi.

- **5 X TBE (Tris baz-Borik asit-EDTA)**

60,57 g Tris baz

30,90 g Borik asit

40 ml EDTA (0.5M) Distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı ve otoklavlanarak sterilize edildi.

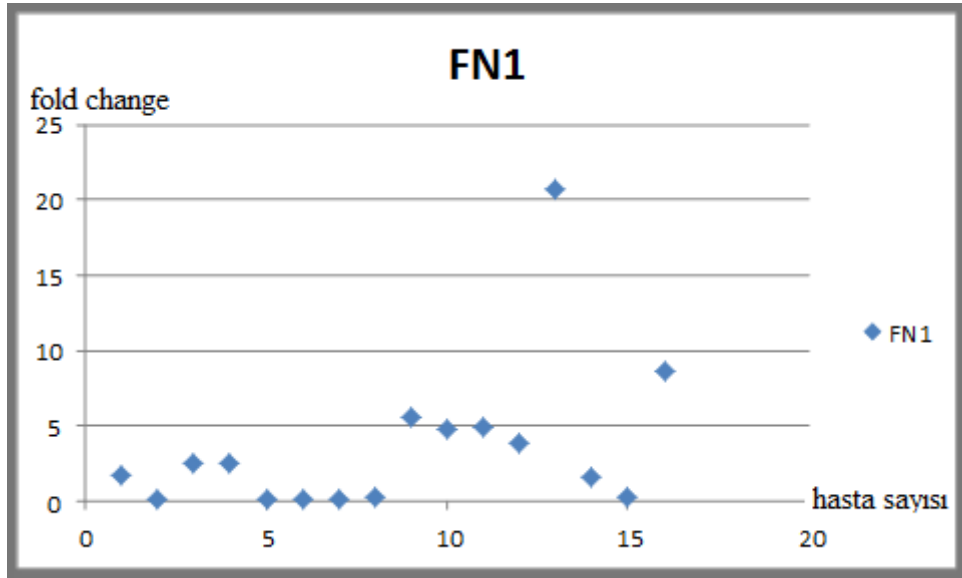
- **%70'lik Etil Alkol:**

70 ml etil alkol steril distile su ile 100 ml'ye tamamlandı.

4. BULGULAR

Tablo 4-1: Doku örneği alınan torasik aort anevrizma hastalarının yaş ortalaması

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
YAŞ	19	61,79	13,473	3,091



Şekil 4-1: FN1 genine ait fold change dağılım grafiği

Tablo 4-2: FN1 Geni İçin Independent Samples Test sonuçları

FN1 EKSPRESYONU	T	Df	p değeri	Mean Difference	95% CI
NABIZ/DK	2,79 6	13	,015	16,900	(3,840- 29,960)
EF	2,61 1	12,926	,022	5,000	(,861-9,139)

- Tablo 4-1’de klinik verileri bulunan 19 hastanın yaş ortalaması; 61,79’ dur.
- Tablo 4-2’deki nabız/dk ve EF değerleri independent sample test sonuçlarına göre incelendiğinde $p < 0,05$ olan veriler elde edildiği ortaya çıkar. Bu klinik veriler için FN-1’in anlamlılık ifade ettiği söylenebilir.

Tablo 4-3: FN-1 için grup istatistik sonuçları

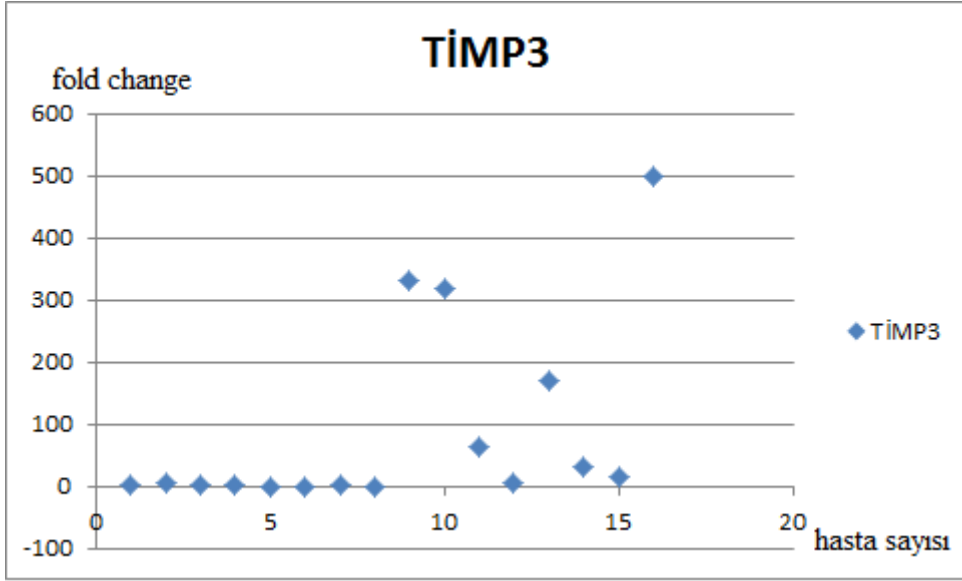
	FN1 ekspresyonu	N	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama Standart Hata
NABIZ/DK	Azalmış	5	92,80	10,354	4,630
	Artmış	10	75,90	11,328	3,582
EF	Azalmış	5	64,00	2,236	1,000
	Artmış	10	59,00	5,164	1,633

- FN1 geni grup istatistik sonuçlarına göre incelendiğinde anlamlı farklılık bulunan klinik veriler için farklı sayıda hastada, çoğunluğu artmış ekspresyon gözlenmek üzere tablo 4-3’teki sonuçlar elde edilmiştir. FN1 genine ait fold

change değerlerinin de her hasta için sayısal veri biçiminde ifadesi tablo 4-4'te yer almaktadır.

Tablo 4-4: FN-1 geni için hastalara ait fold change sayısal verileri

HASTA	FOLD CHANGE DEĞERİ/ FN1 GENİ
H1	1,717131
H4	0,198884
H5	2,549121
H6	2,514027
H7	0,119908
H8	0,103665
H9	0,11908
H10	0,257028
H11	5,578975
H12	4,789915
H14	4,924578
H15	3,863745
H16	20,67765
H17	1,658639
H18	0,225313
H20	8,693879



Şekil 4-2: TIMP-3 genine ait fold change dağılım grafiği

Tablo 4-5: TIMP-3 Geni İçin Independent Samples Test sonuçları

TIMP3 EKSPRESYON U	T	Df	p değeri	Ortalama fark	95% CI
AKŞ	-3,032	4,936	,029	18,423	(70,165-5,132)
RBC	2,448	11	,032	975454,545	(1852385,084- 2478673,689)
KREATİNİN	2,610	12,433	,022	,28538	(,04805-52272)
EF	3,606	12,000	,004	5,000	(1,979-8,021)

- Akş, RBC, Kreatinin ve EF değerleri independent sample test sonuçlarına göre incelendiğinde $p < 0.05$ olan veriler elde edildiği ortaya çıkar. Bu klinik veriler için TIMP3'ün istatistiksel anlamlılık ifade ettiği söylenebilir.

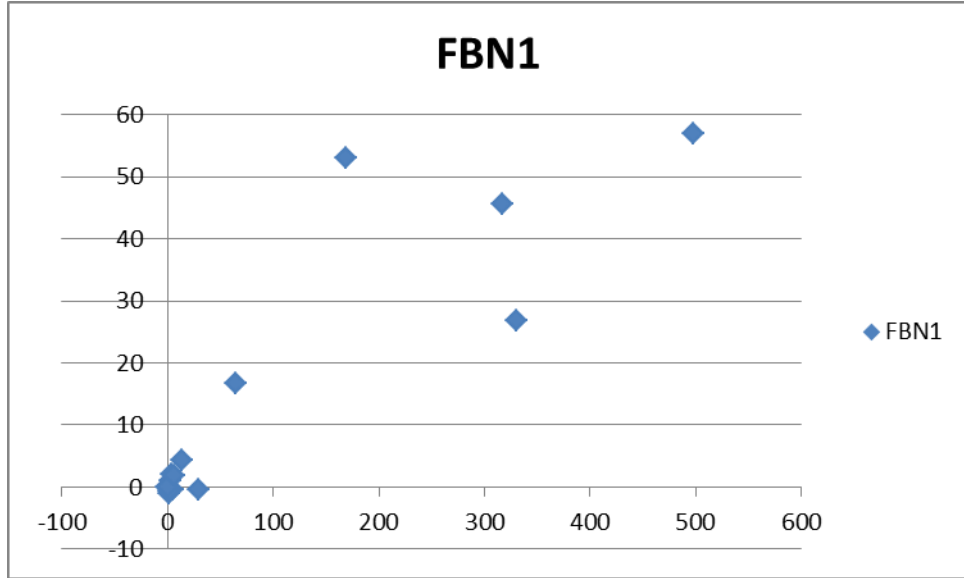
Table 4-6: TIMP-3 için grup istatistik sonuçları

	TIMP3 ekspresyonu	N	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama Standart Hata
AKŞ	Azalmış	2	92,50	3,536	2,500
	Artmış	13	104,23	10,647	2,953
RBC	Azalmış	2	5370000,00	381837,662	270000,000
	Artmış	11	4394545,45	530025,728	159808,770
KREATİNİN	Azalmış	2	1,0900	,05657	,04000
	Artmış	13	,8046	,36694	,10177
EF	Azalmış	2	65,00	,000	,000
	Artmış	13	60,00	5,000	1,387

- TIMP-3 geni grup istatistik sonuçlarına göre incelendiğinde anlamlı farklılık bulunan klinik veriler için farklı sayıda hastada, çoğunluğu artmış ekspresyon gözlenmek üzere tablo 4-6'daki sonuçlar elde edilmiştir. TIMP-3 genine ait fold change değerlerinin de her hasta için sayısal veri biçiminde ifadesi tablo 4-7'de yer almaktadır.

Tablo 4-7: TIMP-3 geni için hastalara ait fold change sayısal verileri

HASTA	FOLD CHANGE DEĞERİ/ TIMP-3 GENİ
H1	1,892115
H4	5,241574
H5	2,657372
H6	3,5801
H7	0,173139
H8	0,650671
H9	1,164734
H10	0,144586
H11	330,8423
H12	317,3652
H14	64,89341
H15	5,775717
H16	168,897
H17	29,65082
H18	13,54792
H20	497,9993



Şekil 4-3: FBN-1 genine ait fold change dağılım grafiği

Tablo 4-8: FBN-1 genine ait independent sample test sonuçları

FBN1 EKSPRESYON U	T	df	p değeri	Ortalama Fark	95% CI
KREATİNİN	2,373	13	,034	,38444	(,03449 - ,73440)

- Kreatinin değeri independent sample test sonuçlarına göre incelendiğinde $p < 0.05$ olan veriler elde edildiği ortaya çıkar. Bu klinik veri için FBN-1'in anlamlılık ifade ettiği söylenebilir.

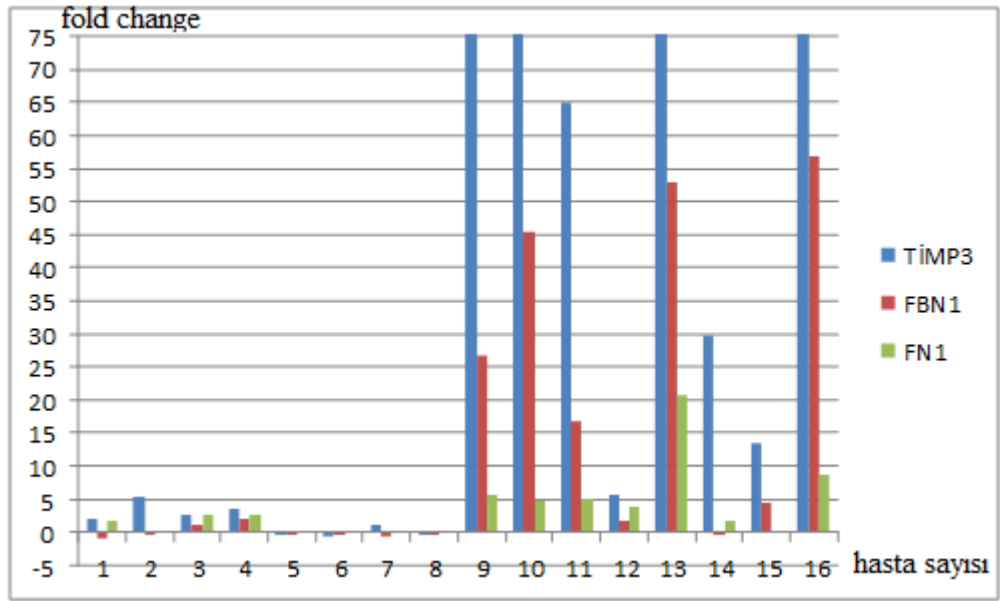
Tablo 4-9: FBN-1 geni için grup istatistik sonuçları

	FBN1 ekspresyonu	N	Ortalama	Standart Sapma	-
KREATİNİN	Down	5	,9680	,14738	,06591
	Up	10	,7800	,41572	,13146

- FBN1 geni grup istatistik sonuçlarına göre incelendiğinde anlamlı farklılık bulunan klinik veriler için farklı sayıda hastada, çoğunluğu artmış ekspresyon gözlenmek üzere tablo 4-9'daki sonuçlar elde edilmiştir. FBN-1 genine ait fold change değerlerinin de her hasta için sayısal veri biçiminde ifadesi tablo 4-10'da yer almaktadır.

Tablo 4-10: FBN-1 geni için hastalara ait Fold change sayısal verileri

HASTA	FOLD CHANGE DEĞERİ/ FBN-1 GENİ
H1	0,952638
H4	0,435275
H5	1,094294
H6	2,099433
H7	0,073302
H8	0,05329
H9	0,650671
H10	0,106579
H11	26,72281
H12	45,56961
H14	16,67945
H15	1,765406
H16	53,07645
H17	0,510506
H18	4,346939
H20	56,88593



Şekil 4-4: Timp-3, FBN-1, FN-1 genlerine ait fold change grafiği

5. TARTIŞMA

Aort anevrizması demografik gelişmeler ve şu an ki yaşam tarzından dolayı önemli bir sağlık riskidir. Aort anevrizması ruptüründe ölüm oranı %80'lere varmakta ve anevrizma türünün prevalansı lokalizasyonuna göre değişmektedir. Çoğunlukla etkilenilen abdominal aort anevrizmalı hastalar olsa da araştırmalar abdominal aort anevrimasının prevalansının azalmasına karşın torasik aort anevrizmasının prevalansının arttığını göstermektedir (78).

Yapılan çalışmalar TGF- β yönetimli ERK aktivasyonunun anevrizma gelişiminde önemli rol oynadığını göstermiştir fakat bunun geniş ölçülü çalışmalar ile doğrulanması gerektiği vurgulanmıştır (26).

Aort duvarındaki kollajen ve elastin fiberlerin yıkımının, aort anevrizmasının oluşumuna neden olan süreç olduğu düşünülmektedir. Bu teori; daha çok MMP ailesi üyesi olan, ESM proteinlerinin yıkımında rol oynayan belirli enzimlerin anevrizmal arterlerde bulunmasıyla desteklenmektedir. Matris metalloproteinazlar; sayısı 25'in üzerinde olan hücre yüzey enzimleridir. Ana fonksiyonları ESM'nin degradasyonudur. TIMP'ler tarafından inhibe edilmektedir. TIMP-3 mRNA ekspresyon seviyesi anlamlı bir şekilde aort anevrizmalı hastalarda yüksek bulunmuştur (24).

Ekstrasellüler matris yapısal güç sağlar ve bu da sağlıklı bireylerde aort genişlemesine karşı direnç oluşturur. Anevrizma genişlemesi aktif bir süreçtir ve inflamasyon, proteolizis ve protein uzaklaştırma ile ilgilidir. Yapılan çalışmada, MMP-3 ve TIMP-3'ün upregule olduğu belirlenmiş ve bunun da aterosklerotik aortta anevrizma oluşumunda önemli rol oynadığı belirtilmiştir. Anevrizma örneklerinde TIMP-3 ekspresyonunun yüksek artışı aortik anevrizmada önemli miktarda proteaz inhibisyonunun olduğunu göstermektedir (58).

Fibronektin; hücre göçü, farklılaşması ve büyümesini etkileyen, damar duvarında bulunan ekstrasellüler matris bileşenlerinden biridir.

Fibronektin protein ekspresyonunun anevrizmal aortta kontrolle kıyaslandığında artmış ekspresyon seviyesi gözlenmiştir. Fibronektin ve TGF- β süperailininin

embriyogenez boyunca kalp kapakçığı gelişiminde de önemli role sahip olduğu gösterilmiştir (32).

Hücreler fibronektin ile etkileşime girdiğinde fibronektin molekülü polimerize olur ve yapısını değiştirir. Bu polimerizasyon kollajen ilişkili doku yapısını güçlendirir. Bu yüzden fibronektin-kollajen etkileşimi ESM yapısının temelidir. Fibronektin; kollajeni kollajen-bağlayıcı domaini ile bağlamaktadır. Kollajenin fibronektine bağlanma kapasitesi kollajen tipine ve fibronektin bağlanma bölgesine erişilebilirliği ile ilişkilidir (79).

Fibronektinin karaciğer ve karaciğer stellat hücrelerinden delesyonunun sonucunda artmış kollajen gözlenmiştir. Bu etkiler artmış aktif TGF- β protein ve buna karşı oluşan hücresel cevaptır ve bu da artmış TGF- β mRNA ekspresyonu ile değil SMAD yolağı ile ilişkilidir fakat aynı zamanda artmış TGF- β reseptör-II mRNA ekspresyonu ile ilişkisi (44).

Aort anevrizması olan diyabetli hastalarda, anevrizma sahibi diyabetsiz hastalarla kıyaslandığında ruptür veya ruptüre bağlı ölümlerde anlamlı olarak azalma söz konusudur (67).

Yaptığımız çalışmada p değeri 0.05'in üstünde bulunmuştur. Her gen için 16 doku örneği kullanılmıştır. Başlangıçta daha fazla çalışılması düşünülen hasta sayısının, doku örneğinin toplanmasındaki zorlu ve değişen cerrahi yöntemleri nedeniyle ve literatürde de çalıştığımız hasta sayısı kadar çalışmaların bulunması nedeniyle 20 hasta ile çalışması planlanmıştır. Toplanan 4 doku örneği taşıma ve saklam koşullarındaki sebeplerden dolayı çalışmaya dahil edilmemiştir. Son olarak çalışma 16 olgu ile çalışma tamamlanmıştır. Her gen için bulunan foldchange değerlerine bakıldığında şu durum ortaya çıkmaktadır.

TIMP-3 geni için ekspresyonu incelenen 16 hastanın fold change değerleri incelendiğinde 3 hastada azalmış ekspresyon, 13 hastada ise artmış ekspresyon seviyesi tespit edilmiştir.

Tsarouhas ve arkadaşları (24) tarafından yapılan çalışmada ise TIMP-1 ve TIMP-4 genlerinin transkripsiyon seviyelerinin kontrollerle kıyaslandığında azaldığı görülmüş fakat istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır.

Yine aynı çalışmada TIMP-3 geni için ekspresyon seviyeleri yüksek bulunmuştur. Çalışmada MMP aktivitesinin ve aort ekstrasellüler matrisinin yıkımının incelenmesinde her bir molekülün artmış ya da azalmış olmasına değil de, MMP/TIMP oranının bakılmasının daha fazla yol gösterici olacağı belirtilmiştir. TIMP-3'ün ekspresyon seviyelerinin yüksek olmasının artmış MMP aktivitesi ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Moore ve arkadaşları (50) tarafından yapılan çalışmada farklı kalp hastalıklarına sahip hastalardan elde edilen plazma ya da miyokardumdaki TIMP seviyelerinin biyomarker olarak kullanılabilceği ve kalp hastalığı aşaması ve kalp hastalığı tipiyle korelasyon gösterebileceği belirtilmiştir. Bu bulgunun dayanak noktası ise akut miyokardial damar tıkanıklığında TIMP-1 ve MMP-9 seviyelerinin direkt olarak sol ventrikülün disregülasyonu ve tıkanıklık oluşumunda rol oynaması ve bu hastalarda TIMP-1, TIMP-2 ve TIMP-3 seviyelerinin de artmış olması gösterilmiştir.

FBN1 geni için çalışılan 16 hasta incelendiğinde ise 7 hastada azalmış ekspresyon, 9 hastada ise artmış ekspresyon gözlenmiştir.

Gen ile ilgili literatürde ekspresyon çalışması yer almasa da Marfan Sendromu ile ilişkisi bilinen gen ile ilgili Detaint ve arkadaşları (73) tarafında yapılan çalışmada FBN-1 geni mutasyonunun genç bireylerde marfan sendromu için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.

FN-1 için çalışılan 16 hastanın 5'inde azalmış, 11'inde artmış ekspresyon tespit edilmiştir. Paloschi ve arkadaşları (32) tarafından yapılan çalışmada fibronektin geni ile ilgili yapılan ekspresyon çalışmasında 23 hasta, 17 kontrol ile kıyaslandığında artmış ekspresyon gözlenmiştir. Bu artışa TGF- β yolağındaki farklılıkların sebep olabileceği öne sürülmüştür. Fibronektin ekspresyonunun ise düz kas hücrelerinin farklılaşmasında rol oynadığı yapılan deneylerde belirlenmiştir.

Valentina ve arkadaşları (45) tarafından yapılan araştırma ise biküspit aortik kapakçığı hastalığına sahip hastalarda fibronektinin ekspresyonunun anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir.

Juanjuan ve arkadaşları (80) tarafından yapılan çalışmada ise ilerlemiş nazofaringal karsinomaya sahip hastaların kan örneklerinde fibronektin seviyesinin erken-evre hastalarla kıyaslandığında daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Dahası Bcl2

antiapoptotik genler ile fibronektin arasında pozitif korelasyon bulunurken, kaspaz-3 gibi apoptik genler ile fibronektin arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca fibronektin geninin susturulduğu vakalarda FAK/Akt/JNK sinyal yolağının da inaktive olduğu gözlenmiştir.

Kawelke ve arkadaşları (44) tarafından yapılan çalışmada fibronektinin karaciğerden delesyonunu sonucunda artmış kollajen ve deneysel fibrozisin uyarımına cevap gözlenmiştir. Bu etkinin SMAD yolağı tarafından yönetilen artmış aktif TGF- β protein miktarına ve hücresel cevaba neden olabileceği belirtilmiştir. Bu sonuçlar karaciğer hücreleri tarafından üretilen fibronektinin biyoaktif TGF- β 'nın miktarını belirlediği göstermektedir.

16 hasta ve 10 kontrole ait klinik veriler TIMP-3 geni için incelendiğinde ekspresyonun azalmış olduğu hastalarda EF, Akş ve kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur, bu değerler sırasıyla $p=0,004$, $p=0,029$ ve $p=0,022$ 'dir. Yine aynı hastalarda artmış ekspresyon seviyesine sahip olanlarda RBC değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur, $p=0,032$. Klinik verilere dair literatürde henüz belirlenmiş veriler olmasa da daha fazla çalışma yapılarak bu yolun aydınlatılacağı düşünülmektedir.

16 olguya ait klinik veriler FBN-1 geni için incelendiğinde; gen ekspresyon seviyesi artmış olan hastalarda kreatin değerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir, $p=0,034$. TIMP-3 geninde bahsedilen araştırmaların daha çok klinik veri değil de gen üzerinde yoğunlaşması neticesiyle elde edilen bulguların az olması bu klinik verinin kıyaslanmasını kısıtlamaktadır fakat kreatinin her iki gende de istatistiksel olarak anlam ifade etmesi, kreatinin anevrizma oluşumunda irdelenmesi gereken bir faktör olduğuna işaret etmektedir.

16 olguya ait klinik veriler FN geni için incelendiğinde; nabız/dk'nın istatistiksel olarak hem ekspresyon artışı hem de ekspresyon azalması görülen hastalarda sırasıyla $p=0,015$ ve $p=0,018$ değerlerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda ekspresyon seviyesinde azalma tespit edilen hastalarda EF klinik verisi içinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir, $p=0,022$.

Tüm bu istatistiksel olarak anlamlı olan klinik veriler incelendiğinde kreatinin ve EF'nin anevrizma oluşumunda daha etkin rolleri olduğu öngörülebilir fakat bu veriler daha fazla çalışma ile desteklenmelidir.

Sonuç olarak torasik aort anevrizması engellenmesi güç ve cerrahi tedavi gerektiren bir hastalıktır. Tedavisinde en çok başvuru alan ilaçlar beta-blokerlar, anjiyotensin reseptör blokerlar ve statinlerdir. Moleküler mekanizmasına yönelik araştırmalar ile kesin sonuçlar elde edilememiştir ve daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Bizim çalışmamızda da FBN-1, FN-1 ve TIMP-3 genleri ile hastalık arasında anlamlı bir ilişik bulunmasa da daha fazla hasta ya da anevrizma oluşumunda rol oynadığı ileri sürülen farklı genler ile çalışarak sonuçların genişletilmesi öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aziz F, Penupolu S, Alok A, Doddi S, Abed M. Peripartum acute aortic dissection: A case report & review of literature. *J Thorac Dis.* 2011 Mar;3(1):65-67.
2. Findeiss LK, Cody ME. Endovascular repair of thoracic aortic aneurysms. *Semin Intervent Radiol.* 2011 Mar;28(1):107-117.
3. Milewicz DM, Regalado ES, Guo DC. Treatment guidelines for thoracic aortic aneurysms and dissections based on the underlying causative gene. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Dec;140(6 Suppl):S2-4; discussion S45-51.
4. Spin JM. Gene mutations and familial thoracic aortic aneurysms: a walk on the mild side. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011 Feb;4(1):4-6.
5. Paloschi V, Kurtovic S, Folkersen L, Gomez D, Wågsäter D, Roy J, Petrini J, Eriksson MJ, Caidahl K, Hamsten A, Liska J, Michel JB, Franco-Cereceda A, Eriksson P. Impaired splicing of fibronectin is associated with thoracic aortic aneurysm formation in patients with bicuspid aortic valve. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 Mar;31(3):691-697.
6. Booher AM, Eagle KA. Diagnosis and management issues in thoracic aortic aneurysm. *Am Heart J.* 2011 Jul;162(1):38-46.e1.
7. Halushka MK. Single gene disorders of the aortic wall. *Cardiovasc Pathol.* 2011 Oct 27.
8. Nistri S, Basso C, Thiene G. [Bicuspid aortic valve]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2012 Jan;13(1):25-37.

9. von Kodolitsch Y, Rybczynski M, Bernhardt A, Mir TS, Treede H, Dodge-Khatami A, Robinson PN, Sheikhzadeh S, Reichenspurner H, Meinertz T. Marfan syndrome and the evolving spectrum of heritable thoracic aortic disease: do we need genetics for clinical decisions? *Vasa*. 2010 Feb;39(1):17-32. Review.
10. Hopps E, Caimi G. Matrix metalloproteinases in metabolic syndrome. *Eur J Intern Med*. 2012 Mar;23(2):99-104. Epub 2011 Oct 13.
11. Guenzinger R, Lahm H, Wottke M, Lange R. Role of Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases During Cardiopulmonary Bypass in Rats. *ASAIO J*. 2012 Mar 4.
12. Zhang X, Shen YH, LeMaire SA. Thoracic aortic dissection: are matrix metalloproteinases involved? *Vascular*. 2009 May-Jun;17(3):147-57. Review.
13. Murphy G. Tissue inhibitors of metalloproteinases. *Genome Biol*. 2011 Nov 11;12(11):233.
14. Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H, Thorgeirsson UP. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol*. 1997 Oct;74(2):111-122.
15. Tsarouhas K, Soufla G, Apostolakis S, Zaravinos A, Panagiotou M, Khoury M, Hassoulas JA, Tsatsakis AM, Spandidos DA. Transcriptional regulation of TIMPs in ascending aorta aneurysms. *Thromb Res*. 2010 Nov;126(5):399-405.
16. Shen Y, Winkler IG, Barbier V, Sims NA, Hendy J, Lévesque JP. Tissue inhibitor of metalloproteinase-3 (TIMP-3) regulates hematopoiesis and bone formation in vivo. *PLoS One*. 2010 Sep 30;5(9).

17. Ebrahem Q, Qi JH, Sugimoto M, Ali M, Sears JE, Cutler A, Khokha R, VasANJI A, Anand-Apte B. Increased neovascularization in mice lacking tissue inhibitor of metalloproteinases-3. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Aug 3;52(9):6117-6123.
18. Tsarouhas K, Soufla G, Apostolakis S, Zaravinos A, Panagiotou M, Khoury M, Hassoulas JA, Tsatsakis AM, Spandidos DA. Transcriptional regulation of TIMPs in ascending aorta aneurysms. *Thromb Res.* 2010 Nov;126(5):399-405.
19. Blunder S, Messner B, Aschacher T, Zeller I, Türkcan A, Wiedemann D, Andreas M, Blüschke G, Laufer G, Schachner T, Bernhard D. Characteristics of TAV- and BAV-associated thoracic aortic aneurysms-Smooth muscle cell biology, expression profiling, and histological analyses. *Atherosclerosis.* 2012 Feb;220(2):355-361.
20. Casagrande V, Menghini R, Menini S, Marino A, Marchetti V, Cavalera M, Fabrizi M, Hribal ML, Pugliese G, Gentileschi P, Schillaci O, Porzio O, Lauro D, Sbraccia P, Lauro R, Federici M. Overexpression of tissue inhibitor of metalloproteinase 3 in macrophages reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Jan;32(1):74-81.
21. De León Ayala IA, Chen YF. Acute aortic dissection: an update. *Kaohsiung J Med Sci.* 2012 Jun;28(6):299-305.
22. Huang J, Davis EC, Chapman SL, Budatha M, Marmorstein LY, Word RA, Yanagisawa H. Fibulin-4 deficiency results in ascending aortic aneurysms: a potential link between abnormal smooth muscle cell phenotype and aneurysm progression. *Circ Res.* 2010 Feb 19;106(3):583-592.

23. Kuivaniemi H, Elmore JR. Opportunities in abdominal aortic aneurysm research: epidemiology, genetics, and pathophysiology. *Ann Vasc Surg.* 2012 Aug;26(6):862-870.
24. Tsarouhas K, Soufla G, Apostolakis S, Zaravinos A, Panagiotou M, Khoury M, Hassoulas JA, Tsatsakis AM, Spandidos DA. Transcriptional regulation of TIMPs in ascending aorta aneurysms. *Thromb Res.* 2010 Nov;126(5):399-405.
25. Ferro CR, de Oliveira DC, Guerra Fde F, de Lucena AJ, Nunes FP, Ortiz ST, Egito ES, de Sousa LC, Jatene AD, Piegas LS. Prevalence and risk factors for combined coronary artery disease and aortic aneurysm. *Arq Bras Cardiol.* 2007 Jan;88(1):40-44.
26. Attenhofer Jost CH, Greutmann M, Connolly HM, Weber R, Rohrbach M, Oxenius A, Kretschmar O, Luscher TF, Matyas G. Medical Treatment of Aortic Aneurysms in Marfan Syndrome and Other Heritable Conditions. *Curr Cardiol.*
27. Liu G, Huang Y, Lu X, Lu M, Huang X, Li W, Jiang M. Identification and characteristics of microRNAs with altered expression patterns in a rat model of abdominal aortic aneurysms. *Tohoku J Exp Med.* 2010 Nov;222(3):187-193.
28. Grant AA, Chastain SL, Gray BH. Current Endovascular Management of Abdominal Aortic Aneurysm. *Curr Cardiol Rep.* 2012 Jan 29.
29. Stather PW, Sidloff DA, Rhema IA, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. A review of current reporting of abdominal aortic aneurysm mortality and prevalence in the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014 Mar;47(3):240-242. doi: 10.1016/j.ejvs.2013.11.007. Epub 2013 Dec 3. Review.

- 30.** Starr JE, Halpern V. Abdominal aortic aneurysms in women. *J Vasc Surg.* 2013 Apr;57(4 Suppl):3S-10S.
- 31.** Maegdefessel L, Azuma J, Toh R, Merk DR, Deng A, Chin JT, Raaz U, Schoelmerich AM, Raiesdana A, Leeper NJ, McConnell MV, Dalman RL, Spin JM, Tsao PS. Inhibition of microRNA-29b reduces murine abdominal aortic aneurysm development. *J Clin Invest.* 2012 Feb 1;122(2):497-506.
- 32.** Paloschi V, Kurtovic S, Folkersen L, Gomez D, Wågsäter D, Roy J, Petrini J, Eriksson MJ, Caidahl K, Hamsten A, Liska J, Michel JB, Franco-Cereceda A, Eriksson P. Impaired splicing of fibronectin is associated with thoracic aortic aneurysm formation in patients with bicuspid aortic valve. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 Mar;31(3):691-697.
- 33.** Leitman IM, Suzuki K, Wengrofsky AJ, Menashe E, Poplawski M, Woo KM, Geller CM, Lucido D, Bernik T, Zeifer BA, Patton B. Early recognition of acute thoracic aortic dissection and aneurysm. *World J Emerg Surg.* 2013 Nov 13;8(1):47. doi: 10.1186/1749-7922-8-47.
- 34.** Chau KH, Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: size matters, plus moving beyond size. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013 Jul-Aug;56(1):74-80.
- 35.** Huynh TT, Starr JE. Diseases of the thoracic aorta in women. *J Vasc Surg.* 2013 Apr;57(4 Suppl):11S-7S. doi: 10.1016/j.jvs.2012.08.126. Review.
- 36.** Bonser RS, Pagano D, Lewis ME, Rooney SJ, Guest P, Davies P, Shimada I. Clinical and patho-anatomical factors affecting expansion of thoracic aortic aneurysms. *Heart.* 2000 Sep;84(3):277-283.
- 37.** Abraha I, Romagnoli C, Montedori A, Cirocchi R. Thoracic stent graft versus surgery for thoracic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep 11;9:CD006796.

- 38.** Spin JM. Gene mutations and familial thoracic aortic aneurysms: a walk on the mild side. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011 Feb;4(1):4-6.
- 39.** Przybysz M, Borysewicz K, Kątnik-Prastowska I. Fibronectin molecular status determination useful to differentiate between rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatol Int*. 2013 Jan;33(1):37-43. doi: 10.1007/s00296-011-2269-0. Epub 2012 Jan 4.
- 40.** Yamada K (2000) Fibronectin peptides in cell migration and wound repair. *J Clin Invest* 105:1507–1509.
- 41.** Wierzbicka-Patynowski I, Schwarzbauer JE (2003) The ins and outs of fibronectin matrix assembly. *J Cell Sci* 116:3269–3276.
- 42.** Moretti FA, Chauhan AK, Iaconcig A, Porro F, Baralle FE, Muro AF (2007) A major fraction of fibronectin present in the extracellular matrix of tissues is plasma-derived. *J Biol Chem* 282:28057–28062.
- 43.** Pankov R, Yamada KM (2002) Fibronectin at a glance. *J Cell Sci* 115:3861–3863.
- 44.** Kawelke N, Vasel M, Sens C, Au Av, Dooley S, Nakchbandi IA. Fibronectin protects from excessive liver fibrosis by modulating the availability of and responsiveness of stellate cells to active TGF- β . *PLoS One*. 2011;6(11):e28181.
- 45.** Paloschi V, Kurtovic S, Folkersen L, Gomez D, Wågsäter D, Roy J, Petrini J, Eriksson MJ, Caidahl K, Hamsten A, Liska J, Michel JB, Franco-Cereceda A, Eriksson P. Impaired splicing of fibronectin is associated with thoracic aortic aneurysm formation in patients with bicuspid aortic valve. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 Mar;31(3):691-697.

46. Schwarzbauer JE, Tamkun JW, Lemischka IR, Hynes RO. Three different fibronectin mRNAs arise by alternative splicing within the coding region. *Cell*. 1983;35:421–431.

47. van Keulen JK, de Kleijn DP, Nijhuis MM, Busser E, Velema E, Fijnheer R, van der Graaf Y, Moll FL, de Vries JP, Pasterkamp G. Levels of extra domain A containing fibronectin in human atherosclerotic plaques are associated with a stable plaque phenotype. *Atherosclerosis*. 2007;195:e83–e91.

48. Muro AF, Moretti FA, Moore BB, Yan M, Atrasz RG, Wilke CA, Flaherty KR, Martinez FJ, Tsui JL, Sheppard D, Baralle FE, Toews GB, White ES. An essential role for fibronectin extra type III domain A in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:638–645.

49. Kiani A, Mostafaie A, Shirazi FH, Ghazanfari T. Serum profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in long-term pulmonary complication induced by sulfur mustard: Sardasht-Iran Cohort Study (SICS). *Int Immunopharmacol*. 2013 Nov;17(3):964-967.

50. Moore L, Fan D, Basu R, Kandalam V, Kassiri Z. Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2012 Sep;17(4-5):693-706.

51. Oh J, Takahashi R, Kondo S et al (2001) The membrane-anchored MMP inhibitor RECK is a key regulator of extracellular matrix integrity and angiogenesis. *Cell* 107:789–800.

52. Oh J, Seo DW, Diaz T et al (2004) Tissue inhibitors of metalloproteinase 2 inhibits endothelial cell migration through increased expression of RECK. *Cancer Res* 64:9062–9069.

53. Tuuttila A, Morgunova E, Bergmann U et al (1998) Three-dimensional structure of human tissue inhibitor of metalloproteinases-2 at 2.1 Å resolution. *J Mol Biol* 284:1133–1140.

54. Douglas DA, Shi YE, Sang QA (1997) Computational sequence analysis of the tissue inhibitor of metalloproteinase family. *J Protein Chem* 16:237–255.

55. Halushka MK. Single gene disorders of the aortic wall. *Cardiovasc Pathol*. 2012 Jul-Aug;21(4):240-244.

56. Booher AM, Eagle KA. Diagnosis and management issues in thoracic aortic aneurysm. *Am Heart J*. 2011 Jul;162(1):38-46.e1.

57. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FBN1&search=fibrillin-1>

58. Carrell TW, Burnand KG, Wells GM, Clements JM, Smith A. Stromelysin-1 (matrix metalloproteinase-3) and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 are overexpressed in the wall of abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 2002 Jan 29;105(4):477-482.

59. Cimmino G, Ragni M, Cirillo P, Petrillo G, Loffredo F, Chiariello M, Gresele P, Falcinelli E, Golino P. C-reactive protein induces expression of matrix metalloproteinase-9: a possible link between inflammation and plaque rupture. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 30;168(2):981-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.040. Epub 2012 Nov 14. PubMed PMID: 23157807.

60. Albini PT, Segura AM, Liu G, Minard CG, Coselli JS, Milewicz DM, Shen YH, LeMaire SA. Advanced atherosclerosis is associated with increased medial degeneration in sporadic ascending aortic aneurysms. *Atherosclerosis*. 2014 Feb;232(2):361-368.

61. Jones JA, Spinale FG, Ikonomidis JS. Transforming growth factor- β signaling in thoracic aortic aneurysm development: a paradox in pathogenesis. *J Vasc Res*. 2009;46:119–137.

62. Forte A, Della Corte A, De Feo M, Cerasuolo F, Cipollaro M. Role of myofibroblasts in vascular remodelling: focus on restenosis and aneurysm. *Cardiovasc Res.* 2010;88:395–405

63. Kang SS, Littooy FN, Gupta SR, Johnson GR, Fisher SG, Cote WL, Steffen GF, Mansour MA, Labropoulos N, Maggio JC. Higher prevalence of abdominal aortic aneurysms in patients with carotid stenosis but without diabetes. *Surgery.* 1999;126:687-691 discussion 691–682.

64. Shantikumar S, Ajjan R, Porter KE, Scott DJ. Diabetes and the abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39:200-207.

65. Miyama N, Dua MM, Yeung JJ, Schultz GM, Asagami T, Sho E, Sho M, Dalman RL. Hyperglycemia limits experimental aortic aneurysm progression. *J Vasc Surg.* 2010;52:975-983.

66. Golledge J, Karan M, Moran CS, Muller J, Clancy P, Dear AE, Norman PE. Reduced expansion rate of abdominal aortic aneurysms in patients with diabetes may be related to aberrant monocyte-matrix interactions. *Eur Heart J.* 2008;29:665-672.

67. Theivacumar NS, Stephenson MA, Mistry H, Valenti D. Diabetes mellitus and aortic aneurysm rupture: a favorable association? *Vasc Endovascular Surg.* 2014 Jan;48(1):45-50.

68. Katsiki N, Papadopoulou SK, Fachantidou AI, Mikhailidis DP. Smoking and vascular risk: are all forms of smoking harmful to all types of vascular disease? *Public Health.* 2013 May;127(5):435-441.

69. Mazzone P, Tierney W, Hossain M, Puvenna V, Janigro D, Cucullo L. Pathophysiological impact of cigarette smoke exposure on the cerebrovascular system with a focus on the blood-brain barrier: expanding the awareness of smoking toxicity in an underappreciated area. *Int J Environ Res Public Health.* 2010;7:4111–4126.

70. Alberg AJ. Cigarette smoking: health effects and control strategies. *Drugs Today (Barc)*. 2008;44:895–904.

71. Leone A. Interactive effect of combined exposure to active and passive smoking on cardiovascular system. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2011;6:61–69.

72. Kolovou GD, Mihas C, Kotanidou A, Dimoula Y, Karkouli G, Kadda O, et al. Mortality after first myocardial infarction in Greek patients: a 4-year follow-up study. *Angiology*. 2009;60(5):582–587.

73. Détaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, Child AH, Loeys BL, Binquet C, Gautier E, Arbustini E, Mayer K, Arslan-Kirchner M, Stheneur C, Halliday D, Beroud C, Bonithon-Kopp C, Claustres M, Plauchu H, Robinson PN, Kiotsekoglou A, De Backer J, Adès L, Francke U, De Paepe A, Boileau C, Jondeau G. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. *Eur Heart J*. 2010 Sep;31(18):2223-2229.

74. Scott RAP, Wilson NM, Ashton HA, et al. Influence of screening on the incidence of rupture abdominal aortic aneurysm: 5-year results of a randomised controlled study. *Br J Surg*. 1995; 82: 1066–1070.

75. The UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet*. 1998; 352: 1649–1655.

76. Treharne GD, Boyle JR, Goodall S, et al. Marimastat inhibits elastin degradation and matrix metalloproteinase 2 activity in a model of aneurysm disease. *Br J Surg*. 1999; 86: 1053–1058.

77. Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem*. 1987; 162: 156–159.

78. Wells GMA, Catlin G, Cossins JA, et al. Quantitation of matrix metalloproteinases in cultured rat astrocytes using the polymerase chain reaction with a multi-competitor cDNA standard. *Glia*. 1996; 18: 332–340.

79. Sumner DS, Hokanson DE, Strandness DE Jr. Stress-strain characteristics and collagen-elastin content of abdominal aortic aneurysms. *Surg Gynecol Obstet*. 1970; 130: 459–466.

80. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 1994; 94: 2493–2503.

HAM VERİLER

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
YAŞ	19	61,79	13,473	3,091

Group Statistics

	TIMP-3 Ekspresyonu	N	ORTALAMA	STANDART SAPMA	Std. Error Mean
BMI	down	2	28,0000	1,41421	1,00000
	up	13	28,3792	6,06439	1,68196
KANBASINCI	down	2	127,50	,707	,500
	up	13	123,54	19,329	5,361
NABIZBASINCIImmHg	down	2	68,50	17,678	12,500
	up	13	74,38	11,110	3,081
NABIZdk	down	2	97,50	10,607	7,500
	up	13	79,08	12,366	3,430
AKŞ	down	2	92,50	3,536	2,500
	up	13	104,23	10,647	2,953
TOTALKOLESTEROL	down	2	202,50	16,263	11,500
	up	11	194,91	57,754	17,413
LDL	down	2	131,00	21,213	15,000
	up	10	117,50	37,053	11,717
HDL	down	2	40,50	,707	,500
	up	10	55,20	22,340	7,064
TG	down	2	152,50	21,920	15,500
	up	9	205,00	167,154	55,718
LDH	down	2	334,50	41,719	29,500
	up	9	292,89	118,341	39,447
hsCRP	down	2	,9800	1,10309	,78000
	up	9	1,4289	1,50198	,50066
HGB	down	2	13,6000	,56569	,40000
	up	13	13,1000	1,30256	,36127
HCT	down	2	41,4500	,77782	,55000
	up	13	40,2077	3,94028	1,09284
WBC	down	2	7450,00	212,132	150,000
	up	11	7970,91	3033,976	914,778

RBC	down	2	5370000,00	381837,662	270000,000
	up	11	4394545,45	530025,728	159808,770
PLT	down	2	288000,00	79195,959	56000,000
	up	10	470800,00	703485,576	222461,672
ÜRE	down	2	39,50	6,364	4,500
	up	13	31,62	17,096	4,741
KREATİNİN	down	2	1,0900	,05657	,04000
	up	13	,8046	,36694	,10177
INR	down	1	1,0300	.	.
	up	11	1,0255	,06203	,01870
EF	down	2	65,00	,000	,000
	up	13	60,00	5,000	1,387
PASBmmHG	down	2	35,00	7,071	5,000
	up	11	34,09	10,202	3,076

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	p değeri	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
BMI	2,210	,161	-,085	13	,933	-,37923	4,43554	-9,96163	9,20317
KANBASINCI	3,752	,075	,281	13	,783	3,962	14,106	-26,513	34,436
NABIZBASINCI mmHg	,691	,421	-,660	13	,521	-5,885	8,922	-25,159	13,390
NABIZdk	,103	,753	1,982	13	,069	18,423	9,296	-1,661	38,507
AKŞ	2,401	,145	-1,503	13	,157	-11,731	7,805	-28,593	5,132
TOTALKOLES TEROL	,950	,351	,179	11	,861	7,591	42,497	-85,945	101,126
LDL	,436	,524	,487	10	,637	13,500	27,720	-48,264	75,264
HDL	4,582	,058	-,895	10	,392	-14,700	16,417	-51,280	21,880
TG	,743	,411	-,426	9	,680	-52,500	123,330	-331,491	226,491
LDH	3,920	,079	,473	9	,647	41,611	87,896	-157,222	240,445
hsCRP	,068	,800	-,392	9	,704	-,44889	1,14371	-3,03614	2,13836
HGB	1,102	,313	,522	13	,611	,50000	,95799	-1,56962	2,56962
HCT	2,463	,141	,431	13	,673	1,24231	2,88011	-4,97978	7,46440
WBC	3,869	,075	-,234	11	,819	-520,909	2224,243	-5416,435	4374,617
RBC	,402	,539	2,448	11	,032	975454,545	398426,375	98524,007	1852385,084
PLT	,690	,426	-,353	10	,731	-182800,000	517318,061	-1335456,470	969856,470
ÜRE	,393	,542	,628	13	,541	7,885	12,547	-19,222	34,992
KREATİNİN	,743	,404	1,065	13	,306	,28538	,26804	-,29368	,86445
			2,610	12,433	,022	,28538	,10935	,04805	,52272

Group Statistics

	FBN-1 Ekspresyonu	N	ORTALAMA	STANDART SAPMA	Std. Error Mean
BMI	down	6	30,1000	3,05025	1,24526
	up	9	27,1478	6,76086	2,25362
KANBASINCI	down	6	122,50	15,241	6,222
	up	9	125,11	20,387	6,796
NABIZBASINCIImmHg	down	6	76,17	12,090	4,936
	up	9	71,89	11,494	3,831
NABIZdk	down	6	88,50	11,041	4,507
	up	9	76,89	13,421	4,474
AKŞ	down	6	101,17	11,652	4,757
	up	9	103,67	10,665	3,555
TOTALKOLESTEROL	down	6	221,83	47,680	19,465
	up	7	174,00	49,930	18,872
LDL	down	6	119,83	48,454	19,781
	up	6	119,67	16,561	6,761
HDL	down	6	56,83	26,686	10,895
	up	6	48,67	14,774	6,031
TG	down	6	223,33	204,712	83,573
	up	5	162,00	46,690	20,881
LDH	down	6	329,17	107,159	43,747
	up	5	266,00	109,902	49,150
hsCRP	down	5	1,1660	,94164	,42111
	up	6	1,4983	1,77460	,72448
HGB	down	6	13,3667	,80416	,32830
	up	9	13,0333	1,47817	,49272
HCT	down	6	40,4000	2,28473	,93274
	up	9	40,3556	4,52054	1,50685
WBC	down	6	7636,67	2437,553	995,127
	up	7	8108,57	3217,828	1216,225
RBC	down	6	4763333,33	578780,327	236286,079
	up	7	4357142,86	626809,761	236911,821
PLT	down	6	624666,67	905917,803	369839,395
	up	6	256000,00	31022,572	12664,912
ÜRE	down	6	42,33	20,156	8,229
	up	9	26,22	9,284	3,095
KREATİNİN	down	6	1,0733	,35433	,14465
	up	9	,6889	,27393	,09131
INR	down	5	1,0180	,03033	,01356

	up	7	1,0314	,07559	,02857
EF	down	6	62,50	4,183	1,708
	up	9	59,44	5,270	1,757
PASBmmHG	down	6	36,67	12,517	5,110
	up	7	32,14	6,362	2,405

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	p değeri	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
BMI	3,481	,085	,995	13	,338	2,95222	2,96776	-3,45922	9,36367
			1,147	11,862	,274	2,95222	2,57478	-2,66500	8,56944
KANBASINCI	,955	,346	-,267	13	,794	-2,611	9,791	-23,763	18,541
			-,283	12,726	,781	-2,611	9,214	-22,560	17,338
NABIZBASINCI mmHg	,041	,842	,692	13	,501	4,278	6,181	-9,074	17,630
			,685	10,466	,508	4,278	6,248	-9,561	18,116
NABIZdk	,335	,572	1,754	13	,103	11,611	6,619	-2,688	25,911
			1,828	12,264	,092	11,611	6,351	-2,192	25,415
AKŞ	,244	,630	-,429	13	,675	-2,500	5,827	-15,088	10,088
			-,421	10,164	,683	-2,500	5,939	-15,703	10,703
TOTALKOLES TEROL	,130	,726	1,758	11	,107	47,833	27,217	-12,070	107,737
			1,764	10,838	,106	47,833	27,112	-11,948	107,615
LDL	3,440	,093	,008	10	,994	,167	20,905	-46,412	46,745
			,008	6,152	,994	,167	20,905	-50,680	51,013
HDL	4,039	,072	,656	10	,527	8,167	12,453	-19,580	35,913
			,656	7,802	,531	8,167	12,453	-20,677	37,010
TG	2,607	,141	,650	9	,532	61,333	94,297	-151,981	274,647
			,712	5,616	,505	61,333	86,142	-152,989	275,656
LDH	,226	,646	,962	9	,361	63,167	65,631	-85,302	211,635
			,960	8,554	,363	63,167	65,799	-86,874	213,207
hsCRP	,470	,510	-,375	9	,716	-,33233	,88657	-2,33789	1,67322
			-,397	7,832	,702	-,33233	,83798	-2,27196	1,60729
HGB	1,272	,280	,501	13	,625	,33333	,66528	-1,10391	1,77058
			,563	12,681	,583	,33333	,59208	-,94905	1,61572
HCT	3,616	,080	,022	13	,983	,04444	2,01269	-4,30370	4,39259
			,025	12,394	,980	,04444	1,77217	-3,80322	3,89211
WBC	,967	,347	-,294	11	,775	-471,905	1607,513	-4010,016	3066,207
			-,300	10,874	,770	-471,905	1571,458	-3935,545	2991,736
RBC	,143	,713	1,206	11	,253	406190,476	336841,679	-	1147574,0
			1,214	10,914	,250	406190,476	334601,736	335193,062	14
PLT	5,677	,038	,996	10	,343	368666,667	370056,182	-	1193203,2
			,996	5,012	,365	368666,667	370056,182	455869,890	23
ÜRE	1,672	,219	2,113	13	,055	16,111	7,625	-,361	32,584
			1,833	6,434	,113	16,111	8,791	-5,054	37,276
KREATİNİN	,082	,779	2,373	13	,034	,38444	,16199	,03449	,73440
			2,247	8,896	,052	,38444	,17106	-,00322	,77210

Group Statistics

	FN-1	N	ORTALA MA	STANDAR T SAPMA	Std. Error Mean
BMI	down	5	27,6600	5,82477	2,60492
	up	10	28,6630	5,81669	1,83940
KANBASINCI	down	5	119,80	7,791	3,484
	up	10	126,20	21,426	6,775
NABIZBASINClmmHg	down	5	74,40	10,550	4,718
	up	10	73,20	12,488	3,949
NABIZdk	down	5	92,80	10,354	4,630
	up	10	75,90	11,328	3,582
AKŞ	down	5	98,40	10,237	4,578
	up	10	104,80	10,830	3,425
TOTALKOLESTEROL	down	4	199,75	42,805	21,402
	up	9	194,44	59,311	19,770
LDL	down	4	116,75	58,807	29,403
	up	8	121,25	19,572	6,920
HDL	down	4	52,25	19,414	9,707
	up	8	53,00	23,053	8,150
TG	down	4	152,00	12,987	6,494
	up	7	220,29	189,798	71,737
LDH	down	4	334,25	46,700	23,350
	up	7	281,14	130,951	49,495
hsCRP	down	4	,7400	,73648	,36824
	up	7	1,6943	1,61497	,61040
HGB	down	5	13,6400	,49800	,22271
	up	10	12,9300	1,43143	,45266
HCT	down	5	41,4800	,52631	,23537
	up	10	39,8200	4,46338	1,41145
WBC	down	5	7500,00	2167,948	969,536
	up	8	8135,00	3218,553	1137,930
RBC	down	5	4886000,00	486703,195	217660,286
	up	8	4331250,00	617701,673	218390,521
PLT	down	5	703000,00	988943,376	442268,923
	up	7	252714,29	45791,973	17307,739
ÜRE	down	5	29,40	12,260	5,483
	up	10	34,30	18,178	5,749
KREATİNİN	down	5	,9680	,14738	,06591

	up	10	,7800	,41572	,13146
INR	down	4	1,0625	,06946	,03473
	up	8	1,0075	,04773	,01688
EF	down	5	64,00	2,236	1,000
	up	10	59,00	5,164	1,633
PASBmmHG	down	5	33,00	4,472	2,000
	up	8	35,00	11,952	4,226

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	p değeri	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
BMI		,172	,685	-,315	13	,758	-1,00300	3,18730	-7,88874	5,88224
				-,315	8,090	,761	-1,00300	3,18889	-8,34244	6,33636
KANBASINCI		6,521	,024	-,637	13	,535	-6,400	10,047	-28,106	15,306
				-,840	12,433	,417	-6,400	7,619	-22,936	10,136
NABIZBASINCI mmHg		,260	,619	,184	13	,857	1,200	6,532	-12,911	15,311
				,195	9,497	,849	1,200	6,153	-12,608	15,008
NABIZdk		,186	,674	2,796	13	,015	16,900	6,045	3,840	29,960
				2,887	8,817	,018	16,900	5,854	3,615	30,185
AKŞ		,123	,732	-1,097	13	,293	-6,400	5,834	-19,003	6,203
				-1,119	8,541	,293	-6,400	5,717	-19,441	6,641
TOTALKOLES TEROL		,070	,796	,160	11	,876	5,306	33,231	-67,836	78,464
				,182	8,094	,860	5,306	29,136	-61,747	72,335
LDL		4,012	,073	-,203	10	,843	-4,500	22,127	-53,802	44,802
				-,149	3,337	,890	-4,500	30,207	-95,364	86,364
HDL		,165	,693	-,056	10	,957	-,750	13,487	-30,801	29,301
				-,059	7,189	,954	-,750	12,675	-30,562	29,062
TG		2,371	,158	-,702	9	,500	-68,286	97,246	-288,271	151,700
				-,948	6,098	,379	-68,286	72,030	-243,853	107,281
LDH		11,738	,008	,768	9	,462	53,107	69,114	-103,240	209,454
				,970	8,160	,360	53,107	54,726	-72,663	178,849
hsCRP		1,037	,335	-1,099	9	,300	-,95429	,86839	-2,91873	1,01015
				-1,339	8,824	,214	-,95429	,71287	-2,57183	,66307
HGB		2,502	,138	1,060	13	,308	,71000	,66967	-,73673	2,15657
				1,407	12,267	,184	,71000	,50448	-,38652	1,80652
HCT		9,134	,010	,814	13	,431	1,66000	2,04038	-2,74798	6,06798

				1,160	9,491	,274	1,66000	1,43094	-1,55165	4,871
WBC		1,224	,292	-,387	11	,706	-635,000	1642,529	-4250,182	2980,1
				-,425	10,848	,679	-635,000	1494,953	-3931,009	2661,0
RBC		,548	,475	1,697	11	,118	554750,000	326967,11	-	127439
								5	164899,76	8
RBC				1,799	10,200	,102	554750,000	308334,91	-	123993
								5	130438,40	4
PLT		9,272	,012	1,228	10	,248	450285,714	366821,90	-	126761
								8	367044,43	0
PLT				1,017	4,012	,366	450285,714	442607,45	-	167768
								3	777110,72	3
ÜRE		,062	,807	-,539	13	,599	-4,900	9,083	-24,523	14,7
				-,617	11,469	,549	-4,900	7,944	-22,298	12,4
KREATİNİN		,861	,370	,966	13	,352	,18800	,19468	-,23257	,608
				1,278	12,339	,225	,18800	,14706	-,13144	,507
INR		,481	,504	1,628	10	,135	,05500	,03378	-,02026	,130
				1,424	4,477	,220	,05500	,03861	-,04785	,157
EF		4,137	,063	2,041	13	,062	5,000	2,449	-,292	10,2
				2,611	12,926	,022	5,000	1,915	,861	9,1
PASBmmHG		2,229	,164	-,354	11	,730	-2,000	5,649	-14,433	10,4
				-,428	9,641	,678	-2,000	4,675	-12,470	8,4

FORMLAR

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

I-Araştırmayla İlgili Bilgi Verilmesi :

Proje Adı: “Torasik Aort Anevrizmalı hastalarda TIMP3, FBN-EDA ve FBN-EDB gen anlatım düzeylerinin araştırılması”

Yapılacak işlemin tanımı: Bu çalışmada Torasik Aort Anevrizmalı Hastalarda ilgili gen bölgelerindeki genetik değişikliklerin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Araştırmanın Amacı: Bu çalışmada ilgili gen bölgesindeki değişikliklerin Torasik Aort Anevrizm Hastalarında hastalık oluşumu ve prognozu üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Araştırmada Kullanılacak Yöntemler:

- Çalışmaya Torasik Aort Anevrizması tanılı 30 hasta ve 30 kontrol olmak üzere toplam 60 gönüllü katılacaktır.
- Gönüllüden ameliyat fazlası oluşumdan 0.5-1 cm.'lik bir kısım alınacaktır.
- Alınan doku örnekleri sıvı azot tankında saklanacaktır.
- Saklanan doku parçaları homojenize edilerek total RNA izolasyonu yapılacaktır.
- Elde edilen RNA örneklerinden FBN-EDA, FBN-EDB ve TIMP3 gen anlatım düzeyleri belirlenecektir.
- Elde edeceğimiz sonuçlarla öncelikle Torasik Aort Anevrizması hastalarına yönelik yeni, zararsız ve etkin tedavi yöntemleri geliştirilebilecek, tedavi masraflarının azalması sağlanabilecek ve yeni önleyici ve/veya tedavi edici girişimlere öncülük edilecektir.
- Araştırma kapsamında yapılacak olan çalışmanın süresi 1 yıldır ve sonucunda tedaviye yönelik bir cevap elde edilmeyebilir.
- Çalışmada gönüllü üzerinde başka herhangi bir çalışma yapılmayacaktır.
- Alınan doku örneklerinden elde edilecek olan RNA bu çalışma dışında başka bir işlem için kullanılmayacaktır.
- Diğer bir çalışmada gönüllü RNA'sının kullanılması gerektiğinde

kendisinden izin alınacak gönüllünün uygulama sırasında herhangi bir rahatsızlık ve riskle karşılaşması söz konusu değildir.

- Bu araştırmaya hasta ve sağlıklı toplam 100 gönüllü katılacaktır.

II-Gönüllünün Haklarıyla İlgili Bilgi Verilmesi

- Bu çalışmada gönüllünün hiçbir hukuki ve mali sorumluluğu bulunmayıp tüm sorumluluk araştırmacı ve destekleyiciye aittir.
- Gönüllü arzusu üzerine mali ve hukuki yükümlülük olmaksızın çalışmadan ayrılabilir.
- Bu işlemler için gönüllüden hiçbir ücret talep edilmeyecektir.
- Bu çalışma için gönüllüye herhangi bir ücret ödenmeyecektir.
- Çalışmaya katılmak zorunluluğunuz bulunmamaktadır, gönüllü istediği takdirde çalışmadan ayrılabilir.
- Gönüllünün çalışmaya katılmayı reddetmesi onun gelecekteki takip ve tedavisi üzerine olumsuz etkide bulunmayacaktır.
- Çalışma kabul kriterlerine ve özelliklerine uyum sağlamadığınız takdirde çalışmadan çıkarılabileceğiniz durumlar oluşabilir. Bu nedenle çalışmadan araştırmacının isteği ile çıkarılabilirsiniz.
- Araştırma sırasında elde edilen test sonuçlarının sizi ve ailenizi psikolojik veya diğer bir yönden etkileyeceğini düşünmeniz durumunda araştırmadan isteğiniz üzere ayrılabilirsiniz.
- Araştırmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkmanız ya da çıkarılmanız halinde hastalığınızın tedavisi ile ilgili hiçbir aksama olmayacaktır.
- Kimlik bilgileriniz gizli tutulacak ve sizden alınacak kandan elde edilecek tüm materyaller özel bir kodlama ile kodlanacak ve bu bilgiler üçüncü şahıslara aktarılmayacaktır.
- Çalışma sonunda elde edilecek verilerle uluslararası çapta

yayınlanabilecek,hastalığınızın açıklık getirecek bilgiler elde edilebilmesi mümkündür. Bu şekilde çalışma sonucunda ulaşılan önemli bir bilgi varsa tarafınıza bildirilecektir.

Olası riskler ve faydalar :

Yapılacak araştırmanın getirebileceği olası riskler: Size ait genetik bilgi kesinlikle gizli kalacaktır. Genetik bilginin kullanılmasına bağlı olarak sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir.

İnceleme sonunda elde edilecek sonuçlar istediğiniz takdirde size bildirilecektir. Ancak bu bilgiyi öğrenmeyi reddetmek her zaman hakkınızdır. Bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin iznimize bağlı olacaktır.

Olası yararlar :Bu incelemelerin esas amacı hastalığınız sırasında ortaya çıkan/çıkma olasılığı bulunan anomalileri araştırmaktır. Torasik Aort Anevrizması gelişimi/oluşumu konusuna ışık tutabilir.

Katılımcının/Hastanın Beyanı:

Sayın **Uzm.Dr.Fatih Yılmaz, Uzm.Dr. Mehmed Yanartaş** tarafından İstanbul Üniversitesi DETAE Moleküler Tıp AD'da tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, **Araştırmacı Hülya Özdemir'i 05556127366 , Uzm.Dr. Fatih Yılmaz'ı 0505 7739521 no'lu telefonlardan ,arayabileceğimi biliyorum.**

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersen, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı :
Gönüllünün Telefonu :
Adresi :

Tarih:
İmzası

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no. faks no,)

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı-soyadı:

İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı:

İmzası

OLGU RAPOR FORMU (ORF)

Hastanın Adı-Soyadı : Hastanın Yaşı :

.....

Tel. Numarası : Hastanın Cinsiyeti :

Hastanın Kilosu :kg Boyu : cm BMI :

Risk Faktörleri: - HT () - DM () - HPL () - Aile öyküsü ()

- Sigara () - Alkol () - PAH () - PHT ()

- SVO () - MI () - KKY () - KRY ()

-Diyaliz() - Obezite () - Sedanter yaşam ()

Hastanın Kronik Hastalıkları ve Süresi :

Tanı :

Tedavi: *invasiv*
 konservativ

BASVURUDAKİ FİZİK MUAYENE BULGULARI

Kan Basıncı : ...mmHg Nabız Basıncı :mmHg Nabız :
 ../dk

LABORATUVAR SONUÇLARI

AKŞ: Total Kolesterol: ... LDL: ...HDL: TG: LDH

.....

Pro-BNP:....hsCRP....HBA1C.....HGB : HCT :WBC:

RBC :PLT : ...Üre : ... Kreatinin : ... INR :

DiĞER İNVAZİV VE NON- İNVAZİV TETKİKLERİ

EKG : AF sinüs ritmi LBBB.....

.....

EKO : EF : %..... PASB :mmHg

.....

KAG : Culprit lezyon : LM LAD CX RCA Intermediate Diger

Darlık >50% : LM LAD CX RCA Intermediate Diger

Karar: PCI : LM LAD CX RCA Intermediate Diger

CABG :

Medikal :

Hastane İçi klinik izlem :

Angina pectoris CCS I II III IV

REİNFARKT.....

CPR.....

İNME.....

VT/VF.....

AF.....

KKY.....

AV BLOK.....

GEÇİCİ PACE.....

Diğer :

.....

Gönüllülerin 24 saat ulaşabilecekleri araştırmacılar:

Prof. Dr.Sadrettin Pençe (Tel:05335420947) ve ***Uzm. Dr.Fatih YILMAZ***
 (Tel:05057739521)

ETİK KURUL KARARI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 511

Tarih : 19.03.2012


Konu : Prof.Dr.Sadrettin PENÇE

Sayın Prof.Dr.Sadrettin PENÇE
Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü

İlgi :Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünün 02/03/2012 gün ve 200 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Yüksek Lisans Öğrencisi Hülya ÖZDEMİR'in yürüteceği 2012/435-993 dosya numaralı "Torasik aort anevrizmalı hastalarda TIMP3, FBN-EDA ve FBN-EDB gen anlatım düzeylerinin araştırılması" başlıklı araştırma kurumumuzun 09.03.2012 tarihli 05 sayılı toplantısında onaylanmış olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Torasik aort anevrizmalı hastalarda TIMP3, FBN-EDA ve FBN-EDB gen anlatım düzeylerinin araştırılması"		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Sadrettin PENÇE		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Moleküler Tıp		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü		
	DESTEKLEYİCİ	TÜBİTAK		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---		
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>	
Yüksek Doz Araştırması		<input type="checkbox"/>		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Diğer ise belirtiniz : Klinik Araştırma			
	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	28/02/2012		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	<input type="checkbox"/>		Açıklama		
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>		Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgular Raporu Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:05	Tarih: 09/03/2012				
	İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünde görevli Prof.Dr.Sadrettin PENCE 'nin ve Yüksek Lisans Öğrencisi Hülya ÖZDEMİR'in yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir..					

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Rukiye EKER ÖMEROĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Pınar SAİP	Onkoloji	İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Muhtar ÇOKAR	Deontolog	İstanbul İnsan Kaynağını Geliştirme Vakfı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ayşen BULUT	Halk Sağlığı	Emekli	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Tufan TÜKEK	İç Hastalıkları	Okmeydanı Eğitim ve Araş. Hast. İç Hast. 1. Dahiliye Kliniği	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ünal KUZGUN	Ortopedi	Emekli	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ahmet O. ARAMAN	Eczacılık	İ.Ü. Eczacılık Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Dilek TEMİZ ÖZBEK	Hukukçu	İstanbul Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Demir TIRYAKI	Biyofizik	Emekli	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
M. Kerim AKMAN	İİBF İktisat bölümü	Özel (Ekonomist)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Sevdâ ÖZEL	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Araştırma ile ilişki
** :Toplantıda Bulunma

Bu karar araştırma projesinin etik açıdan değerlendirme sonucunu bildirmektedir. Klinik ilaç araştırması projeleri için, etik kurulu onayı sonrasında, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğin 5/a. maddesi gereğince, Sağlık Bakanlığına da başvurulması ve gerekli iznin alınması gerekmektedir.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	HÜLYA	Soyadı	ÖZDEMİR
Doğ.Yeri	İSTANBUL	Doğ.Tar.	15.10.1987
Uyruğu	T.C	TC Kim No	21350682456
Email	ozdemirhul@gmail.com	Tel	05556127366

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ MOLEKÜLER TIP AD	2014
Lisans	İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK	2011
Lise	BAYRAMPAŞA ANADOLU LİSESİ	2006

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	orta	İyi	76	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	91	91	83
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):