

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

Adı SOYADI

YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZİ

2020-ANTALYA

**FİBRİLİN-1 PROTEİNİNİN VE İLİŞKİLİ OLDUĞU
MİR144-3P’NİN İNSANDA AKUT SERVİKAL ARTER
DİSEKSİYONUNA BAĞLI İNME
PATO FİZYOLOJİSİNDEKİ ROLÜ**

ELİF SARIÖNDER GENCER

DOKTORA TEZİ

2025-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

**FİBRİLİN-1 PROTEİNİNİN VE İLİŞKİLİ OLDUĞU
MİR144-3P’NİN İNSANDA AKUT SERVİKAL ARTER
DİSEKSİYONUNA BAĞLI İNME
PATO FİZYOLOJİSİNDEKİ ROLÜ**

ELİF SARIÖNDER GENCER

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr Şükran Burçak YOLDAŞ

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TDK-2024-6534 proje numarası ile desteklenmiştir

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2025-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Tıbbi Biyoloji Programında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

10.04.2025

İmza

Tez Danışmanı :
(Ünvanı, Adı Soyadı)
(Üniversite)

Üye :
(Ünvanı, Adı Soyadı)
(Üniversite)

Üye :
(Ünvanı, Adı Soyadı)
(Üniversite)

Üye :
(Ünvanı, Adı Soyadı)
(Üniversite)

Üye :
(Ünvanı, Adı Soyadı)
(Üniversite)

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

ETİK 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 çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Dr Elif SARIÖNDER GENCER

Prof. Dr. Şükran BURÇAK YOLDAŞ

TEŞEKKÜR

Doktora tezimi hazırlama sürecinde bana rehberlik eden, bilgi ve birikimiyle her aşamada yol gösteren, hoşgörü ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışmanım Prof. Dr. Burçak Yoldaş'a en derin teşekkürlerimi sunarım. Kendisi, akademik gelişimime ve bu çalışmanın şekillenmesine olan katkılarıyla bu sürecin en önemli kılavuzu olmuştur.

Ayrıca, eğitim hayatım boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana ışık tutan, akademik yolculuğumda her zaman desteklerini hissettiren değerli hocalarım Prof. Dr. Ahter Dilşad Şanlıoğlu, Prof. Dr. İbrahim Keser, Prof. Dr. Salih Şanlıoğlu, Prof. Dr. Fahri Uçar ve Özgül Alper'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Onların uzmanlıkları ve yönlendirmeleri, bu çalışmanın ortaya çıkmasında büyük bir rol oynamıştır.

Bu zorlu süreçte, her zaman yanımda olan, sevgisi ve desteğiyle bana güç veren sevgili eşim Gökhan Gencer'e ve varlığıyla hayatıma neşe katan oğlum Kıvanç Gencer'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Onların anlayışı, fedakarlıkları ve sevgisi, bu süreci daha kolay ve anlamlı hale getirmiştir.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, fibrillin-1 proteini ve ilişkili olduğu miR-144-3p'nin akut servikal arter diseksiyonuna (SAD) bağlı inme patofizyolojisindeki rolünü araştırmaktır. Servikal arter diseksiyonu, genç yaş grubunda iskemik inmelerin önemli bir nedenidir ve patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Fibrillin-1, ekstraselüler matriksin önemli bir bileşeni olup, bağ dokusu bütünlüğünün korunmasında kritik bir rol oynar. Ayrıca, miR-144-3p'nin vasküler biyolojide ve inflamatuvar süreçlerde etkili olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda, fibrillin-1 ve miR-144-3p'nin SAD'ye bağlı inme gelişimindeki potansiyel rollerinin incelenmesi, bu hastalığın moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Yöntem: Çalışmada, SAD'ye bağlı inme geçiren 28 hasta, SAD dışı inme geçiren 28 hasta ve 28 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. İnme sonrası ilk 24 saat içinde alınan periferik kan örneklerinde fibrillin-1 düzeyleri ELISA yöntemiyle, miR-144-3p ekspresyonu ise RT-PCR yöntemiyle analiz edilmiştir. Bu yöntemler, biyobelirteçlerin hassas ve güvenilir bir şekilde ölçülmesini sağlamıştır.

Bulgular: SAD grubunun yaş ortalaması, diseksiyon dışı inme grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p = 0.01$). Risk faktörleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Fibrillin-1 konsantrasyonu açısından gruplar arasında genel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, diseksiyon ve inme grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p = 0.042$). DeltaCt, DeltaDeltaCt ve RelativeExpression değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Sonuç: Bu sonuçlar, fibrillin-1 ve miR-144-3p'nin SAD'ye bağlı inme patofizyolojisinde belirgin bir rol oynamadığını düşündürmektedir. Ancak, daha geniş örneklem grupları ve farklı zaman dilimlerinde yapılacak ileri çalışmalar, bu biyobelirteçlerin potansiyel rollerini daha iyi anlamamıza katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: inme, servikal arter diseksiyonu, fibrillin-1, miR-144-3p

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate the role of fibrillin-1 protein and its associated miR-144-3p in the pathophysiology of stroke due to acute cervical artery dissection (CAD). Cervical artery dissection is a significant cause of ischemic strokes in young adults, and its pathophysiology remains incompletely understood. Fibrillin-1 is a key component of the extracellular matrix and plays a critical role in maintaining connective tissue integrity. Additionally, miR-144-3p is known to influence vascular biology and inflammatory processes. In this context, examining the potential roles of fibrillin-1 and miR-144-3p in CAD-related stroke may contribute to a better understanding of the molecular mechanisms underlying this condition..

Method: The study compared 28 patients with CAD-related stroke, 28 patients with non-CAD stroke, and 28 healthy controls. Peripheral blood samples collected within the first 24 hours after stroke were analyzed for fibrillin-1 levels using the ELISA method and miR-144-3p expression using RT-PCR. These methods ensured precise and reliable measurement of the biomarkers.

Results: The mean age of the SAD group was found to be significantly lower compared to the non-dissection ischemic stroke group ($p = 0.01$). No significant differences were observed between the groups in terms of risk factors. Although no overall significant difference was found in Fibrillin-1 concentration among the groups, a statistically significant difference was detected between the dissection and stroke groups ($p = 0.042$). No significant differences were observed between the groups in terms of DeltaCt, DeltaDeltaCt, and RelativeExpression values.

Conclusion: The findings revealed no statistically significant differences in fibrillin-1 and miR-144-3p levels between the groups. These results suggest that fibrillin-1 and miR-144-3p may not play a significant role in the pathophysiology of CAD-related stroke. However, further studies with larger sample sizes and different time points are needed to better understand the potential roles of these biomarkers.

Key words: stroke, Cervical artery dissection, fibrillin-1, miR-144-3p



İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi

1.Giriş

2. Genel Bilgiler

2.1. Servikal Arterlerin Tanımı ve Genel Anatomik Özellikleri.....	
2.1.1. Karotis Arterler.....	
2.1.2. Vertebral Arterler.....	
2.1.3. Servikal Arterlerin Klinik Önemi.....	
2.2. Servikal Arterlerin Fizyolojik İşlevleri ve Hemodinamik Özellikleri.....	
2.2.1. Beyin Kan Akışının Sağlanması.....	
2.2.2. Oksijen ve Besin Taşınması.....	
2.2.3. Kan Basıncının Düzenlenmesi.....	
2.2.4. Metabolik İhtiyaçlara Göre Kan Akışının Ayarlanması.....	
2.2.5. Termoregülasyon.....	
2.3. Servikal Arterlerin Yapısı.....	
2.3.1. Tunika İntima.....	
2.3.2. Tunika Media.....	
2.3.3. Tunika Adventisya.....	
2.4. Servikal Arter Hastalıkları.....	
2.4.1. Karotis Arterlerde Ateroskleroz.....	
2.4.2. Vertebro baziler Yetmezlik.....	
2.4.3. Servikal Arter Anevrizmaları.....	
2.4.4. Vaskülit ve İnflamatuvar Hastalıklar.....	
2.4.5. Arteriyel Tıkanıklıklar ve Emboliler.....	
2.4.6. Servikal Arter Diseksiyonu (SAD)	

3. Servikal Arter Diseksiyonu (SAD)	
3.1. Tanımı.....	
3.2. Epidemiyolojisi.....	
3.3. Etiyolojisi.....	
3.3.1. Genetik Faktörler.....	
3.3.2. Çevresel ve Mekanik Faktörler.....	
3.3.3. Bağ Dokusu Anormallikleri.....	
3.3.4. Otoimmün Hastalıklar.....	
3.4. Risk Faktörleri.....	
3.4.1. Spontan Servikal Arter Diseksiyonu (sSAD)	
3.4.2. Travmatik Servikal Arter Diseksiyonu.....	
3.5. Patofizyolojisi.....	
3.5.1. Mekanizmalar.....	
3.5.1.1. Hemodinamik Mekanizmalar	
3.5.1.2. Tromboembolik Mekanizmalar	
3.5.2. Histolojik ve Yapısal Değişiklikler	
3.5.3. İnflamasyon ve İmmünolojik Mekanizmalar	
3.6. Klinik Bulgular.....	
3.6.1. Genel Klinik Bulgular.....	
3.6.2. Baş ve Boyun Ağrısı.....	
3.6.3. Nörolojik Semptomlar.....	
3.6.4. İskemik Semptomlar.....	
3.7. Görüntüleme ve Tanı.....	
3.7.1. Görüntüleme Yöntemleri.....	
3.7.2. Görüntüleme Bulguları.....	
3.8. Tedavi.....	
3.8.1. Medikal Tedavi.....	
3.8.2. Endovasküler Tedavi.....	
3.8.3. Cerrahi Tedavi.....	

4. Servikal Arter Diseksiyonunun Moleküler Temelleri: Ekstraselüler Matriks ve Fibrilin

- 4.1. ECM'nin Yapısı.....
 - 4.1.1. Ana Bileşenler.....
 - 4.1.2. Organizasyonu.....
- 4.2. ECM'nin İşlevleri.....
 - 4.2.1. Mekanik Destek.....
 - 4.2.2. Hücre Sinyal İletimi.....
 - 4.2.3. Büyüme Faktörlerinin Depolanması ve Salınımı.....
 - 4.2.4. Hücre-ECM Etkileşimleri.....
- 4.3. ECM'nin Yenilenmesi ve Onarımı.....
 - 4.3.1. Matriks Metalloproteinazlar (MMP'ler)
 - 4.3.2. ECM'nin Hasar Sonrası Onarımı.....
- 4.4. ECM'nin Patolojik Süreçlerdeki Rolü
 - 4.4.1. Ateroskleroz
 - 4.4.2. Anevrizma
 - 4.4.3. Fibrozis.....
 - 4.4.4. Arter Diseksiyonu.....
- 4.5. Fibrilin.....
 - 4.5.1. Yapısı.....
 - 4.5.2. Fibrilin Domain organizasyonu.....
 - 4.5.3. Mikrofibril organizasyonu.....
 - 4.5.4. N ve C Terminal Bölgeler.....
 - 4.5.5. Klinik Önemi ve Diseksiyon ilişkisi.....

5. miRNA, Servikal Arter Diseksiyonu ve Fibrilin İlişkisi

- 5.1. miRNA'nın Tanımı ve Genel Özellikleri.....
 - 5.1.1. Yapısı.....
 - 5.1.2. İşlevleri.....
 - 5.1.3. Biyogenezi
 - 5.1.4. Analiz Yöntemleri.....
- 5.2. miRNA ve Servikal Arter Diseksiyonu (SAD) İlişkisi
 - 5.2.1. miR-21.....

5.2.2. miR-29.....	
5.2.3. miR-126.....	
5.2.4. miR-155	
5.2.5. miR-146a	
5.3. miR-144-3p	
5.3.1.miR-144-3p: Genel Özellikler ve Fonksiyonları	
5.3.2. miR-144-3p'nin Biyolojik Süreçlerdeki Rolü	
5.3.3.Kanser ve Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü	
5.3.4.miR-144-3p ve Lipid Metabolizması	
5.3.5.Ateroskleroz ve Köpük Hücre Oluşumu	
5.3.6 miR-144-3p ve Fibrilin-1 (FBN1)	
5.3.7. Vasküler Düz Kas Hücreleri (VSMC) ve Fenotipik Değişim	
5.3.8 miR-144-3p ve Oksidatif Stres	
5.3.9 miR-144-3p ve İnflamasyon	
5.4. Klinik ve Tanısal Perspektif	
5.5. Gelecek Perspektifler	
5.5.1. SAD Tanısında Yeni Biyobelirteçlerin Keşfi	
5.5.2. Genetik ve Epigenetik Araştırmalar	
5.5.3. Kişiselleştirilmiş Tıp Yaklaşımları	
5.5.4. SAD'nin Önlenmesine Yönelik Stratejiler	
5.5.5. Terapötik Yaklaşımlar	
6. Gereç ve Yöntem.....	
6.1 Çalışma Tasarımı ve Popülasyonu	
6.2. Çalışma Grupları	
6.3. Tanı Kriterleri	
6.4. Verilerin Toplanması	
6.5. Rutin Laboratuvar Verilerinin Yorumlanması	
6.6. Periferik Kan Toplama ve Saklama	
6.8. Total RNA Ekstraksiyonu ve cDNA Sentezi	
6.8.1.Total RNA Ekstraksiyonu	

6.8.2. cDNA Sentezi	
6.9. Realtime PCR Protokolü	
6.10. Fibrillin ELISA Protokolü	
6.11. İstatistiksel Analiz.....	
7. Bulgular.....	
8. Tartışma.....	
9. Sonuç ve Öneriler	

KAYNAKLAR

EKLER

ÖZGEÇMİŞ

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. Karotis ve vertebral arter diseksiyonlarının klinik bulguların karşılaştırması

Tablo 6.1. Hsa-mir-144-3p ve U6 oligonükleotitlerine ait dizilim bilgileri

Tablo 7.1. Hasta ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özellikleri

Tablo 7.2 Delta delta CT değeri açısından gruplar arası karşılaştırma



ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 2.1.** Servikal arter anatomisi
- Şekil 2.3.** Vertebral arter anatomisi
- Şekil 2.4.** Serebral vasküler beslenme
- Şekil 2.5** Müsküler arter duvar yapısı
- Şekil 3.1** Servikal arter diseksiyonu mekanizması
- Şekil 3.2** Hasarlanmış ekstraselüler matrisde kollojen yapısı
- Şekil 3.3** Servikal Arter Diseksiyonu görüntüleme bulguları

SİMGELER ve KISALTMALAR

SAD	: Servikal Arter Diseksiyonu
sSAD	: Spontan Servikal Arter Diseksiyonu
İİ	: İskemik İnme
ECM	: Ekstraselüler Matriks
RT-PCR	: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
miRNA	: MikroRNA
FBN1	: Fibrillin-1
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diabetes Mellitus
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
USG	: Ultrasonografi
DSA	: Dijital Substraksiyon Anjiyografi
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
ETS1	: E26 dönüşüm spesifik-1
COX2	: Siklooksijenaz-2
CDKN2D	: Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2D
CCA	: Common Carotid Artery
COL3A1	: Kollajen tip III alfa-1
ELN	: Elastin
EDS	: Ehlers-Danlos sendromu
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
FDG	: Florodeoksiglukoz
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
FSI	: Yağ saturasyon görüntüleme
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
ASA	: Amerikan İnme Derneği
CTA	: Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
VAD	: Vertebral Arter Diseksiyonlarında
AD	: Aort Diseksiyonu
GAG	: Glikozaminoglikan
TIMP	: Tissue Inhibitors of Metalloproteinases
TGF β	: Transforming Growth Factor Beta



1. GİRİŞ

Global Hastalık Yüğü Çalışması'na göre, 25 yaşından itibaren inme yaşam boyu riski %25'e yaklaşmakta ve 1990'dan 2016'ya kadar geçen sürede göreceli bir artış göstermektedir (GBD 2016). İnme, genellikle 60 yaş ve üzerindeki bireylerde daha sık görülmekle birlikte, genç hastalarda inmenin spesifik nedenlerini anlamak ve araştırmak büyük önem taşımaktadır. Genç yetişkinlerde iskemik inmenin önde gelen nedenlerinden biri olan servikal arter diseksiyonu (SAD), bu yaş grubunda dikkatle ele alınması gereken bir durumdur (Debette S ve ark. 2009,2014,2015). Çalışmalar, 19-45 yaş arası ilk inme geçiren hastaların %10-25'inde arter diseksiyonu bulunduğunu göstermektedir (Brandt T ve ark. 2001). SAD, arter duvarında, özellikle intima tabakasında bir yırtık veya arter duvarında kanama sonucu oluşur ve ciddi, hayatı tehdit edici sonuçlara yol açabilir (Metso T ve ark. 2012, Debette S. 2014). Etiyolojisine bağlı olarak SAD, genellikle spontan veya travmatik olarak sınıflandırılmaktadır. Spontan SAD (SSAD), genellikle non-spesifik semptomlarla ortaya çıkar ve etkilenen artere bağlı olarak değişken klinik tablolar sergiler (Arnold M ve ark 2006, Schievink WI. 2001). Bu durum, tanıda gecikmelere ve zorluklara neden olabilmektedir. Ancak, görüntüleme tekniklerindeki ilerlemeler sayesinde SSAD tanısında önemli bir artış sağlanmış ve bu durum, genç yetişkinlerde inmenin yaygın bir nedeni olarak tanınmaya başlanmıştır (Debette S. 2014, Schievink WI. 2001).

SAD'nin hasta özellikleri, tedavi yaklaşımları ve sonuçları hakkında son yıllarda önemli bilgiler elde edilmiş olsa da, patogenezi ve moleküler temelleri konusundaki anlayışımız hâlâ sınırlıdır. Nadir durumlarda (%1'den az), SAD'nin monogenik bağ dokusu bozuklukları bağlamında ortaya çıktığı bilinmektedir (Pepin MG ve ark 2000; Germain DP. 2007). Bu bozukluklar arasında vasküler, klasik veya hiper mobil Ehlers-Danlos sendromu ve Marfan sendromu yer almaktadır (Loeys BL ve ark 2005, Dietz HC ve ark. 1991). Ancak vakaların büyük çoğunluğunda SAD'nin, poligenik ve çevresel bir bileşeni olan multifaktöriyel bir durum olduğu düşünülmektedir (Debette S. 2014, Brandt T ve ark. 2002). Genetik çalışmalar, SAD'nin moleküler temellerine dair önemli ipuçları sağlamıştır. Örneğin, bir genom çapında ilişkilendirme çalışması,

PHACTR1 geninin bir intronundaki yaygın varyantların SAD'ye yatkınlık ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur(Debette S ve ark 2015, Malik R ve ark 2016). Ayrıca, SAD aile öyküsü olan hastalarda, özellikle kolajen ailesi proteinlerini kodlayan genlerde, potansiyel olarak hastalığa neden olan genetik varyantlar tespit edilmiştir(Grond-Ginsbach C ve ark 2012, Brandt T ve ark 2001). SAD hastalarından alınan deri biyopsilerinin elektron mikroskopisi çalışmaları, incelenen hastaların yaklaşık yarısında bağ dokusu değişikliklerini ortaya koymuştur (Brandt T ve ark 2001, Grond-Ginsbach C ve ark 2002). Bu bulgular, SAD'nin daha sistemik bir bağ dokusu kırılabilirliğinin odaklanmış bir belirtisi olabileceğini düşündürmektedir (Debette S. 2014,16).

Fibrillin-1, *FBN1* geninin bir ürünü olup, damar duvarındaki elastik liflerin omurgasını oluşturan mikrofilament bileşenidir ve hücre dışı matriksin mekanik stabilitesini ve histofiziksel özelliklerini belirler (Ramirez F ve ark 2004, Neptune ER ve ark 2003). *FBN1* geni, Marfan sendromunda önemli bir patojenik gen olup, bu genin kodladığı fibrillin-1 proteininin TB4 bölgesindeki RGD dizisi, çeşitli integrin reseptörlerine bağlanarak vasküler düz kas fonksiyonunu ve hücre dışı matriks homeostazını etkiler(Ramirez F ve ark 2004, Milewicz DM ve arkadaşları 2005). Damar duvarındaki fibrillin-1 protein miktarının azalması, hücre dışı matriks stabilitesinin bozulmasına ve hücreler arası yapışmanın azalmasına yol açar(Ramirez F ve ark 2004, Milewicz DM ve arkadaşları 2005). Bu durum, vasküler düz kas hücrelerinde morfolojik yeniden şekillenme ve fenotipik değişikliklere neden olabilir(24,25). Önceki çalışmalar, arter diseksiyonunun büyük ölçüde *FBN1* genindeki polimorfik kusurlara atfedilebileceğini göstermiştir(Milewicz DM ve arkadaşları 2005, Sakai LY 2016). Bununla birlikte, fibrillin-1 protein miktarı ve translasyonel düzenleme gibi diğer bozucu faktörlerin de arter diseksiyonunun patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir(Ramirez F ve ark 2004, Sakai LY 2016).

MikroRNA'lar (miRNA'lar), yaklaşık 20-22 nükleotid uzunluğunda kodlamayan RNA molekülleri olup, genellikle hedef genlerin 3'-UTR bölgelerine bağlanarak gen susturulmasına neden olurlar(Bartel DP. 2004; He L ve ark 2004). MikroRNA'lar, hücre farklılaşması, apoptoz, hücre göçü ve hücre döngüsü gibi birçok biyolojik

süreçte kritik işlevlere sahiptir(Bartel DP. 2004; He L ve ark 2004). Bildirilen miRNA'lar arasında, miR-144-3p geniş bir şekilde incelenmiştir. Örneğin, miR-144-3p'nin hedefleri arasında E26 dönüşüm spesifik-1(ETS1), siklooksijenaz-2 (COX2) ve siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2D (CDKN2D) yer almaktadır (Wang Y ve ark 2014, Sun G ve ark 2015). Ancak, servikal arter diseksiyonu modellerinde miR-144-3p'nin fibrillin-1 seviyesi üzerindeki etkisi gösterilmiş olsa da (Maegdefessel L ve ark 2012), literatürde insanlarda servikal arter diseksiyonunda miR-144-3p ve fibrillin-1 ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, Ocak 2022 – Ekim 2024 tarihleri arasında Memorial Antalya Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde yatarak ve/veya ayaktan takip edilen 28 SAD hastasının periferik kanda fibrillin-1 ve miR-144-3p düzeylerinin, diseksiyon dışı nedenlerle inme geçiren hastalar ve benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu bağlamda, fibrillin-1 ve miR-144-3p'nin SAD patogenezindeki potansiyel rollerinin araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Servikal arterlerin tanımı ve genel anatomik özellikleri

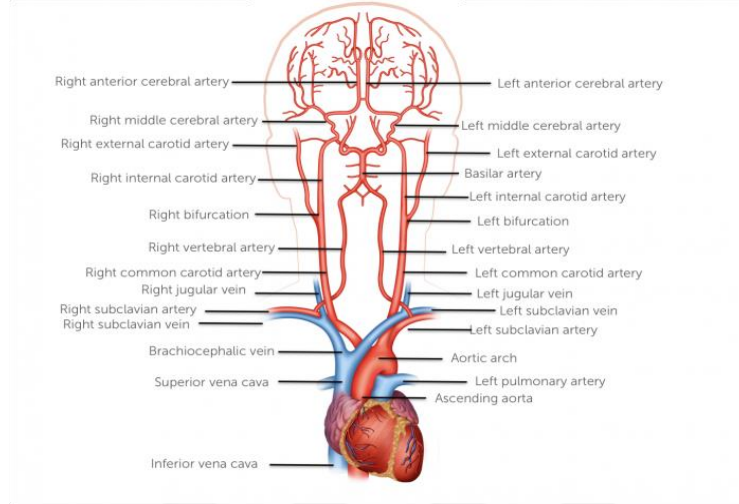
Servikal arterler, baş ve boyun bölgesine kan akışını sağlayan temel vasküler yapılardır. Bu arterler, beyin, omurilik, yüz ve boyun kasları gibi hayati yapıların oksijen ve besin ihtiyacını karşılamada kritik bir rol oynar (Standring S. 2020). Genellikle subklavian arter ve arkus aorta kaynaklı olan servikal arterler, dallanarak farklı anatomik bölgeleri besler (Moore KL ve ark 2017).

Servikal arterler, hem anterior (karotis arterleri) hem de posterior (vertebral arterler) dolaşımı sağlayan arterleri içerir. Karotis arterleri, başlıca beyin ve yüz yapılarının kanlanmasından sorumlu iken, vertebral arterler beyin sapı, serebellum ve posterior serebral korteks gibi yapıların kanlanmasını sağlar (Osborn AG. 2010). Bu arterlerin anatomik özellikleri, dallanma paternleri ve fonksiyonları, yalnızca normal fizyolojik süreçlerin sürdürülmesi açısından değil, aynı zamanda klinik uygulamalar ve patolojik durumların değerlendirilmesi açısından da büyük önem taşır (Standring S. 2020, Osborn AG. 2010).

Servikal arterlerin detaylı anatomik bilgisi, vasküler cerrahi, girişimsel radyoloji ve nörolojik hastalıkların tanı ve tedavisinde kritik bir temel oluşturmaktadır.

2.1.1 Karotis Arterler

Ortak karotis arter (Common Carotid Artery- CCA) , sağ tarafta brakioyosefalik trunkustan, sol tarafta ise doğrudan aortik arkustan köken alır. Boyun boyunca yukarı doğru ilerleyen bu arter, genellikle tiroid kıkırdağı seviyesinde (C3-C4) internal ve eksternal karotis arterlere dallanır **Şekil 2.1.**



Şekil 2.1. :Beyin ve boyun bölgesine kan akışını sağlayan ana arterlerin anatomik yapısı.

Görselde, sağ ve sol karotis arterleri, vertebral arterler ve bunların dalları detaylı bir şekilde gösterilmektedir. Ayrıca, bu arterlerin kalpten başlayarak beyin ve diğer yapılarla olan bağlantıları vurgulanmıştır

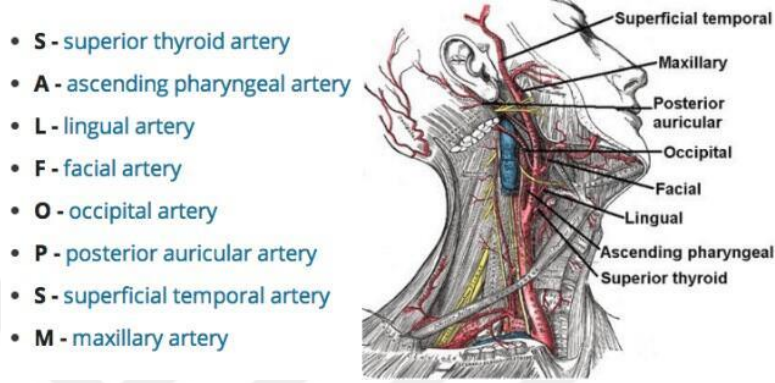
Karotis bifürkasyonu, klinik açıdan büyük öneme sahiptir çünkü burada karotis sinüsü ve karotis cisimciği bulunur (Standring S. 2020). Karotis sinüsü, kan basıncını algılayan baroreseptörler içerir ve otonom sinir sistemi aracılığıyla kardiyovasküler regülasyonda rol oynar. Karotis cisimciği, kanın oksijen, karbondioksit ve pH seviyelerini algılayan kemoreseptörler içerir ve solunum kontrolünde önemli bir görev üstlenir (Kumar P ve ark 2020).

İnternal Karotis Arter (Internal Carotid Artery - ICA), kafatasına girerek anterior serebral dolaşımı sağlar ve beyin dokusunun büyük bir kısmını besler. Bu arter, anterior serebral arter (ACA) ve orta serebral arter (MCA) gibi önemli dallara ayrılır (Osborn AG. 2010) (Şekil 2.1). Servikal segmenti, boyun boyunca yukarı doğru ilerler ve genellikle dallanma vermez.

Kafatasına giriş yaptığı noktada karotid kanaldan geçer ve intrakraniyal dallarını verir (Moore KL ve ark 2017).

Eksternal Karotis Arter (External Carotid Artery - ECA), yüzeyel yapıları besleyen birçok dala sahiptir. Bu dallar arasında yüz arteri, lingual arter, maksiller arter ve superficial

temporal arter bulunur (Şekil 2.2). ECA, yüz, çene, dil ve kafa derisi gibi yapıların kanlanması için kritik bir rol oynar. Cerrahi ve endovasküler girişimlerde önemli bir referans noktasıdır ve klinik uygulamalarda sıklıkla değerlendirilir(41).

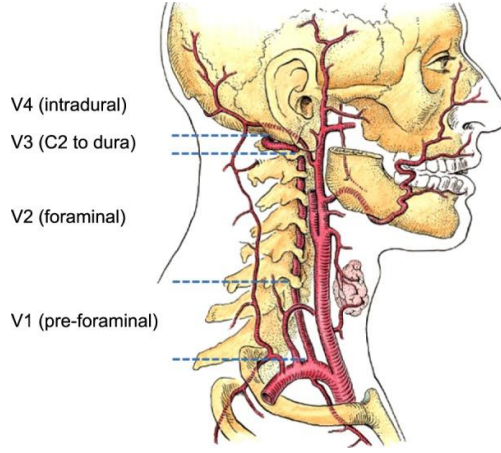


Şekil 2.2: Karotis arterlerinin ve beyin dolaşımının anatomik yapısı. Görsel, internal ve eksternal karotis arterlerin dallarını ve beyinle olan bağlantılarını göstermektedir (Huber GC. 1901)

2.1.2 Vertebral Arterler

Vertebral Arterler (Vertebral Artery - VA) , posterior serebral dolaşımı sağlayan servikal arterlerin önemli bir bileşenidir. Şekil 2.2. Subklavian arterden köken alan vertebral arterler, beyin sapına kadar uzanır ve dört segmentten oluşur:

- V1 Segmenti: Subklavian arterden çıkar ve C6 vertebraının transvers forameni içine girer.
- V2 Segmenti: C6'dan C2'ye kadar transvers foramenden geçer. Bu segment, vertebral arterin en uzun kısmıdır ve boyun boyunca korunaklı bir seyir izler.
- V3 Segmenti: C2'nin transvers forameni ile foramen magnum arasında yer alır. Bu segment, vertebral arterin en kıvrımlı kısmıdır ve travmaya en açık bölgedir.
- V4 Segmenti: Foramen magnumdan geçerek beyin sapına ulaşır ve baziler arterin oluşumuna katılır.



Şekil 2.3: Beyin ve boyun bölgesine kan akışını sağlayan ana arterlerin anatomik yapısı. Görsel, vertebral arterlerin ve karotis arterlerin dallarını detaylı bir şekilde göstermektedir (Netter FH 2014).

Vertebral arter, posterior serebral dolaşımın ana kaynağıdır ve beyin sapı, serebellum ve oksipital lob gibi bölgeleri besler. Vertebral arterlerin birleşmesiyle oluşan baziler arter, posterior serebral arterlere dallanarak oksipital lob ve serebellumun kanlanmasını sağlar.

2.1.3 Servikal Arterlerin Klinik Önemi

Servikal arterler, baş ve boyun bölgesine kan akışını sağlayan hayati vasküler yapılardır. Karotis arterler, anterior serebral dolaşımı sağlayan ana arterlerdir ve bu nedenle patolojileri ciddi nörolojik sonuçlara yol açabilir. Karotis arterlerde meydana gelen aterosklerotik plaklar, serebral kan akışını azaltarak iskemik inmeye neden olabilir. Ayrıca, karotis arter diseksiyonu gibi durumlar, genç yetişkinlerde inmenin önemli nedenlerinden biridir (Debette S ve ark 2009). Karotis arterlerin bifürkasyon bölgesindeki anatomik varyasyonlar veya patolojik değişiklikler, cerrahi ve endovasküler girişimlerde zorluklara yol açabilir (Osborn AG 2010). Karotis sinüsü ve karotis cisimciği gibi yapılar, kan basıncı ve solunum düzenlenmesinde önemli rol oynar ve bu yapıların disfonksiyonu, kardiyovasküler ve solunum sistemi ile ilgili sorunlara neden olabilir (Kumar P ve ark 2020).

Vertebral arterler ise posterior serebral dolaşımı sağlayan ana arterlerdir ve patolojileri genellikle beyin sapı, serebellum ve oksipital lobu etkiler (Standring S. 2020). Vertebral

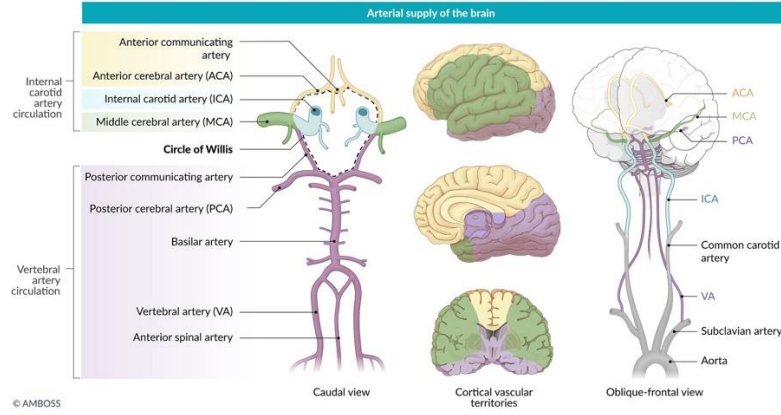
arter diseksiyonu, genç ve orta yaş grubunda posterior dolaşım iskemisinin önde gelen nedenlerinden biridir (Schievink WI 2001). Vertebral arterlerin kıvrımlı yapısı ve foramen transversariumdan geçişi, bu arterleri travmaya karşı daha savunmasız hale getirir (Cothren CC ve ark 2003). Özellikle V3 segmenti, travmatik yaralanmalara en açık bölgedir. Vertebral arterlerdeki tıkanıklıklar veya daralmalar, vertebrobaziler yetmezlik gibi klinik durumlara yol açabilir ve bu durum baş dönmesi, dengesizlik, çift görme gibi semptomlarla kendini gösterebilir (Caplan LR. 1989). Ayrıca, vertebral arterlerin anatomik varyasyonları, cerrahi girişimlerde ve tanısal görüntüleme sırasında dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir (Moore KL ve ark 2017). Servikal arterlerin bu klinik önemi, baş ve boyun bölgesindeki vasküler yapıların detaylı anatomik ve fizyolojik bilgisinin, tanı ve tedavi süreçlerinde ne kadar kritik olduğunu göstermektedir.

2.2 Servikal Arterlerin Fizyolojik İşlevleri, Hemodinamik Özellikleri

Servikal arterler beyin, omurilik, yüz ve boyun kasları gibi hayati yapıların oksijen ve besin ihtiyacını karşılamak için kritik bir rol oynar. Servikal arterlerin fizyolojik işlevleri ve hemodinamik özellikleri, kan akışının düzenlenmesi, metabolik ihtiyaçların karşılanması ve kan basıncının kontrolü açısından büyük önem taşır. Ancak, bu arterlerde meydana gelen servikal arter diseksiyonu gibi patolojik durumlar, bu işlevlerin bozulmasına ve ciddi klinik sonuçlara yol açabilir. Aşağıda, servikal arterlerin fizyolojik işlevleri ve hemodinamik özellikleri ile diseksiyonun bu sistemler üzerindeki etkileri bir bütün olarak ele alınmıştır.

2.2.1.Beyin Kan Akışının Sağlanması:

Servikal arterler, beynin oksijen ve glikoz ihtiyacını karşılayan ana damar sistemini oluşturur. Beyin, vücut ağırlığının yalnızca %2'sini oluşturmasına rağmen, toplam kardiyak debinin yaklaşık %15-20'sini alır. Karotis arterleri, beynin anterior bölgelerini (frontal, parietal ve temporal loblar) beslerken; vertebral arterler, posterior bölgeleri (okspital lob, serebellum ve beyin sapı) besler.



Şekil 2.4 Bu görsel, beynin arteriyel dolaşımını ve ana damar yapılarını göstermektedir. Circle of Willis, beynin kan akışını düzenleyen önemli bir arteriyel bağlantı sistemidir. Görselde, anterior cerebral artery (ACA), middle cerebral artery (MCA) ve posterior cerebral artery (PCA) gibi ana arterler ile vertebral artery (VA) ve basilar artery gibi yapılar detaylı bir şekilde gösterilmiştir. Ayrıca, beynin farklı bölgelerinin hangi arterler tarafından beslendiği de belirtilmiştir.

2.2.2. Oksijen ve Besin Taşınması:

Servikal arterler, beyin dokusuna oksijen ve glikoz taşıyan hayati damar yapılarıdır. Beyin, metabolik olarak son derece aktif bir organdır ve oksijen eksikliğine karşı oldukça hassastır. Beyin dokusunun oksijen ve glikoz ihtiyacını karşılamak için sürekli ve kesintisiz bir kan akışı gereklidir. Servikal arterler, bu ihtiyacı karşılamak için internal carotid arterler (ICA) ve vertebral arterler (VA) aracılığıyla beyne kan taşır. Beyin, vücut ağırlığının yalnızca %2'sini oluşturmalarına rağmen, toplam kardiyak debinin %15-20'sini alır. Bu, beynin enerji ihtiyacını karşılamak için ne kadar kritik bir kan akışına ihtiyaç duyduğunu gösterir.

Kan akışında birkaç dakikalık bir kesinti bile ciddi nörolojik hasara yol açabilir. Örneğin, oksijen eksikliği (hipoksi) durumunda, nöronlar hızla işlevlerini kaybeder ve geri dönüşü olmayan hasar meydana gelebilir (Moore KL ve ark 2017). Bu nedenle, servikal arterlerin sağlıklı bir şekilde işlev görmesi, beyin dokusunun korunması ve nörolojik komplikasyonların önlenmesi açısından hayati öneme sahiptir.

2.2.3. Kan Basıncının Düzenlenmesi:

Karotis sinüsü, kan basıncını algılayan baroreseptörler içerir. Bu baroreseptörler, arteriyel kan basıncındaki değişiklikleri algılayarak otonom sinir sistemi aracılığıyla kardiyovasküler yanıtları düzenler. Baroreseptörler, kan damarlarının duvarlarındaki gerilimi algılar ve bu bilgiyi glossopharyngeal sinir (kraniyal sinir IX) aracılığıyla beyin sapındaki nucleus tractus solitarius bölgesine iletir (Berne RM ve ark 2018, Loewy AD ve ark 1990)

Kan basıncı düştüğünde, baroreseptörlerin aktivitesi azalır ve bu durum, sempatik sinir sisteminin aktive olmasına neden olur. Sempatik aktivasyon, kalp hızını (taşikardi) ve kalp kasılma gücünü artırarak kalp debisini yükseltir. Aynı zamanda, periferik damarların daralması (vazokonstriksiyon) yoluyla periferik vasküler direnç artar. Bu mekanizmalar, kan basıncını normale döndürmek için birlikte çalışır (Guyton AC ve ark 2021, Guyenet PG. 2006).

Kan basıncı yükseldiğinde ise baroreseptörlerin aktivitesi artar ve parasempatik sinir sistemi devreye girer. Bu, kalp hızını azaltır (bradikardi) ve damarların genişlemesine (vazodilatasyon) neden olarak kan basıncını düşürür. Karotis sinüsü, bu dinamik düzenleme mekanizmasında kritik bir rol oynar ve kardiyovasküler homeostazın sağlanmasında hayati öneme sahiptir (Chapleau MW ve ark 1987, Hainsworth R. 1998).

2.2.4. Metabolik İhtiyaçlara Göre Kan Akışının Ayarlanması:

Beyin dokusunun metabolik aktivitesine bağlı olarak, servikal arterler kan akışını dinamik bir şekilde artırabilir veya azaltabilir. Beyin, metabolik olarak son derece aktif bir organdır ve oksijen ile glikoz ihtiyacını karşılamak için kan akışının düzenlenmesi hayati öneme sahiptir. Bu düzenleme, serebral otoregülasyon mekanizmaları ve metabolik faktörler aracılığıyla sağlanır. Özellikle, kandaki karbondioksit (CO_2) ve oksijen (O_2) seviyeleri, serebral kan akışını etkileyen önemli faktörlerdir (Guyton AC ve ark 2021, Raichle ME ve ark 2006).

Hiperkapni, yani kandaki karbondioksit seviyesinin artması durumunda, serebral vazodilatasyon meydana gelir. Karbondioksit, kanın pH seviyesini düşürerek (asidik hale getirerek) beyin damarlarının genişlemesine neden olur. Bu genişleme, serebral kan akışını artırır ve beyin dokusunun artan metabolik ihtiyacını karşılamaya yardımcı olur (Willie CK ve ark 2014). Hipokapni (kandaki karbondioksit seviyesinin azalması) durumunda ise serebral vazokonstriksiyon meydana gelir ve kan akışı azalır. Bu mekanizmalar, beyin dokusunun metabolik ihtiyaçlarına uygun bir şekilde kan akışını düzenlemek için kritik öneme sahiptir (Ainslie PN ve ark 2009).

Ayrıca, hipoksi (oksijen eksikliği) gibi durumlarda da serebral kan akışı artar. Beyin, oksijen eksikliğine karşı son derece hassastır ve oksijen seviyelerindeki düşüş, beyin damarlarının genişlemesine neden olarak kan akışını artırır. Bu adaptif yanıt, beyin dokusunun oksijen ve glikoz ihtiyacını karşılamayı amaçlar (Hossmann KA 1994, Dirnagl U ve ark 1999).

Bu mekanizmalar, servikal arterlerin hemodinamik özelliklerinin beyin sağlığı üzerindeki kritik rolünü vurgular. Özellikle serebral otonöregülasyonun bozulduğu durumlarda (örneğin, travmatik beyin hasarı veya inme), bu mekanizmaların etkili bir şekilde çalışmaması ciddi nörolojik sonuçlara yol açabilir (Paulson OB ve ark 1990).

2.2.4 Termoregülasyon:

Servikal arterler, yalnızca beyin ve boyun dokularına değil, aynı zamanda yüz ve kafa derisinin kanlanmasını sağlayarak vücut sıcaklığının düzenlenmesine de katkıda bulunur. Bu arterler, özellikle eksternal karotis arterin (ECA) dalları aracılığıyla yüzeysel dokulara kan taşır. Eksternal karotis arterin dalları arasında superficial temporal arter, facial arter ve occipital arter gibi yapılar bulunur. Bu damarlar, yüzeysel dokuların kanlanmasını sağlayarak ısı kaybını düzenler ve termoregülasyona yardımcı olur (Standring S. 2020, Moore KL ve ark 2017).

Vücut sıcaklığının düzenlenmesi, kan akışının yüzeysel dokulara yönlendirilmesi veya sınırlandırılması yoluyla sağlanır. Örneğin, sıcak bir ortamda, yüzeysel damarlar genişler (vazodilatasyon) ve kan akışı artar. Bu durum, ısıнын deri yoluyla dışarı atılmasını

kolaylaştırır. Soğuk bir ortamda ise yüzeyel damarlar daralır (vazokonstriksiyon) ve kan akışı azalır, böylece ısı kaybı minimuma indirilir. Bu mekanizmalar, vücut sıcaklığının sabit tutulmasında kritik bir rol oynar (Charkoudian N. 2003, Johnson JM ve ark 2010).

Eksternal karotis arterin dalları ayrıca yüz ve kafa derisinin metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için oksijen ve besin taşır. Bu damarların işlevindeki herhangi bir bozukluk, yüzeyel dokuların kanlanmasını etkileyebilir ve termoregülasyonun bozulmasına yol açabilir. Örneğin, vasküler hastalıklar veya travmalar, bu damarların işlevini bozarak ısı kaybı ve metabolik dengesizliklere neden olabilir (Gibbons CH, 2006).

2.3. Servikal Arterlerin Yapısı

2.3.1 Tunika İntima

Tunika intima, servikal arterlerin en iç tabakasıdır ve kan ile doğrudan temas halindedir(**Şekil 2.5**). Bu tabaka, tek katlı yassı epitel hücrelerinden oluşan endotel ile kaplıdır. Endotel hücreleri, kan akışını düzenleyen, pıhtılaşmayı önleyen ve damar tonusunu kontrol eden maddeler salgılar (Ross MH, 2020, Kumar V 2020). Servikal arterlerde, özellikle ortak karotis arter gibi büyük arterlerde, intima tabakası elastik lifler açısından zengin olabilir. Bu elastik lifler, arterlerin kan basıncındaki dalgalanmalara uyum sağlamasına yardımcı olur ve kan akışını düzenler (Kumar V 2020). Ayrıca, intima tabakasında ince bir subendotelyal bağ dokusu bulunur.

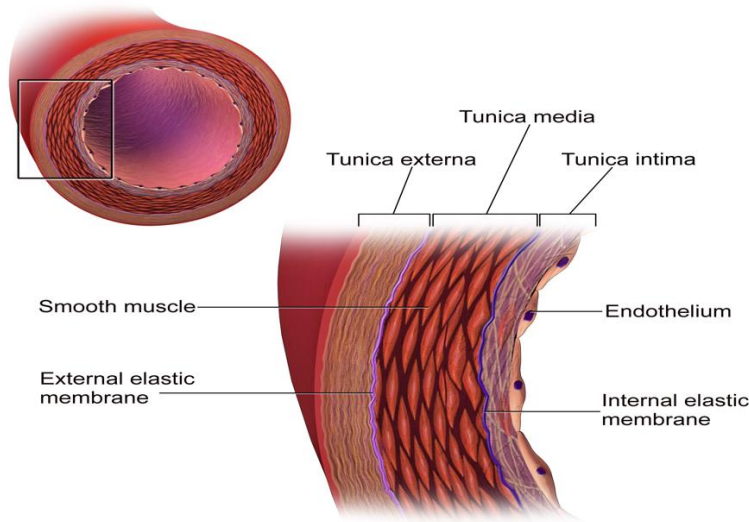
2.3.2 Tunika Media

Tunika media, servikal arterlerin orta tabakasıdır ve elastikiyet ile kasılma özelliklerini belirleyen en önemli yapıdır (**Şekil 2.5**). Servikal arterlerin türüne bağlı olarak, tunika media tabakasındaki elastik lifler ve düz kas hücrelerinin oranı değişir. Common karotis arter gibi büyük servikal arterler, elastik lifler açısından zengin bir tunika media tabakasına sahiptir. Bu elastik lifler, arterlerin kan basıncındaki ani değişikliklere uyum sağlamasını sağlar. Örneğin, kalp sistol sırasında kanı pompaladığında, elastik arterler genişler ve diyastol sırasında elastik geri tepme ile kan akışını düzenler. Bu özellik, beyin gibi hassas organlara sabit ve düzenli bir kan akışı sağlamak için hayati öneme sahiptir.

(Guyton AC 2021, Moore KL 2017). Eksternal karotis arter gibi daha küçük servikal arterler, düz kas hücreleri açısından zengin bir tunika media tabakasına sahiptir. Bu arterler, vazokonstriksiyon (damarın daralması) ve vazodilatasyon (damarın genişlemesi) yaparak kan akışını lokal olarak düzenler. Örneğin, yüz ve boyun dokularının artan oksijen ihtiyacına yanıt olarak bu arterler genişleyebilir veya kan akışını azaltmak için daralabilir (Moore KL 2017).

2.3.3. Tunika Adventisya

Tunika adventisya, servikal arterlerin en dış tabakasıdır ve bağ dokusundan oluşur (Şekil 2.5). Bu tabaka, arterin çevresindeki dokulara tutunmasını sağlar ve dış çevresel kuvvetlere karşı dayanıklılığını artırır. Adventisya tabakası, kollajen lifler ve elastik lifler içerir (Junqueira LC ve ark 2015). Ayrıca, büyük servikal arterlerde adventisya tabakası, arterin dış kısmını besleyen küçük kan damarları olan vasa vasorum içerir. Bu damarlar, arter duvarının dış kısımlarına oksijen ve besin sağlar (Ross MH ve ark 2020). Adventisya tabakası aynı zamanda sinir lifleri içerir ve bu sinirler, arterin kasılma ve gevşeme hareketlerini kontrol eder (Standring S. 2020).



Şekil 2.5. Bu görsel, bir arterin duvar yapısını ve katmanlarını göstermektedir. Arter duvarı üç ana tabakadan oluşur: Tunica intima, endotel hücreleri ve iç elastik membranı içerir. Tunica media, düz kas hücreleri ve elastik liflerden oluşur. Tunica externa (adventisya) ise bağ dokusu ve vasa vasorum içerir. Bu yapı, arterlerin esneklik ve dayanıklılığını sağlayarak kan akışını düzenler (85).

2.4. Servikal Arter Hastalıkları

2.4.1 Karotis Arterlerde Ateroskleroz:

Karotis arterlerde aterosklerotik plak birikimi, serebral kan akışını azaltarak iskemik inmeye neden olabilen önemli bir patolojik durumdur. Bu durum, özellikle karotis bifürkasyonu gibi türbülanslı kan akışının yoğun olduğu bölgelerde sık görülür. Karotis bifürkasyonu, hemodinamik stresin yüksek olduğu bir alan olup, aterosklerotik plakların oluşumuna zemin hazırlar (Ku DN ve ark1985).

Aterosklerotik plaklar, arter lümenini daraltarak serebral kan akışını bozabilir ve embolik olaylara yol açabilir. Plak yüzeyinden kopan trombotik materyaller, serebral arterlere taşınarak serebral iskemiye neden olabilir (87). Bu süreç, genellikle geçici iskemik atak (TIA) veya iskemik inme ile sonuçlanır.

Aterosklerozun gelişiminde hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörleri önemli bir rol oynar (Libby P ve ark 2011). Hipertansiyon, arter duvarında mekanik stres oluşturarak endotel hasarına neden olurken, hiperlipidemi düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) birikimini artırarak plak oluşumunu hızlandırır (Ross R. 1999). Diyabet, glikoz metabolizmasındaki bozukluklar nedeniyle endotel disfonksiyonuna yol açar ve ateroskleroz riskini artırır (Beckman JA ve ark 2002). Sigara kullanımı ise oksidatif stres ve inflamasyonu tetikleyerek aterosklerotik süreçleri hızlandırır (Ambrose JA ve ark 2004).

2.4.2. Vertebrobaziler Yetmezlik:

Vertebral arterlerdeki daralma veya tıkanıklıklar, posterior serebral dolaşımı etkileyerek vertebrobaziler yetmezlik (VBY) olarak adlandırılan bir duruma yol açabilir. Vertebrobaziler yetmezlik, beynin arka kısmını besleyen vertebral ve baziler arterlerin kan akışında azalma sonucu ortaya çıkar ve ciddi nörolojik semptomlara neden olabilir. Bu durum, genellikle ateroskleroz, emboliler veya nadiren arteriyel diseksiyonlar ile ilişkilidir (Savitz SI 2005). Posterior serebral dolaşımın etkilenmesi, beynin oksijen ve besin ihtiyacını karşılayamamasına yol açar. Bu durum, baş dönmesi (vertigo), dengesizlik, ataksi, çift görme (diplopi), konuşma bozukluğu (disartri), yutma güçlüğü

(disfaji), bayılma (senkop) ve diğer nörolojik semptomlarla kendini gösterebilir. Vertigo, vertebrobaziler yetmezlikte en sık görülen semptomlardan biridir ve genellikle ani başlangıçlıdır (Brandt T ve ark 1994) . Dengesizlik ve ataksi, beyincik ve beyin sapı etkilenmesi sonucu ortaya çıkar. Diplopi, göz hareketlerini kontrol eden beyin sapı çekirdeklerinin etkilenmesiyle ilişkilidir. Disartri ve disfaji, beyin sapındaki motor çekirdeklerin etkilenmesi sonucu konuşma ve yutma güçlüğü olarak ortaya çıkar. Senkop ise beyin sapına giden kan akışının ciddi şekilde azalması sonucu oluşabilir. Ayrıca görme kaybı, hemianopsi, parestezi ve hemiparezi gibi diğer nörolojik belirtiler de görülebilir.

Vertebrobaziler yetmezliğin en yaygın nedeni aterosklerozdur. Vertebral arterlerde plak oluşumu, damar lümenini daraltarak kan akışını kısıtlar. Bunun yanı sıra, kalpten veya büyük arterlerden kaynaklanan emboliler posterior serebral dolaşımı tıkayabilir. Arteriyel diseksiyon, vertebral arterin iç tabakasının yırtılması sonucu kan akışını bozabilir ve bu durum özellikle genç hastalarda daha sık görülür (Schievink WI 2001) . Ayrıca vaskülit, fibromusküler displazi ve nadiren travma gibi durumlar da vertebrobaziler yetmezliğe yol açabilir.

2.4.3.Servikal Arter Anevrizmaları:

Servikal arterlerde anevrizma oluşumu, arter duvarının zayıflaması ve genişlemesi sonucu meydana gelir. Anevrizmalar, arter duvarındaki yapısal bozukluklar nedeniyle oluşur ve genellikle uzun bir süre asemptomatik seyredebilir. Ancak, anevrizmanın rüptüre olması durumunda ciddi kanamalara, iskemik olaylara ve nörolojik komplikasyonlara yol açabilir. Servikal arter anevrizmaları, özellikle karotis ve vertebral arterlerde görülebilir ve bu durum genellikle travma, bağ dokusu hastalıkları, enfeksiyonlar veya hipertansiyon gibi faktörlerle ilişkilidir (Schievink WI. 1997; DeBette S. ve ark 2009).

Servikal arter anevrizmalarının oluşumunda en önemli nedenlerden biri travmadır. Travmatik anevrizmalar, genellikle boyun bölgesine alınan darbe, trafik kazaları veya cerrahi müdahaleler sonrası ortaya çıkar. Bu tür anevrizmalar, arter duvarında diseksiyon veya zayıflama ile sonuçlanabilir. Bunun yanı sıra, bağ dokusu hastalıkları da servikal arter anevrizmalarının oluşumunda önemli bir rol oynar. Özellikle Marfan sendromu, Ehlers-Danlos sendromu gibi genetik bağ dokusu hastalıkları, arter duvarının yapısal

bütünlüğünü bozarak anevrizma gelişimine zemin hazırlar (Pepin MG ve ark 2000). Ayrıca, hipertansiyon gibi kronik hastalıklar, arter duvarına sürekli basınç uygulayarak zayıflamaya ve genişlemeye neden olabilir (Dietz HC ve ark 1991).

Servikal arter anevrizmaları genellikle asemptomatik seyreterse de, bazı durumlarda semptomlara yol açabilir. Anevrizmanın büyüklüğüne ve lokalizasyonuna bağlı olarak, boyun ağrısı, baş ağrısı, disfaji (yutma güçlüğü), ses kısıklığı veya nörolojik semptomlar görülebilir. Özellikle karotis arter anevrizmaları, kranial sinir basısı yaparak nörolojik belirtilere neden olabilir. Vertebral arter anevrizmaları ise posterior serebral dolaşımı etkileyerek baş dönmesi, dengesizlik ve görme bozuklukları gibi semptomlara yol açabilir [102]. Anevrizmanın rüptüre olması durumunda ise subaraknoid kanama, hemorajik inme veya ölüm gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (Rinkel GJ ve ark 1998).

2.4.4.Vaskülit ve İnflamatuvar Hastalıklar:

Servikal arterlerde inflamasyon ve tıkanıklığa neden olan vaskülitler, genellikle sistemik inflamatuvar hastalıklarla ilişkilidir ve bu durum, arter duvarında inflamasyon, ödem ve daralmaya yol açarak kan akışını bozabilir. Bu tür vaskülitler, genellikle bağışıklık sisteminin anormal bir şekilde aktive olması sonucu ortaya çıkar ve hem büyük hem de küçük damarları etkileyebilir. Servikal arterleri etkileyen vaskülitler arasında en sık görülenlerden biri dev hücreli arterit (temporal arterit) olup, özellikle yaşlı bireylerde ortaya çıkar. Dev hücreli arterit, genellikle 50 yaş üstü bireylerde görülür ve baş ağrısı, çene klaudikasyonu, skalp hassasiyeti, yorgunluk, ateş ve görme kaybı gibi semptomlarla kendini gösterir (Weyand CM ve ark 2014, Salvarani C ve ark 2002).

Dev hücreli arteritte, inflamasyon genellikle karotis arterin dallarını etkiler ve bu durum, görme kaybı gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Görme kaybı, genellikle anterior iskemik optik nöropati nedeniyle meydana gelir ve tedavi edilmediği takdirde kalıcı olabilir. Ayrıca, serebral iske mi ve inme gibi komplikasyonlar da dev hücreli arteritin ciddi sonuçları arasında yer alır (Hayreh SS ve ark 1998). Bu nedenle, erken tanı ve tedavi kritik öneme sahiptir. Dev hücreli arteritin tanısında, klinik belirtilerle birlikte laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılır. Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri, inflamasyonu gösterebilir. Kesin tanı, genellikle

temporal arter biyopsisi ile konur. Biyopsi, arter duvarında dev hücrelerin varlığını ve granülomatöz inflamasyonu gösterir (Hunder GG ve ark 1990).

Servikal arter vaskülitleri, dev hücreli arterit dışında diğer sistemik vaskülitlerle de ilişkilendirilebilir. Örneğin, **Takayasu arteriti**, genellikle genç kadınlarda görülen ve büyük damarları etkileyen kronik bir vaskülitir. Bu hastalıkta, aort ve ana dallarında inflamasyon meydana gelir ve servikal arterlerde daralma veya tıkanıklık görülebilir. Takayasu arteriti, boyun ağrısı, baş dönmesi, nabız zayıflığı, hipertansiyon ve iskemik semptomlarla kendini gösterebilir (Johnston SL ve ark 2002). Ayrıca, **Behçet hastalığı** gibi vaskülitler de servikal arterleri etkileyebilir ve arteriyel tromboz veya anevrizma oluşumuna yol açabilir (Calamia KT, 2009).

Servikal arter vaskülitlerinin tedavisi, altta yatan hastalığa ve inflamasyonun şiddetine bağlıdır. Dev hücreli arterit tedavisinde, genellikle yüksek doz kortikosteroidler (örneğin, prednizon) ilk basamak tedavi olarak kullanılır. Kortikosteroid tedavisi, inflamasyonu hızla baskılayarak görme kaybı ve diğer komplikasyonların önlenmesine yardımcı olur. Ayrıca, metotreksat veya tosilizumab gibi immünmodülatör ilaçlar, kortikosteroid tedavisine ek olarak veya steroid tasarrufu sağlamak amacıyla kullanılabilir (Maz M ve ark 2021). Takayasu arteriti gibi diğer vaskülitlerde de benzer şekilde kortikosteroidler ve immünsupresif ilaçlar (örneğin, azatioprin, siklofosfamid) tedavide yer alır. Behçet hastalığı gibi durumlarda ise kolşisin, immünsupresif ilaçlar ve biyolojik ajanlar kullanılabilir (Hatemi G ve ark 2018).

Servikal arter vaskülitlerinin erken tanı ve tedavisi, komplikasyonların önlenmesi açısından hayati öneme sahiptir. Özellikle dev hücreli arterit gibi durumlarda, tedaviye geç başlanması kalıcı görme kaybı ve serebral iskemik riskini artırabilir. Bu nedenle, baş ağrısı, çene kladikasyonu, görme bozukluğu gibi semptomları olan bireylerde vaskülit şüphesiyle hızlı bir şekilde değerlendirme yapılması gereklidir. Ayrıca, vaskülitlerin uzun dönem yönetiminde düzenli takip ve tedaviye uyum, hastalığın kontrol altına alınmasında önemli bir rol oynar.

2.4.5.Arteriyel Tıkanıklığa Neden Olan Emboliler:

Emboliler, servikal arter tıkanıklıklarının bir diğer önemli nedenidir. Emboliler genellikle kalpten (örneğin, atriyal fibrilasyon, kalp kapak hastalıkları veya kardiyak trombüs) veya büyük arterlerden kaynaklanır. Bu emboliler, servikal arterlerden geçerek serebral arterlere ulaşır ve ani tıkanıklıklara yol açar. Kardiyembolik kaynaklı tıkanıklıklar, genellikle ani başlangıçlı ve ciddi nörolojik semptomlarla kendini gösterir [112]. Ayrıca, hiperkoagülabilité durumları (örneğin, antifosfolipid sendromu, malignite veya genetik trombofili) da servikal arterlerde tromboz riskini artırarak tıkanıklıklara neden olabilir (Ruiz-Irastorza G ve ark 2010).

2.4.6. Servikal Arter Diseksiyonu (SAD)

Servikal arter diseksiyonu (SAD), boyun bölgesindeki ana arterlerin (karotis ve vertebral arterler) duvarında meydana gelen yırtılma veya ayrılma sonucu oluşan ciddi bir vasküler durumdur. Bu durum, genellikle genç ve orta yaş grubunda iskemik inmelerin önemli bir nedeni olarak karşımıza çıkar. SAD, arter duvarında kan birikimine ve bu birikimin tromboz veya emboli yoluyla serebral dolaşımı etkilemesine yol açabilir. Travma, bağ dokusu hastalıkları ve genetik yatkınlık gibi çeşitli faktörler SAD gelişiminde rol oynayabilir.

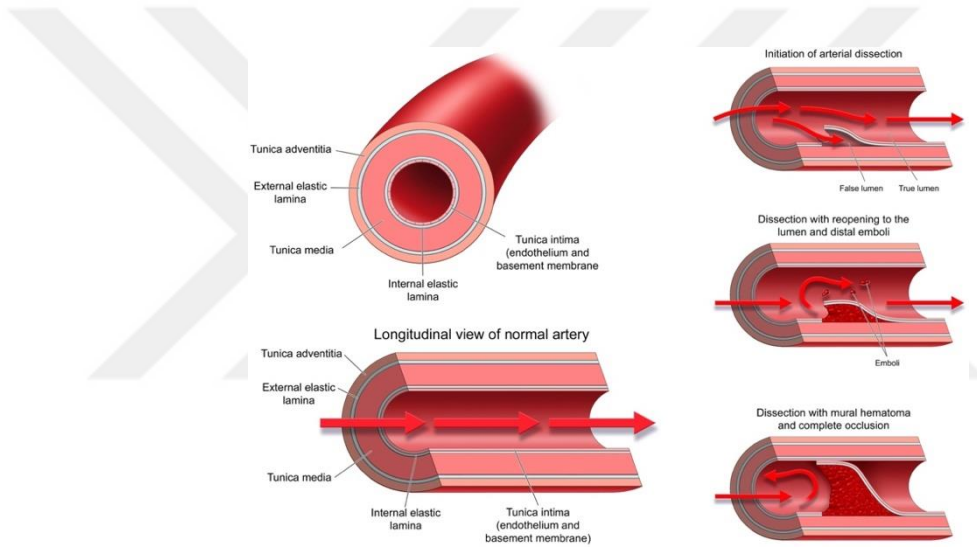
Bir sonraki bölümde, SAD'nin patofizyolojisi, risk faktörleri, klinik belirtileri ve tanı yöntemleri ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

3. Servikal Arter Diseksiyonu (SAD)

3.1. Servikal Arter Diseksiyonu Tanımı

Arter diseksiyonu, arter duvarının intima tabakasında bir yırtık oluşması sonucu kanın arter duvarı katmanları arasına girmesiyle karakterize, nadir ancak potansiyel olarak ciddi

sonuçlara yol açabilen bir vasküler hastalıktır (Debette S ve ark 2009). Bu durum kranioservikal arterlerde gerçekleştiğinde genellikle intramural hematoma oluşumuna ve damar lümeninde daralma veya tıkanmaya neden olarak iskemik inme riskini artırır (Debette S ve ark 2009) **Şekil 3.1.** SAD özellikle genç ve orta yaş grubunda görülen iskemik inmelerin önemli bir nedenidir ve spontan ya da travmatik nedenlerle ortaya çıkabilir (Lee VH ve ark 2006). En sık etkilenen arterler, boyun bölgesindeki karotis ve vertebral arterlerdir (Arnold M ve ark 2006)



Şekil 3.1. Normal kan damarı yapısı, akış desenleri (kırmızı oklarla gösterilmiştir) ve diseksiyon mekanizması ile ilişkili embolizm. (Mayo Foundation for Medical Education and Research. (n.d.). *Normal blood vessel structure and flow patterns.*)

3.2. Servikal Arter Diseksiyonu Epidemiyolojisi

Kırk beş yaşın altındaki bireylerde görülen inmeler, "genç inme" olarak sınıflandırılmaktadır. Genç inmeler, tüm inmelerin yaklaşık %2'sini ve 45 yaş altındaki iskemik inmelerin %25'ini oluşturmaktadır (Pezzini A ve ark 2014). Servikal arter diseksiyonları (SAD), her yaş grubunda görülebilmekle birlikte, özellikle genç ve orta yaş popülasyonunda daha sık rastlanmaktadır. Popülasyon temelli çalışmalara göre, SAD'nin ortaya çıkma yaşı ortalama olarak 45'tir (Pezzini A ve ark 2014) SAD sıklığı yaşla birlikte artış gösterse de, hastaların yalnızca %7,1'i 60 yaşın üzerindedir (Debette S ve ark 2015).

SAD hastalarının genel kohortlarında erkekler daha baskın bir gruba oluştururken, daha genç yaş gruplarında kadınların oranı daha yüksektir. Yaşlı hastalarda gözlenen hafif erkek baskınlığı, östrojenin serebral damarlar üzerindeki koruyucu etkilerine bağlanmaktadır (Brandt T ve ark 2002). Genel popülasyonda SAD'nin yıllık insidansı 100.000 kişi başına 2,6 ile 3 arasında değişmektedir (Lee VH ve ark 2006). Ancak, gerçek insidansın daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni, servikal manipülasyonun meydana gelme zamanı ile semptomların ortaya çıkma zamanı arasındaki belirsizlik ve birçok vakada kendini sınırlayan klinik semptomların teşhis edilememesidir (Rubinstein SM ve ark 2005).

3.3 Etiyolojisi

Servikal arter diseksiyonu, genetik yatkınlık, çevresel faktörler, mekanik travmalar ve bağ dokusu anormalliklerinin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan, damar duvarının yapısal bütünlüğünün bozulması sonucu gelişir. Spontan ya da hafif travmalar sonrası ortaya çıkabilir. Hastalığın etiyolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da, genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra inflamatuvar süreçler ve minör mekanik tetikleyicilerin de önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

3.3.1. Genetik Faktörler

Servikal arter diseksiyonunun etiyolojisinde genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. SAD hastalarının %2-3'ünde ailede diseksiyon öyküsü bulunması, genetik yatkınlığın bu hastalığın gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir (Debette S ve ark 2015) Ailesel vakalarda diseksiyonun daha erken yaşta başladığı, multipl olma ihtimalinin daha yüksek olduğu ve rekürrens riskinin arttığı gözlemlenmiştir (Grond-Ginsbach C ve ark 2009) Bu durum, genetik faktörlerin damar duvarının yapısal bütünlüğünü etkileyerek diseksiyon gelişimine zemin hazırlayabileceğini düşündürmektedir.

SAD'nin genetik temelleri incelendiğinde, monogenik bağ dokusu hastalıklarının en güçlü risk faktörleri arasında yer aldığı görülmektedir. Marfan sendromu, Ehlers-Danlos sendromu (özellikle tip IV) ve Loeys-Dietz sendromu gibi bağ dokusu hastalıkları, arter

duvarının yapısal zayıflığına neden olarak diseksiyon riskini artırır (Pepin MG ve ark 2000). Bu hastalıklarda, kollajen veya elastin sentezinde rol oynayan genlerdeki mutasyonlar, damar duvarının dayanıklılığını azaltır ve küçük travmalar veya çevresel tetikleyicilere karşı duyarlılığı artırır (Dietz HC ve ark 1991).

Monogenik hastalıkların yanı sıra, SAD'nin etiyolojisinde poligenetik faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Poligenetik faktörler, damar duvarının kalıtsal olarak zayıflamasına neden olabilir ve bu durum, genetik yatkınlığı olmayan bireylerde diseksiyon gelişme riskini artırabilir. Örneğin, fibrillin-1 (FBN1), kollajen tip III alfa-1 (COL3A1) ve elastin (ELN) genlerindeki varyasyonların SAD ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Kuivaniemi H ve ark 2015). Ancak, bu genetik varyasyonların SAD üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılamamış ve SAD için tanımlanmış spesifik bir genetik belirteç henüz bulunamamıştır (Grond-Ginsbach C ve ark 2019).

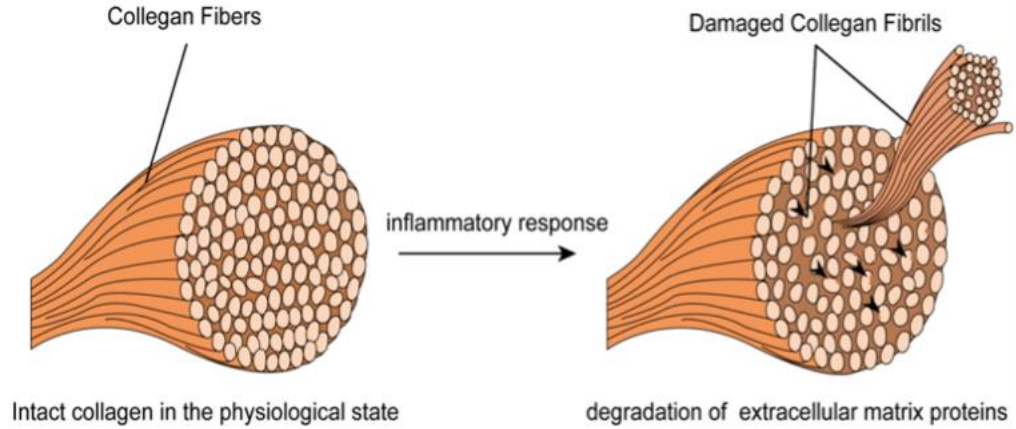
3.3.2. Çevresel ve Mekanik Faktörler

Diseksiyon, genellikle altta yatan yatkınlığı olan bireylerde, travma sonrası veya spontan olarak ortaya çıkar. Damar duvarının yapısal bütünlüğünü bozan faktörlerin diseksiyon gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir. Diseksiyonların küçük bir kısmı (%1-2) iyatrojenik nedenlere veya penetran/penetran olmayan travmalara bağlı olarak gelişebilir (Schievink WI. 2001). Özellikle fasial fraktürler, kafatası tabanı kırıkları ve travmatik beyin hasarı gibi durumların SAD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Biffi WL ve ark 2001). Spontan servikal arter diseksiyonu (sSAD), genç bireylerde iskemik inmenin önde gelen nedenlerinden biridir. sSAD vakalarının büyük bir kısmı kendiliğinden veya hafif travmalar sonrası ortaya çıkmaktadır. Hafif travmalar, genellikle boynun hiperekstansiyonu, rotasyonu veya lateral hareketleri ile ilişkilidir. Gözlemsel veriler, vakaların %40'ına kadar olan kısmında bu tür mekanik tetikleyicilerin diseksiyonla ilişkili olduğunu göstermektedir (Arnold M, 2006). Diseksiyon ile ilişkili fiziksel aktiviteler arasında paten kayma, tenis, basketbol, voleybol, yüzme, tüplü dalış, dans, yoga, pilates, trampolin kullanımı, jogging, lunapark aktiviteleri, küçük spor yaralanmaları, doğum, cinsel ilişki, öksürme, hapşırma, kusma gibi durumlar yer almaktadır (Touzé E ve ark 2003). Ayrıca anestezi, resüsitasyon, anjiyografi, anjiyoplasti ve endarterektomi gibi tıbbi

girişimlerin de diseksiyonu tetikleyebileceği düşünülmektedir (Rubinstein SM ve ark 2005). Kayropraktik manipülasyon tedavisinin diseksiyon riskini artırabileceği öne sürülse de, bu ilişkiyi kesin olarak kanıtlamak zordur. Kayropraktik manipülasyon sonrası diseksiyon insidansı, çalışma metodolojisine bağlı olarak 5.85 milyonda 1 ile 20.000'de 1 arasında değişmektedir (Cassidy JD ve ark 2008).

3.3.3. Bağ Dokusu Anormallikleri

Spontan servikal arter diseksiyonu (sSAD), genellikle bilinen inme risk faktörlerinden yoksun, sağlıklı bireylerde ortaya çıkar ve sıklıkla herhangi bir travma olmaksızın spontan olarak gelişir. Bu durum, damar duvarı zayıflıklarının altta yatan arteriyel lezyonlardan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (Schievink WI 2001). sSAD hastalarından alınan karotis, aort ve renal arter örneklerinde histopatolojik ve ultrastrüktürel anormallikler, elastik lif diseksiyonu ve medial dejenerasyon tespit edilmiştir (Brandt T 2001). Ayrıca, sSAD hastalarının yarısından fazlasından alınan deri biyopsisi örneklerinin elektron mikroskopik incelemesi, kompozit kolajen fibrilleri ve parçalanmış elastik lifler ortaya koymuştur (Grond-Ginsbach C, 2009).



Şekil 3.2. Bu resim, kolajen liflerinin fizyolojik durumdan hasarlı duruma geçişini ve bu süreçteki inflamatuvar yanıtı göstermektedir. Sol tarafta, sağlıklı ve bütün haldeki kolajen lifleri ("Intact collagen in the physiological state") yer alırken, sağ tarafta inflamatuvar yanıt sonucu hasar görmüş kolajen fibrilleri ("Damaged Collagen Fibrils") ve ekstraselüler matriks proteinlerinin parçalanması ("degradation of extracellular matrix proteins") gösterilmektedir. Bu süreç, inflamasyonun dokular üzerindeki etkisini ve kolajen yapısının bozulmasını vurgulamaktadır (138)

Kolajen liflerindeki gözlemlenen ultrastrüktürel morfolojik sapmalar elastik liflerle sınırlıdır ve parçalanma ile mini kalsifikasyonlar içerir; ancak kolajen fibril morfolojisinde belirgin bir değişiklik görülmez (Germain DP. 2007). Bu sapmalar, "Ehlers-Danlos sendromu (EDS) III-benzeri" veya "EDS IV-benzeri" olarak sınıflandırılabilir (Pepin MG, 2000). Bununla birlikte, bu morfolojik değişikliğin daha geniş bir bağ dokusu bozukluğunun gizli bir belirtisi olup olmadığı sorusu hala yanıtlanmamıştır (Grond-Ginsbach C, 2009). Ayrıca, travmatik sSAD hastalarında klinik olarak belirgin bağ dokusu anormalliklerinin görülme sıklığı düşüktür (Brandt T, 2001). Belirgin sapmaları olan bazı hastalarda ikinci bir biyopsi ile bireysel değişkenliğin zaman içinde dışlanması, altta yatan bir bağ dokusu bozukluğu hipotezini desteklemektedir (Debette S, 2009). sSAD'nin patogenezinin karmaşıklığı, çok faktörlü etkilerin rol oynadığını göstermektedir (Schievink WI. 2001). Bununla birlikte, sSAD hastaları arasında bilinen bağ dokusu hastalıklarının prevalansı düşük kalmaktadır (Brandt T, 2002). EDS hastalarıyla karşılaştırıldığında, sSAD hastalarında invaziv olmayan cihaz ölçümleri altında deri esnekliğinde anlamlı bir artış gözlemlenmemiştir (Brandt T, 2002). Bu bulgular, karotis arter sıkışması ile bağ dokusu anormallikleri arasında bir ilişki olduğunu yalnızca dolaylı olarak önermektedir. Altta yatan moleküler mekanizmalar, ekstraselüler matriste yapısal anormalliklere neden olabilir (Kuivaniemi H, 2015). Klinik olarak tespit edilebilen bağ dokusu anormallikleri, hastalığın "bağ dokusu hipotezi"ne dolaylı destek sağlamaktadır (Grond-Ginsbach C, 2019). sSAD hastalarındaki bağ dokusu anormallikleri ile sistemik otoimmün hastalıklar (CTD olarak da bilinir) arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırma gereklidir (Debette S, 2015).

Biyopsilerden, vaka raporlarından ve birkaç vaka-kontrol çalışmasından elde edilen kanıtlar, inflamatuvar değişikliklerin sSAD'ye yol açan olaylar zincirine katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Schievink WI. 2001). Patojen enfeksiyonu sırasında, lokal pro-inflamatuvar sitokinler, bağışıklıkla ilişkili inflamatuvar hücre infiltrasyonunu başlatır (Debette S, 2009). Aynı zamanda, bu sitokinler, protein hidroliz süreçlerini aktive ederek ve ekstraselüler matriks proteinlerinin aşırı yıkımını teşvik ederek geniş kapsamlı geçici inflamatuvar arteriopatiye neden olur (Brandt T ve ark, 2001). Sonuç olarak, arter

duvarının stabilitesi bozulur ve inflamatuvar yanıt daha da şiddetlenir (Grond-Ginsbach C, 2009). Pro-inflamatuvar sitokinler, bağışıklık hücre infiltrasyonu ve matriks protein yıkımı arasındaki karmaşık etkileşim, patojen kaynaklı vasküler inflamasyon bağlamında inflamatuvar yanıtın karmaşık doğasını vurgular (Michel JB, 2011). Arteriyel diseksiyon hastaları genellikle heterojen arteriyel tutulum ve birden fazla dejeneratif anormallik sergiler (Schievink WI, 2001). Tipik olarak, etkilenen arterler, arteriyel sertlik, genişleme ve medial dejenerasyon gibi spesifik olmayan özelliklerle ilişkili kronik, asemptomatik patolojik değişiklikler gösterir (Debette S, 2015). Bu patolojik değişiklikler genellikle akut bir olaydan önce uzun bir süre boyunca kronik olarak meydana gelir (Brandt T, 2002).

Travmatik SAD ile karşılaştırıldığında, sSAD hastaları, çalışmasının sSAD gelişimi ile yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü arasında bir bağlantı bulduğu sonuçlarla uyumlu olarak, yakın zamanda enfeksiyon öyküsüne sahip olma olasılığı daha yüksektir (Debette S ve ark.,2015). Solunum yolu enfeksiyonları, gastroenterit ve idrar yolu enfeksiyonları gibi enfeksiyonlar, vasküler olaydan önceki potansiyel faktörler olarak tanımlanmıştır ve semptomlar genellikle olaydan önceki dört hafta içinde ortaya çıkar (Arnold M ve ark, 2006). Genel olarak, enfeksiyonlar hafif olma eğilimindedir (Schievink WI. 2001). Solunum yolu enfeksiyonları durumunda, şiddetli öksürük, hapsirme veya kusma gibi mekanik faktörler, spontan sSAD ile gözlemlenen ilişkiyi açıklıyor gibi görünmemektedir (Brandt T ve ark, 2002). Ayrıca, enfeksiyonun neden olduğu doğrudan damar duvarı hasarı ve hücresel infiltrasyon olası görünmemektedir (Grond-Ginsbach C, 2009). Bunun yerine, inflamasyonun dolaylı etkisi ve bağışıklık yanıtının rolü, ekstraselüler matriksin aşırı yıkımına yol açarak damar duvarını zayıflatabilir (Grond-Ginsbach C, 2019). Bu bağlamda, altta yatan bir bağ dokusu bozukluğu veya fibromusküler displazinin varlığı olasılığını gündeme getirmektedir (Pepin MG, 2000).

Önceki araştırmalar, interlökinler, interferon, tümör nekroz faktörü süper ailesi üyeleri, koloni uyarıcı faktörler ve kemotaktik faktörler dahil olmak üzere pro-inflamatuvar sitokinlerin, proteolitik süreçleri tetikleyerek ve ekstraselüler matriks protein yıkımını kolaylaştırarak Aort Diseksiyonu AD üzerinde önemli bir etkiye sahip olabileceğini

göstermiştir (Kuivaniemi H, 2015). Aynı zamanda, hastalarda yapılan in vivo patolojik araştırmalardan ve anjiyotensin II ile indüklenen fare modeli kullanılarak yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen yeni kanıtlar, sitokin ailesinin geniş bir repertuarının AD'nin karmaşık gelişimindeki rolünü aydınlatmıştır (Daugherty A, 2004). Bu sitokin ailesinin neredeyse tüm üyeleri, karmaşık etkileşimler ve sinyal yolları aracılığıyla AD'nin çok yönlü gelişiminde rol oynamaktadır (Michel JB, 2011). Tek bir sitokin ekspresyonu yerine, bu sitokinlerin kolektif düzenlemesi, AD'nin patogeneze katkıda bulunmaktadır (Ailawadi G ve ark 2003). Ayrıca, aort duvarındaki pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar etkiler arasındaki karmaşık denge, AD'nin karmaşık ve dinamik ilerlemesinde önemli bir belirleyici olarak ortaya çıkmaktadır (Michel JB ve ark 2011).

Patolojik ve görüntüleme verileri, intrakraniyal diseksiyonların arteriyel duvarlarında inflammatuar infiltrasyonu ortaya koyarak, lokal inflammatuar değişikliklerin sSAD'de önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir (Schievink WI. 2001). sSAD biyopsi örnekleri, arteriyel duvar stabilitesinin bozulmasına katkıda bulunan geniş kapsamlı arteriyel hasar ve bağışıklıkla ilişkili inflammatuar infiltrasyon göstermiştir (Debette S, 2009). Özellikle, bu inflammatuar infiltrasyon, travmatik SAD'de bulunmaz ve immünosupresif tedavi sonrasında azalır (spontan koroner arter diseksiyonunda da gözlemlenmiştir) (Saw J, 2016). sSAD'de altta yatan arteriyel inflamasyon fikri, sSAD'nin travmatik SAD'ye kıyasla mural hematoma ve periarteriyel ödem ile daha yüksek ilişkilendirilmesiyle daha da desteklenmektedir (Brandt T, 2002). İlginç bir şekilde, bazı vaka raporları, aspirin/steroid tedavisinin hem klinik durumda hem de manyetik rezonans görüntüleme (MRI) beyin lezyonlarının sunumunda dikkate değer iyileşmelere yol açtığını göstermiştir (Arnold M ve ark 2006). Bununla birlikte, inflammatuar yanıtın sSAD'deki histopatolojik değişikliklerin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğunu ayırt etmek hala zordur (Grond-Ginsbach C, 2009).

Görüntüleme çalışmaları yeni bilgiler ortaya koymuştur. Pozitron emisyon tomografisi (PET) uygulanan sSAD hastalarında, karşı taraf, etkilenmemiş arterler boyunca florodeoksiglukoz (FDG) alımları tespit edilmiştir (Rudd JHF, 2008). sSAD hastalarının bir alt kümesinde, birden fazla diseksiyona daha yatkın olabilecek geçici inflamatuvar arteriopati belirtileri, hrMRI ve PET-CT'de tanımlanmıştır (Debette S ve ark,2015). Aynı zamanda, inflamasyonla ilişkili genler, aort diseksiyonu ve intrakraniyal anevrizma doku örneklerinde farklı ekspresyon sergilemiştir (Ailawadi G ve ark, 2003). Dikkate değer bir örnek, elastin yıkımı ile ilişkili olan ve elastik lifler ile diğer ekstraselüler matriks proteinlerine karşı enzimatik aktivitesi nedeniyle anevrizmal hastalıkta rol oynayan MMP9'un yukarı regülasyonudur (Thompson RW ve ark, 1996). Bu enzim, infiltrasyon yapan makrofajlar tarafından üretilir (Curci JA ve ark, 2005). Bu bulgular, etkilenen arter boyunca gözlemlenen inflamatuvar sinyallerin, diseksiyon olayını takip eden reaktif inflamasyonun bir sonucu olmadığını ima etmektedir (Michel JB ve ark,2011). Spesifik bir enfeksiyöz ajanın yokluğu, sSAD ile ilişkili lokal inflamatuvar değişiklikleri başlatabilecek belirli enfeksiyöz faktörlerden ziyade, belirli bağışıklık aracılı mekanizmaların aktivasyonuna işaret eden bir hipotezi gündeme getirmiştir (Grond-Ginsbach C ve ark, 2009).

3.3.4. Otoimmün Hastalıklar

Servikal arter diseksiyonu, genellikle sağlıklı bireylerde ortaya çıkan nadir bir vasküler hastalık olmakla birlikte, etiyolojisinde otoimmün hastalıkların önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. SAD'nin patogeneğinde, otoimmün süreçlerin arteriyel duvarın zayıflamasına ve diseksiyona yatkın hale gelmesine neden olduğu öne sürülmüştür. Otoimmün hastalıklar, bağışıklık sisteminin kendi dokularına karşı anormal bir yanıt geliştirmesiyle karakterizedir ve bu durum vasküler yapılar üzerinde yıkıcı etkiler yaratabilir (Weyand CM ve ark,2013). Otoimmün hastalıklar, SAD'nin gelişiminde inflamatuvar süreçleri tetikleyerek önemli bir rol oynayabilir. Örneğin, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit (RA) gibi otoimmün hastalıklar, vasküler inflamasyonu artırarak arteriyel duvarın yapısal bütünlüğünü bozabilir (Direskeneli H ve ark, 2017). Bu hastalıklarda, pro-inflamatuvar sitokinlerin (örneğin, TNF- α ve IL-6) aşırı

üretimi, kolajen liflerinin zayıflamasına ve ekstraselüler matriks proteinlerinin parçalanmasına yol açabilir. Yukarıdaki görselde, inflamatuvar yanıtın kolajen lifleri üzerindeki etkisi açıkça görülmektedir. Sağlıklı kolajen lifleri, inflamasyonun etkisiyle hasar görmüş fibrillere dönüşmekte ve bu durum arteriyel diseksiyon riskini artırmaktadır. SAD'nin otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu durumlarda, bağışıklık aracılı mekanizmaların arteriyel duvar üzerinde doğrudan etkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle, vaskülit gibi inflamatuvar vasküler hastalıklar, arteriyel duvarın zayıflamasına neden olabilir (Thompson RW ve ark, 1996). Ayrıca, otoimmün hastalıklarda görülen antikorların (örneğin, antinükleer antikorlar) arteriyel endotel hücrelerine zarar vererek diseksiyona yatkınlık oluşturabileceği bildirilmiştir (Hoffman GS ve ark, 2007). Otoimmün hastalıklarla ilişkili SAD vakalarında, hastalar genellikle baş ağrısı, boyun ağrısı ve nörolojik semptomlarla başvururlar. Tanıda, manyetik rezonans anjiyografi (MRA) ve bilgisayarlı tomografi anjiyografi (CTA) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılarak arteriyel duvar hasarı ve inflamasyonun varlığı değerlendirilir (Debette S ve ark, 2009). Otoimmün hastalıklarla ilişkili SAD'nin tedavisinde, hem inflamasyonu kontrol altına almak hem de tromboz riskini azaltmak için antitrombotik tedavi ve immünosupresif ilaçlar kullanılabilir. Tedavi, hastanın bireysel risk faktörlerine ve altta yatan otoimmün hastalığın ciddiyetine göre şekillendirilir (Stone JH ve ark, 2017).

3.5. Patofizyolojisi

Servikal arter diseksiyonu (SAD), arter duvarının katmanları arasında kan birikmesiyle karakterize bir durumdur. Bu süreç, arter duvarının yapısal ve histolojik bütünlüğünün bozulmasıyla başlar ve aşağıdaki patofizyolojik mekanizmalarla ilerler. SAD'nin gelişiminde arter duvarındaki histolojik değişiklikler ve yapısal zayıflıklar önemli bir rol oynar.

3.5.1. İntimal Yırtılma

Servikal arter diseksiyonu, genellikle arterin en iç tabakası olan intima tabakasında meydana gelen bir yırtılma ile başlar. Bu yırtılma, kanın arter duvarı içine sızmasına ve intima ile media tabakaları arasında bir hematoma oluşmasına neden olur. Kanın bu şekilde

arter duvarı içinde birikmesi, arterin normal anatomik yapısını bozarak lümen daralmasına veya tamamen tıkanmasına yol açabilir. İntimal yırtılma, arteriyel kan akışını doğrudan etkileyerek iskemik komplikasyonlara zemin hazırlar (Schievink WI. 2001, 190).

Histolojik olarak, intima tabakasında elastik liflerin kopması ve endotel hücrelerinde belirgin hasar gözlenir. Elastik liflerin kopması, arter duvarının esnekliğini ve dayanıklılığını kaybetmesine neden olurken, endotel hücre hasarı, damar duvarının pürüzsüz yüzeyini bozarak trombüs oluşumuna yatkınlık yaratır (191). Bu durum, arter duvarının kan akışına karşı daha savunmasız hale gelmesine ve diseksiyonun ilerlemesine katkıda bulunur. Ayrıca, intimal yırtılma bölgesinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ödem gibi reaksiyonlar da görülebilir. Bu süreç, arter duvarında yapısal bütünlüğün daha da bozulmasına ve diseksiyonun ilerlemesine neden olur (Schievink WI. 2001, 191).

3.5.2. Medial Tabaka Zayıflığı

Arter duvarı üç ana tabakadan oluşur: intima, media ve adventisya. Bu tabakalar arasında medial tabaka, elastik lifler ve düz kas hücrelerinden zengin yapısıyla arter duvarının mekanik dayanıklılığını ve esnekliğini sağlayan kritik bir rol oynar. Ancak, medial tabakadaki yapısal değişiklikler ve zayıflık, diseksiyonun başlamasına ve ilerlemesine zemin hazırlar (192, 193).

Medial tabakanın zayıflığı, genellikle elastik liflerin ve kollajen liflerin yapısal bozuklukları ile ilişkilidir. Bu değişiklikler, arter duvarının mekanik dayanıklılığını azaltarak diseksiyon riskini artırır. Medial tabakada görülen başlıca yapısal değişiklikler şunlardır:

- Elastik liflerin düzensizliği ve fragmentasyonu. Elastik lifler, arter duvarının esnekliğini sağlayan temel bileşenlerdir. Ancak medial tabakada elastik liflerin düzensizliği, incilmesi veya fragmentasyonu, arter duvarının gerilme kuvvetlerine karşı direncini azaltır. Bu durum, özellikle yüksek basınçlı kan akışına maruz kalan arterlerde diseksiyon riskini artırır (192, 193).

- Kollajen liflerin azalması. Kollajen lifleri, arter duvarının dayanıklılığını ve stabilitesini sağlayan önemli bir yapısal bileşendir. Kollajen sentezindeki azalma veya yapısal bozukluklar, medial tabakanın mekanik gücünü zayıflatarak diseksiyonun ilerlemesine katkıda bulunur (194, Pepin MG ve ark, 2000).
- Düz kas hücrelerinde dejenerasyon. Medial tabakadaki düz kas hücreleri, arter duvarının tonusunu ve yapısal bütünlüğünü korur. Ancak bu hücrelerde görülen dejenerasyon, nekroz veya apoptoz, medial tabakanın zayıflamasına neden olur. Bu durum, arter duvarının stres altında daha kolay hasar görmesine yol açar (192, Thompson RW ve ark, 1996).

Bağ doku hastalıkları, medial tabakanın zayıflığı ile doğrudan ilişkilidir ve servikal arter diseksiyonu için önemli bir risk faktörüdür. Özellikle Marfan sendromu ve Ehlers-Danlos sendromu gibi genetik bağ doku hastalıklarında medial tabakanın yapısal bütünlüğü ciddi şekilde bozulur:

- Marfan sendromu. Fibrillin-1 genindeki mutasyonlar, elastik liflerin yapısal bütünlüğünü bozar. Bu durum, medial tabakada elastik liflerin fragmentasyonu ve zayıflığına yol açarak arter duvarının dayanıklılığını azaltır. Marfan sendromlu bireylerde diseksiyon riski bu nedenle belirgin şekilde artmıştır (194).
- Ehlers-Danlos sendromu. Kollajen sentezindeki genetik bozukluklar, özellikle tip III kollajeni etkileyerek arter duvarının mekanik dayanıklılığını zayıflatır. Bu hastalarda medial tabakada kollajen liflerin azalması ve elastik liflerin düzensizliği, diseksiyonun patofizyolojisinde önemli bir rol oynar (Pepin MG ve ark, 2000).

Medial tabakanın zayıflığı, arter duvarının hemodinamik streslere karşı direncini azaltır. Özellikle servikal arterler gibi yüksek hareketliliğe ve gerilme kuvvetlerine maruz kalan bölgelerde, medial tabakadaki yapısal bozukluklar diseksiyonun başlamasına zemin hazırlar. Medial tabakanın zayıflaması, intima tabakasında yırtılmalara yol açabilir ve bu yırtıklar, kanın medial tabaka içine ilerlemesine neden olur. Kanın medial tabaka boyunca

ilerlemesi, arter duvarında yalancı bir lümen oluşumuna ve diseksiyonun ilerlemesine yol açar (192, Thompson RW ve ark, 1996, Schievink WI. 2001).

3.5.3. Psödolümen Oluşumu

Psödolümen, arter diseksiyonu sırasında arter duvarının katmanları arasında kanın birikmesiyle oluşan, arterin normal lümeninin dışında yer alan anormal bir boşluktur. Bu yapı, diseksiyonun ilerlemesiyle arterin gerçek lümenini daraltabilir ve kan akışını kısıtlayarak ciddi hemodinamik sonuçlara yol açabilir. Psödolümen oluşumu, diseksiyonun patofizyolojisinde önemli bir rol oynar ve arter duvarında belirgin histopatolojik değişikliklere neden olur (Schievink WI. 2001, DeBette S ve ark, 2009)

- **Psödolümen Mekanizması:** Diseksiyon sırasında arterin intima tabakasında bir yırtık meydana gelir ve kan, yüksek basınç altında medial tabakaya doğru ilerler. Bu süreç, medial tabakanın elastik lifler ve düz kas hücrelerinden oluşan yapısının bozulmasıyla kolaylaşır. Kan, medial tabaka boyunca ilerleyerek arter duvarında yalancı bir lümen, yani psödolümen oluşturur. Psödolümen, genellikle arterin gerçek lümenine paralel bir yapıdadır ve arterin normal lümenini daraltabilir veya tamamen tıkayabilir. Bu durum, distal dokulara kan akışını ciddi şekilde kısıtlayabilir ve iskemik komplikasyonlara yol açabilir (Schievink WI. 2001, 200).
- **Psödolümen İçeriği :** Psödolümen genellikle trombüsle doludur. Bu trombüs, kanın pıhtılaşma mekanizmalarının devreye girmesiyle oluşur ve aşağıdaki bileşenlerden meydana gelir:
 - **Fibrin:** Kanın pıhtılaşma sürecinde oluşan fibrin ağı, trombüsün temel yapısını oluşturur. Fibrin, psödolümen içinde kanın daha fazla ilerlemesini engelleyebilir (Thompson RW ve ark, 1996).
 - **Trombositler:** Trombositler, intima tabakasındaki yırtık bölgesine yapışarak pıhtılaşma sürecini başlatır. Psödolümen içinde biriken trombositler, trombüsün büyümesine katkıda bulunur (Thompson RW ve ark, 1996).

- **Eritrositler:** Psödolümen içinde biriken kanın bir parçası olarak kırmızı kan hücreleri, trombüsün hacmini artırır ve psödolümen içindeki basıncı yükseltebilir (Thompson RW ve ark, 1996).

Psödolümen içindeki trombüs, arter duvarının daha fazla gerilmesine ve diseksiyonun ilerlemesine neden olabilir. Ayrıca, trombüsün organizasyonu sırasında psödolümen içinde fibrozis gelişebilir ve bu durum arter duvarında kalıcı yapısal değişikliklere yol açabilir (Schievink WI. 2001, 202).

- Psödolümen Çevresindeki Değişiklikler: Psödolümen oluşumu, arter duvarında belirgin histopatolojik değişikliklere neden olur:
 - **İnflamasyon:** Psödolümen çevresindeki arter duvarında inflamatuvar hücre infiltrasyonu sıkça görülür. Bu hücreler arasında makrofajlar, lenfositler ve nötrofiller bulunur. İnflamasyon, arter duvarının zayıflamasına ve diseksiyonun ilerlemesine katkıda bulunabilir (Schievink WI. 2001, 202).
 - **Ödem:** Psödolümen çevresindeki dokularda ödem oluşumu yaygındır. Ödem, inflamasyonun bir sonucu olarak arter duvarında sıvı birikmesiyle meydana gelir ve arter duvarının yapısal bütünlüğünü daha da bozabilir (Schievink WI. 2001, 200).
 - **Medial Tabaka Dejenerasyonu:** Psödolümen oluşumu sırasında medial tabakada elastik liflerin fragmentasyonu, düz kas hücrelerinin nekrozu ve kollajen liflerin azalması gibi yapısal değişiklikler gözlenir. Bu değişiklikler, arter duvarının mekanik dayanıklılığını azaltır ve diseksiyonun ilerlemesini kolaylaştırır (Schievink WI. 2001, 202).
 - **Adventisya Tabakasında Kalınlaşma:** Psödolümen çevresindeki adventisya tabakasında fibrozis ve kalınlaşma görülebilir. Bu durum, arter duvarının diseksiyona karşı verdiği bir yanıt olarak değerlendirilebilir (Schievink WI. 2001, 202).
 - **Basınç Farkı:** Psödolümen içindeki basınç, genellikle gerçek lümene göre daha yüksektir. Bu basınç farkı, arter duvarında daha fazla gerilme ve yırtılma riskine yol açabilir (Schievink WI. 2001,200).

3.5.4. Hematom ve Arter Duvarı Gerilimi

Diseksiyon sırasında arter duvarının katmanları arasında kan birikmesiyle oluşan **intramural hematom**, arter duvarında ciddi gerilime neden olur. Bu gerilim, arter duvarının yapısal bütünlüğünü bozarak diseksiyonun ilerlemesine ve arter duvarının daha fazla zayıflamasına yol açabilir. İntramural hematom, arter duvarının farklı tabakalarında belirgin histopatolojik değişikliklere neden olur ve diseksiyonun patofizyolojisinde önemli bir rol oynar (Schievink WI. 2001, Debette S ve ark,2009). Arter Duvarında Yapısal Değişiklikler:

- Medial Tabaka
 - **Düz Kas Hücrelerinin Dejenerasyonu:** İntramural hematom, medial tabakayı sıkıştırarak düz kas hücrelerinde nekroz ve apoptoza yol açabilir. Bu durum, arter duvarının tonusunu ve mekanik dayanıklılığını azaltır (Debette S ve ark,2009, Thompson RW ve ark, 1996).
 - **Elastik Liflerin Kopması:** Medial tabakadaki elastik lifler, hematomun oluşturduğu basınç nedeniyle gerilir ve kopar. Bu, arter duvarının esnekliğini ve hemodinamik streslere karşı direncini azaltır (Schievink WI. 2001, 205).
 - **Fragmentasyon:** Hematomun büyümesi, medial tabakada elastik ve kollajen liflerin düzensizliğine ve fragmentasyonuna neden olabilir. Bu durum, arter duvarının yapısal bütünlüğünü bozarak diseksiyonun ilerlemesini kolaylaştırır (Debette S ve ark,2009, Thompson RW ve ark, 1996).
- Adventisya Tabakası
 - **İnflamasyon:** İntramural hematom, adventisya tabakasında inflamatuvar yanıtı tetikleyebilir. Makrofajlar, lenfositler ve nötrofiller gibi inflamatuvar hücrelerin birikimi, arter duvarının zayıflamasına katkıda bulunur (Schievink WI. 2001, 207).

- **Fibrozis:** Kronik inflamasyon, adventisya tabakasında fibrozis gelişimine yol açabilir. Bu durum, arter duvarında sertleşmeye ve elastikiyet kaybına neden olur (203, 207).
- **Kalınlaşma:** Hematomun oluşturduğu basınç ve inflamasyon, adventisya tabakasında kalınlaşmaya neden olabilir. Bu, arter duvarının diseksiyona karşı verdiği bir yanıt olarak değerlendirilebilir (Debette S ve ark,2009, Thompson RW ve ark, 1996).

3.5.5. Arteriyel Spazm

Diseksiyon, arter duvarında meydana gelen yapısal hasar ve kan birikimi nedeniyle inflamasyon ve irritasyona yol açar. Bu inflamatuvar süreç, arteriyel spazmı tetikleyerek arterin lümen çapında ani daralmaya neden olabilir. Arteriyel spazm, kan akışını daha da kısıtlayarak distal dokulara yeterli oksijen ve besin maddelerinin ulaşmasını engeller. Bu durum, iskemik komplikasyon riskini artırır ve diseksiyonun klinik seyrini daha karmaşık hale getirebilir. Arteriyel Spazmın Mekanizması :

- **İnflamatuvar Sitokinlerin Salgılanması:** Diseksiyon bölgesinde inflamasyonun tetiklenmesiyle birlikte proinflamatuvar sitokinler (örneğin, interlekin-6, tümör nekroz faktörü-alfa) ve diğer mediatörler salınır. Bu mediatörler, düz kas hücrelerini uyararak kontraksiyona neden olabilir (208, Thompson RW ve ark, 1996).
- **Endotel Disfonksiyonu:** Diseksiyon sırasında arterin intima tabakasında meydana gelen hasar, endotel hücrelerinin normal fonksiyonlarını bozabilir. Endotel disfonksiyonu, vazodilatasyonu sağlayan nitrik oksit (NO) üretiminin azalmasına ve vazokonstriktör maddelerin (örneğin, endotelin-1) artışına yol açar. Bu durum, arteriyel spazmın şiddetlenmesine neden olur (Schievink WI ve ark, 2001).
- **Nörojenik Mekanizmalar:** Diseksiyon sırasında arter duvarındaki sinir uçlarının irritasyonu, sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak arteriyel spazmı

tetikleyebilir. Bu mekanizma, özellikle serebral arterlerde diseksiyon görüldüğünde önemlidir (213).

- **Düz Kas Hücrelerinin Kontraksiyonu:** Spazm sırasında arterin medial tabakasındaki düz kas hücreleri aşırı kontraksiyon gösterir. Bu kontraksiyon, arterin lümen çapını daraltarak kan akışını kısıtlar. Düz kas hücrelerinin kontraksiyonu, genellikle sitoplazmik aktin ve miyozin filamentlerinin aktivasyonu ile ilişkilidir (Thompson RW ve ark, 1996).
- **Çevresel İnflamasyon:** Diseksiyon bölgesinde inflamatuvar hücrelerin (örneğin, makrofajlar, nötrofiller ve lenfositler) birikimi gözlenir. Bu inflamatuvar hücreler, arter duvarında ödem, hücresel hasar ve fibrozis gibi değişikliklere yol açabilir. İnflamasyon, düz kas hücrelerinin kontraksiyonunu artırarak spazmın şiddetini artırabilir (Thompson RW ve ark, 1996, 213).
- **Endotel Hasarı:** Spazm sırasında arterin intima tabakasında endotel hücrelerinde hasar gözlenebilir. Endotel hasarı, hem inflamatuvar hücrelerin birikimini kolaylaştırır hem de arteriyel spazmın devam etmesine neden olur.

Arteriyel spazm, arterin lümen çapını daraltarak kan akışını ciddi şekilde kısıtlar. Bu durum, distal dokulara yeterli kan akışının sağlanamamasına ve iskemik komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olur.

3.6. Klinik Bulgular

SAD, hem anterior (karotis arterleri) hem de posterior (vertebral arterler) dolaşımı etkileyebilir ve klinik bulgular, diseksiyonun yerleşimine, şiddetine ve komplikasyonlarına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Servikal arter diseksiyonunun klinik bulguları genellikle baş ağrısı, boyun ağrısı, nörolojik semptomlar ve iskemik komplikasyonlar ile ilişkilidir.

3.6.1. Baş ve Boyun Ağrısı

Baş ağrısı, servikal arter diseksiyonunun (SAD) en sık görülen semptomlarından biridir ve genellikle diseksiyonun olduğu tarafta lokalizedir (Schievink WI ve ark, 2001). Karotis arter diseksiyonunda baş ağrısı genellikle temporal veya frontal bölgede hissedilirken, vertebral arter diseksiyonunda baş ağrısı daha çok oksipital bölgede yoğunlaşır (Debette S ve ark,2009). Ağrı genellikle ani başlangıçlıdır ve şiddetli olabilir. Bazı hastalarda baş ağrısı, diseksiyonun ilk ve tek belirtisi olarak ortaya çıkabilir (216). Karotis arter diseksiyonunda baş ağrısı genellikle temporal veya frontal bölgede hissedilir. Bu ağrı, diseksiyonun olduğu tarafta lokalize olur ve genellikle sürekli bir karakter taşır (Schievink WI ve ark, 2001). Karotis arter diseksiyonuna bağlı baş ağrısı, bazen Horner sendromu (ptozis, miyozis ve anhidrozis) gibi diğer semptomlarla birlikte görülebilir. Bu durum, karotis arter diseksiyonunun tanısında önemli bir ipucu olabilir (220). Vertebral arter diseksiyonunda baş ağrısı daha çok oksipital bölgede yoğunlaşır. Bu ağrı, genellikle ani başlangıçlıdır ve şiddetli olabilir (Debette S ve ark,2009). Vertebral arter diseksiyonuna bağlı baş ağrısı, bazen baş dönmesi, ataksi veya görme bozuklukları gibi nörolojik semptomlarla birlikte görülebilir. Bu semptomlar, vertebrobaziler dolaşımının etkilenmesine bağlı olarak ortaya çıkar (216). Boyun ağrısı, özellikle vertebral arter diseksiyonlarında sık görülen bir semptomdur. Ağrı, genellikle boynun arka kısmında lokalize olur ve hareketle artabilir (Debette S ve ark,2009). Vertebral arter diseksiyonunda boyun ağrısı, baş ağrısıyla birlikte görülebilir ve diseksiyonun erken bir belirtisi olabilir (216). Karotis arter diseksiyonunda ise boyun ağrısı daha az yaygındır, ancak diseksiyonun olduğu tarafta boyun bölgesinde hassasiyet hissedilebilir (4). Baş ağrısı ve boyun ağrısı, servikal arter diseksiyonunun erken tanısında kritik öneme sahiptir. Bu semptomlar, diseksiyonun ilk ve bazen tek belirtisi olabilir (Debette S ve ark,2009). Ani başlangıçlı ve şiddetli baş veya boyun ağrısı olan hastalarda, özellikle de bu ağrı diseksiyonun olduğu tarafta lokalize ise, servikal arter diseksiyonu düşünülmelidir (Schievink WI ve ark, 2001).

3.6.2. Horner Sendromu

Karotis arter diseksiyonunun klasik bir bulgusu olan Horner sendromu, ptozis (göz kapağı düşüklüğü), miyozis (göz bebeği küçülmesi) ve anhidroz (terleme kaybı) ile karakterizedir. Bu sendrom, diseksiyonun sempatik sinir zincirine bası yapması veya bu

zincirin hasar görmesi sonucu ortaya çıkar. Sempatik sinir zinciri, beyin sapından başlayarak torasik omurilik seviyesine kadar uzanır ve buradan yukarı doğru seyrederek göz ve yüz bölgesine ulaşır. Karotis arter diseksiyonu sırasında, arterin duvarında oluşan hematoma veya diseksiyonun kendisi, bu sinir zincirine mekanik bası yapabilir ya da sinir liflerinde iskemik hasara neden olabilir. Bu durum, sempatik sinirlerin işlevini bozarak Horner sendromunun ortaya çıkmasına yol açar (Schievink WI ve ark, 2001, 219).

Horner sendromunun en sık görülen bulgularından biri olan ptozis, üst göz kapağını kaldıran kasların sempatik innervasyonunun bozulması sonucu gelişir. Miyozis ise pupillayı genişleten dilatör kasların sempatik kontrolünün kaybı nedeniyle oluşur ve genellikle karanlıkta daha belirgin hale gelir. Anhidroz, yüzün etkilenen tarafında terleme kaybı ile kendini gösterir ve sempatik sinirlerin ter bezlerine olan etkisinin kaybindan kaynaklanır. Ancak anhidroz, diseksiyonun seviyesine bağlı olarak yüzün tamamında veya sadece bir kısmında görülebilir (220, 221).

3.6.3. Alt Kranial Sinir Tutulumu

Karotis arter diseksiyonunda, alt kranial sinirlerin (özellikle 9., 10. ve 12. sinirler) etkilenmesi sonucu disfaji (yutma güçlüğü), ses kısıklığı ve dilde deviasyon gibi semptomlar görülebilir. Bu durum, diseksiyon sırasında arter duvarında oluşan intramural hematoma veya diseksiyonun kendisinin, bu sinirlerin geçtiği anatomik bölgelere bası yapması ya da iskemik hasara neden olmasıyla ilişkilidir (Schievink WI ve ark, 2001, 223).

9. kranial sinir olan glossofaringeal sinir, yutma refleksinde ve farinks kaslarının bir kısmının innervasyonunda önemli bir rol oynar. Karotis arter diseksiyonu sırasında bu sinirin etkilenmesi disfajiye yol açabilir. Disfaji, genellikle yutma sırasında boğazda takılma hissi veya sıvıların yutulmasında zorluk olarak kendini gösterir (224, 225).

10. kranial sinir olan vagus sinirinin etkilenmesi, ses kısıklığı ve yutma güçlüğü gibi semptomlara neden olabilir. Vagus siniri, ses tellerini kontrol eden rekürren laringeal siniri içerir. Diseksiyon sırasında vagus sinirinin basıya uğraması veya

hasar görmesi, ses tellerinin bir tarafında paraliziye yol açarak ses kısıklığına neden olabilir. Ayrıca, vagus sinirinin farinks ve larenks kaslarının bir kısmını kontrol etmesi nedeniyle yutma güçlüğü de ortaya çıkabilir (221, 225).

12. kranial sinir olan hipoglossal sinir, dil kaslarının motor kontrolünden sorumludur. Karotis arter diseksiyonu sırasında hipoglossal sinirin etkilenmesi, dilde deviasyon (sapma) ve dil kaslarında güçsüzlük ile sonuçlanabilir. Bu durum, genellikle dilin etkilenen tarafa doğru sapması şeklinde kendini gösterir. Hipoglossal sinir hasarı, konuşma ve çiğneme fonksiyonlarını da etkileyebilir (223, 224).

3.6.4. Tinnitus

Diseksiyon, özellikle **pulsatil tinnitus** (nabızla uyumlu çınlama) şeklinde kulakta çınlamaya neden olabilir. Bu durum, diseksiyonun yol açtığı arteriyel daralma (stenoz) ve türbülanslı kan akışından kaynaklanır. Türbülanslı akış, kulak ve çevresindeki yapılarda hissedilen bir sese yol açabilir. Karotid Arter Diseksiyonu karotis arterin daralmasına ve türbülanslı kan akışına neden olarak pulsatile tinnitus şeklinde çınlamaya yol açabilir. Diseksiyonun neden olduğu daralma, kan akışını hızlandırır ve düzenli (laminer) akışı bozar. Bu türbülanslı akış, özellikle diseksiyon kafatasına yakınsa, kulakta hissedilen bir sese neden olabilir.

3.6.5. İskemik Semptomlar

SAD'nin erken döneminde, serebral kan akışının geçici veya kalıcı olarak nörolojik semptomlar görülebilir. SAD'nin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Diseksiyon bölgesinde oluşan trombüs, emboli yaparak serebral arterleri tıkayabilir ve iskemik inmeye yol açabilir. Karotis arter diseksiyonunda: Anterior serebral dolaşımı etkileyen inme semptomları (ör. hemiparezi, afazi) görülebilir. Vertebral arter diseksiyonunda: Posterior serebral dolaşımı etkileyen inme semptomları (ör. vertigo, ataksi, diplopi) ön plandadır. (**Tablo 3.1**)

Tablo 3.1: Karotis ve vertebral arter diseksiyonlarının klinik bulgularını karşılaştırmalı olarak gösterilmektedir

Klinik Bulgular	Karotis Arter Diseksiyonu	Vertebral Arter Diseksiyonu
Baş Ağrısı	Temporal veya frontal bölgede	Oksipital bölgede
Boyun Ağrısı	Diseksiyonun olduğu tarafta	Diseksiyonun olduğu tarafta
Horner Sendromu	Sık	Nadir
Tinnitus	Sık	Nadir
Vertigo ve Ataksi	Nadir	Sık
Diplopi (Çift Görme)	Nadir	Sık
Hemiparezi	Sık	Nadir
Afazi	Sol karotis arter diseksiyonunda sık	Nadir

3.7. Görüntüleme Yöntemleri

Servikal arter diseksiyonlarının (SAD) tanısında zorluklar yaşanmaktadır. Bunun temel nedenleri arasında SAD'ların iyi huylu baş ağrılarını taklit etme özelliği, asemptomatik olma potansiyeli, iskemik inme semptomlarının diseksiyon başladıktan sonra bir ay boyunca ortaya çıkmaması ve diseksiyonların erken rekanalizasyon özellikleri nedeniyle görüntülemelerde her zaman saptanamaması yer almaktadır(225, Schievink WI ve ark, 2001). SAD için en tipik ve spesifik görüntüleme bulgusu, genişlemiş bir arterin daralmış bir lümeni çevreleyen hilal şeklinde hiperintens sinyal özelliğine sahip olmasıdır (Schievink WI ve ark, 2001). Bunun yanı sıra, SAD'ların diğer görüntüleme bulguları arasında intimal flep, yalancı lümen, uzun segment stenoz ve disekan anevrizma yer almaktadır(Schievink WI ve ark, 2001, Debette S ve ark,2009). Özellikle diseksiyon için spesifik arter bölgelerinde (örneğin, karotis arter bifürkasyonunun 2 cm üstü veya vertebral arterin V3 segmenti) uzun segment diseksiyonun varlığı, SAD şüphesini artırmaktadır(Schievink WI ve ark, 2001, Debette S ve ark,2009).

Mural hematoma kanıtı olmadan vertebral veya karotis arter oklüzyonu, rekanalizasyon gösterilmedikçe diseksiyonun kanıtı olarak kabul edilmemektedir (Schievink WI ve ark, 2001). Daha sonraki görüntülemelerde uzun segment stenoz ve anevrizmal dilatasyonun varlığı tespit edilebileceğinden, diseksiyon tanısında takip görüntüleme büyük önem taşımaktadır (Debette S ve ark,2009).

SAD tanısında kullanılan nörogörüntüleme yöntemleri arasında manyetik rezonans görüntüleme (MRG/MRA), bilgisayarlı tomografi (BT/BTA), dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) ve sonografik incelemeler yer almaktadır (Schievink WI ve ark, 2001). Bu yöntemlerin avantajları ve sınırlamaları aşağıda detaylandırılmıştır.

3.7.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), iyotlu kontrast maddeleri ve radyasyonu tolere edemeyen hastalar için uygun bir seçenektir. SAD tanısında özellikle manyetik rezonans anjiyografi (MRA) ve yağ saturasyon görüntüleme (FSI) teknikleri kullanılmaktadır. MRI'nın en önemli avantajı, intramural hematomları değerlendirme yeteneğidir (Schievink WI ve ark, 2001). Ancak, hiperakut fazdaki hematomlar bu yöntemle gözden kaçabilir. Amerikan Kalp Derneği (AHA), Amerikan İnme Derneği (ASA) ve Uluslararası Baş Ağrısı Derneği, MRA/FSI'yi SAD tanısında en iyi başlangıç tarama yöntemi olarak önermektedir (Debette S ve ark,2009).

Son çalışmalar, damar duvarı hematomlarının yaşını belirlemek için MRI'nın kullanılabileceğini göstermiştir(232). Bu durum, gelecekte arter diseksiyonu tanısı ve patogenezinin daha iyi anlaşılmasında faydalı olabilir. MRI'nın dezavantajları arasında ise daha uzun inceleme süresi yer almaktadır(Schievink WI ve ark, 2001).

3.7.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi anjiyografi (CTA), hızlı görüntüleme süresi nedeniyle klinik olarak belirsiz hastaların değerlendirilmesi için uygundur (233). Klinik uygulamada, CTA genellikle arter diseksiyonunu arter lümenindeki düzensizlikleri tespit ederek teşhis etmek için kullanılmaktadır (233). Aksiyel kaynak görüntüler ve bunların 3D rekonstrüksiyonları, intimal yırtıkları ve eşlik eden medial veya subendotelyal hematomları tanımlamayı kolaylaştırmaktadır. Vertebral arterin küçük çapı ve kemik yapılarla yakınlığı göz önüne alındığında, CTA'nın vertebral arter diseksiyonlarında (VAD) MRI ve ultrasona göre daha üstün olabileceği belirtilmiştir (Schievink WI ve ark,

2001). Ayrıca, CTA, akut diseksiyon durumlarında distal intrakraniyal hemodinamikler hakkında bilgi sağlayabilir.

Bununla birlikte, kontrast madde alerjisi olan hastalar ve böbrek yetmezliği riski taşıyanlar için CTA'nın kullanımı sınırlıdır. Ayrıca, çocuklar ve hamile hastalar için CTA'nın kontrendike olduğu durumlar bulunmaktadır (Schievink WI ve ark, 2001).

3.7.3. Dijital Subtraksiyon Anjiyografi (DSA)

Dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA), lezyon boyunca kan akışının dinamik karakterizasyonunu sağlayan en invaziv vasküler görüntüleme tekniği olup SAD tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir(235). Ancak, DSA'nın yüksek maliyeti ve vasküler perforasyon, inme, retroperitoneal kanama ve kontrast kaynaklı nefropati gibi ek riskleri, bu yöntemin kullanımını sınırlamaktadır (236).

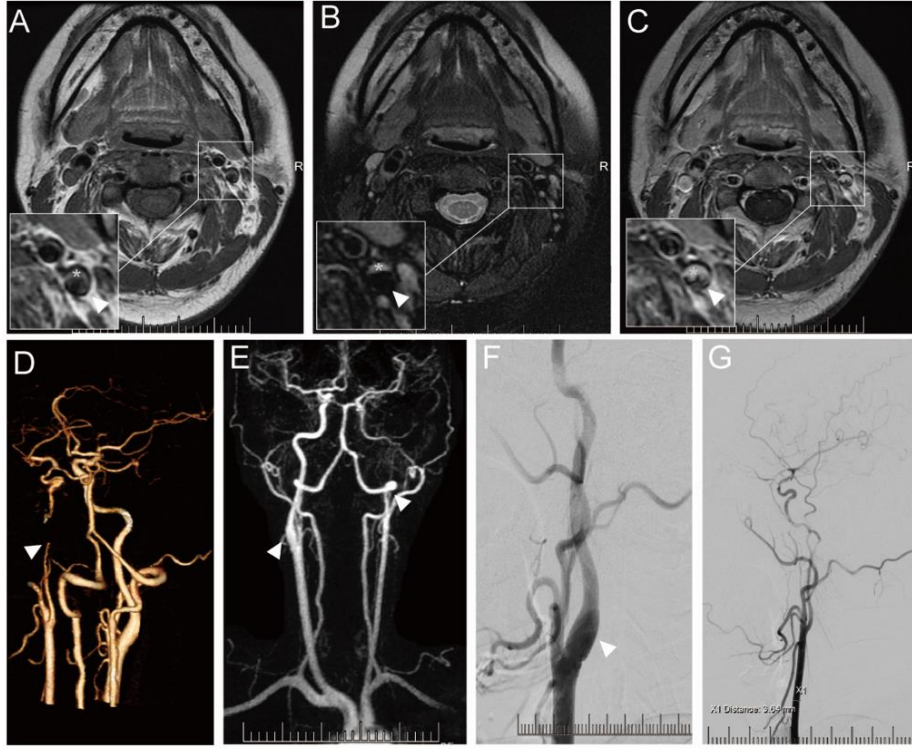


Figure 1. Imaging results of a 36-year-old female with SCCAD. Informed consent was obtained from the patient for the inclusion of their data in this study. Axial T1-weighted (A), T2-weighted (B), and enhanced T1-weighted (C) showing left ICA with hematoma within vascular wall (white asterisk), a true stenotic lumen (white arrowhead). CTA (D) shows the occlusion of the left ICA (white arrowhead). HR-MRA (E) showing the occlusion of left ICA (white arrowhead) and limited enlarged right ICA with hematoma within the vascular wall. DSA offers the local vascular dissection in the right ICA (F) and recanalization of the left ICA (G).

Şekil 3.2

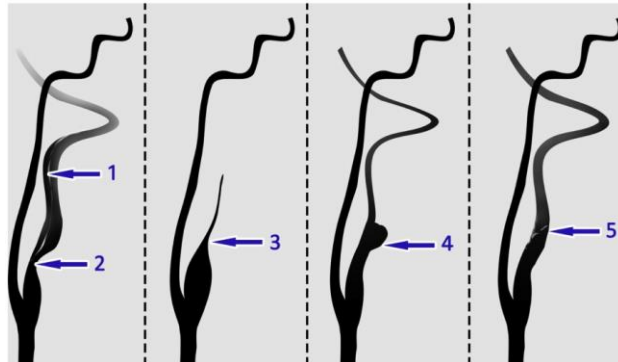
3.7.4. Sonografik İncelemeler

Ultrason, kontrast madde kullanımı gerektirmemesi, radyasyon içermemesi ve non-invaziv doğası nedeniyle klinik ortamlarda değerli bir tarama aracı olarak öne çıkmaktadır (237). Ultrason, intimal yırtık veya duvar hematomuna karşılık gelen kalınlaşmış hipoekoik bir duvar gibi diseksiyon belirtilerini görselleştirebilir ve kan damarlarının darlığını veya tıkanıklığını tespit edebilir (Debette S ve ark,2009). Ancak, ultrasonun yüksek düzeyde hekim becerisi gerektirmesi ve mandibula açısının üzerindeki diseksiyonları tespit edememesi, bu yöntemin sınırlamaları arasında yer almaktadır. Bu nedenle, daha ileri tanı için ek görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gereklidir (Debette S ve ark,2009).

3.7.5. Görüntüleme Bulguları

SAD tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri, diseksiyonun farklı bulgularını ortaya koyabilir.

- **Psödoanevrizma** :Diseksiyon sonucu arter duvarında oluşan yalancı lümen, psödoanevrizma olarak adlandırılır. Psödoanevrizma, SAD tanısında önemli bir bulgu olup genellikle genişlemiş arter segmentlerinde tespit edilir(Schievink WI ve ark, 2001). (Şekil3.2)
- **Arter Lümeninde Daralma** :SAD'ın en tipik bulgularından biri, genişlemiş bir arterin daralmış bir lümeni çevreleyen hilal şeklinde hiperintens sinyal özelliğine sahip olmasıdır(Debette S ve ark,2009). Uzun segment stenoz, SAD şüphesini artıran bir diğer önemli bulgudur (Schievink WI ve ark, 2001). Ayrıca, diseksiyonun erken dönemlerinde arter lümeninde düzensizlikler ve daralmalar görülebilir (Debette S ve ark, 2009) (Şekil 3.2).
- **'Flap' Görüntüsü** :Diseksiyon sırasında arter duvarında oluşan intimal yırtık, görüntülemelerde "flap" olarak adlandırılan bir bulguya yol açar. Bu bulgu, SAD tanısında oldukça spesifik bir işarettir (Chen CJ ve ark, 2001). Flap görüntüsü, özellikle DSA ve CTA gibi yöntemlerle daha net bir şekilde tespit edilebilir (Biousse V ve ark, 1998). (Şekil 3.2)



Şekil 3.2 : Karotis arter diseksiyonu şeması.1:Çift lümen bulgusu veya kaldırılmış intima, diseksiyonun tipik bir göstergesidir.2: İnternal karotis darlığı, diseksiyon nedeniyle arterin daralmasıyla ortaya çıkar.3: Mum alevi şeklinde tıkanıklık. 4: Dissekan anevrizması, arter duvarındaki yırtılma sonucu oluşan balonlaşmayı tanımlar.5:İntima yırtığı (intima flap), arter duvarındaki ayrılmayı ve yırtılmayı gösterir.

3.8. Tedavi

Servikal arter diseksiyonu (SAD) tedavisinde temel amaç, iskemik komplikasyonların önlenmesi, semptomların kontrol altına alınması ve diseksiyonun ilerlemesinin durdurulmasıdır. Tedavi yaklaşımı, hastanın klinik durumu, diseksiyonun yeri, şiddeti ve komplikasyonların varlığına göre bireyselleştirilir. SAD tedavisinde üç ana yöntem bulunmaktadır: medikal tedavi, endovasküler tedavi ve cerrahi tedavi. Bu yöntemlerin her biri, belirli klinik durumlarda farklı avantajlar ve sınırlamalar sunar.

3.8.1. Medikal Tedavi

Medikal tedavi, SAD yönetiminde ilk basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Tedavinin temel amacı, tromboembolik komplikasyonları önlemek ve serebral perfüzyonu korumaktır. Bu doğrultuda, antitrombotik tedavi (antikoagülanlar veya antiplatelet ajanlar) genellikle tercih edilmektedir.

Antikoagülan Tedavi: Warfarin gibi oral antikoagülanlar veya düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH), SAD tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Engelter ST ve ark, 2015). Antikoagülan tedavi, tromboembolik olayların önlenmesinde etkili olmakla birlikte, intrakraniyal kanama riski taşıyan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır(245). Tedavi süresi genellikle 3-6 ay arasında değişmekte olup, bu süre sonunda vasküler rekanalizasyonun değerlendirilmesi önerilmektedir(246).

Antiplatelet Tedavi: Aspirin veya klopidoğrel gibi antiplatelet ajanlar, SAD tedavisinde antikoagülanlara alternatif olarak kullanılabilir(Debette S ve ark,2009) Antiplatelet tedavi, özellikle kanama riski yüksek olan hastalarda tercih edilmektedir (Engelter ST ve ark, 2015). Bazı çalışmalar, antikoagülan ve antiplatelet tedavi arasında iskemik komplikasyonların önlenmesi açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir(249).

Medikal tedavi sırasında hastaların düzenli klinik ve radyolojik takibi önemlidir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve komplikasyonların erken tespiti için manyetik

rezonans anjiyografi (MRA) veya bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (Schievink WI ve ark, 2001).

3.8.2. Endovasküler Tedavi

Endovasküler tedavi, medikal tedaviye yanıt vermeyen veya ciddi komplikasyonlar (örneğin, ilerleyici iskemik inme, psödoanevrizma, arteriyel rüptür) gelişen hastalarda tercih edilen minimal invaziv bir yaklaşımdır. Bu yöntem, SAD tedavisinde giderek daha fazla kabul görmekte ve genellikle stent yerleştirilmesi veya embolizasyon gibi teknikleri içermektedir. Akut inme durumunda, endovasküler tedavi, medikal tedaviye göre daha hızlı ve etkili bir şekilde serebral perfüzyonu yeniden sağlayabilir. Bu yöntem, özellikle trombolitik tedaviye kontrendikasyonları olan veya trombolitik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda kritik bir tedavi seçeneği sunar.

3.8.3. Endovasküler teknikler :

- **Stent Yerleştirilmesi:** Stent yerleştirilmesinin temel amacı, arteriyel lümenin yeniden açılması ve diseksiyon bölgesinin stabilize edilmesidir. Stentler, diseksiyon bölgesindeki intimal yırtığı kapatarak tromboembolik olayları önler ve kan akışını yeniden sağlar(Debette S ve ark,2009). Akut iskemik inme durumunda, stent yerleştirilmesi, diseksiyonun neden olduğu arteriyel tıkanıklığı hızla çözebilir (Schievink WI ve ark, 2001). Bu, serebral perfüzyonun yeniden sağlanması ve inme sonrası hasarın sınırlandırılması açısından kritik öneme sahiptir (Engelter ST ve ark, 2015).

Stent yerleştirilmesi, diseksiyon bölgesindeki kan akışını stabilize ederken, distal embolizasyon riskini de azaltır(Chen CJ ve ark, 2001). Ayrıca, trombolitik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda etkili bir tedavi seçeneği sunar (Markus HS ve ark 2011). Ancak, bu yöntemin bazı dezavantajları bulunmaktadır. Stent yerleştirilmesi sonrası uzun süreli antitrombotik tedavi gerekliliği ve stent trombozu riski dikkate alınmalıdır (Engelter ST ve ark, 2015). Ayrıca, stent migrasyonu ve restenoz gibi komplikasyonlar görülebilir (Markus HS ve ark, 2011).

- Embolizasyon: Embolizasyonun amacı, psödoanevrizma veya arteriyel rüptür gibi durumlarda diseksiyon bölgesindeki kan akışını durdurarak komplikasyonların önlenmesidir. Akut iskemik inme durumunda, psödoanevrizma veya arteriyel rüptürün eşlik ettiği diseksiyonlarda embolizasyon yöntemi, kanamanın kontrol altına alınması ve distal embolizasyonun önlenmesi için kullanılabilir.

3.8.3. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, SAD tedavisinde nadiren kullanılan bir yöntemdir ve genellikle medikal veya endovasküler tedaviye yanıt vermeyen, hayatı tehdit eden komplikasyonları olan hastalarda tercih edilmektedir (Schievink WI ve ark, 2001). Cerrahi müdahale, diseksiyonun lokalizasyonuna, şiddetine ve eşlik eden komplikasyonlara bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

- Bypass Cerrahisi: Diseksiyon nedeniyle ciddi arteriyel tıkanıklık veya rüptür gelişen hastalarda, kan akışını yeniden sağlamak amacıyla bypass cerrahisi uygulanabilir (Debette S ve ark, 2009). Bu yöntem, genellikle karotis arter diseksiyonlarında tercih edilmektedir (Schievink WI ve ark, 2001).
- Anevrizma Onarımı: Diseksiyon anevrizması gelişen hastalarda, anevrizmanın cerrahi olarak onarılması gerekebilir (Engelter ST ve ark, 2015). Bu işlem sırasında, anevrizmanın çıkarılması veya arteriyel duvarın güçlendirilmesi hedeflenir (Markus HS ve ark, 2011).
- Arteriyel Ligasyon: Hayatı tehdit eden arteriyel rüptür durumlarında, kanamanın kontrol altına alınması amacıyla arteriyel ligasyon yapılabilir (Schievink WI ve ark, 2001). Ancak, bu yöntem genellikle son çare olarak uygulanır ve ciddi hemodinamik sonuçlar doğurabilir (Debette S ve ark, 2009).

Cerrahi tedavi, yüksek riskli bir yöntem olması nedeniyle dikkatle değerlendirilmelidir. Cerrahi müdahale sonrası komplikasyonların önlenmesi ve hastanın uzun dönem prognozunun iyileştirilmesi için multidisipliner bir yaklaşım gereklidir.

4.Servikal Arter Diseksiyonunun Moleküler Temelleri: Ekstraselüler Matriks ve Fibrilin

Ekstraselüler matriks (ECM), hücre dışı mikroçevrenin yapısal ve biyokimyasal bütünlüğünü sağlayan, hücreler arası iletişimden doku organizasyonuna kadar çok çeşitli biyolojik süreçlerde kritik rol oynayan dinamik bir makromoleküler ağıdır (Hynes RO. 2009). ECM, başlıca kollajenler, proteoglikanlar, glikoproteinler ve elastik liflerden oluşur; bu bileşenler, hem mekanik dayanıklılığı hem de hücre davranışını düzenleyen biyokimyasal sinyalleri sağlar (Theocharis AD ve ark,2016).

Bu bağlamda, fibrilin, ECM'nin elastik liflerinin temel bir bileşeni olarak öne çıkar. Mikrofibrillerin ana yapı taşı olan fibrilin, elastin ile birlikte elastik liflerin oluşumunda görev alırken, aynı zamanda hücre-matriks etkileşimlerini düzenleyen büyüme faktörlerinin depolanması ve salınımında da kritik bir rol oynar(271). Fibrilin mutasyonları, Marfan sendromu gibi bağ dokusu hastalıklarının patogeneğinde merkezi bir yere sahiptir ve bu durum, fibrilinin hem yapısal hem de sinyal iletimindeki önemini vurgulamaktadır(272).

Bu nedenle, ECM ve fibrilin arasındaki ilişki, yalnızca doku homeostazının korunmasında değil, aynı zamanda patolojik süreçlerin anlaşılmasında da temel bir araştırma alanı olarak dikkat çekmektedir(273).

4.1. ECM'nin Yapısı

Ekstraselüler matriks (ECM), genellikle dokuların ve organların doğal iskeleti olarak adlandırılır. Ancak bu yapının işlevleri, hücreler için yalnızca fiziksel bir destek olmaktan çok daha öteye gider. ECM, bileşenlerinin geniş ağı, birbirleriyle, sinyal faktörleriyle ve membran reseptörleriyle etkileşim kurma yetenekleri sayesinde hücrelerin yapışma, farklılaşma, çoğalma, göç ve apoptoz gibi yaşam süreçlerini düzenler(274).

ECM, insan vücudundaki dört ana doku tipinden (epitel, kas, sinir ve bağ dokusu) biri olan bağ dokusunun temel bir bileşenidir. Su, proteinler ve polisakkaritlerden oluşan karmaşık bir karışımdır. Bu üç bileşenin dengesi, büyük ölçüde dokunun türüne (kıkırdak, kemik, yağ, tendonları oluşturan bağ dokusu vb.), gelişim aşamasına ve patofizyolojik

durumuna bağlıdır(275). ECM bileşenleri, hücreler tarafından, özellikle bağ dokusunun en yaygın ancak en az özelleşmiş hücreleri olan fibroblastlar tarafından yerel olarak sentezlenir ve salgılanır(276). Matris yapısının organizasyonu, hücre içi sitoskeletonun düzenlenmesi ve yönelimi tarafından etkilenir(277).

ECM'nin yapısı, konumuna ve bileşimine göre iki temel matris türüne ayrılır: interstisyel matris ve perisellüler matris. Interstisyel matris, hücreleri çevreleyen üç boyutlu bir ağ oluştururken, perisellüler matris hücrelere bitişik bir tabaka olarak daha kompakt bir yapıdadır(278). Örneğin, bazal membran, perisellüler matrisin tipik bir örneğidir ve epitel dokusunu daha derin bağ dokusu katmanlarından ayırır(279).

ECM'nin dinamik yapısı, sürekli yeniden şekillenme sürecine tabidir. Bu süreçte bileşimi ve genel mimarisi değişir. ECM'nin yeniden şekillenmesinde, proteinleri parçalayan enzimler (proteazlar) önemli bir rol oynar. Özellikle, çinko bağımlı matris metalloproteinazlar (MMP'ler), kollajen, elastin, laminin ve fibronectin gibi ECM bileşenlerini parçalayarak hücre göçünü kolaylaştırır ve büyüme faktörlerini serbest bırakır(280). Ancak, bu enzimlerin anormal veya artmış aktivitesi, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve otoimmün hastalıklar gibi patolojik durumların gelişimine katkıda bulunabilir (281).

ECM'nin ana bileşenleri arasında kollajenler, elastin, proteoglikanlar, glikoproteinler ve mikrofibriller yer alır. Bu bileşenler, ECM'nin yapısal bütünlüğünü sağlarken, aynı zamanda hücre davranışlarını düzenleyen biyolojik süreçlerde de önemli roller üstlenir (282).

4.1.1. Ana Bileşenler

Kollajen: Kollajen proteinleri, omurgalılarıdaki tüm proteinlerin yaklaşık %30'unu oluşturur ve ECM'nin ana bileşenlerindendir(283). Kollajenler, üç aynı (homotrimer) veya farklı (heterotrimer) polipeptit zincirinden oluşan makromoleküllerdir. Bu zincirler, genellikle prolin (X) ve 4-hidroksiprolin (Y) içeren tekrarlayan Gly-X-Y dizileriyle karakterize edilir(284). Zincirlerin birbirine dolanması, spesifik bir üçlü heliks yapısı oluşturur(285).

Kollajenler, supramoleküler organizasyonlarına göre fibriler (tip I, II, III, V, XI, XXIV ve XXVII) ve fibril olmayan kollajenler olarak sınıflandırılır(286). Fibril olmayan kollajenler, daha kısa ancak daha fazla sayıda helikal (kollajenöz) domain içerir ve telopeptitler (non-helikal domainler) ile kesintiye uğrar(287). Bu nedenle, çeşitli formlarda bulunabilirler: ağ sistemleri (tip IV, VIII, X), ankraj lifleri (tip VII), boncuklu filamentler (tip VI) veya FACIT grubuna (kesintili üçlü heliks ile fibril ilişkili kollajenler) ait olabilirler(288).

Kollajenlerin ana işlevi, hücreler için yapısal bir iskelet oluşturmaktır. Ancak, hücre yapışması, göçü ve doku yeniden yapılanması gibi süreçlerde de önemli roller oynarlar(289). Özellikle arterlerde, kollajen lifleri yüksek kan basıncına karşı damarların yırtılmasını önleyerek gerilme kuvvetine karşı dayanıklılık sağlar(290).

Elastin: ECM'nin elastik özelliklerinden sorumlu hidrofobik bir fibriler proteindir(291). Tropoelastin adı verilen monomerlerden oluşur ve fibroblastlar, düz kas hücreleri, endotel hücreleri, kıkırdak hücreleri ve keratinositler tarafından salgılanır(292). Elastin, özellikle kan damarları, deri, akciğerler, kalp, tendonlar ve elastik kıkırdak dokularında (örneğin kulak kepçesi, gırtlak) önemli bir bileşendir(293).

Elastin, damarların esnekliğini sağlayarak kan akışına uyum göstermesine olanak tanır(294). Özellikle aort gibi büyük arterlerde, elastin lifleri kanın sistolik basınçla pompalanması sırasında damarların genişlemesini ve diyastol sırasında eski haline dönmesini sağlar(295). Elastin, kollajen lifleriyle birlikte çalışarak damar duvarlarının hem esnekliğini hem de dayanıklılığını sağlar(296).

Proteoglikanlar: Protein çekirdeğine kovalent olarak bağlanmış bir veya daha fazla glikozaminoglikan (GAG) zincirinden oluşan büyük makromoleküllerdir ve ECM'nin temel bileşenlerinden biridir(297). GAG zincirleri, tekrarlayan disakkarit birimlerinden oluşur ve genellikle sülfatlanmış yapıları nedeniyle negatif yüklüdür(298). Bu negatif yük, proteoglikanların su moleküllerini çekme ve tutma kapasitesini artırır, bu da dokuların mekanik dayanıklılığını ve esnekliğini sağlamada kritik bir rol oynar (Theocharis AD ve ark, 2016).

Proteoglikanlar, hem yapısal destek sağlamak hem de hücre sinyalleşmesi, büyüme faktörlerinin depolanması ve salınımı gibi biyolojik süreçlerde görev almak üzere özelleşmiş moleküllerdir (Iozzo RV ve ark, 2015). Örneğin, aggregan, kıkırdak dokusunun en önemli proteoglikanıdır ve kıkırdığın sıkıştırma kuvvetlerine karşı dayanıklılığını sağlar (Roughley Pjve ark, 1994). Bunun yanı sıra, versikan gibi proteoglikanlar bağ dokularında elastikiyet ve hücreler arası iletişimde rol oynar (Wight TN. 2002).

Glikoproteinler : ECM'de bağlayıcı görev üstlenen ve hücreler ile matriks arasındaki etkileşimleri düzenleyen önemli makromoleküllerdir (Hynes RO. 2009). Protein omurgasına kovalent olarak bağlanmış karbonhidrat zincirleri içeren bu moleküller, ECM'nin organizasyonunda ve hücre davranışlarının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (Yurchenco PD. 2011).

Fibronectin ve laminin, ECM'deki en önemli glikoproteinler arasında yer alır. Fibronectin, hücrelerin ECM'ye bağlanmasını sağlayan ve hücre-matriks etkileşimlerini düzenleyen bir glikoproteindir (Pankov R, 2002). Laminin ise bazal membranın temel bileşenlerinden biridir ve hücrelerin bazal membrana tutunmasını, organizasyonunu ve farklılaşmasını düzenler (Aumailley M, 2005).

Glikoproteinler, yalnızca hücre-matriks etkileşimlerini düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda büyüme faktörlerinin depolanması ve salınımında da rol oynar (Hynes RO. 2009). Bu özellikleri, hücre proliferasyonu, göçü ve doku organizasyonu gibi süreçlerde glikoproteinleri vazgeçilmez hale getirir (Yurchenco PD. 2011).

Mikrofibriller: Elastik liflerin dış kısmında yer alan ve elastin moleküllerine iskele görevi gören yapısal bileşenlerdir (Ramirez F. ve ark,2004). Mikrofibriller, fibrillin moleküllerinin düzenli bir şekilde bir araya gelmesiyle oluşur ve elastik liflerin mekanik dayanıklılığını artırır (Kielty CM, 2002).

Fibrillin, mikrofibrillerin temel omurgasını oluşturan önemli bir glikoproteindir (Ramirez F, 2004). Fibrillin, elastin moleküllerinin düzenli bir şekilde organize olmasını sağlar ve elastik liflerin yapısal bütünlüğünü destekler (Kielty CM 2002). Bunun yanı sıra, fibrillin, büyüme faktörlerinin depolanması ve salınımında da rol oynar. Örneğin, fibrillin,

TGF- β gibi büyüme faktörlerini bağlayarak bu moleküllerin biyoyararlanımını düzenler ve hücre davranışlarını etkiler (Ramirez F 2004).

Mikrofibriller, yalnızca elastik liflerin oluşumunda değil, elastik olmayan dokularda da yapısal stabilite ve organizasyonun korunmasında önemli bir rol oynar (Kielty CM 2002). Bu özellikleri, mikrofibrilleri hem yapısal hem de biyolojik süreçlerde kritik bir bileşen haline getirir (Ramirez F 2004).

4.1.2. Ekstraselüler Matris Organizasyonu

Ekstraselüler matris (ECM), hücrelerin çevresini saran ve hücreler arası iletişim, doku organizasyonu ve mekanik destek gibi birçok önemli biyolojik işlevi yerine getiren karmaşık bir yapıdır. ECM, hem fibröz hem de amorf bileşenlerden oluşur ve hücre-matriks bağlantıları aracılığıyla hücrelerle etkileşim kurar.

Fibröz Matris: ECM'nin mekanik dayanıklılığını ve yapısal bütünlüğünü sağlayan protein liflerinden oluşur. Bu lifler, genellikle kollajen, elastin ve fibronektin gibi proteinlerden meydana gelir:

- Kollajen: ECM'nin en bol bulunan fibröz proteini olan kollajen, dokuya dayanıklılık ve esneklik kazandırır. Farklı kollajen tipleri, dokuların spesifik ihtiyaçlarına göre özelleşmiştir. Örneğin, Tip I kollajen kemik ve tendonlarda bulunurken, Tip IV kollajen bazal membranların yapısında yer alır (Ricard-Blum S 2011).
- Elastin: Elastin, dokulara esneklik kazandıran bir proteindir. Özellikle akciğer, deri ve kan damarları gibi sürekli gerilme ve gevşeme hareketlerine maruz kalan dokularda bulunur (Kielty CM, 2002).
- Fibronektin: Hücrelerin ECM'ye bağlanmasında önemli bir rol oynayan fibronektin, hücre göçü, yara iyileşmesi ve embriyonik gelişim gibi süreçlerde kritik bir işleve sahiptir (Pankov R 2002).

Fibröz matris, dokuların mekanik özelliklerini belirlerken aynı zamanda hücrelerin hareketini ve organizasyonunu da düzenler.

Amorf Matris: Amorf matris, ECM'nin fibröz olmayan bileşenlerini içerir ve genellikle jel benzeri bir yapıdadır. Bu yapı, hücreler arası boşlukları doldurarak dokulara hacim ve esneklik kazandırır. Amorf matrisin temel bileşenleri şunlardır:

- **Proteoglikanlar:** Proteoglikanlar, glikozaminoglikan (GAG) zincirlerinin bir protein çekirdeğine bağlanmasıyla oluşur. Bu moleküller, su tutma kapasitesi sayesinde dokuların hidrasyonunu sağlar ve mekanik streslere karşı direnç oluşturur. Örneğin, hyaluronan, kondroitin sülfat ve heparan sülfat gibi GAG'lar amorf matrisin önemli bileşenlerindendir (Iozzo RV 2015).
- **Glikoproteinler:** Laminin ve entaktin gibi glikoproteinler, hücrelerin ECM'ye bağlanmasında ve ECM'nin organizasyonunda rol oynar (Yurchenco PD. 2011).
- **Su ve İyonlar:** Amorf matrisin büyük bir kısmını su ve çözünmüş iyonlar oluşturur. Bu bileşenler, hücreler arası iletişim ve metabolik değişimlerin gerçekleşmesi için uygun bir ortam sağlar (Theocharis AD,2016).

Amorf matris, dokuların biyokimyasal ve biyofiziksel özelliklerini düzenlerken, aynı zamanda hücrelerin hareketi ve farklılaşması için bir mikroçevre oluşturur.

Hücre-Matriks Bağlantıları: Hücreler, ECM ile doğrudan bağlantılar kurarak çevrelerindeki mikroçevreyi algılar ve buna uygun yanıtlar verir. Bu bağlantılar, hücre yüzeyindeki reseptörler aracılığıyla gerçekleşir ve hücrelerin ECM ile mekanik ve kimyasal etkileşimlerini düzenler. Hücre-matriks bağlantılarının temel bileşenleri şunlardır:

- **İntegrinler:** İntegrinler, hücre yüzeyinde bulunan ve ECM proteinlerine bağlanan transmembran reseptörlerdir. İntegrinler, hücrelerin ECM'ye tutunmasını sağlarken aynı zamanda hücre içi sinyal iletiminde de rol oynar. Bu sayede hücre göçü, farklılaşma ve proliferasyon gibi süreçler düzenlenir (Hynes RO. 2009).
- **Fokal Adezyonlar:** İntegrinlerin ECM'ye bağlanmasıyla oluşan fokal adezyonlar, hücre iskeleti ile ECM arasında bir köprü görevi görür. Bu

yapılar, hücrelerin mekanik kuvvetleri algılamasını ve yanıt vermesini sağlar (Geiger B, 2009).

- Bazal Membran Bağlantıları: Bazal membran, epitel ve endotel hücrelerini destekleyen özel bir ECM tabakasıdır. Laminin ve Tip IV kollajen gibi proteinler, hücrelerin bazal membrana bağlanmasını sağlar (Aumailley M, 2005).

Hücre-matriks bağlantıları, hücrelerin çevresel sinyalleri algılaması ve bu sinyallere uygun şekilde davranması için kritik öneme sahiptir. Bu bağlantılar, doku homeostazının korunmasında ve yara iyileşmesi gibi süreçlerde önemli bir rol oynar.

4.2 ECM'nin İşlevleri

Ekstraselüler matriks (ECM), hücrelere yalnızca yapısal destek sağlamakla kalmaz, aynı zamanda hücresel davranışları düzenleyen biyokimyasal ve mekanik sinyallerin iletilmesinde kritik bir rol oynar. ECM'nin dinamik yapısı, sentez ve degradasyon süreçleriyle sürekli olarak yenilenir ve bu durum, hücrelerin çevresel değişikliklere adaptasyonunu mümkün kılar. ECM'nin işlevleri, mekanik destek sağlamaktan hücre sinyal iletimine, büyüme faktörlerinin depolanmasından hücre-ECM etkileşimlerinin düzenlenmesine kadar geniş bir yelpazede incelenebilir.

4.2.1. Mekanik Destek

ECM, damar duvarının elastikiyetini, dayanıklılığını ve bütünlüğünü koruyarak vasküler sistemde mekanik destek sağlar. Kollajen, elastin, fibronektin ve proteoglikanlar gibi ECM bileşenleri, damar duvarının hemodinamik streslere karşı direnç göstermesini sağlar (Humphrey JD ve ark 2014, Discher DE ve ark 2005)

- **Kollajen ve Elastin:** Kollajen, damar duvarına gerilme kuvvetine karşı dayanıklılık kazandırırken elastin, damarların esneklik ve elastikiyetini sağlar. Örneğin, arteriyel damarlar elastin lifleri sayesinde sistolik basınç sırasında genişleyebilir ve diyastol sırasında eski haline dönebilir. Kollajen lifleri ise bu genişlemeyi sınırlandırarak damarların yırtılmasını önler.
- **ECM'nin Sertliği:** ECM'nin sertliği veya elastikiyeti, hücrelerin göç yönünü ve hızını etkiler. Daha sert bir ECM, hücrelerin daha fazla yapışmasını ve göç etmesini teşvik ederken, daha yumuşak bir ECM, hücre hareketini kısıtlayabilir. Bu mekanik sinyaller, damar yenilenmesi ve remodelingi sırasında önemli bir rol oynar (Hynes RO. 2009).

4.2.2. Hücre Sinyal İletimi

ECM, hücre yüzeyindeki reseptörlerle etkileşime girerek hücre içi sinyal yollarını aktive eder ve hücrelerin proliferasyon, farklılaşma, göç ve apoptoz gibi temel biyolojik süreçlerini düzenler. Bu mekanizmalar, damar yenilenmesi ve remodelingi sırasında hücrelerin çevresel değişikliklere uyum sağlamasını sağlar (Theocharis A.D. ve ark 2016).

- **Integrinler ve Hücre-ECM Etkileşimleri:** Integrinler, ECM bileşenleri (örneğin kollajen, fibronektin, laminin) ile etkileşime girerek hücrelerin ECM'ye tutunmasını sağlar. Bu etkileşim, fokal adezyon kinaz (FAK) ve Src kinaz gibi proteinler aracılığıyla hücre içi sinyal yollarını aktive eder. Bu sinyaller, hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesini, hücre göçünü ve ECM'ye tutunmayı düzenler (Engler A.J. ve ark 2006, Rozario T ve ark 2010).

- **ECM'nin Mekanik Özellikleri:** ECM'nin sertliği, hücrelerin mekanik kuvvetlere yanıtını etkiler ve bu mekanik sinyaller, hücre içi sinyal yollarını aktive eder (Geiger B. ve ark 2001).
- **Büyüme Faktörleri:** ECM, büyüme faktörlerini bağlayarak ve serbest bırakarak hücre içi sinyal yollarını düzenler. Örneğin, TGF- β (transforming growth factor-beta) ve VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü), ECM'de depolanır ve proteolitik yıkım sırasında serbest bırakılarak hücrelerin proliferasyonunu, farklılaşmasını ve anjiyogenezi destekler (Hynes R.O 2002, Discher D.E. ve ark 2005).

4.2.3. Büyüme Faktörlerinin Depolanması ve Salınımı

ECM, büyüme faktörlerini bağlayarak biyoyararlanımlarını düzenleyen bir depo görevi görür. Bu özellik, hücrelerin çevresel değişikliklere adaptasyonunu ve biyolojik süreçlerin hassas bir şekilde düzenlenmesini sağlar [335].

- **VEGF:** ECM'deki heparan sülfat proteoglikanları tarafından bağlanır ve anjiyogenez sırasında kontrollü bir şekilde salınır. VEGF, endotel hücrelerinin proliferasyonunu, göçünü ve tübüler yapıların oluşumunu teşvik ederek yeni damar oluşumunu destekler (Massagué J.,2998).
- **TGF- β :** ECM'de depolanır ve proteolitik yıkım sırasında serbest bırakılarak hücrelerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını düzenler. TGF- β , özellikle damar remodelingi sırasında ECM'nin remodelingi ve damar duvarının mekanik dayanıklılığını artırır (Taipale J. and Keski-Oja J 1997).

ECM'nin proteolitik yıkımı sırasında büyüme faktörlerinin serbest bırakılması, hücrelerin çevresel değişikliklere uyum sağlamasını ve biyolojik süreçlerin düzenlenmesini mümkün kılar. Örneğin, matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), ECM bileşenlerini parçalayarak büyüme faktörlerini serbest bırakır ve hücre içi sinyal yollarını aktive eder (Carmeliet P 2005).

4.2.4. Hücre-ECM Etkileşimleri

Hücreler, çevrelerindeki ECM ile yüzey reseptörleri, özellikle integrinler aracılığıyla etkileşime girer. Bu etkileşimler, hücrelerin davranışını düzenleyen biyokimyasal ve mekanik sinyallerin iletilmesini sağlar (Roberts A.B 1988).

- **Fibronektin-Integrin Etkileşimi:** Fibronektin, ECM'nin önemli bir bileşeni olup, hücrelerin ECM'ye bağlanmasını sağlayan çok işlevli bir glikoproteindir. Fibronektin, hücre yüzeyindeki integrin reseptörleri ile etkileşime girerek hücrelerin göç, proliferasyon ve farklılaşma gibi süreçlerini düzenler. Bu etkileşim, hücre içi sinyal yollarını aktive ederek hücre iskeletinin remodelingi ve fokal adezyonların oluşumunu sağlar (Page-McCaw A. 2008).
- **Laminin ve Bazal Membran:** Laminin, bazal membranın ana yapı taşlarından biridir ve hücrelerin bazal membrana bağlanmasını sağlayarak doku organizasyonu ve stabilitesini korur. Laminin-integrin etkileşimi, damar stabilitesini ve geçirgenliğini düzenler (Page-McCaw A. 2003).
- **Hücre-ECM Etkileşimlerinin Mekanizmaları:** Integrinler, ECM ile hücre arasındaki bağlantıyı kuran anahtar reseptörlerdir. ECM'ye bağlandıklarında, hücre içi sinyal yollarını aktive eden FAK ve Src kinaz gibi proteinlerle etkileşime

girerler. Bu sinyaller, hücre iskeletinin remodelingi, hücre göçünü ve ECM'ye tutunmayı düzenler (Pankov R. 2002).

4.3. ECM'nin Yenilenmesi ve Onarımı

Ekstraselüler matriks (ECM), dokuların yapısal bütünlüğünü ve işlevselliğini korumak için sürekli bir yenilenme ve onarım sürecine tabidir. Bu süreç, ECM bileşenlerinin kontrollü bir şekilde yıkımını ve yeni ECM sentezini içerir. ECM'nin yenilenmesi ve onarımı, doku homeostazının korunmasında, yara iyileşmesinde ve patolojik durumların önlenmesinde kritik bir rol oynar. Bu süreç, matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ve ECM'nin hasar sonrası onarımı gibi mekanizmalarla gerçekleştirilir.

4.3.1. Matriks Metalloproteinazlar (MMP'ler)

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), ECM'nin yıkımında ve remodelinginde görev alan çinko bağımlı proteolitik enzimlerdir. MMP'ler, ECM'nin kollajen, elastin, fibronektin, laminin ve proteoglikanlar gibi proteinlerini parçalayarak ECM'nin dinamik yapısını düzenler. Bu enzimler, hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerde önemli bir rol oynar (Parsons J.T. 2010, Nagase H. 1999).

MMP'lerin Yapısı ve Aktivasyonu

MMP'ler, genellikle inaktif proenzim (zimogen) formunda sentezlenir ve proteolitik bir kesimle aktif hale gelir. MMP'lerin yapısında üç ana bölge bulunur (Murphy G, 2008):

- **Propeptid Bölgesi:** Enzimin inaktif formda kalmasını sağlar. Bu bölgenin proteolitik olarak uzaklaştırılması, enzimin aktif hale gelmesine neden olur.
- **Katalitik Bölge:** ECM proteinlerini parçalama işlevini yerine getirir. Bu bölge, çinko iyonu içerir ve proteolitik aktivite için gereklidir.

- **Hemopeksin Benzeri Bölge:** Substrat spesifikliğini ve enzim-protein etkileşimlerini düzenler.

MMP'lerin aktivitesi, doku inhibitörleri (TIMP'ler, *Tissue Inhibitors of Metalloproteinases*) tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. TIMP'ler, MMP'lerin aşırı aktivitesini engelleyerek ECM'nin aşırı yıkımını önler (Brew K. 2010).

MMP Türleri

MMP'ler, substrat spesifikliklerine göre farklı gruplara ayrılır (Sternlicht M.D.2001, Overall C.M. ve ark, 2006):

- **Kollajenazlar (MMP-1, MMP-8, MMP-13):** Fibröz kollajeni parçalar.
- **Jelatinazlar (MMP-2, MMP-9):** Denatüre kollajen (jelatin) ve diğer ECM proteinlerini yıkar.
- **Stromelizinler (MMP-3, MMP-10, MMP-11):** Proteoglikanlar, fibronectin ve laminin gibi ECM bileşenlerini parçalar.
- **Matrilizinler (MMP-7, MMP-26):** Daha küçük ECM proteinlerini hedef alır.
- **Membran Tipi MMP'ler (MT-MMP'ler):** Hücre yüzeyinde lokalize olarak ECM yıkımını düzenler.

MMP'lerin Fizyolojik ve Patolojik Roller

MMP'ler, normal fizyolojik süreçlerde ECM'nin remodelingini sağlar. Bu süreçler arasında embriyonik gelişim, doku yenilenmesi, anjiyogenez ve yara iyileşmesi yer alır (Vu T.H. 2001). Ancak, MMP'lerin aşırı aktivitesi, patolojik durumlara yol açabilir:

- **Kanser:** MMP'ler, tümör hücrelerinin ECM'yi parçalayarak metastaz yapmasına olanak tanır (Egeblad M.2002).

- **Artrit:** MMP'ler, eklem kıkırdağını yıkarak osteoartrit ve romatoid artrit gibi hastalıklara katkıda bulunur (Burrage P.S.2006).
- **Fibrozis:** MMP'lerin dengesiz aktivitesi, ECM'nin aşırı birikimine ve fibrotik hastalıklara yol açabilir (Wynn T.A.,2008).

4.3.2. ECM'nin Hasar Sonrası Onarımı

ECM, doku hasarına yanıt olarak yeniden şekillenir ve onarılır. Bu süreç, ECM'nin yıkımı, hücre göçü, yeni ECM sentezi ve doku yeniden yapılanmasını içeren dinamik bir süreçtir. ECM'nin hasar sonrası onarımı, yara iyileşmesi ve doku rejenerasyonu gibi süreçlerde merkezi bir rol oynar (Gurtner G.C.2008).

Hasar Sonrası ECM'nin Yıkımı

Doku hasarı meydana geldiğinde, MMP'ler ve diğer proteolitik enzimler aktive olur ve hasarlı ECM bileşenlerini parçalar. Bu yıkım süreci, hücre göçü ve yeni ECM sentezi için gerekli olan mikroçevreyi oluşturur. Ayrıca, hasarlı ECM'nin yıkımı sırasında büyüme faktörleri serbest kalır (Roberts A.B. 1988):

- **Transforming Growth Factor- β (TGF- β):** Fibroblastların aktivasyonunu ve yeni ECM sentezini uyarır.
- **Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF):** Anjiyogenezi teşvik eder.

Hücre Göçü ve Yeni ECM Sentezi

ECM'nin yıkımından sonra, fibroblastlar, miyofibroblastlar ve diğer hücreler hasarlı bölgeye göç eder. Bu hücreler, yeni ECM bileşenlerini sentezleyerek doku onarımını başlatır. Yeni ECM'nin sentezi, kollajen, elastin, fibronektin ve proteoglikanlar

gibi bileşenlerin üretimini içerir. Bu süreç, yara iyileşmesinin proliferatif fazında gerçekleşir (Hinz B.2007).

ECM'nin Yeniden Yapılanması

ECM'nin onarım sürecinin son aşaması, ECM'nin yeniden yapılanmasıdır. Bu aşamada, yeni ECM bileşenleri düzenlenir ve dokunun mekanik özellikleri yeniden kazanılır. Fibroblastlar, ECM'nin organizasyonunu düzenlerken, MMP'ler ve TIMP'ler arasındaki denge, ECM'nin aşırı birikimini önler. Bu süreç, yara iyileşmesinin maturasyon fazında gerçekleşir (Darby I.A. 2007).

Patolojik Durumlar

ECM'nin hasar sonrası onarım süreci, bazı durumlarda patolojik bir hal alabilir:

- **Fibrozis:** ECM'nin aşırı birikimi, organ fonksiyonlarını bozabilir. Örneğin, akciğer fibrozisi ve karaciğer sirozu gibi hastalıklarda ECM'nin kontrolsüz bir şekilde biriktiği görülür (Rockey D.C. ve ark 2015).
- **Kronik Yaralar:** ECM'nin yetersiz onarımı, kronik yaraların oluşmasına neden olabilir. Diyabetik ayak ülserleri ve bası yaraları bu duruma örnek olarak verilebilir (Falanga V. 2004).
- **Skar Oluşumu:** ECM'nin düzensiz organizasyonu, hipertrofik skar ve keloid gibi anormal yara iyileşmesi durumlarına yol açabilir (Tredget E.E. ve ark 2006).

4.4. ECM'nin Vasküler Patolojik Süreçlerdeki Rolü

Ekstraselüler matriks (ECM), vasküler sistemin yapısal bütünlüğünü ve işlevselliğini korumada kritik bir rol oynar. Ancak ECM'nin işlevlerindeki bozulmalar, çeşitli vasküler patolojik süreçlerin gelişimine katkıda bulunabilir. Bu durum, damarların yapısal bütünlüğünü ve hücreler arası iletişimi olumsuz etkileyerek ciddi hastalıklara yol açabilir. ECM'nin vasküler patolojilerdeki rolü, ateroskleroz, anevrizma, fibrozis ve arter diseksiyonu gibi durumlarda incelenebilir.

4.4.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz, damar duvarında ECM'nin yeniden şekillenmesiyle karakterize edilen kronik bir vasküler hastalıktır. ECM'deki değişiklikler, damar sertliği, inflamasyon ve hücre göçü gibi patolojik mekanizmaları tetikler(Libby P. Ve ark 2002, Hansson G.K 2005).

- **Kollajen Birikimi:** Aterosklerozda kollajen birikimi, damar duvarının sertleşmesine ve elastikiyetinin azalmasına neden olur. Bu durum, damarların kan akışına karşı direncini artırır ve hipertansiyon gibi komplikasyonlara yol açabilir.
- **Elastin Liflerinin Parçalanması:** Elastin liflerinin yıkımı, damar duvarının esnekliğini kaybetmesine ve aterosklerotik plakların oluşumuna katkıda bulunur.
- **Hücre Göçü ve İnflamasyon:** ECM'deki değişiklikler, inflamatuvar hücrelerin (örneğin, makrofajlar ve T hücreleri) damar duvarına göçünü kolaylaştırır. Bu hücreler, ECM'yi yıkan matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) salgılayarak inflamasyonu ve plak destabilizasyonunu artırır.

ECM'nin yeniden şekillenmesi, aterosklerozun ilerlemesine ve komplikasyonların (örneğin, plak rüptürü ve tromboz) oluşumuna katkıda bulunur [Ross R.,1999].

4.4.2. Anevrizma

Anevrizma, damar duvarının zayıflaması ve anormal şekilde genişlemesi ile karakterize edilen ciddi bir vasküler bozukluktur. ECM'nin yapısal ve biyolojik işlevlerindeki bozulmalar, anevrizma oluşumunda kritik bir rol oynar (Sakalihan N.2005, Thompson R.W1996):

- **Elastin Liflerinin Parçalanması:** Elastin, damar duvarına esneklik kazandıran temel bir ECM bileşenidir. Anevrizma gelişiminde elastin liflerinin parçalanması, damar duvarının esnekliğini kaybetmesine ve genişlemesine yol açar. Bu süreç, elastaz ve MMP-2, MMP-9 gibi proteolitik enzimlerin aşırı aktivasyonu ile ilişkilidir.
- **Kollajen Dengesindeki Bozulma:** Kollajen sentezinin azalması veya anormal kollajen birikimi, damar duvarının zayıflamasına ve kırılma hale gelmesine neden olur. Kollajen liflerinin çapraz bağlanmasındaki bozukluklar, damar duvarının mekanik dayanıklılığını daha da azaltır.
- **ECM'nin Biyolojik İşlevlerindeki Bozulmalar:** ECM, büyüme faktörlerini bağlayarak hücre davranışlarını düzenler. Anevrizma gelişiminde, TGF- β gibi büyüme faktörlerinin sinyal yollarındaki bozukluklar, ECM'nin anormal birikimine veya yıkımına yol açabilir.
- **Genetik Faktörler:** Fibrillin-1 mutasyonları (Marfan sendromu) ve kollajen sentezindeki bozukluklar (Ehlers-Danlos sendromu) gibi genetik hastalıklar, elastik liflerin zayıflamasına ve damar duvarının genişlemesine neden olur (Dietz H.C. 2005)

4.4.3. Fibrozis

Fibrozis, ECM'nin aşırı birikimi ile karakterize edilen bir patolojik süreçtir. Vasküler sistemde fibrozis, damar duvarının kalınlaşmasına ve elastikiyetinin azalmasına neden olur. Bu durum, kan akışını engelleyerek hipertansiyon ve organ iskemisi gibi komplikasyonlara yol açabilir (Wynn T.A. 2008, Rockey D.C. ve ark 2015):

- **ECM'nin Aşırı Birikimi:** Fibrozis sırasında fibroblastlar ve miyofibroblastlar, kollajen ve proteoglikanlar gibi ECM bileşenlerini aşırı miktarda sentezler. Bu durum, damar duvarının sertleşmesine ve mekanik özelliklerinin bozulmasına neden olur.
- **TGF- β 'nin Rolü:** Fibrozis gelişiminde TGF- β , ECM sentezini artıran ve fibroblastları aktive eden temel bir büyüme faktörüdür. TGF- β 'nin aşırı aktivasyonu, ECM'nin kontrolsüz bir şekilde birikmesine yol açar.
- **Patolojik Sonuçlar:** Fibrozis, damar duvarının esnekliğini kaybetmesine ve kan basıncına karşı direncinin artmasına neden olur. Bu durum, vasküler sistemde ciddi komplikasyonlara yol açabilir ve organ fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir.

4.4.4. Arter Diseksiyonu

Arter diseksiyonu, damar duvarının iç tabakasının yırtılması ve kanın damar duvarı katmanları arasında birikmesi ile karakterize edilen bir vasküler bozukluktur. ECM'nin yapısal bütünlüğündeki bozulmalar, arter diseksiyonunun oluşumunda önemli bir rol oynar (Ramirez F.2010):

- **Elastin ve Kollajen Bozuklukları:** Elastin ve kollajen liflerinin yapısal bütünlüğündeki bozukluklar, damar duvarının mekanik dayanıklılığını azaltır ve arter diseksiyonuna yatkınlığı artırır.
- **MMP Aktivasyonu:** MMP'lerin aşırı aktivitesi, ECM'nin yıkımını hızlandırarak damar duvarının zayıflamasına neden olur.
- **Genetik Hastalıklar:** Marfan sendromu ve Ehlers-Danlos sendromu gibi bağ dokusu hastalıkları, arter diseksiyonu riskini artırır.
- **Hipertansiyon:** Yüksek kan basıncı, damar duvarına aşırı mekanik stres uygulayarak diseksiyon riskini artırır.

4.5. Fibrillin

Fibrillin, ekstraselüler matriste (ECM) bulunan ve mikrofibrillerin temel bileşenlerinden biri olan büyük bir glikoproteindir. Fibrillin, bağ dokusunun yapısal bütünlüğünü ve elastikiyetini sağlayarak damar duvarlarının ve diğer dokuların mekanik dayanıklılığında kritik bir rol oynar. Fibrillin, elastik liflerin organizasyonunda ve ECM'nin biyolojik işlevlerinin düzenlenmesinde önemli bir bileşendir. Bu başlık altında fibrillinin yapısı, işlevleri, klinik önemi ve arter diseksiyonu ile ilişkisi incelenmektedir.

4.5.1. Yapısı

Fibrillin protein ailesi, insanlarda ve diğer memelilerde üç izoformdan oluşur: **fibrillin-1**, **fibrillin-2** ve **fibrillin-3**. Bu proteinler, yaklaşık 350 kDa ağırlığında, yüksek derecede homolog ve modüler yapıya sahip glikoproteinlerdir. Fibrillin-1, doğum sonrası yaşamda ana formdur; fibrillin-2 ve fibrillin-3 ise ağırlıklı olarak gelişim sırasında eksprese edilir. İnsan fibrillin-1, -2 ve -3 sırasıyla **15, 5 ve 19 numaralı kromozomlarda** bulunan genler tarafından kodlanır (Ramirez F.2010, Hubmacher D. 2013).

Fibrillinler, mikrofibrillerin ana bileşenleri olarak elastik liflerin organizasyonunda ve ECM'nin biyolojik işlevlerinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar.

4.5.2 Fibrillinlerin Domain Organizasyonu

Fibrillinler, çok sayıda fonksiyonel domain içeren modüler bir yapıya sahiptir. Bu domainler, fibrillinin hem yapısal stabilitesini hem de biyolojik işlevlerini düzenler (Reinhardt D.P.2002, Kielty C.M. ve ark 2002):

- **Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)-Benzeri Domainler:** Fibrillin-1 ve fibrillin-2'de 47, fibrillin-3'te ise 46 EGF domaini bulunur. Bu domainlerin çoğu, kalsiyum bağlanma (cbEGF) konsensüs dizisi içerir.

- **Kalsiyum Bağlanması:** Fibrillinlerin yapısal stabilitesini artırır, proteolize karşı koruma sağlar ve ECM bileşenleriyle etkileşimlerini düzenler.
- **Disülfid Bağları:** cbEGF domainleri, disülfid bağları ile stabilize edilmiş bir yapıya sahiptir ve bu bağlar, proteinin mekanik dayanıklılığını artırır.
- **Elastiklik:** cbEGF domainleri, fibrillin moleküllerinin doğrusal bir düzenlemesini sağlayarak mikrofibrillerin elastikliğine katkıda bulunur.
- **Transformasyon Büyüme Faktörü-Beta (TGF- β) Bağlayıcı Domainler:** Fibrillinlerde yedi kez bulunan bu domainler, disülfid bağları ile stabilize edilmiş küresel bir yapıya sahiptir.
 - **TGF- β Düzenlenmesi:** TGF- β 'nin ECM'de tutulmasında ve düzenlenmesinde önemli bir rol oynar.
 - **Elastik Liflerle Etkileşim:** TB domainleri, fibrillin moleküllerinin elastik liflerle etkileşiminde kritik bir işlev görür.
- **Hibrit (Hyb) Domainler:** TB ve cbEGF domainlerinin özelliklerini birleştiren hibrit domainler, fibrillin moleküllerinin yapısal stabilitesine katkıda bulunur.
 - **Yapısal Stabilitate:** Hyb domainleri, fibrillin moleküllerinin elastik liflerin organizasyonunda ve ECM ile etkileşimlerinde önemli bir rol oynar.
- **Prolin/Glisin Zengin Bölgeler:** Fibrillin-1'de prolin açısından zengin, fibrillin-2'de glisin açısından zengin, fibrillin-3'te ise prolin ve glisin açısından zengin domainler bulunur.
 - **Prolin Zengin Bölgeler:** Fibrillin moleküllerinin esnekliğini artırır.
 - **Glisin Zengin Bölgeler:** Moleküller arası etkileşimleri düzenler.

4.5.3 Mikrofibril Organizasyonu

Fibrillin, mikrofibrillerin ana bileşenidir. Mikrofibriller, elastik liflerin organizasyonunda ve stabilitesinde kritik bir rol oynar. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde, mikrofibriller "ip üzerindeki boncuklar" görünümüne sahiptir ve boncuklar arasında 50-60 nm'lik bir tekrar mesafesi bulunur (Judge D.P.2005).

- **Kalsiyum Bağlanması:** Mikro fibrillerin yapısı, fibrillin moleküllerinin doğrusal bir düzenlemesi ile oluşur ve bu düzenleme kalsiyum bağlanması ile stabilize edilir. Kalsiyum, fibrillin domainlerinin doğrusal bir konformasyon almasını sağlar ve mikro fibrillerin mekanik dayanıklılığını artırır.
- **Elastik Liflerin Stabilizasyonu:** Mikro fibriller, elastik liflerin çevresinde bir kılıf oluşturarak elastin çekirdeğini stabilize eder. Ayrıca, elastin içermeyen dokularda da mikro fibriller, ECM'nin mekanik dayanıklılığını ve biyolojik işlevlerini düzenler.
- **N- ve C-Terminal Etkileşimleri:** Mikro fibrillerin yapısal organizasyonu, fibrillin moleküllerinin N- ve C-terminal bölgelerinin etkileşimleri ile düzenlenir.

4.5.4. N- ve C-Terminal Bölgeler

Fibrillin'in N- ve C-terminal bölgeleri, mikro fibril montajında ve organizasyonunda kritik bir rol oynar. Bu bölgeler, furin konvertazlar tarafından proteolitik olarak işlenir ve fibrillin moleküllerinin ECM'ye dahil edilmesini sağlar.

- **N-Terminal Bölge:** Fibrillin'in N-terminal bölgesi, bir sinyal dizisi, propeptit ve fibrillin'e özgü N-terminal (FUN) domaininden oluşur. Bu bölge, fibrillin moleküllerinin montajını başlatır ve ECM bileşenleri ile etkileşimlerini düzenler. FUN domaini, fibrillin moleküllerinin elastik liflerle etkileşiminde önemli bir rol oynar.
- **C-Terminal Bölge:** Fibrillin'in C-terminal bölgesi, mikro fibrillerin stabilitesini sağlar. Bu bölge, elastik liflerin organizasyonunda ve ECM'nin mekanik dayanıklılığında kritik bir rol oynar. C-terminal bölgesi, furin konvertazlar tarafından işlenerek fibrillin moleküllerinin mikro fibrillere dahil edilmesini sağlar.

N- ve C-terminal bölgeler arasındaki etkileşimler, fibrillin moleküllerinin mikro fibrillerde düzenlenmesini sağlar. Bu etkileşimler, kalsiyum bağlanması ile stabilize edilir ve mikro fibrillerin mekanik dayanıklılığını artırır.

4.5.5. İşlevleri

Fibrillin, hem yapısal hem de biyolojik işlevlere sahip olan, ekstraselüler matraste (ECM) bulunan temel bir glikoproteindir. Bu işlevler, dokuların mekanik özelliklerini korumanın yanı sıra hücresel süreçlerin düzenlenmesinde de kritik bir rol oynar. Fibrillin, elastik liflerin organizasyonu ve ECM'nin biyolojik işlevlerinin düzenlenmesi yoluyla bağ dokusunun bütünlüğünü ve fonksiyonunu sağlar.

Yapısal İşlevler

Fibrillin, bağ dokusunun mekanik dayanıklılığını ve esnekliğini sağlayan elastik liflerin organizasyonunda ve stabilitesinde merkezi bir rol oynar. Bu işlevler, fibrillin mikrofibrillerinin elastin lifleriyle etkileşimleri ve ECM'nin mekanik özelliklerini düzenlemesi yoluyla gerçekleştirilir.

- **Elastik Liflerin Organizasyonu:** Fibrillin, elastin liflerinin çevresinde mikrofibriller oluşturarak elastik liflerin düzenlenmesini ve stabilizasyonunu sağlar. Elastik lifler, damar duvarları, deri, akciğerler ve bağ dokusu gibi elastikiyet gerektiren dokuların temel bileşenleridir. Fibrillin mikrofibrilleri, elastin çekirdeğini çevreleyerek elastik liflerin mekanik dayanıklılığını artırır ve bu liflerin düzgün bir şekilde organize olmasını sağlar. Bu organizasyon, elastik liflerin gerilme ve basınca karşı direnç göstermesine olanak tanır. Özellikle damar duvarlarında, fibrillin mikrofibrilleri, kan basıncına karşı esneklik ve dayanıklılık sağlayarak hemodinamik stabiliteyi destekler.
- **Mekanik Destek:** Fibrillin, bağ dokusuna mekanik destek sağlayarak dokuların gerilme ve basınca karşı direnç göstermesine yardımcı olur. Mikrofibriller, elastik liflerin yanı sıra elastin içermeyen dokularda da bulunur ve bu dokuların mekanik dayanıklılığını artırır. Örneğin, fibrillin mikrofibrilleri, gözdeki siliyer zonüller gibi elastin içermeyen fibrillerin yapısal stabilitesini sağlar. Ayrıca, fibrillin mikrofibrilleri, ECM'nin diğer bileşenleriyle etkileşim kurarak bağ dokusunun bütünlüğünü korur ve mekanik stres altında dokuların deformasyonunu önler.

Biyolojik İşlevler

Fibrillin, yalnızca yapısal bir protein olarak değil, aynı zamanda ECM'nin biyolojik işlevlerini düzenleyen bir molekül olarak da önemli bir rol oynar. Fibrillin, büyüme faktörlerinin düzenlenmesi ve hücresel iletişimdeki rolü ile ECM'nin dinamik bir bileşeni olarak işlev görür.

- **TGF- β 'nin Düzenlenmesi:** Fibrillin, transformasyon büyüme faktörü-beta (TGF- β) ve kemik morfogenetik proteinler (BMP'ler) gibi büyüme faktörlerini bağlayarak ECM'de tutulmalarını ve salınımlarını düzenler. TGF- β , hücre proliferasyonu, farklılaşması ve ECM homeostazının korunmasında önemli bir rol oynayan bir büyüme faktörüdür. Fibrillin, TGF- β 'nin latent formda ECM'de tutulmasını sağlar ve bu büyüme faktörünün aktivasyonunu kontrol eder. TGF- β 'nin serbest bırakılması, proteolitik yıkım veya konformasyonel değişiklikler yoluyla gerçekleşir ve bu süreç, fibrillin mikrofibrillerinin yapısal bütünlüğüne bağlıdır. Fibrillin, TGF- β 'nin aşırı aktivasyonunu önleyerek ECM'nin homeostazını korur ve patolojik süreçlerin (örneğin, fibrozis ve vasküler hastalıklar) gelişimini engeller. Benzer şekilde, fibrillin, BMP'lerin düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar. BMP'ler, hücre farklılaşması ve doku rejenerasyonunda kritik işlevlere sahiptir. Fibrillin, BMP prodomainleri ile yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri aracılığıyla etkileşime girer ve bu büyüme faktörlerinin ECM'deki biyoyararlanımını düzenler. Bu etkileşim, fibrillin mikrofibrillerinin ECM'deki biyolojik işlevlerini destekler ve hücresel süreçlerin kontrolünde önemli bir rol oynar.
- **Hücresel İletişim:** Fibrillin, hücreler arası iletişimde ve ECM ile hücreler arasındaki etkileşimlerde görev alır. Fibrillin mikrofibrilleri, hücre yüzey reseptörleri ve ECM bileşenleri ile etkileşim kurarak hücre davranışlarını düzenler. Örneğin, fibrillin, integrinler ve heparan sülfat proteoglikanları gibi hücre yüzeyi molekülleri ile bağlanarak hücre adezyonunu ve sinyal iletimini destekler. Bu etkileşimler, hücrelerin ECM'ye bağlanmasını, mekanik sinyallere yanıt vermesini ve doku homeostazını korumasını sağlar. Ayrıca, fibrillin, ECM'deki diğer proteinlerle (örneğin, fibulin-2, MAGP-1 ve MAGP-

2) etkileşim kurarak mikrofibrillerin organizasyonunu ve stabilitesini destekler. Bu etkileşimler, fibrillin mikrofibrillerinin biyolojik işlevlerini düzenler ve ECM'nin dinamik yapısını korur.

4.5.6. Klinik Önemi ve Arter Diseksiyonu ile İlişkisi

Fibrillin, bağ dokusunun yapısal bütünlüğünü korumada kritik bir rol oynadığı için fibrillin genlerindeki mutasyonlar veya fibrillin işlevlerindeki bozukluklar, çeşitli bağ dokusu hastalıklarına ve vasküler patolojilere yol açabilir (Sakai L.Y.1986, Lee, R. C.1993):

- **Marfan Sendromu:** Fibrillin-1 genindeki mutasyonlar, Marfan sendromuna neden olur. Bu hastalık, elastik liflerin zayıflamasıyla karakterizedir ve aort anevrizması, arter diseksiyonu gibi ciddi vasküler komplikasyonlara yol açabilir.
- **Ehlers-Danlos Sendromu:** Kollajen sentezindeki bozukluklarla birlikte fibrillin işlevlerindeki bozukluklar, damar duvarlarının zayıflamasına ve arter diseksiyonu riskinin artmasına neden olabilir.
- **Arter Diseksiyonu:** Fibrillin-1'in yapısal bütünlüğündeki bozukluklar, elastik liflerin zayıflamasına ve damar duvarının mekanik dayanıklılığının azalmasına yol açar. Bu durum, arter diseksiyonu riskini artırır.
- **Anevrizma:** Fibrillin-1'in elastik liflerin organizasyonundaki rolü nedeniyle, fibrillin bozuklukları damar duvarının genişlemesine ve anevrizma oluşumuna katkıda bulunabilir.

5. miRNA, Servikal Arter Diseksiyonu ve Fibrilin İlişkisi

5.1. miRNA'nın Tanımı ve Genel Özellikleri

Mikro RNA'lar (miRNA'lar), gen ekspresyonunun düzenlenmesinde kritik bir rol oynayan, yaklaşık 20-24 nükleotid uzunluğunda, küçük, tek sarmallı RNA molekülleridir. İlk olarak 1993 yılında *Caenorhabditis elegans* adlı model organizmada keşfedilen miRNA'lar, o zamandan beri bitkilerden hayvanlara kadar birçok organizmada bulunmuş ve genetik düzenlemenin temel bir unsuru olarak tanımlanmıştır (Lee, R. C., ve ark 1993).

miRNA'lar, protein kodlamayan genlerden transkribe edilen ve olgunlaştıktan sonra hedef mRNA'lara bağlanarak onların translasyonunu baskılayan veya yıkımını tetikleyen küçük RNA molekülleridir. Bu süreç, gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzeyde düzenlenmesini sağlar (Bartel, D. P. 2004). miRNA'lar, genellikle hücresel süreçlerin hassas bir şekilde kontrol edilmesi için gereklidir ve hücre farklılaşması, gelişim, stres yanıtı ve hastalık süreçlerinde önemli roller oynar (He, L., ve Hannon, G. J. 2004)

miRNA'lar genellikle 20-24 nükleotid uzunluğunda olup, olgun formlarında tek sarmallı RNA molekülleri olarak bulunurlar. Genomik olarak intronlar, eksonlar veya bağımsız miRNA genlerinden transkribe edilirler ve RNA polimeraz II veya RNA polimeraz III tarafından sentezlenirler (Bartel, D. P. 2004). miRNA'lar, öncelikle birincil transkriptler (pri-miRNA) olarak sentezlenir. Daha sonra, çekirdekte Drosha enzimi tarafından öncül miRNA'ya (pre-miRNA) işlenir ve sitoplazmaya taşınır. Burada Dicer enzimi tarafından olgun miRNA'ya dönüştürülür (Krol, J., Loedige, I. ve Filipowicz, W. 2010). miRNA'lar, hedef mRNA'ların 3' UTR bölgelerine bağlanarak translasyonu baskılar veya mRNA'nın yıkımını tetikler. Bu bağlanma, genellikle miRNA'nın "tohum bölgesi" olarak adlandırılan 2-8 nükleotidlik bir kısmı ile gerçekleşir (Bartel, D. P. 2004).

miRNA'lar, birçok tür arasında yüksek derecede korunmuş genetik elementlerdir. Bu durum, onların biyolojik önemini ve temel işlevlerini vurgular (Iorio, M. V. ve Croce, C. M. 2012). miRNA'lar, hücre döngüsü, apoptoz, farklılaşma, metabolizma ve bağışıklık yanıtı gibi birçok biyolojik süreçte rol oynar. Ayrıca, kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok patolojik durumda da etkili oldukları gösterilmiştir (He, L. e Hannon, G. J. 2004, Friedman, R. C. 2009). miRNA'ların anormal ekspresyonu, çeşitli hastalıkların gelişiminde önemli bir faktör olarak kabul edilir. Örneğin, bazı miRNA'lar tümör baskılayıcı veya onkojenik özellikler gösterebilir (Iorio M. V. ve ark 2012).

miRNA'lar, genetik düzenlemenin karmaşık ağında önemli bir yere sahiptir. Küçük boyutlarına rağmen, hücresel işlevlerin düzenlenmesinde ve hastalık süreçlerinin anlaşılmasında büyük bir etkiye sahiptirler. miRNA'ların biyolojik işlevlerinin ve mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, hem temel biyoloji hem de tıbbi araştırmalar

açısından büyük bir potansiyele sahiptir. Özellikle, miRNA'ların biyobelirteç ve terapötik hedef olarak kullanımı, modern tıpta umut verici bir alan olarak öne çıkmaktadır (Friedman, R. C. ve ark 2009).

5.1.1. Yapısı

MikroRNA'lar (miRNA'lar), gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzenlenmesinde kritik bir rol oynayan küçük kodlamayan RNA molekülleridir. Bu moleküller, 17-28 nükleotid (nt) uzunluğunda olup insanlarda, bitkilerde ve diğer organizmalarda bulunur. miRNA dizileri, türler arasında yüksek derecede korunmuş olup, hedef tanımlama için kritik olan korunmuş tohum bölgelerini içerir. Tohum bölgesi, miRNA'nın 2. baz pozisyonundan başlayarak 6 ila 8 nükleotid uzunluğundadır ve hedef mRNA ile etkileşimde anahtar rol oynar.

miRNA'lar, genellikle RNA Polimeraz II (Pol II) tarafından transkribe edilir, ancak bazı durumlarda RNA Polimeraz III (Pol III) de bu sürece katkıda bulunabilir. Transkripsiyon sonucu oluşan uzun RNA transkriptleri, birincil miRNA (pri-miRNA) olarak adlandırılır ve bu moleküller, olgun miRNA'ya dönüşmeden önce bir dizi biyolojik işleme tabi tutulur. Pri-miRNA'lar, genellikle 100'den fazla baz çifti uzunluğunda olup, olgun miRNA'nın bulunduğu yaklaşık 35 baz çiftlik bir sap-döngü (hairpin) yapısı içerir. Bazı pri-miRNA'lar, birden fazla olgun miRNA üretebilir ve bu tür transkriptler kümeler (clusters) olarak adlandırılır.

Olgun miRNA'nın yapısal stabilitesi, minimum serbest enerji (MSE) ile değerlendirilir. MSE, bir miRNA'nın hairpin yapısının stabilitesini belirleyen önemli bir parametredir. MSE değeri ne kadar düşükse, miRNA'nın hairpin yapısı o kadar kararlı olur. Baz bileşimi ve ikincil yapı, MSE üzerinde doğrudan etkiye sahiptir ve bu durum, miRNA'nın biyolojik işlevselliği açısından kritik öneme sahiptir.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, her bir miRNA prekürsörünün (pre-miRNA) her iki kolundan da olgun miRNA üretilebileceğini göstermiştir. Ayrıca, isomiR adı verilen alternatif miRNA formlarının varlığı da ortaya konmuştur. IsomiR'ler, polimorfik varyantlar, 5'- veya 3'-uç modifikasyonları gibi farklı gruplara ayrılabilir. Bu varyantlar, miRNA'nın hedef tanıma ve işlevselliğinde farklılıklara yol açabilir. Özellikle, tohum bölgesindeki modifikasyonlar, miRNA'nın hedef mRNA'ları üzerinde farklı etkiler yaratabilir.

5.1.2. İşlevleri

Mikro RNA'lar (miRNA'lar), gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzeyde düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan küçük, tek sarmallı RNA molekülleridir. Yaklaşık 20-24 nükleotid uzunluğunda olan bu moleküller, protein kodlamayan genlerden transkribe edilir ve hedef mRNA'lara bağlanarak onların translasyonunu baskılar veya yıkımını tetikler. miRNA'lar, hücresel süreçlerin hassas bir şekilde düzenlenmesinde kritik bir öneme sahiptir ve bu nedenle biyolojik işlevleri oldukça çeşitlidir. Aşağıda miRNA'ların temel işlevleri detaylı bir şekilde ele alınmıştır.

- **Gen Ekspresyonunun Düzenlenmesi** :miRNA'ların en temel işlevi, gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel düzeyde düzenlemektir. miRNA'lar, hedef mRNA'ların 3' UTR (3' untranslated region) bölgelerine bağlanarak translasyonu baskılar veya mRNA'nın yıkımını tetikler (Bartel, D. P. 2004). Bu süreç, genetik bilginin proteinlere dönüşümünü kontrol ederek hücresel işlevlerin hassas bir şekilde düzenlenmesini sağlar. miRNA'lar, genellikle birden fazla mRNA'yı hedef alabilir ve bu da onların geniş bir genetik düzenleme ağı oluşturmaya olanak tanır (He, L.ve Hannon, G. J. 2004).
- **Hücre Farklılaşması ve Gelişim** :miRNA'lar, hücre farklılaşması ve organizmanın gelişimi sırasında önemli bir rol oynar. Örneğin, belirli miRNA'lar, kök hücrelerin farklılaşmasını ve belirli hücre tiplerine dönüşümünü kontrol eder (Iorio, M. V. 2012). Bu süreçte miRNA'lar, hücre kaderini belirleyen genlerin ekspresyonunu düzenleyerek hücrelerin doğru zamanda ve doğru şekilde farklılaşmasını sağlar. Gelişimsel süreçlerde miRNA'ların eksikliği veya düzensizliği, ciddi morfolojik ve fonksiyonel bozukluklara yol açabilir (Krol, J. 2010).
- **Hücre Döngüsü ve Apoptozun Kontrolü** : miRNA'lar, hücre döngüsünün düzenlenmesinde ve apoptozun (programlanmış hücre ölümü) kontrolünde kritik bir rol oynar. Hücre döngüsünü düzenleyen genlerin ekspresyonu, miRNA'lar tarafından kontrol edilerek hücrelerin doğru bir şekilde bölünmesi sağlanır (Friedman, R. C. ve ark 2009). Ayrıca, miRNA'lar, apoptoz sürecini düzenleyen genleri hedef alarak hücrelerin hayatta kalmasını veya ölmesini kontrol eder. Bu

işlev, özellikle kanser gibi hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynar (Lee, R. C. ve ark 1993).

- **Stres Yanıtı ve Homeostazın Sağlanması :**Hücreler, çevresel stres faktörlerine maruz kaldıklarında miRNA'lar aracılığıyla yanıt verir. Örneğin, oksidatif stres, hipoksi veya enfeksiyon gibi durumlarda miRNA'lar, stresle ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenleyerek hücrel homeostazı korur (390). Bu süreç, hücrelerin stres koşullarına uyum sağlamasına ve hayatta kalmasına yardımcı olur.
- **Hastalıklarla İlişki :** miRNA'lar, birçok hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynar. Özellikle kanser, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve bağışıklık sistemi bozuklukları gibi durumlarda miRNA'ların anormal ekspresyonu gözlemlenmiştir (Small, E. M. ve ark 2011). Bazı miRNA'lar, tümör baskılayıcı olarak işlev görürken, bazıları onkogenik özellikler gösterebilir. Bu nedenle, miRNA'lar hem hastalıkların biyobelirteçleri hem de terapötik hedefler olarak büyük bir potansiyele sahiptir (Esteller, M. 2011).
- **Bağışıklık Yanıtının Düzenlenmesi :**Bağışıklık sistemi, miRNA'lar tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. miRNA'lar, bağışıklık hücrelerinin farklılaşmasını, aktivasyonunu ve fonksiyonlarını kontrol eder (O'Connell ve ark 2012). Ayrıca, inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar. Örneğin, belirli miRNA'lar, pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılayarak inflamasyonu kontrol eder (O'Connell ve ark 2012).
- **Metabolik Süreçlerin Kontrolü:** miRNA'lar, hücrel metabolizmanın düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar. Lipid metabolizması, glikoz homeostazı ve enerji dengesi gibi süreçler, miRNA'lar tarafından kontrol edilir (Trajkovski M ve ark. 2013). Metabolik bozukluklar, genellikle miRNA'ların anormal ekspresyonu ile ilişkilendirilir.

5.1.3. Biyogenezi

MikroRNA'ların (miRNA'lar) biyogenezi, genetik materyalin transkripsiyonundan olgun miRNA'nın oluşumuna kadar bir dizi karmaşık biyolojik süreçten oluşur. Bu süreç, hem çekirdek hem de sitoplazmada gerçekleşen bir dizi adımı içerir:

Transkripsiyon ve Pri-miRNA Oluşumu: miRNA genleri, genellikle RNA Polimeraz II (Pol II) tarafından transkribe edilir. Bu süreçte, uzun birincil transkriptler olan birincil miRNA'lar (pri-miRNA'lar) üretilir. Pri-miRNA'lar, genellikle 100'den fazla baz çifti uzunluğunda olup, olgun miRNA'nın bulunduğu yaklaşık 35 baz çiftlik bir sap-döngü (hairpin) yapısı içerir. Bu sap-döngü yapısı, miRNA'nın olgunlaşma sürecinde kritik bir rol oynar. Pri-miRNA'lar, genellikle 5' kap (5' cap) ve 3' poli-A kuyruğu gibi RNA Polimeraz II transkriptlerinin özelliklerini taşır.

Bazı pri-miRNA'lar, birden fazla olgun miRNA üretebilir ve bu tür transkriptler kümeler (clusters) olarak adlandırılır. Bu kümeler, aynı transkript içinde birden fazla miRNA kodlayan bölgeler içerir ve bu miRNA'lar genellikle benzer biyolojik süreçlerde görev alır. Pri-miRNA'ların uzunluğu ve yapısı, miRNA'nın biyolojik işlevselliği ve hedef tanıma kapasitesini etkileyebilir.

Drosha ve DGCR8 ile Pre-miRNA'ya İşlenme: Pri-miRNA'lar, çekirdekte bir ribonükleaz III enzimi olan Drosha ve onun yardımcı faktörü DGCR8 (DiGeorge Syndrome Critical Region 8) tarafından işlenir. Drosha, pri-miRNA'nın sap-döngü yapısını tanır ve DGCR8 ile birlikte çalışarak pri-miRNA'yı daha kısa bir saç tokası yapısına dönüştürür. Bu işlem sonucunda, pri-miRNA'lar, 2 nükleotidlik 3' uç uzantısına sahip daha kısa bir öncü miRNA (pre-miRNA) haline gelir.

Drosha ve DGCR8, Mikroişleme Kompleksi (Microprocessor Complex) olarak adlandırılan bir protein kompleksi oluşturur. Bu kompleks, pri-miRNA'nın doğru şekilde işlenmesini sağlar ve pre-miRNA'nın sitoplazmaya taşınması için uygun bir yapı oluşturur. Drosha'nın kesim bölgesi, pri-miRNA'nın sap-döngü yapısındaki belirli bir konuma bağlıdır ve bu kesim, olgun miRNA'nın uzunluğunu belirler.

Pre-miRNA'nın Sitoplazmaya Taşınması: Pre-miRNA, çekirdekten sitoplazmaya Exportin-5 proteini aracılığıyla taşınır. Bu taşıma işlemi, enerji gerektiren bir süreçtir ve Ran-GTP proteini tarafından desteklenir. Exportin-5, pre-miRNA'nın 2 nükleotidlik 3' uç uzantısını tanır ve bu uzantı, pre-miRNA'nın taşınmasında kritik bir rol oynar.

Exportin-5, pre-miRNA'yı sitoplazmaya taşıırken, çekirdek ve sitoplazma arasındaki nükleer por komplekslerinden geçişi sağlar. Bu süreç, pre-miRNA'nın sitoplazmada Dicer enzimi tarafından işlenmesi için gerekli bir adımdır. Ran-GTP,

Exportin-5'in pre-miRNA'yı bağlamasını ve taşınmasını kolaylaştırır. Sitoplazmaya ulaşıldığında, Ran-GTP hidrolize edilerek Ran-GDP'ye dönüşür ve pre-miRNA serbest bırakılır.

Dicer ile Olgun miRNA'ya İşlenme: Sitoplazmaya taşınan pre-miRNA, bir RNase III endonükleaz olan Dicer enzimi tarafından işlenir. Dicer, pre-miRNA'nın sap-döngü yapısını tanır ve döngü yapısını keserek çıkarır. Bu işlem sonucunda, yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda çift iplikli bir miRNA dupeksi oluşur.

Dicer, pre-miRNA'nın uçlarındaki 2 nükleotidlik 3' uzantıyı tanır ve bu uzantıyı referans olarak kesim yapar. Dicer'in kesim bölgesi, pre-miRNA'nın uzunluğunu ve olgun miRNA'nın hedef tanıma kapasitesini belirler. Dicer tarafından oluşturulan miRNA dupeksi, bir kılavuz iplik (guide strand) ve bir yolcu iplikten (passenger strand) oluşur. Bu ipliklerden biri, miRNA'nın hedef mRNA'ları tanımasında aktif rol oynar.

miRISC Kompleksinin Oluşumu: Dicer tarafından oluşturulan miRNA dupeksi, miRNA kaynaklı susturma kompleksi (miRISC) oluşturan Argonaute (AGO) proteinine yüklenir. Bu süreçte, miRNA dupeksinin iki ipliğinden biri, genellikle yolcu iplik (passenger strand) olarak adlandırılan iplik, parçalanır ve atılır. Diğer iplik, kılavuz iplik (guide strand) olarak korunur ve hedef mRNA'ları tanımak için kullanılır.

Argonaute proteinleri, miRISC kompleksinin ana bileşenleridir ve miRNA'nın hedef mRNA ile etkileşim kurmasını sağlar. Kılavuz iplik, miRISC kompleksine yüklenirken, yolcu iplik genellikle Argonaute proteinleri tarafından parçalanır. miRISC kompleksi, miRNA'nın hedef mRNA'ya bağlanmasını ve gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzeyde düzenlenmesini sağlar.

Tohum Bölgesi ve Hedef Tanıma: Olgun miRNA'nın tohum bölgesi, 2. baz pozisyonundan başlayarak 6 ila 8 nükleotid uzunluğundadır ve hedef mRNA'nın tanınmasında kritik bir rol oynar. Tohum bölgesi, miRNA'nın hedef mRNA ile etkileşim kurmasını sağlayan en önemli bölgedir. Bu bölge, miRNA'nın hedef mRNA'nın 3' UTR (3' untranslated region) bölgesine bağlanmasını sağlar.

Tohum bölgesindeki nükleotid dizisi, miRNA'nın hedef tanıma özgülüğünü belirler. miRNA'nın hedef mRNA ile tam veya kısmi eşleşmesi, gen ekspresyonunun düzenlenme mekanizmasını etkiler. Tam eşleşme genellikle mRNA'nın parçalanmasına yol açarken, kısmi eşleşme translasyonel baskılanma ile sonuçlanır.

Minimum Serbest Enerji (MSE) ve Yapısal Stabilit : miRNA'nın hairpin yapısının stabilitesi, minimum serbest enerji (MSE) ile değerlendirilir. MSE, bir miRNA'nın hairpin yapısının stabilitesini belirleyen önemli bir parametredir. MSE değeri ne kadar d        , miRNA'nın hairpin yapısı o kadar kararlı olur.

Hairpin yapısının stabilitesi, miRNA'nın Dicer enzimi tarafından doğru şekilde işlenmesini ve olgun miRNA'nın oluşumunu etkiler. Baz bileşimi ve ikincil yapı, MSE üzerinde doğrudan etkiye sahiptir. Stabil bir hairpin yapısı, miRNA'nın biyolojik işlevselliği açısından kritik öneme sahiptir.

5.1.4. Analiz Yöntemleri

MikroRNA'ların (miRNA'lar) analizi, biyolojik işlevlerini anlamak, hedef genlerini belirlemek ve hastalıklarla ilişkilerini incelemek için çeşitli yöntemler kullanılarak gerçekleştirilir. Bu yöntemler, laboratuvar tabanlı deneysel teknikler ve biyoinformatik araçları içerir. miRNA analizinde kullanılan yöntemler, miRNA'nın ekspresyon seviyelerinin         , hedef genlerin belirlenmesi, biyolojik işlevlerinin anlaşılması ve klinik uygulamalarda kullanılmasını sağlamak için kritik öneme sahiptir. Aşağıda, miRNA analizinde kullanılan temel yöntemler ayrıntılı bir şekilde açıklanmıştır.

Laboratuvar Tabanlı Yöntemler

Laboratuvar tabanlı yöntemler, miRNA'ların doğrudan biyolojik örneklerden izole edilmesi, ekspresyon seviyelerinin          ve biyolojik işlevlerinin incelenmesi için kullanılan deneysel teknikleri içerir. Bu yöntemler, genellikle yüksek hassasiyet ve doğruluk sağlayan teknolojilere dayanır.

- **RT-qPCR (Ters Transkripsiyon-Kantitatif PCR):** miRNA ekspresyon seviyelerini        için en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Bu yöntem, miRNA'ların ters transkripsiyon yoluyla cDNA'ya d n           ve ardından kantitatif PCR ile amplifikasyonunu içerir.
Çalışma Prensipleri: miRNA'lar, önce ters transkripsiyon enzimi kullanılarak cDNA'ya d n          . Daha sonra, spesifik primerler ve floresan boyalar kullanılarak kantitatif PCR gerçekleştirilir. Floresan sinyalin yoğunluğu, miRNA'nın ekspresyon seviyesini belirler.

Avantajları:Yüksek hassasiyet ve özgüllük sağlar. Düşük miktardaki miRNA'ları tespit edebilir.

Dezavantajları: Spesifik primer tasarımı gerektirir. Düşük miktarda miRNA için optimize edilmesi gerekir.

- **Mikroarray Teknolojisi:** Mikroarrayler, birden fazla miRNA'nın aynı anda analiz edilmesine olanak tanır. Bu yöntem, miRNA'ların hedefe özgü problarla hibridizasyonuna dayanır.

Çalışma Prensibi: miRNA'lar, biyotin veya floresan etiketlerle işaretlenir ve mikroarray yüzeyindeki problarla hibridize edilir. Hibridizasyon sinyali, miRNA'nın ekspresyon seviyesini belirler.

Avantajları: Yüksek verimlilik sağlar. Çok sayıda miRNA'nın aynı anda analiz edilmesine olanak tanır.

Dezavantajları: Düşük dinamik aralık.Yeni keşfedilen miRNA'lar için sınırlı kapsama alanı.

- **Next-Generation Sequencing (NGS):** miRNA'ların yüksek çözünürlüklü ve kapsamlı bir şekilde analiz edilmesini sağlar. Bu yöntem, miRNA'ların dizilenmesi ve yeni miRNA'ların keşfedilmesi için kullanılır.

Çalışma Prensibi: miRNA'lar, adaptör dizileri eklenerek kütüphane hazırlanır ve ardından yüksek verimli dizileme cihazlarında dizilenir. Elde edilen veriler, biyoinformatik araçlarla analiz edilir.

Avantajları: Yeni miRNA'ların keşfi için uygundur. Düşük miktardaki miRNA'ları tespit edebilir.

Dezavantajları: Yüksek maliyetlidir. Karmaşık veri analizi gerektirir.

- **Nanostring Teknolojisi :** Nanostring, miRNA ekspresyonunu ölçmek için floresan etiketli problar kullanan bir yöntemdir. Bu yöntem, amplifikasyon gerektirmeden miRNA'ları doğrudan ölçebilir.

Çalışma Prensibi: miRNA'lar, floresan etiketli problarla hibridize edilir ve sinyal yoğunluğu ölçülerek ekspresyon seviyeleri belirlenir

Avantajları: Amplifikasyon gerektirmemesi nedeniyle yüksek doğruluk sağlar. Düşük miktardaki miRNA'ları analiz edebilir.

Dezavantajları: Yüksek maliyetlidir. Sınırlı prob tasarımı nedeniyle yeni miRNA'lar için uygun değildir.

- **Northern Blot Analizi:** Northern blot, miRNA'ların boyutunu ve ekspresyon seviyesini belirlemek için kullanılan klasik bir yöntemdir.

Çalışma Prensipleri: RNA, jel elektroforezi ile ayrılır ve membrana transfer edilir. Spesifik problemlerle hibridizasyon yapılarak miRNA'nın boyutu ve miktarı belirlenir.

Avantajları: miRNA'nın boyutunu ve miktarını belirleyebilir.

Dezavantajları: Düşük hassasiyetlidir. Zaman alıcı bir yöntemdir.

Biyoinformatik Yöntemler

Biyoinformatik yöntemler, miRNA'ların tahmini, hedef genlerinin belirlenmesi ve biyolojik işlevlerinin analiz edilmesi için kullanılan bilgisayar tabanlı araçları içerir. Bu yöntemler, genellikle deneysel verilerle birlikte kullanılarak miRNA'ların biyolojik rollerini anlamada önemli bir katkı sağlar.

- a) miRNA Tahmini ve Keşfi: Yeni miRNA'ların keşfi ve mevcut miRNA'ların tahmini için çeşitli biyoinformatik araçlar kullanılır. Bu araçlar, genellikle miRNA'nın ikincil yapısını, tohum bölgesini ve minimum serbest enerji (MSE) değerlerini analiz eder. Kullanılan Araçlar:

- miRDeep2: Yeni miRNA'ların keşfi ve mevcut miRNA'ların doğrulanması için kullanılır.
- miRanalyzer: miRNA dizilerini analiz etmek ve hedef genleri tahmin etmek için kullanılır.
- MIRENA: miRNA'nın ikincil yapısını ve MSE değerlerini analiz eder.

- b) Hedef Gen Tahmini: miRNA'ların hedef genlerini belirlemek için biyoinformatik araçlar kullanılır. Bu araçlar, miRNA'nın tohum bölgesini ve hedef mRNA'nın 3' UTR bölgesini analiz ederek olası hedefleri tahmin eder. Kullanılan Araçlar:

- TargetScan: miRNA'nın hedef genlerini tahmin etmek için yaygın olarak kullanılır.
- miRanda: miRNA-mRNA etkileşimlerini analiz eder.
- PITA: miRNA'nın hedef mRNA üzerindeki bağlanma enerjisini hesaplar.

c) miRNA Ekspresyon Profillemesi: miRNA ekspresyon profillerini analiz etmek için biyoinformatik araçlar ve veri tabanları kullanılır. Bu yöntem, farklı hücre tiplerinde veya hastalık durumlarında miRNA ekspresyon seviyelerindeki değişiklikleri belirlemek için kullanılır. Kullanılan Veri Tabanları:

- miRBase: miRNA dizilerini ve hedef genlerini içeren bir veri tabanı.
- miRTarBase: miRNA-mRNA etkileşimlerini içeren deneysel olarak doğrulanmış bir veri tabanı.
- DIANA Tools: miRNA hedef tahmini ve fonksiyonel analiz için kullanılan bir araç seti.

d) Fonksiyonel Analiz: miRNA'ların biyolojik işlevlerini anlamak için gen ontolojisi (GO) ve yolak analizi yapılır. Bu analizler, miRNA'nın düzenlediği genlerin biyolojik süreçlerdeki rollerini belirlemek için kullanılır. Kullanılan Araçlar:

- DAVID: Gen ontolojisi ve yolak analizi için kullanılır.
- KEGG: miRNA'nın düzenlediği biyolojik yolları analiz eder.

5.2. miRNA ve Servikal Arter Diseksiyonu (SAD) İlişkisi

SAD'nin kesin patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da, genetik yatkınlık, bağ dokusu bozuklukları, mekanik travma ve inflamasyon gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (Kuehn, H. S ve ark. 2015). Bu bağlamda, miRNA'ların inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesi ve damar duvarı yapısının korunmasındaki rolleri, SAD ile ilişkilerinin araştırılmasını gündeme getirmiştir (Small, E. M ve ark. 2011). Bazı miRNA'ların damar duvarı hücrelerinin farklılaşması, proliferasyonu ve apoptozu gibi

süreçleri düzenlediği bilinmektedir (Wang, S ve ark. 2008). Örneğin, miR-21 ve miR-126 gibi miRNA'lar, vasküler homeostazın korunmasında ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde önemli roller oynar (Zampetaki, A ve ark. 2012). SAD hastalarında bu miRNA'ların ekspresyon seviyelerinde değişiklikler gözlemlenmiştir (Cheng, Y. ve ark. 2009).

5.2.1. miR-21

miR-21, vasküler inflamasyon ve fibrozis süreçlerinde önemli bir rol oynar. SAD hastalarında miR-21 seviyelerinin artışı, damar duvarında inflamatuvar yanıtların ve fibrotik değişikliklerin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. miR-21, TGF- β (Transforming Growth Factor Beta) sinyal yollarını aktive ederek ECM (ekstrasellüler matriks) proteinlerinin birikimine ve fibroze yol açar. Bu süreç, damar duvarında sertleşme ve elastikiyet kaybına neden olur. Ayrıca, miR-21'in vasküler düz kas hücrelerinin (VSMC) proliferasyonunu artırdığı ve apoptozu azalttığı gösterilmiştir. Bu etkiler, arteriyel sertlik ve anevrizma gibi SAD komplikasyonlarının gelişimine katkıda bulunur.

miR-21'in makrofaj aktivasyonunu ve inflamatuvar sitokinlerin (örneğin, IL-6 ve TNF- α) salınımını artırarak inflamasyonu şiddetlendirdiği bilinmektedir. miR-21'in inhibisyonu, fibrozis ve inflamasyonun azaltılması için potansiyel bir terapötik strateji olarak değerlendirilmektedir.

5.2.2. miR-29

miR-29 ailesi (miR-29a, miR-29b, miR-29c), ECM proteinlerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. miR-29, kollajen, elastin ve fibronektin gibi ECM proteinlerinin ekspresyonunu baskılar. SAD hastalarında miR-29 seviyelerinin artışı, ECM'nin yapısal bütünlüğünün bozulmasına ve damar duvarının zayıflamasına yol açar. Özellikle, miR-29'un artışı, anevrizma oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. ECM proteinlerinin yıkımını hızlandırarak damar duvarında elastikiyet kaybına neden olur. miR-29'un inhibisyonu, ECM proteinlerinin yeniden düzenlenmesini sağlayarak SAD'nin tedavisinde potansiyel bir hedef olarak değerlendirilmektedir. Örneğin, miR-29'un farmakolojik inhibisyonu, kollajen ve elastin sentezini artırarak damar duvarının mekanik dayanıklılığını artırabilir. miR-29 ayrıca Fibrilin-1'in ekspresyonunu baskılayan bir miRNA olarak tanımlanmıştır. Fibrilin-1 seviyelerinin azalması, elastin liflerinin organizasyonunu bozarak damar

duvarının mekanik dayanıklılığını olumsuz etkiler. miR-29'un inhibisyonu, Fibrilin-1 ekspresyonunu artırarak ECM'nin yeniden düzenlenmesini sağlayabilir.

5.2.3. miR-126

miR-126, endotel hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve vasküler homeostazın korunmasında kritik bir rol oynar. miR-126, vasküler inflamasyonu baskılayarak ve anjiyogenezi destekleyerek damar duvarının bütünlüğünü korur. SAD hastalarında miR-126 seviyelerinin azalması, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir (Boon, R. A. ve ark. 2015). miR-126'nın azalması, endotel hücrelerinin migrasyon ve proliferasyon yeteneğini azaltarak damar duvarında onarım süreçlerini olumsuz etkiler. Ayrıca, miR-126'nın azalması, aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunan inflamatuvar yanıtları artırabilir.

miR-126'nın terapötik olarak artırılması, endotel fonksiyonlarını iyileştirmek ve SAD'nin ilerlemesini önlemek için umut verici bir strateji olabilir. Örneğin, miR-126'nın nanopartikül bazlı taşıyıcılarla verilmesi, endotel hücre fonksiyonlarını iyileştirmek için etkili bir yöntem olarak değerlendirilmektedir.

5.2.4. miR-155

miR-155, inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. SAD hastalarında miR-155 seviyelerinin artışı, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak damar duvarında inflamasyonun şiddetlenmesine yol açar (Small, E. M ve ark. 2011). miR-155, makrofaj aktivasyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin fenotip değişimini düzenleyerek ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur. Ayrıca, miR-155'in oksidatif stres yanıtlarını artırdığı ve damar duvarında hücre hasara neden olduğu gösterilmiştir. miR-155'in inhibisyonu, inflamasyonun azaltılması ve damar duvarının korunması için potansiyel bir terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir.

5.2.5 miR-146a

miR-146a, inflamasyon ve ECM düzenlenmesinde rol oynayan bir miRNA'dır. miR-146a'nın Fibrilin-1 ekspresyonunu baskıladığı ve damar duvarında elastikiyet kaybına yol açtığı gösterilmiştir. SAD hastalarında miR-146a seviyelerinin artışı, inflamasyonun şiddetlenmesi ve ECM bozulması ile ilişkilendirilmiştir (Boon ve ark. 2015).

miR-146a'nın inhibisyonu, Fibrilin-1 seviyelerinin artırılması ve damar duvarının korunması için potansiyel bir terapötik hedef olarak değerlendirilebilir. Ayrıca, miR-146a'nın inflamatuvar yanıtlar üzerindeki etkilerinin azaltılması, damar duvarındaki hasarın önlenmesine katkıda bulunabilir.

5.3. miR-144-3p

5.3.1.miR-144-3p: Genel Özellikler ve Fonksiyonları

miR-144-3p, mikroRNA (miRNA) ailesine ait küçük, tek sarmallı bir RNA molekülüdür ve gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzeyde düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. miRNA'lar, hedef mRNA'lara bağlanarak translasyonu baskılar veya mRNA'nın yıkımını tetikler. miR-144-3p, MIR144 geni tarafından kodlanır ve miR-144-5p ile birlikte bir öncül miRNA (pre-miRNA) molekülünden işlenir. Bu süreç, Drosha ve Dicer enzimleri tarafından gerçekleştirilir. Olgun miR-144-3p, hedef mRNA'ların 3' UTR (3' untranslated region) bölgelerine bağlanarak gen ekspresyonunu düzenler (Bartel ve ark., 2004; He, Lin ve ark., 2004).

5.3.2. miR-144-3p'nin Biyolojik Süreçlerdeki Rolü

miR-144-3p, hücrel homeostazın korunması, inflamasyon, oksidatif stres ve kanser gibi birçok biyolojik süreçte kritik bir düzenleyici olarak işlev görür. Özellikle oksidatif stres ve inflamasyonun düzenlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stresle ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenleyerek hücrelerin reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı korunmasına yardımcı olur (Wang ve ark., 2014). Ayrıca, inflamatuvar yanıtların kontrolünde de rol oynar ve bağışıklık sistemi ile ilişkili hastalıklarda önemli bir düzenleyici olarak öne çıkar (Cheng ve ark., 2015).

5.3.3.Kanser ve Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü

miR-144-3p'nin anormal ekspresyonu, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok patolojik süreçte rol oynar. Kanser biyolojisinde,

miR-144-3p hem tümör baskılayıcı hem de onkojenik özellikler gösterebilir. Bazı kanser türlerinde düşük ekspresyonu, hücre proliferasyonunun artmasına ve metastaza yol açarken, bazı durumlarda aşırı ekspresyonu apoptozu tetikleyerek tümör büyümesini baskılayabilir (Li ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2017). Kardiyovasküler hastalıklarda ise miR-144-3p, endotel hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve ateroskleroz gibi durumların gelişiminde rol oynar (Small ve ark., 2011; Boon ve ark., 2015).

5.3.4.miR-144-3p ve Lipid Metabolizması

Hu ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında, miR-144-3p'nin lipid metabolizması üzerindeki etkileri detaylı bir şekilde incelenmiştir. miR-144-3p'nin hücrel kolesterol taşınmasında kritik bir rol oynayan ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı A1 (ABCA1) proteinini baskıladığı gösterilmiştir. ABCA1, hücrelerden kolesterolün HDL'ye taşınmasını sağlayan ters kolesterol taşınımında önemli bir proteindir. miR-144-3p'nin ABCA1 ekspresyonunu baskılaması, kolesterolün hücre dışına taşınmasını engellemiş ve aterosklerotik plak oluşumunu hızlandırmıştır. Ayrıca, miR-144-3p'nin pro-inflamatuar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6 ve TNF- α) üretimini artırarak inflamasyonu şiddetlendirdiği tespit edilmiştir.

5.3.5.Ateroskleroz ve Köpük Hücre Oluşumu

miR-144-3p'nin ABCA1 proteinini baskılaması, hücrel kolesterol homeostazını bozarak hücre içi kolesterol birikimine ve makrofajların köpük hücrelerine dönüşmesine yol açar. Köpük hücreleri, aterosklerotik plakların temel bileşenleridir ve plak stabilitesini bozarak kardiyovasküler olay riskini artırır. Bu nedenle, miR-144-3p'nin inhibisyonu, ateroskleroz ve diğer vasküler hastalıkların tedavisinde umut verici bir strateji olarak değerlendirilmektedir.

5.3.6 miR-144-3p ve Fibrilin-1 (FBN1)

Lin ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında, miR-144-3p'nin FBN1 genini hedef alarak fibrilin-1 protein seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. Fibrilin-1 seviyelerindeki azalma, elastik liflerin yapısal bütünlüğünü bozarak damar duvarının elastikiyetini olumsuz etkileyebilir. Bu durum, damarların mekanik dayanıklılığını azaltarak vasküler sistemin işlevselliğini tehlikeye atabilir.

5.3.7. Vasküler Düz Kas Hücreleri (VSMC) ve Fenotipik Değişim

miR-144-3p'nin FBN1 genini hedef alması, vasküler düz kas hücrelerinin (VSMC) fenotipik değişiminde de etkili olabilir. VSMC'ler, damar duvarının yapısal bütünlüğünü ve fonksiyonunu korumak için kritik öneme sahiptir. miR-144-3p'nin fibrilin-1 seviyelerini azaltarak VSMC'lerin fenotipik değişimini etkilediği ve bu mekanizmanın damar duvarı patolojilerinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca, miR-144-3p'nin elastin (ELN) ve kollajen (COL1A1) gibi ECM proteinlerinin seviyelerini azalttığı ve matris metalloproteinazların (MMP2, MMP9) ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu durum, damar duvarının yapısal bütünlüğünün bozulmasına ve fenotipik değişimlere yol açabilir.

5.3.8 miR-144-3p ve Oksidatif Stres

miR-144-3p'nin oksidatif stres üzerindeki etkileri, özellikle nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (NRF2) yolları üzerinden incelenmiştir. NRF2, hücrel redoks homeostazını düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür ve antioksidan genlerin ekspresyonunu artırarak oksidatif stresin etkilerini azaltır. Ancak, miR-144-3p'nin NRF2'nin 3'-UTR bölgesine bağlanarak bu genin translasyonunu baskıladığı ve dolayısıyla antioksidan savunma mekanizmalarını zayıflattığı gösterilmiştir (Kim ve ark., 2024).

Kim ve arkadaşlarının çalışmasında, hipertansif diyabetik sıçanlarda miR-144-3p seviyelerinin arttığı ve bunun NRF2 ekspresyonunu baskılayarak oksidatif stresin artmasına yol açtığı bulunmuştur. Bu durum, endotel hücrelerinde mitokondriyal disfonksiyon, lipid peroksidasyonu ve inflamatuvar yanıtların tetiklenmesi gibi patolojik süreçlere neden olmuştur.

5.3.9 miR-144-3p ve İnflamasyon

miR-144-3p'nin inflamatuvar süreçlerdeki rolü, özellikle transformasyon büyüme faktörü beta 1 (TGF- β 1) ile olan etkileşimleri üzerinden incelenmiştir. TGF- β 1, inflamatuvar yanıtları ve ekstraselüler matriks (ECM) birikimini artırarak fibrotik süreçleri tetikleyen güçlü bir profibrotik faktördür. miR-144-3p'nin TGF- β 1 yolaklarını baskılayarak inflamatuvar yanıtları şiddetlendirdiği gösterilmiştir. Ayrıca, miR-144-3p'nin matris metalloproteinazlar (MMP2 ve MMP9) gibi inflamatuvar genlerin ekspresyonunu artırarak ECM proteinlerinin yıkımına yol açtığı bulunmuştur.

5.4. Klinik ve Tanısal Perspektif

Servikal Arter Diseksiyonu (SAD), arteriyel damar duvarında meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle karakterize edilen, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip bir hastalıktır. SAD'nin patogenezi, damar duvarında elastikiyet kaybı, inflamasyon, oksidatif stres ve ekstraselüler matriks (ECM) bozulması gibi karmaşık biyolojik süreçleri içerir. Bu süreçlerin erken dönemde tespit edilmesi, hastalığın ilerlemesini önlemek ve komplikasyonları azaltmak için kritik öneme sahiptir. Son yıllarda, mikroRNA'lar (miRNA'lar) ve ECM proteinleri, SAD'nin tanı ve tedavisinde önemli biyobelirteçler ve terapötik hedefler olarak öne çıkmıştır. Özellikle miR-144-3p ve Fibrilin-1, SAD'nin patogenezinde kilit roller oynayan moleküller olarak dikkat çekmektedir. Servikal arter diseksiyon (SAD) gibi vasküler hastalıkların erken tanısında, miR-144-3p ve Fibrilin-1 seviyelerinin ölçümü, hastalığın patogenezinin dair önemli bilgiler sağlayabilir. miR-144-3p'nin Fibrilin-1 ekspresyonunu baskılaması, SAD'nin gelişiminde temel bir mekanizma olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle, bu iki molekülün seviyelerinin değerlendirilmesi, SAD'nin erken evrelerinde tanı koymak ve hastalığın ilerleme riskini belirlemek için kullanılabilir.

- **miR-144-3p'nin Tanısal Rolü:** miR-144-3p, dolaşımdaki miRNA'lar arasında stabil bir şekilde bulunabilmesi ve non-invaziv yöntemlerle ölçülebilmesi nedeniyle tanısal açıdan avantajlıdır. SAD hastalarında yapılan çalışmalar, miR-144-3p seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Bu artış, miR-144-3p'nin Fibrilin-1 ekspresyonunu baskılayarak

damar duvarında elastikiyet kaybına ve ECM bozulmasına yol açmasıyla ilişkilidir. miR-144-3p'nin plazma veya serum seviyelerinin ölçümü, yalnızca SAD'nin varlığını tespit etmekle sınırlı değildir. Aynı zamanda, miR-144-3p seviyelerinin ölçümü, hastalığın ilerleme derecesini ve vasküler komplikasyon riskini değerlendirmek için de kullanılabilir. Örneğin, miR-144-3p seviyelerindeki artış, damar duvarındaki elastikiyet kaybının ve ECM bozulmasının şiddetini yansıtabilir (Zhang ve ark. 2022).

- **Fibrilin-1'in Tanısal Rolü:** Fibrilin-1, ECM'nin önemli bir bileşeni olup damar duvarının yapısal bütünlüğünü ve elastikiyetini korumada kritik bir rol oynar. SAD hastalarında Fibrilin-1 seviyelerinin azalması, ECM'nin bozulması ve damar duvarının zayıflamasıyla ilişkilidir (Neptune, 2003). Fibrilin-1'in azalması, yalnızca damar duvarının mekanik dayanıklılığını etkilemekle kalmaz, aynı zamanda TGF- β (Transforming Growth Factor Beta) sinyal yollarının düzenlenmesini de bozabilir. Bu durum, inflamasyon ve fibrozis gibi patolojik süreçlerin tetiklenmesine yol açabilir.
- **Kombine Tanısal Yaklaşımlar:** miR-144-3p ve Fibrilin-1 seviyelerinin birlikte değerlendirilmesi, SAD'nin tanısında daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlayabilir. Özellikle, miR-144-3p'nin artışı ve Fibrilin-1'in azalması, SAD'nin erken evrelerinde tanı koymak için güçlü bir biyobelirteç kombinasyonu olarak kullanılabilir. Bu tür kombine yaklaşımlar, SAD'nin farklı alt tiplerini ayırt etmek ve hastalığın ilerleme riskini değerlendirmek için de faydalı olabilir.

5.5. Gelecek Perspektifler

Servikal arter diseksiyonu, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip, karmaşık patofizyolojik mekanizmalarla karakterize bir hastalık grubudur. SAD'nin erken teşhisi ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. mikroRNA'lar (miRNA'lar), ekstraselüler matriks (ECM) proteinleri ve biyobelirteçlerin SAD'nin tanı ve tedavisinde potansiyel hedefler olarak öne çıkması, bu alanda yeni perspektifler sunmaktadır. SAD'nin erken teşhisi ve etkili tedavi yaklaşımlarının

geliştirilmesi için multidisipliner araştırmalara ve yenilikçi stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır.

5.5.1. SAD Tanısında Yeni Biyobelirteçlerin Keşfi

SAD'nin erken tanısında kullanılabilecek yeni biyobelirteçlerin keşfi, hastalığın yönetiminde önemli bir ilerleme sağlayabilir. Günümüzde, miRNA'lar, proteinler ve metabolitler gibi moleküller, SAD'nin farklı evrelerini ve alt tiplerini ayırt etmek için umut verici biyobelirteçler olarak değerlendirilmektedir. Örneğin, miR-21, miR-29 ve miR-126 gibi miRNA'ların seviyelerinin ölçümü, SAD'nin erken teşhisinde kullanılabilecek potansiyel biyobelirteçlerdir (Bartel, D.P. ve ark. 2004, Boon, R.A. ve ark 2015).

miR-21'in vasküler inflamasyon ve fibrozis süreçlerindeki rolü, bu miRNA'nın SAD'nin erken evrelerinde tanı koymak için kullanılabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde, miR-29'un ECM proteinlerini düzenlemesi ve miR-126'nın endotel fonksiyonlarını koruyucu etkisi, bu miRNA'ların SAD'nin farklı patolojik süreçlerini yansıtan biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

Ayrıca, dolaşımdaki Fibrilin-1 seviyelerinin ölçümü, damar duvarındaki yapısal değişikliklerin şiddetini değerlendirmek için kullanılabilir. Fibrilin-1'in azalması, damar duvarında elastikiyet kaybına ve zayıflamaya neden olduğu için, bu protein SAD'nin ilerlemesini izlemek için önemli bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir.

Yeni nesil omik teknolojiler (genomik, proteomik ve metabolomik), SAD'nin biyobelirteçlerini keşfetmek için güçlü araçlar sunmaktadır. Bu teknolojiler, SAD'nin moleküler mekanizmalarını daha iyi anlamamıza olanak tanıyarak, hastalığın erken teşhisi ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir (Bartel, D.P. ve ark. 2004).

5.5.2. Genetik ve Epigenetik Araştırmalar

SAD'nin genetik ve epigenetik mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, hastalığın patogeneze dair yeni bilgiler sağlayabilir. Genetik varyasyonlar, özellikle miRNA genlerinde meydana gelen polimorfizmler, SAD'ye yatkınlık üzerinde önemli bir etkiye

sahip olabilir. Örneğin, miR-21 ve miR-29 genlerindeki polimorfizmler, bu miRNA'ların ekspresyon seviyelerini etkileyerek SAD'nin gelişimine katkıda bulunabilir (Bartel, D.P. ve ark. 2004).

Epigenetik düzenleyiciler, özellikle DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları, SAD'nin gelişiminde önemli bir rol oynar. Örneğin, miR-29'un epigenetik olarak düzenlenmesi, ECM proteinlerinin ekspresyonunu etkileyerek damar duvarının yapısal bütünlüğünü bozabilir (Wang et al. ve ark. 2010).

Epigenetik mekanizmaların araştırılması, SAD'nin genetik ve epigenetik temellerine yönelik yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine olanak tanıyabilir. Örneğin:

- DNA metilasyonunu hedef alan ilaçlar veya
- Histon modifikasyonlarını düzenleyen moleküller,

SAD'nin tedavisinde kullanılabilir. Bu tür yaklaşımlar, genetik yatkınlığı olan bireylerde hastalığın önlenmesi veya ilerlemesinin durdurulması için umut verici stratejiler sunmaktadır.

5.5.3. Kişiselleştirilmiş Tıp Yaklaşımları

Kişiselleştirilmiş tıp, bireysel genetik, epigenetik ve biyobelirteç profillerine dayalı olarak hastalıkların tanı ve tedavisini optimize etmeyi amaçlar. SAD'nin yönetiminde kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımları, hastaların genetik yatkınlıklarına ve biyobelirteç seviyelerine göre özelleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlayabilir .

Örneğin:

- **miR-21, miR-29 veya miR 144-3p** seviyelerinin yüksek olduğu hastalarda, bu miRNA'ları hedef alan tedaviler uygulanabilir.
 - **AntagomiR'ler** veya **miRNA süngerleri** gibi teknolojiler, bu miRNA'ların aktivitesini azaltarak SAD'nin ilerlemesini durdurabilir.

- **Fibrilin-1** seviyelerinin düşük olduğu hastalarda, **gen terapisi** veya **protein replasman tedavisi** gibi yaklaşımlar kullanılabilir (Boon, R.A. ve ark 2015).

Kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımları, SAD'nin farklı alt tiplerini daha iyi anlamamıza ve her hastaya özel tedavi stratejileri geliştirmemize olanak tanır. Bu tür yaklaşımlar, SAD'nin yönetiminde daha etkili ve güvenli tedavi seçenekleri sunabilir (Boon, R.A. ve ark 2015).

5.5.4. SAD'nin Önlenmesine Yönelik Stratejiler

SAD'nin önlenmesine yönelik stratejiler, hastalığın risk faktörlerini azaltmayı ve erken müdahaleyi hedefler. Yaşam tarzı değişiklikleri, özellikle sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz ve sigara kullanımının bırakılması, SAD'nin önlenmesinde önemli bir rol oynar (452). Ayrıca, genetik yatkınlığı olan bireylerde:

- **miRNA seviyelerinin düzenlenmesi** veya
- Fibrilin-1 ekspresyonunun artırılması gibi önleyici tedaviler, SAD'nin gelişimini engelleyebilir.

Örneğin:

- **miR-29**'un inhibisyonu, ECM proteinlerinin yeniden düzenlenmesini sağlayarak damar duvarının yapısal bütünlüğünü koruyabilir (Wang et al. ve ark. 2010).

Bu tür stratejiler, SAD'nin erken evrelerinde uygulanarak hastalığın ilerlemesini önleyebilir. Ayrıca, **genetik tarama** ve **biyobelirteç analizi** gibi yöntemler, yüksek risk altındaki bireylerin belirlenmesine ve önleyici tedavilerin uygulanmasına olanak tanıyabilir .

5.5.5. Terapötik Yaklaşımlar

Servikal Arter Diseksiyonu (SAD) tedavisinde, miRNA'lar, Fibrilin-1 ve ECM'nin düzenlenmesine yönelik terapötik yaklaşımlar, hastalığın ilerlemesini durdurmak veya geri çevirmek için umut vadetmektedir. Bu yaklaşımlar, SAD'nin patogenezinde rol

oynayan moleküler mekanizmaları hedef alarak damar duvarının yapısal bütünlüğünü ve fonksiyonel stabilitesini korumayı amaçlar.

miRNA Hedefli Tedaviler

miRNA'lar, SAD'nin patogeneğinde önemli bir rol oynadığı için bu molekülleri hedef alan tedaviler geliştirilmiştir. AntagomiR'ler (miRNA inhibitörleri) ve miRNA süngerleri, spesifik miRNA'ların aktivitesini azaltmak için kullanılan yenilikçi teknolojilerdir. Bu tedaviler, miRNA'ların patojenik etkilerini azaltarak damar duvarındaki inflamasyon, hücresel stres ve yapısal bozulmaları önlemeyi hedefler.

- miR-144-3p inhibitörleri, Fibrilin-1 ekspresyonunu artırarak damar duvarının yapısal bütünlüğünü koruyabilir.
- miR-21 ve miR-29'un inhibisyonu, ECM proteinlerinin yeniden düzenlenmesini sağlayarak damar duvarındaki elastikiyet kaybını önleyebilir.
- miR-126'nın terapötik olarak artırılması, endotel fonksiyonlarını iyileştirerek SAD'nin ilerlemesini önleyebilir.

miRNA'ların genetik veya moleküler terapi yaklaşımlarıyla düzenlenmesi, inflamasyon ve hücresel stresin azaltılmasında etkili olabilir.

Bu tedaviler, miRNA'ların SAD üzerindeki patojenik etkilerini azaltarak hastalığın ilerlemesini durdurmayı ve damar duvarının stabilitesini yeniden sağlamayı hedefler.

Fibrilin-1 Hedefli Tedaviler

Fibrilin-1, damar duvarının yapısal bütünlüğünü ve elastikiyetini korumada kritik bir rol oynar. Fibrilin-1 seviyelerinin artırılması, SAD'nin tedavisinde etkili bir strateji olarak öne çıkmaktadır.

- Gen terapisi, Fibrilin-1 ekspresyonunu artırarak ECM'nin yapısal bütünlüğünü yeniden sağlamayı hedefler.

- Fibrilin-1 protein replasman tedavisi, damar duvarındaki yapısal hasarı onarmak ve ECM stabilitesini artırmak için kullanılabilir.
- TGF- β sinyal yollarını düzenleyen ilaçlar, Fibrilin-1'in fonksiyonunu destekleyerek damar duvarının elastikiyetini artırabilir.

Bu tedaviler, damar duvarındaki yapısal hasarı onarmayı ve ECM'nin stabilitesini yeniden sağlamayı amaçlar.

Kombine Tedavi Yaklaşımları

miRNA inhibitörleri ve Fibrilin-1 ekspresyonunu artıran tedavilerin birlikte kullanılması, SAD'nin tedavisinde sinerjik bir etki yaratabilir.

- Kombine yaklaşımlar, hem miRNA'ların patojenik etkilerini azaltabilir hem de Fibrilin-1'in damar duvarındaki koruyucu etkilerini artırabilir.
- Bu tür tedaviler, inflamasyon, oksidatif stres ve ECM bozulması gibi SAD'nin patogenezinde rol oynayan diğer mekanizmaları da hedef alarak daha etkili sonuçlar sağlayabilir.

6. GEREÇ ve YÖNTEM

6.1. Çalışma Tasarımı ve Popülasyonu

Bu çalışma, Şubat 2023 ile Kasım 2024 tarihleri arasında Memorial Antalya Hastanesi Nöroloji Bölümü'ne kabul edilen ardışık spontan servikal arter diseksiyonu (sSAD) hastalarını içeren prospektif, gözlemsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

Çalışma, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüş ve Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Karşılaştırma amacıyla iki farklı kontrol grubu oluşturulmuştur:

1. İskemik İnme Kontrol Grubu: Aynı dönemde bölümümüze kabul edilen, sSAD dışındaki bir nedene bağlı iskemik inme geçiren ardışık hastalar.
2. Sağlıklı Kontrol Grubu: Memorial Antalya Hastanesi'nde fiziksel muayeneden geçen, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı bireyler.

6.2. Çalışma Grupları

sSAD Grubu: Spontan servikal arter diseksiyonu tanısı almış hastalar.

İskemik İnme Grubu: sSAD dışındaki nedenlere bağlı iskemik inme tanısı almış hastalar.

Sağlıklı Kontrol Grubu: Klinik olarak sağlıklı, herhangi bir nörolojik veya vasküler hastalık öyküsü olmayan bireyler.

Dahil Etme Kriterleri:

- sSAD Grubu: Spontan servikal arter diseksiyonu tanısı almış, 18 yaş ve üzeri hastalar.
- İskemik İnme Kontrol Grubu: sSAD dışındaki bir nedene bağlı iskemik inme tanısı almış hastalar.
- Sağlıklı Kontrol Grubu: Klinik olarak sağlıklı, herhangi bir nörolojik veya vasküler hastalık öyküsü olmayan bireyler.

Dışlama Kriterleri

- Aort anevrizması, malignite, gebelik veya son 3 ay içinde geçirilmiş cerrahi öyküsü olan hastalar.
- Tanı koymada yetersiz görüntüleme verisi bulunan hastalar.
- Çalışmaya katılmayı reddeden bireyler.

6.3. Tanı Kriterleri

SAD tanısı, en az bir doğrulayıcı anjiyografik incelemede (manyetik rezonans anjiyografi, BT anjiyografi veya dijital subtraksiyon anjiyografi) aşağıdaki tipik radyolojik özelliklerin varlığına dayanılarak konulmuştur:

- İntimal yırtık
- Çift lümen
- Diseksiyon anevrizması
- Lümen genişlemesi ve darlık kombinasyonu

Nonspesifik darlık veya tıkanıklık sergileyen bir arterde, çapraz kesitli bir MRG'nin intramural hematoma göstermesi veya takip incelemesinde lezyon şeklinin dinamik değişimi durumunda SAD tanısı konulmuştur.

Tüm görüntüleme verileri, iki deneyimli nöroradyolog tarafından bağımsız olarak değerlendirilmiş ve olası anlaşmazlıklar konsensus ile çözülmüştür.

6.4. Verilerin Toplanması

Demografik Veriler: Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara kullanımı ve alkol tüketimi.

Tıbbi Geçmiş: Hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, migren öyküsü, travma öyküsü ve ailede vasküler hastalık öyküsü.

Klinik Bulgular: Baş ağrısı, boyun ağrısı, Horner sendromu, inme semptomları ve diğer nörolojik belirtiler.

Görüntüleme Bulguları: Diseksiyonun yeri (internal karotid arter, vertebral arter veya her ikisi), diseke arter sayısı ve radyolojik şiddet.

Laboratuvar Bulguları: Hemogloblin, beyaz kan hücresi (WBC), trombosit (PLT), BUN, kreatinin, ALT, AST, LDH, HDL, LDL, trigliserit, CRP ve sedimentasyon değerleri.

6.5. Rutin Laboratuvar Verilerinin Yorumlanması

- Hemogloblin (Hb):
 - Referans Aralığı: Erkekler: 13.5-17.5 g/dL, Kadınlar: 12.0-15.5 g/dL.
 - Yorumlama: Anemi: Erkeklerde <13.5 g/dL, kadınlarda <12.0 g/dL.
 - Polisitemi: Erkeklerde >17.5 g/dL, kadınlarda >15.5 g/dL.
- Beyaz Kan Hücresi (WBC):
 - Referans Aralığı: 4,000-10,000 hücre/ μ L
 - Yorumlama: Lökositoz: >10,000 hücre/ μ L. Lökopeni: <4,000 hücre/ μ L.
- LDL (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein):
 - Referans Aralığı: <100 mg/dL (optimal)
 - Yorumlama: LDL >70 mg/dL: Hiperlipidemi (HPL) olarak kabul edilmiştir. LDL >130 mg/dL: Yüksek kardiyovasküler risk.
- HbA1c (Glikozile Hemogloblin):
 - Referans Aralığı: <5.7%
 - Yorumlama: HbA1c >5.8%: Diyabet olarak kabul edilmiştir.
- CRP (C-Reaktif Protein):
 - Referans Aralığı: <5 mg/L
 - Yorumlama: CRP >5 mg/L: İnflamasyon göstergesi.
- Sedimentasyon:
 - Referans Aralığı: Erkekler: 0-15 mm/saat, Kadınlar: 0-20 mm/saat
 - Yorumlama: Yüksek sedimentasyon: İnflamasyon veya enfeksiyon göstergesi.

6.6. Periferik Kan Toplama ve Saklama

Çalışma kapsamında, tüm inme hastalarından semptom başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde periferik kan örnekleri alınmıştır. Kan toplama işlemi, standart protokollere uygun olarak gerçekleştirilmiştir ve aşağıdaki adımları içermektedir:

Kan Toplama Hazırlığı:

- Kan örnekleri, hastanın antekübital veninden steril koşullarda alınmıştır.
- Kan alma işlemi öncesinde, hastanın kimlik doğrulaması yapılmış ve bilgilendirilmiş onam formu kontrol edilmiştir.
- Kan alımı sırasında, hastanın oturur veya yatar pozisyonunda olması sağlanmıştır.
- Kan alımı öncesinde, alkol bazlı antiseptik solüsyon ile cilt temizliği yapılmıştır.

Kan Örneklemeye Süreci:

Fibrillin-1 Analizi:

- Fibrillin-1 düzeyinin ölçümü için, her hastadan 10 mL kan örneği alınmıştır.
- Kan örnekleri, sarı kapaklı jel içeren biyokimya tüplerine toplanmıştır.
- Alınan kan örnekleri, 10 dakika boyunca 3.000 rpm hızında santrifüj edilerek serum ayırıştırılmıştır.
- Elde edilen serum örnekleri, kontaminasyonu önlemek için steril tüplere aktarılmış ve -80°C'de uzun süreli saklama için depolanmıştır.

miR-144-3p Analizi:

- MikroRNA (miRNA) analizi için, her hastadan 5 mL kan örneği alınmıştır.
 - Kan örnekleri, mor kapaklı EDTA içeren tüplere toplanmıştır.
 - Alınan kan örnekleri, RNA izolasyonu yapılana kadar +4°C'de saklanmıştır.
- İzolasyon işlemi, örneklerin alımından sonraki 24 saat içinde gerçekleştirilmiştir.

Kan Örneklerinin Saklanması:

- Tüm kan örnekleri, biyolojik materyallerin saklanması için uygun sıcaklık ve nem koşullarına sahip bir biyobankada muhafaza edilmiştir.
- Serum ve plazma örnekleri, analiz öncesinde çözülme ve yeniden dondurma işlemlerine maruz kalmaması için tek kullanımlık alikotlar halinde ayrılmıştır.
- Saklama sırasında, her bir örnek için benzersiz bir kimlik numarası atanmış ve bu numaralar, hastaların klinik ve demografik bilgileriyle ilişkilendirilmiştir.

Kalite Kontrol ve Güvenlik:

- Kan toplama ve saklama süreçlerinde, biyolojik örneklerin kontaminasyonunu önlemek için steril ekipman kullanılmıştır.
- Örneklerin saklama sıcaklıkları düzenli olarak izlenmiş ve herhangi bir sapma durumunda müdahale edilmiştir.
- Tüm işlemler, uluslararası biyolojik örnekleme ve saklama standartlarına (ISO 20387:2018) uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Etik ve Yasal Uygunluk:

- Kan örneklerinin toplanması ve saklanması, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.
- Örneklerin yalnızca bu çalışmanın amaçları doğrultusunda kullanılması sağlanmış ve katılımcıların mahremiyeti korunmuştur.

6.8. Total RNA Ekstraksiyonu ve cDNA Sentezi**6.8.1.Total RNA Ekstraksiyonu**

Kan numunelerinden total RNA ekstraksiyonu, DiaRex® Total RNA Ekstraksiyon Kiti (Kat. No: TR-0877, Diagen, Türkiye) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Protokol aşağıdaki adımları içermektedir:

1. Lizis ve Santrifüj İşlemleri:

- 1 mL kan numunesine 5 birim RBC solüsyonu eklenmiş ve karışım buz üzerinde 20 dakika inkübe edilmiştir.
- İnkübasyonun ardından, karışım 400 x g'de 15 dakika santrifüj edilmiş ve süpernatant dikkatlice uzaklaştırılmıştır.
- Pellet üzerine tekrar 2 birim RBC solüsyonu eklenmiş ve aynı santrifüj işlemi tekrarlanmıştır.

2. Lizis ve RNA İzolasyonu:

- Süpernatant uzaklaştırıldıktan sonra, pellet üzerine 600 µL Lizis (LBD) solüsyonu eklenmiş ve karışım 30 saniye boyunca vortekslenmiştir.
- Ardından, oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edilmiştir.
- Dekantasyon işlemi için karışım maksimum hızda (15 saniye) santrifüj edilmiş ve pellete temas etmeden tüm içerik yeni bir tüpe aktarılmıştır.

3. RNA Bağlama ve Yıkama İşlemleri:

- Tüpteki karışıma, kullanılan LBD solüsyonu miktarı kadar (350-600 µL) mutlak etanol eklenmiş ve pipetleme işlemi yapılmıştır.
- Tüm içerik, RNA bağlama kolonu (beyaz kolon) üzerine dikkatlice yüklenmiş ve 8000 x g (10,000 rpm) hızında 1 dakika santrifüj edilmiştir.
- Kolon, yeni bir 2 mL tüpe aktarılmış ve üzerine 500 µL Yıkama Solüsyonu-1 (WBD-1) eklenmiştir. Karışım, 8000 x g (10,000 rpm) hızında 1 dakika santrifüj edilmiştir.
- Kolona 500 µL Yıkama Solüsyonu-2 (WBD-2) eklenmiş ve 8000 x g (10,000 rpm) hızında 1 dakika santrifüj edilmiştir.
- Aynı işlem, 500 µL Yıkama Solüsyonu-2 (WBD-2) eklenerek tekrarlanmış ve bu kez karışım 3 dakika boyunca maksimum hızda (20,000 x g, 14,000 rpm) santrifüj edilmiştir.

4. RNA Elüsyonu:

- Kolon, yeni bir 2 mL tüpe aktarılmış ve 1 dakika boyunca maksimum hızda (20,000 x g, 14,000 rpm) santrifüj edilerek etanol tamamen uzaklaştırılmıştır.

- RNA kolonu, temiz bir 1.5 mL mikrosantrifüj tüpüne aktarılmış ve kolonun ortasına gelecek şekilde 30-50 µL RNase-free H₂O eklenmiştir.
- Son olarak, kolon 8000 x g (10,000 rpm) hızında 1 dakika santrifüj edilerek RNA elüsyonu gerçekleştirilmiştir.
- Elde edilen RNA numuneleri, sonraki işlemler için -80°C’de muhafaza edilmiştir.

6.8.2. cDNA Sentezi

Muhafaza edilen numuneler buz üzerinde çözündürülmüş ve cDNA sentez işlemine geçilmeden önce RNA konsantrasyonlarının sabitlenmesi amacıyla RNA ölçümleri gerçekleştirilmiştir (Colibri Titertek Berthold, Almanya). RNA ölçümünün ardından, numuneler cDNA sentez reaksiyonunda 1 µg RNA içerecek şekilde steril distile su ile seyreltilmiştir. Protokol:

1. RNA Ölçümü ve Seyreltme:

- Numuneler buz üzerinde çözündürülmüş ve RNA konsantrasyonlarının sabitlenmesi amacıyla RNA ölçümleri gerçekleştirilmiştir (Colibri Titertek Berthold, Almanya).
- RNA ölçümünün ardından, numuneler cDNA sentez reaksiyonunda 1 µg RNA içerecek şekilde steril distile su ile seyreltilmiştir.

2. cDNA Sentez Reaksiyonu:

- cDNA sentezi için SOLIScript® RT cDNA Synthesis Kit (SolisBIODYNE, Estonya) kullanılmıştır.
- Reaksiyon toplam 20 µl hacimde gerçekleştirilmiştir.

Reaksiyon karışımı şu şekilde hazırlanmıştır:

- 2 µl 10x RT Reaction Buffer
- 1 µl reverse transkripsiyon enzimi
- 1 µl Oligo (dT) primer (veya stem-loop primer)
- 0.5 µl dNTP MIX
- 0.1 µl RNase Inhibitor
- Gerekli miktarda distile su ile numune

3. PCR Protokolü:

- Hazırlanan reaksiyon karışımı, konvansiyonel PCR cihazına (ThermoFisher Veriti, Amerika) yüklenmiştir.

PCR protokolü şu şekilde uygulanmıştır:

- 50°C’de 5 dakika boyunca reverse transkripsiyon işlemi gerçekleştirilmiştir.
- Ardından enzim, 85°C’de 5 dakika boyunca inaktive edilmiştir.

4. cDNA Muhafazası:

- Reaksiyonun tamamlanmasının ardından elde edilen cDNA ürünleri -20°C’de muhafaza edilmiştir.

6.9. Realtime PCR Protokolü

RNU6 ve hsaMIR-144-3p genlerinin ekspresyonu, kantitatif multipleks RT-PCR yöntemi ile analiz edilmiştir. Çalışmada normalizatör olarak house-keeping gen olan RNU6 (U6) kullanılmıştır (**Tablo 6.1.**).

Tablo 6.1: Hsa-mir-144-3p ve U6 oligonükleotitlerine ait dizilim bilgilerini göstermektedir.

Oligonukleotit Adı	Oligonukleotit Bilgisi	PCR Tm
Hsa-mir-144-3p-F	CACGCATACAGTATAGATGATG	57°C
Hsa-mir-144-3p-R	CCAGTGCAGGGCCGAGGTA	
Hsa-mir-144-3p-StemLOOP	GTCGTATCCAGTGCAGGGCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACAGTACA	
U6-F	CTCGCTTCGGCAGCACA	60°C
U6-R	AACGCTTCACGAATTTGCGT	
U6-Stloop	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACAAAAATATG	

Primer Tasarımı ve Hazırlığı:

Gene özğü primer tasarımı Primer-BLAST

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/index.cgi>) kullanılarak yapılmıştır.

Seçilen forward ve reverse primerler Biomers (Almanya) tarafından sentez ettirilmiştir.

Liyofilize haldeki primerler, 100 mM olacak şekilde nükleaz free dH₂O ile çözdürülmüştür.

qPCR Reaksiyon Karışımı:

Gen ekspresyon seviyelerinin belirlenmesi için SolisFAST® SolisGreen® qPCR Mix (no ROX), 5X (SolisBIODYNE, Estonya) kullanılmıştır.

1X PCR reaksiyonu toplam 20 µl hacimde hazırlanmıştır ve şu bileşenleri içermektedir:

- 4 µl master mix
- 5 µl mixB (0,3 mM forward ve reverse primerleri içerir)
- 6 µl dH₂O
- 5 µl cDNA

PCR Protokolü:

Reaksiyon, realtime PCR cihazında (BioRAD CFX-96, Almanya) 0,1'lik mikrosantrifüj tüpler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

PCR protokolü şu şekilde uygulanmıştır:

- İlk denatürasyon: 95°C'de 5 dakika
- 45 döngü:
- 95°C'de 5 saniye
- 57°C (mir-144) veya 60°C (U6) 30 saniye (okuma)
- 72°C'de 5 saniye
- HRM analizi için:
- 95°C'de 5 saniye
- 60°C'de 1 dakika
- 95°C'ye kadar fragment çoğaltma

Veri Analizi:

Cihaz aracılığıyla spesifik genler için elde edilen rölatif mRNA ekspresyon düzeyleri, R programlama dili kullanılarak analiz edilmiştir.

Analiz için şu paketler kullanılmıştır: qpcrtools (1.0.1), ggpubr (0.6.0), dplyr (1.1.4), tidyverse (2.0.0), car (3.1-2).

Gen ekspresyon seviyeleri, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ metodu ile hesaplanmıştır.

Delta-Delta Ct ($\Delta\Delta Ct$) Metodu

Delta-Delta Ct ($\Delta\Delta Ct$) metodu, kantitatif gerçek zamanlı PCR (qRT-PCR) verilerinin analizinde kullanılan bir yöntemdir ve gen ekspresyon seviyelerinin göreceli olarak belirlenmesini sağlar. Bu yöntem, hedef genin ekspresyon seviyesini bir referans gene (housekeeping gen) göre normalize ederek, deney ve kontrol grupları arasındaki farkları karşılaştırır.

Metodun temel prensibi, her bir numunede hedef genin Ct (Cycle Threshold) değerini referans genin Ct değeri ile normalize etmek (ΔCt) ve ardından deney grubu ile kontrol grubu arasındaki ΔCt farkını hesaplamaktır ($\Delta\Delta Ct$). Göreceli gen ekspresyonu, $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$ formülü ile hesaplanır. Bu değer, hedef genin kontrol grubuna kıyasla ne kadar arttığını veya azaldığını ifade eder. $\Delta\Delta Ct$ metodu, gen ekspresyon analizinde hızlı, güvenilir ve yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Ancak, doğru sonuçlar elde etmek için referans genin sabit ekspresyon göstermesi ve PCR reaksiyonunun verimliliğinin uygun aralıkta olması gereklidir.

6.10. Fibrillin ELISA Protokolü

- Fibrilin 1 için ayrılan kan örnekleri sarı kapaklı jelli kuru tüplere alındı.
- 10 Dakika 4000/rpm de santrifüj edilerek serum ayrıştırıldı.
- Elde edilen serumlar $-20^{\circ} C$ de analiz edilecek tarihe kadar donduruldu.
- Tüm örnekler toplandıktan sonra Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile serum fibrilin 1 (BT Laboratory, Çin; katalog no: E1268Hu; çalışma içi varyasyon katsayısı $<8\%$, çalışmalar arası varyasyon katsayısı $<10\%$) düzeyleri ölçüldü.
- Bu ELISA kitlerinin çalışma prosedürüne göre analizler yapılarak standart eğrileri çizildi ve numunelerin konsantrasyonları hesaplandı.

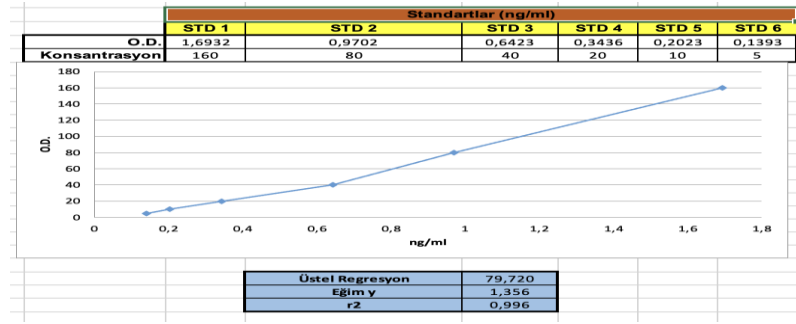
Fibrilin 1 Analizi

Fibrilin 1 Eliza Çalışma Prensibi:

Sandviç ELİSA metoduna dayanan kitin plakları insan Fibrilin 1 antikorları ile kaplanmıştır. Fibrilin 1 içeren örnek kuyucuklara eklendiğinde kaplanmış olan antikor ile bağlanır. Biotinlenmiş ikincil insan Fibrilin 1 antikorları örnekteki Fibrilin 1'e bağlanması için eklenir. Böylelikle antijen biri işaretli olmak üzere iki antikor arasında sandviçlenmiş olur. Sonra Streptavidin-HRP (Horseradish peroksidaz) eklenir ve biyotinlenmiş Fibrilin 1'e bağlanması beklenir. İnkübasyon sonrası bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkanarak ortamdan uzaklaştırılır. Son olarak substrat eklenir ve Fibrilin 1 miktarı ile orantılı olarak renk değişikliği meydana gelir. Asidik solüsyon eklenerek tepkime durdurulur ve 450 nm'de absorbens ölçümü yapılır.

Fibrilin 1 Çalışma Prosedürü:

1. Öncelikle bütün reaktifler, standart çözelti ve örnekler belirtilen şekilde hazırlanıp oda sıcaklığına getirildi.
2. ELISA mikrolaka kuyucuklarına standart (kalibratör) 50 µL veya örnekten 40 µL eklendi.
3. Örnek kuyusuna 40 µL örnek eklendikten sonra 10 µL fibrilin 1 antikorunu eklendi ve ardından 50 µL streptavidin-HRP örnek ve standart kuyucuklarına eklendi.
4. 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. ELISA yıkama cihazında kuyucuklar aspire edilerek 5 defa yıkandı.
6. Her kuyucuğa 50 µL substrat A ve substrat B solüsyonu eklendi.
7. Karanlıkta, 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.
8. Her bir kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklendi ve mavi rengin hızlıca sarıya dönmesi gözlemlendi.
9. 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.
10. Her kuyucuğa 90 µL substrat reaktifi eklendi.
11. 450 nm dalga boyunda absorbens ölçümü yapıldı.
12. Standart (kalibratör) eğrisi oluşturuldu (grafik) ve çıkan formüle göre örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.



6.11. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler, ortalama $\pm$ standart sapma (SD) veya medyan (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki farklar şu testlerle değerlendirilmiştir:

1. Sürekli değişkenler için: Student t-testi veya Mann-Whitney U testi.
2. Kategorik değişkenler için: Ki-kare testi veya Fisher kesin testi
3. Çok değişkenli analizler için: Lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

7. BULGULAR

Çalışma popülasyonu, spontan servikal arter diseksiyonu (sSAD) olan 28 hastayı (14 karotis diseksiyonu, 14 vertebral arter diseksiyonu), servikal arter diseksiyonu olmayan 28 akut iskemik inme hastasını (4 büyük arter ateroskleroza, 16 kardiyak emboli ve 8 küçük damar hastalığı) ve 28 sağlıklı katılımcıyı içermektedir. Çalışma popülasyonunun temel özellikleri tabloda gösterilmiştir. sSAD hastalarında geleneksel vasküler risk faktörlerinin anlamlı derecede daha düşük prevalansa sahip olduğu görülmüştür. Baş ağrısı, Horner sendromu ve “minör semptomlar” sSAD hastalarında (7 minör iskemik inme, 9 TİA, 6 izole baş ağrısı/Horner sendromu) servikal arter diseksiyonu dışı iskemik inme hastalarına göre daha sık görülmüştür.

Tablo 7.1.: SAD, diseksiyon dışı inme ve sağlıklı kontrol gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini karşılaştırmaktadır. Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0.01$), ancak diğer değişkenler için anlamlı fark saptanmamıştır. Başlangıç semptomları arasında baş ağrısı veya boyun ağrısı, SAD grubunda diseksiyon dışı inme grubuna göre daha sık görülmüştür ($p = 0.01$).

Değişken	SAD (n = 28)	Non-SAD İnme (n = 28)	Sağlıklı kontrol (n = 28)	p-değeri
Yaş, ortalama $\pm$ SD (yıl)	43 $\pm$ 11	64 $\pm$ 14	44 $\pm$ 10	0.01
Erkek cinsiyet, n (%)	16 (57)	19 (67)	15 (54)	0.06
Hipertansiyon, n (%)	11(39)	17 (61)	12 (43)	0.08
Diyabet, n (%)	10(36)	19(67)	10(36)	0.15
Hiperlipidemi, n (%)	14(50)	20(71)	13(46)	0.25
KAH	0	11(39)	3 (12)	
PAH	0	4 (16)	0	
Sigara, n (%)	12 (43)	14(50)	10 (36)	0.27
Trombolitik tedavi	6 (21)	7 (25)	n/a	
Başlangıç semptomları, n (%)				
- Baş ağrısı veya boyun ağrısı	17 (61)	6(21)		0.01
- Horner belirtisi	1 (4)	n/a	n/a	0.56
- İnme	28 (100)	28 (100)	n/a	
NIHSS kabul skoru	4.07 $\pm$ 1.15	7.53 $\pm$ 0.74		0.07

Diseksiyon yeri, n (%)				
- Internal karotid arter	11 (39)	n/a	n/a	n/a
- Vertebral arter	16 (57)	n/a	n/a	n/a
- Çoklu diseksiyon	1 (4)	n/a	n/a	n/a
Serum örnekleme zamanı (saat)	21.40 ± 3.25	18.93 ± 1.96		0.12

SAD, İnme (spontan arter diseksiyonu dışı inme) ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş ortalamaları karşılaştırıldığında SAD grubundaki bireylerin yaş ortalaması 43 yıl (± 11), diseksiyon dışı inme grubundaki bireylerin yaş ortalaması 64 yıl (± 14) ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması 44 yıl (± 10) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir (**p = 0.01**). Özellikle diseksiyon dışı inme grubunun yaş ortalamasının, SAD ve sağlıklı kontrol gruplarına göre belirgin şekilde daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir.

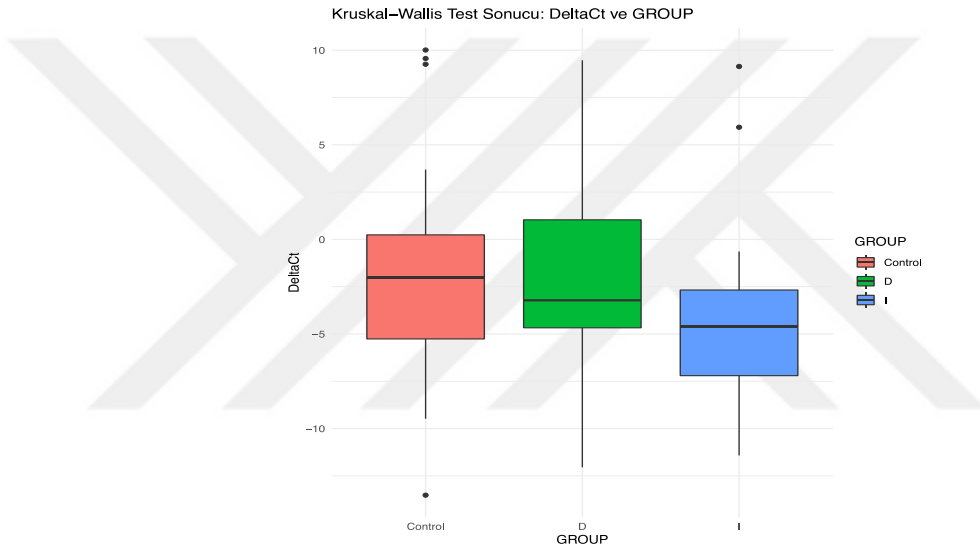
Çalışmamızda SAD ve diseksiyon dışı inme grupları arasında risk faktörleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hipertansiyon (%39 vs. %61, $p = 0.08$), diyabet (%36 vs. %67, $p = 0.15$), hiperlipidemi (%50 vs. %71, $p = 0.25$) ve sigara kullanımı (%43 vs. %50, $p = 0.27$) oranları benzer bulunmuştur. Erkek cinsiyet oranı da gruplar arasında farklılık göstermemiştir (%57 vs. %67, $p = 0.06$). Bu sonuçlar, risk faktörleri açısından gruplar arasında denge sağlamak amacıyla hasta seçiminin titizlikle yapılmış olmasına bağlanmıştır.

sSAD Hastaları ve Kontroller Arasında Fibrillin-1 Konsantrasyonu Karşılaştırması SAD hastalarındaki plazma fibrillin-1 konsantrasyonu (ortalama 85,56 ng/mL, %95 GA 81,53–89,59), non-sCeAD iskemik inme hastalarına (80,13 ng/mL, %95 GA 79,64–82,63, $p = 0,06$) ve sağlıklı kontrollere (73,04 ng/mL, %95 GA 65,94–80,13, $p = 0,029$) kıyaslandığında aralarında anlamlı fark bulunmamıştır.

Fibrillin-1 konsantrasyonu açısından gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında, Diseksiyon ve İnme grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($W = -3.4066$, $p = 0.042$). Diseksiyon ve Kontrol grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($W = 0.0232$, $p = 1.000$). İnme ve Kontrol grupları

arasında yapılan karşılaştırmada ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (W = 3.9397, p = 0.015).

SAD'a bağlı inme, diseksiyon dışı inme ve sağlıklı kontrol grupları arasında yapılan analizde, DeltaCt sonucu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Kruskal-Wallis testi sonuçlarına göre, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05).



Grafik 1: DeltaCt değerlerinin . Kruskal-Wallis testi sonuçlarına göre Control, ID ve I grupları arasındaki dağılımını göstermektedir

Grafikte, sağlıklı kontrol grubunun DeltaCt değerlerinin medyanı sıfıra yakın bir seviyede olduğu, SAD'a bağlı inme hastalarında medyan değerinin negatif bir eğilim gösterdiği ve diseksiyon dışı inme grubunun medyan değerinin ise diseksiyon grubuna göre daha düşük olduğu görülmektedir. Bu durum, SAD' a bağlı inme ve diseksiyon dışı inme gruplarının gen ekspresyon seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla farklılaştığını göstermektedir. Özellikle, diseksiyon grubunun DeltaCt değerlerinin daha geniş bir dağılım gösterdiği ve inme grubunun daha dar bir aralıkta yoğunlaştığı dikkat çekmektedir.

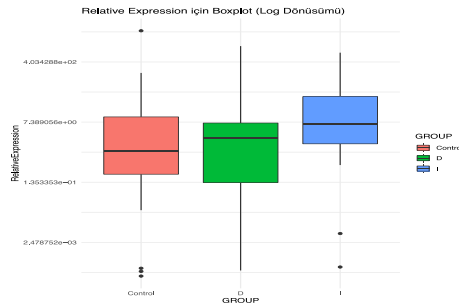
DeltaDeltaCt değişkeni için yapılan ikili karşılaştırmalarda, Diseksiyon ve İnme grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($W = -2.711$, $p = 0.134$). Benzer şekilde, Diseksiyon ve Kontrol grupları arasında da anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($W = 0.568$, $p = 0.915$). İnme ve Kontrol grupları arasındaki fark ise anlamlılık sınırına yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir ($W = 3.210$, $p = 0.060$). Bu sonuçlar, İnme ve Kontrol grupları arasındaki farkın marjinal olduğunu göstermektedir.

Tablo7.2.: Delta Ct değerlerinin Control, ID ve I grupları arasındaki dağılımını, medyanlarını ve gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmaları göstermektedir.

İkili karşılatırma DeltaDeltaCt		W	p
Diseksiyon	Inme	-2.711	0.134
Diseksiyon	Kontrol	0.568	0.915
Inme	Kontrol	3.210	0.060

Sağlıklı kontrol grubunun gen ekspresyon değerleri diğer gruplara kıyasla daha yüksek bir medyan değere sahiptir.

Diseksiyon grubun gen ekspresyon medyan değeri, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük, ancak inme grubuna göre daha yüksektir. İnme grubun gen ekspresyon medyan değeri, diğer iki gruba kıyasla en düşük seviyededir.



Grafik 1:Bu grafikte, diseksiyon (D), inme (I), ve sağlıklı kontrol (Control) gruplarının logaritmik ölçekteki relatif gen ekspresyon değerleri kutu grafiği (boxplot) ile gösterilmiştir.

Bağımsız örneklemeler için yapılan Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre, Servikal arter diseksiyonuna bağlı inme hastaları, Diseksiyon dışı inme geçiren hastalar ve sağlıklı ontrol grupları arasında DeltaDeltaCt, RelativeExpression, Fibrilin O.D ve Fibrilin Konsantrasyonu (ng/ml) değişkenlerinin median değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.



8. TARTIŞMA

Servikal arter diseksiyonuna (SAD) bağlı inme, genellikle genç yaşı grubunda görülen ve iskemik inmenin önemli bir alt tipi olarak kabul edilen bir durumdur. SAD, patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, genetik, çevresel ve mekanik faktörlerin bir kombinasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada, SAD hastalarında fibrilin-1 ve miR-144-3p düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu ve diseksiyon dışı inme geçiren hastalarla karşılaştırılarak, bu biyobelirteçlerin SAD patogeneziindeki potansiyel rollerini ve ayırt edici özelliklerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Fibrilin, bağ dokusu bütünlüğü ve elastikiyetinde kritik bir rol oynarken, miR-144-3p, vasküler biyolojide ve inflamatuvar süreçlerde önemli bir düzenleyici olarak bilinmektedir. Ayrıca, SAD hastalarında fibrilin ile miR-144-3p arasındaki potansiyel ilişkiyi anlamak, SAD'nin moleküler mekanizmalarına dair yeni bilgiler sunabilir. Çalışmamız, bu biyobelirteçlerin SAD ile ilişkisini daha iyi anlamayı, SAD'nin diğer inme türlerinden ayırt edilmesinde kullanılabilirliğini ve fibrilin ile miR-144-3p arasındaki etkileşimi ortaya koymayı hedeflemektedir.

sSAD hastalarında geleneksel vasküler risk faktörlerinin daha düşük prevalansa sahip olması, bu hastalığın patogeneziinde farklı mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Literatürde, sSAD'nin genetik yatkınlık, bağ dokusu zayıflığı ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Debette ve Leys, 2009; Schievink, 2001). Özellikle, hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi klasik vasküler risk faktörlerinin düşük prevalansı, sSAD'nin aterosklerotik süreçlerden bağımsız bir mekanizmaya sahip olabileceğini desteklemektedir. Bu durum, sSAD'nin daha genç yaş gruplarında ve genellikle daha sağlıklı bireylerde görülmesiyle de uyumludur (Schievink, 2001). Ayrıca, bağ dokusu zayıflığı ile ilişkili genetik sendromların (örneğin, Ehlers-Danlos sendromu) sSAD gelişiminde rol oynayabileceği literatürde vurgulanmıştır (Brandt ve arkadaşları, 2013). Çalışmamızda hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara kullanımı ve cinsiyet gibi risk faktörleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum, risk faktörleri açısından gruplar arasında denge sağlamak amacıyla hasta seçiminin titizlikle yapılmış olmasına bağlanmıştır.

SAD hastalarında baş ağrısı, Horner sendromu ve “minör semptomlar”ın daha sık görülmesi, bu hastalığın klinik prezentasyonunun diğer iskemik inme türlerinden farklı olduğunu göstermektedir. Literatürde, baş ağrısı ve Horner sendromunun sSAD'nin en sık görülen semptomları arasında olduğu ve bu semptomların erken tanıda önemli ipuçları sağlayabileceği belirtilmiştir (Arnold ve arkadaşları, 2006; Debette ve arkadaşları, 2011). Özellikle, izole baş ağrısı veya Horner sendromu ile başvuran hastalarda sSAD'nin ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Çalışmamızda, sSAD hastalarının bir kısmında minör iskemik inme veya TİA gibi hafif semptomlarla başvurduğu gözlemlenmiştir. Literatürde de sSAD'nin genellikle minör travma veya spontan olarak ortaya çıktığı ve bu durumun diseksiyonun klinik semptomlarını daha hafif bir şekilde ortaya koyabileceği belirtilmiştir (Arnold ve arkadaşları, 2006). Bu durum, sSAD'nin klinik seyrinin genellikle daha iyi prognozla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Debette ve arkadaşları, 2011).

SAD hastaları, servikal arter diseksiyonu dışındaki nedenlere bağlı inme geçiren hastalar ile sağlıklı kontroller arasındaki fibrillin-1 karşılaştırması iki önemli sonucu ortaya koymaktadır. İlk olarak, özellikle akut evredeki sSAD hastalarında plazma fibrillin-1 seviyesinin, sSAD olmayan iskemik inme hastalarına ve sağlıklı bireylere arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgu, fibrillin-1 açısından zengin olan media tabakasının esas olarak servikal arter diseksiyonunda etkilendiği hipotezimizi desteklememektedir. Ancak diseksiyon dışı nedenlere bağlı akut iskemik inme hastalarında da fibrilin düzeyinin kontrol grubuna göre farklı olmaması diseksiyon dışı arter lezyonlarında, özellikle aterosklerozda media tabakasını sağlam kaldığı için sağlıklı kontrol grubu ile benzer bulunabileceği hipotezini desteklemektedir. Daha önceki çalışmalarda plazma fibrillin-1 seviyesi SAD'nin farklı evrelerinde değişiklik göstermektedir; akut arter diseksiyonunda en yüksek seviyedeysen, SAD olmayan kontrollerde sabit kalmaktadır.

Daha önceki çalışmalara göre, Servikal arter diseksiyonuna bağlı inme hastalarında vasküler görüntüleme bulguları genellikle başlangıçtan itibaren 3 ay içinde iyileşme eğilimindedir ve bu durum, tekrarlayan görüntülemelerdeki morfolojik değişikliklerle uyumlu olup SAD 'nin tanı kriterlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Zhu, Z. ve ark. (2018) servikal arter diseksiyonuna bağlı inme hastalarında tekrarlayan

ölçümlerde Fibrillin-1 seviyesindeki azalmanın, kronik SAD 'de fibrillin-1 salınımının durması ve önceden var olan fibrillin-1'in temizlenmesi nedeniyle olduğu ve diseksiyon lezyonlarının stabil durumunu bir ölçüde yansıttığı düşünülmektedir. Bu iki bulguya dayanarak, fibrillin-1 ölçümünün yalnızca akut SAD 'nin ayırıcı tanısında yardımcı olabileceği değil, aynı zamanda hastalığın evrenmesi için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir (Zhu, Z. ve ark .2018). Bu çalışmada, daha yüksek plazma fibrillin-1 seviyelerinin daha şiddetli servikal arter diseksiyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bunun olası bir açıklaması, birden fazla diseksiyon veya belirgin morfolojik değişikliklerin (örneğin, lümen tıkanıklığı veya ciddi darlık) intimal flepten ziyade daha geniş bir damar duvarı hasarını yansıtmaması ve bu durumun dolaşıma daha fazla fibrillin-1 salınımına neden olmasıdır. Ancak, çalışmamızda akut dönemde fibrillin-1 seviyelerinin sağlıklı kontroller ve diseksiyon dışı inme hastaları arasında farklılık göstermemesi, hasta sayısının sınırlı olmasına bağlanabilir. Ayrıca, spontan servikal arter diseksiyonuna bağlı iskemik inme hastalarından yalnızca akut evrede tek seferlik periferik kan örneği alındığı ve hastalığın farklı evrelerinde serum fibrillin-1 seviyeleri incelenmediği için fibrillin-1 seviyesinin prognoz üzerindeki etkisi değerlendirilememiştir.

Fibrilin seviyelerinin diseksiyona bağlı inme, diseksiyon dışı inme ve normal kontrol grupları arasında benzer bulunması, fibrilinin bu iki inme türü arasında patofizyolojik bir farklılık yaratmadığını düşündürmektedir. Bu durum, fibrilinin daha çok vasküler yapının genel stabilitesini koruyan bir protein olarak rol oynadığını ve akut inme süreçlerinde belirgin bir değişiklik göstermediğini gösterebilir. Ancak, fibrilin seviyelerinin benzer bulunması, bu proteinin inme patofizyolojisinde tamamen etkisiz olduğu anlamına gelmez. Fibrilin, özellikle damar duvarı stabilitesinde ve elastikiyetinde önemli bir rol oynadığı için, diseksiyona bağlı inme gibi durumlarda dolaylı etkiler gösterebilir. Bununla birlikte, fibrilinin periferik kanda ELISA yöntemiyle çalışılması, bu sonuçların yorumlanmasında bazı sınırlamalar ve eleştiriler getirebilir.

Fibrilin, esas olarak damar duvarında ve hücre dışı matrikste bulunan bir proteindir (Ramirez & Dietz, 2007). Periferik kanda ölçülen fibrilin seviyeleri, damar duvarındaki lokal değişiklikleri tam olarak yansıtmayabilir. Bu nedenle, ELISA ile ölçülen periferik fibrilin seviyeleri, inme patofizyolojisindeki lokal vasküler değişiklikleri değerlendirmek

için yetersiz kalabilir. Diseksiyona bağlı inme gibi durumlarda, fibrilin seviyelerinin damar duvarında değişiklik göstermesi beklenebilir. Ancak bu değişiklikler, periferik kana yansımayabilir veya çok düşük düzeyde yansıyabilir. Bu durum, ELISA ile yapılan ölçümlerin sınırlı bir bakış açısı sunduğunu göstermektedir.

Fibrilin, akut inflamatuvar süreçlere veya vasküler hasara karşı hızlı bir şekilde değişim göstermeyen bir protein olabilir. Akut inme gibi durumlarda, fibrilin seviyelerinin stabil kalması, bu proteinin daha uzun vadeli yapısal roller üstlendiğini düşündürülebilir. Ayrıca, ELISA yöntemiyle yalnızca toplam fibrilin seviyesi ölçüldüğünden, fibrilin farklı izoformları veya modifikasyonları (örneğin, oksidasyon, proteolitik parçalanma) gözden kaçabilir (Kielty et al., 2002). ELISA, fibrilin seviyelerini ölçmek için hassas bir yöntem olmakla birlikte, kullanılan antikorların spesifikliğı ve duyarlılığı sonuçları etkileyebilir. Fibrilin ailesine ait farklı proteinlerin (örneğin, fibrillin-1 ve fibrillin-2) varlığı, ölçümlerde çapraz reaktiviteye neden olarak sonuçların doğruluğunu olumsuz etkileyebilir. Ayrıca, fibrilin seviyelerinin düşük olduğu durumlarda, ELISA'nın alt tespit sınırı nedeniyle küçük değişiklikler gözlemlenemeyebilir.

Fibrilin seviyelerinin ve dağılımının daha iyi anlaşılabilmesi için damar duvarı dokularında immünohistokimya veya proteomik analizler yapılabilir (Hubmacher & Apte, 2015). Bu yöntemler, fibrilin lokal değişikliklerini ve inme patofizyolojisindeki rolünü daha iyi ortaya koyabilir. Fibrilin, post-translasyonel modifikasyonlara uğrayabilir (örneğin, proteolitik parçalanma, oksidasyon). Bu modifikasyonların incelenmesi, fibrilin inme süreçlerindeki rolü hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir. Fibrilin seviyelerinin zaman içindeki değişimini değerlendirmek için uzunlamasına çalışmalar yapılabilir. Bu tür çalışmalar, fibrilin akut ve kronik süreçlerdeki rollerini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir.

Çalışmamızda, servikal arter diseksiyonuna bağlı inme hastalarında miR-144-3p değişikliklerinin delta delta Ct değerleri hesaplandığında, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla fark bulunmamıştır. Ancak diseksiyon dışı nedenlerle inme geçiren hastalar ile sağlıklı kontrol grupları arasındaki fark ise anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur. ($p = 0.060$) .Literatürde, miR-144-3p'nin vasküler inflamasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu gibi süreçlerde etkili olduğu belirtilmiştir (Bartel ve ark 2004). Özellikle,

Zhang ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında, miR-144-3p'nin endotel hücrelerinde oksidatif stres yanıtını düzenlediği ve vasküler inflamasyonu artırabileceği gösterilmiştir. Bu durum, diseksiyon dışı inme grubunda gözlemlenen miR-144-3p değişikliklerinin, endotel hasarı ve inflamasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, Li ve arkadaşlarının (2019) çalışması, miR-144-3p'nin inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırarak vasküler hasara katkıda bulunabileceğini ortaya koymuştur. miR-144-3p'nin nöroinflamasyon ve oksidatif stres süreçlerini düzenlediği bilinmektedir. Ayrıca, Chen ve arkadaşlarının (2021) çalışması, miR-144-3p'nin fibrinolitik sistem ve koagülasyon süreçlerini düzenleyebileceğini ve bu mekanizmaların diseksiyon sonrası tromboz oluşumunda etkili olabileceğini öne sürmüştür. Bu bulgular, diseksiyon dışı inme geçiren hasta grubundaki miR-144-3p değişikliklerinin, inme patofizyolojisinde rol oynayan inflamasyon ve vasküler hasar mekanizmalarıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Daha anlamlı sonuçlar elde edebilmek için, inflamasyon parametrelerinin de değerlendirildiği, daha geniş hasta gruplarını içeren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanızda miR-144-3p gen ekspresyonunun sağlıklı kontrol grubunda en yüksek, inme grubunda ise en düşük seviyede bulunması, bu mikroRNA'nın vasküler ve inflamatuvar süreçlerdeki düzenleyici rolüyle ilişkili olabilir. Sağlıklı bireylerde miR-144-3p'nin yüksek ekspresyonu, damar duvarının yapısal bütünlüğünü ve homeostazını koruyan mekanizmaların aktif olduğunu gösterebilir. Bu durum, ekstraselüler matriks (ECM) ve vasküler düz kas hücrelerinin (VSMC'ler) normal fonksiyonlarını sürdürmesiyle uyumludur.

Buna karşılık, inme grubunda miR-144-3p seviyelerinin düşük olması, vasküler hasar, inflamasyon ve ECM'nin bozulması gibi patolojik süreçlerin aktif olduğunu düşündürebilir. Literatürde miR-144-3p'nin, ECM proteinlerini düzenleyen genlerin ekspresyonunu etkileyerek ve MMP'lerin (Matrix Metalloproteinazlar) aktivitesini artırarak ECM'nin parçalanmasına katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Bu süreç, damar duvarının zayıflamasına ve vasküler hastalıkların ilerlemesine yol açabilir. Ayrıca, miR-144-3p'nin düşük seviyeleri, VSMC'lerin fenotipik değişimini (kontraktil fenotipten sentetik fenotipe geçiş) kolaylaştırarak damar duvarının yapısal bütünlüğünü daha da bozabilir.

Diseksiyon grubunda miR-144-3p seviyelerinin ara bir değerde bulunması, bu grubun patofizyolojik özelliklerinin hem sağlıklı bireylerden hem de inme grubundan farklı olduğunu ve bu mikroRNA'nın diseksiyon patogeneğinde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, miR-144-3p'nin vasküler hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir düzenleyici rol oynayabileceğini desteklemektedir.

Fibrilin, ECM'nin elastik liflerinin ana bileşenlerinden biridir ve damar duvarının esnekliğini sağlar. Fibrilin-1 geninin (FBN1) miR-144-3p tarafından hedeflenebileceği ve bu mikroRNA'nın fibrilin ekspresyonunu baskılayarak damar duvarının mekanik özelliklerini değiştirebileceği öne sürülmektedir (Zhang et al., 2019). Bu durum, özellikle diseksiyon gibi damar duvarının zayıfladığı durumlarda önemlidir. Ancak, çalışmamızda gruplar arasında miR-144-3p gen ekspresyonu ile Fibrilin-1 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. miR-144-3p gen ekspresyonunun gruplar arasında değişkenlik göstermesine rağmen Fibrilin-1 seviyeleri arasında anlamlı bir fark olmaması, diseksiyona bağlı inme hastalarında veya iskemik inme hastalarında miR-144-3p'nin serum Fibrilin-1 seviyelerinde değişikliğe yol açacak bir etkisi olduğu hipotezini desteklememektedir.

9. Sonuç ve Öneriler

Bu çalışmada, Servikal Arter Diseksiyonu (SAD) hastalarında kontrol grubuna kıyasla periferik kanda fibrilin-1 düzeylerinde anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. miR-144-3p düzeyleri ise kısmen farklılık göstermiş, ancak bu farklılık istatistiksel olarak güçlü bir ilişki ortaya koymamıştır. Ayrıca, miR-144-3p ve fibrilin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu bulgular, SAD'nin patofizyolojisinde bu iki biyomolekölün rolüne dair daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

MikroRNA'ların (miRNA) farmakolojik olarak modüle edilebildiği yönündeki mevcut literatür, miR-144-3p'nin vasküler hastalıkların tedavisinde terapötik bir hedef olarak değerlendirilmesi için güçlü bir temel sunmaktadır. miR-144-3p'nin, özellikle spontan arteriyel diseksiyon ve inme gibi vasküler hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynadığı göz önüne alındığında, bu mikroRNA'nın modülasyonu, hastalıkların ilerlemesini durdurmak veya tersine çevirmek için yeni bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilebilir. miR-144-3p'nin vasküler düz kas hücreleri üzerindeki etkileri, fenotipik değişim süreçleri ve ekstraselüler matriks düzenlenmesi üzerindeki düzenleyici rolü, bu mikroRNA'nın terapötik potansiyelini daha da güçlendirmektedir. Özellikle, fibrilin düzeylerindeki değişikliklerin damar duvarının elastikiyet kaybı ve mekanik zayıflığı ile ilişkisi, miR-144-3p'nin bu biyolojik süreçlerdeki önemini vurgulamaktadır. Farmakolojik olarak miR-144-3p'nin modülasyonu, antagomiR'ler (miRNA inhibitörleri) veya miRNA mimetikleri gibi araçlarla gerçekleştirilebilir. Bu yaklaşımlar, miR-144-3p'nin aşırı ekspresyonunun veya baskılanmasının hastalık üzerindeki etkilerini dengeleyerek, vasküler hastalıkların tedavisinde yeni bir yol açabilir. Ancak, bu tür terapötik yaklaşımların güvenliği, etkinliği ve spesifikliğı, daha fazla prelinik ve klinik araştırma ile doğrulanmalıdır.

miR-144-3p'nin biyolojik işlevlerini ve klinik potansiyelini daha iyi anlamak için ileri düzey transkripsiyonel ve klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. miR-144-3p'nin fibrilin düzeyleri üzerindeki etkisi ve bu iki biyomolekül arasındaki etkileşimlerin mekanizmalarının in vivo ve in vitro modellerle detaylı bir şekilde incelenmesi, bu mikroRNA'nın vasküler hastalıkların patofizyolojisindeki rolünü daha iyi anlamamıza olanak sağlayacaktır. Ayrıca, miR-144-3p'nin farklı vasküler hastalık gruplarındaki

ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması, bu mikroRNA'nın biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini daha net bir şekilde ortaya koyabilir. Bu doğrultuda, miR-144-3p'nin hastalıkların erken tanısında, prognoz değerlendirmesinde ve tedavi yanıtının izlenmesinde kullanılabilirliği araştırılmalıdır.

Fibrilin ve miR-144-3p'nin birlikte değerlendirilmesi, SAD ve diğer vasküler hastalıkların patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Bu iki biyomolekölün birlikte incelenmesi, tanısal ve prognostik süreçlerde daha güçlü bir yaklaşım sunabilir. Özellikle, fibrilin düzeylerindeki değişikliklerin miR-144-3p ile ilişkisi, vasküler hastalıkların biyolojik süreçlerini anlamada yeni bir perspektif kazandırabilir. Ayrıca, miR-144-3p'nin vasküler düz kas hücreleri üzerindeki etkilerinin ve ekstraselüler matriks düzenlenmesi üzerindeki rolünün daha ayrıntılı bir şekilde araştırılması, bu mikroRNA'nın terapötik hedef olarak kullanılabilirliğini destekleyecek önemli veriler sağlayacaktır.

Sonuç olarak, miR-144-3p'nin diseksiyon ve inme gibi vasküler hastalıklarda biyobelirteç ve terapötik hedef olarak değerlendirilmesi, bu alandaki klinik uygulamalara yeni bir perspektif kazandırabilir. Ancak, bu mikroRNA'nın klinik uygulamalarda kullanılabilirliğini desteklemek için daha geniş hasta popülasyonlarında yapılacak translasyonel ve klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. miR-144-3p'nin fibrilin ile birlikte değerlendirilmesi, bu biyomoleküllerin biyolojik işlevlerini ve terapötik potansiyelini daha iyi anlamamıza katkı sağlayacaktır.



KAYNAKLAR

Ainslie, Philip N., and James Duffin. "Integration of cerebrovascular CO₂ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation." *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 296.5 (2009): R1473-R1495.

Alberts, B., et al. "Molecular biology of the cell 4 edition Garland Science." *Abingdon, New York* (2002).

Ali Sheikh, Md Sayed, et al. "Diagnostic, prognostic, and therapeutic value of circulating miRNAs in heart failure patients associated with oxidative stress." *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2016.1 (2016): 5893064.

Arnold, Marcel, et al. "Vertebral artery dissection: presenting findings and predictors of outcome." *Stroke* 37.10 (2006): 2499-2503.

Arnold, Marcel, et al. "Gender differences in spontaneous cervical artery dissection." *Neurology* 67.6 (2006): 1050-1052.

Aumailley, Monique, et al. "A simplified laminin nomenclature." *Matrix biology* 24.5 (2005): 326-332.

Aumailley, Monique. "The laminin family." *Cell adhesion & migration* 7.1 (2013): 48-55.

Baker, Erin L., and Muhammad H. Zaman. "The biomechanical integrin." *Journal of biomechanics* 43.1 (2010): 38-44.

Bandzerewicz, Aleksandra, and Agnieszka Gadomska-Gajadhur. "Into the tissues: Extracellular matrix and its artificial substitutes: Cell signalling mechanisms." *Cells* 11.5 (2022): 914.

Bartel, David P. "MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function." *cell* 116.2 (2004): 281-297.

Barwari, Temo, Abhishek Joshi, and Manuel Mayr. "MicroRNAs in cardiovascular disease." *Journal of the American College of Cardiology* 68.23 (2016): 2577-2584.

Beckman, Joshua A., Mark A. Creager, and Peter Libby. "Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management." *Jama* 287.19 (2002): 2570-2581.

Berkenstadt, H., et al. "ICU care processes." *disasters* 133 (2008): 1065-1066.

Binder, Marley J., et al. "The extracellular matrix in cancer progression: Role of hyaluronan proteoglycans and ADAMTS enzymes." *Cancer letters* 385 (2017): 55-64.

Biousse, Valérie, et al. "Time course of symptoms in extracranial carotid artery dissections: a series of 80 patients." *Stroke* 26.2 (1995): 235-239.

Blum, Christina A., and Shadi Yaghi. "Cervical artery dissection: a review of the epidemiology, pathophysiology, treatment, and outcome." *Archives of neuroscience* 2.4 (2015).

Bonnans, Caroline, Jonathan Chou, and Zena Werb. "Remodelling the extracellular matrix in development and disease." *Nature reviews Molecular cell biology* 15.12 (2014): 786-801.

Boon, Reinier A., and Stefanie Dimmeler. "MicroRNAs in myocardial infarction." *Nature Reviews Cardiology* 12.3 (2015): 135-142.

Brandt, Tobias, et al. "Ultrastructural connective tissue abnormalities in patients with spontaneous cervicocerebral artery dissections." *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 44.2 (1998): 281-285.

Bradac, Gianni Boris. *Applied cerebral angiography: Normal anatomy and vascular pathology*. Springer, 2017.

Brandt, Tobias, and Caspar Grond-Ginsbach. "Spontaneous cervical artery dissection: from risk factors toward pathogenesis." *Stroke* 33.3 (2002): 657-658.

Brandt, T., et al. "Pathogenesis of cervical artery dissections: association with connective tissue abnormalities." *Neurology* 57.1 (2001): 24-30.

Burrage, Peter S., Kimberlee S. Mix, and Constance E. Brinckerhoff. "Matrix metalloproteinases: role in arthritis." *Front Biosci* 11.1 (2006): 529-43.

Byers, Peter H. "Ehlers-Danlos syndrome type IV: a genetic disorder in many guises." *Journal of investigative dermatology* 105.3 (1995): 311-313.

Carmeliet, Peter. "VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer." *Oncology* 69.Suppl. 3 (2005): 4-10.

Calamia, Kenneth T., Michael Schirmer, and Melike Melikoglu. "Major vessel involvement in Behçet disease." *Current opinion in rheumatology* 17.1 (2005): 1-8.

Cassidy, J. David, et al. "Risk of vertebrobasilar stroke and chiropractic care: results of a population-based case-control and case-crossover study." *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics* 32.2 (2009): S201-S208.

Chang, Kuo-Hsuan, and Chiung-Mei Chen. "The Role of NRF2 in Trinucleotide Repeat Expansion Disorders." *Antioxidants* 13.6 (2024): 649.

Charkoudian, Nisha. "Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why." *Mayo clinic proceedings*. Vol. 78. No. 5. Elsevier, 2003.

Cheng, Yunhui, et al. "MicroRNA-21 protects against the H₂O₂-induced injury on cardiac myocytes via its target gene PDCD4." *Journal of molecular and cellular cardiology* 47.1 (2009): 5-14.

Choi, Young Jun, Seung Chai Jung, and Deok Hee Lee. "Vessel wall imaging of the intracranial and cervical carotid arteries." *Journal of stroke* 17.3 (2015): 238.

Croce, Carlo M. "Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer." *Nature reviews genetics* 10.10 (2009): 704-714.

Curci, John A., et al. "Expression and localization of macrophage elastase (matrix metalloproteinase-12) in abdominal aortic aneurysms." *The Journal of clinical investigation* 102.11 (1998): 1900-1910.

de Aguiar Vallim, Thomas Q., et al. "MicroRNA-144 regulates hepatic ABCA1 and plasma HDL following activation of the nuclear receptor FXR." *Circulation research* 112.12 (2013): 1602.

Darby, Ian A., and Tim D. Hewitson. "Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis." *International review of cytology* 257 (2007): 143-179.

de Aguiar Vallim, Thomas Q., et al. "MicroRNA-144 regulates hepatic ATP binding cassette transporter A1 and plasma high-density lipoprotein after activation of the nuclear receptor farnesoid X receptor." *Circulation research* 112.12 (2013): 1602-1612.

Debette, Stéphanie, and Didier Leys. "Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome." *The Lancet Neurology* 8.7 (2009): 668-678.

Debette, Stéphanie. "Pathophysiology and risk factors of cervical artery dissection: what have we learnt from large hospital-based cohorts?." *Current Opinion in Neurology* 27.1 (2014): 20-28.

Debette, Stéphanie, et al. "Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection." *Nature genetics* 47.1 (2015): 78-83.

Discher, Dennis E., Paul Janmey, and Yu-li Wang. "Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate." *Science* 310.5751 (2005): 1139-1143.

Dobrin, Philip B., et al. "Mechanical and histologic changes in canine vein grafts." *Journal of Surgical Research* 44.3 (1988): 259-265.

Dong, Jin-Guo. "The role of heart rate variability in sports physiology." *Experimental and therapeutic medicine* 11.5 (2016): 1531-1536.

Egeblad, Mikala, and Zena Werb. "New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression." *Nature reviews cancer* 2.3 (2002): 161-174.

Engler, Adam J., et al. "Matrix elasticity directs stem cell lineage specification." *Cell* 126.4 (2006): 677-689.

Engvall, Eva, and Peter Perlmann. "Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) quantitative assay of immunoglobulin G." *Immunochemistry* 8.9 (1971): 871-874.

Esko, Jeffrey D., Koji Kimata, and Ulf Lindahl. "Proteoglycans and sulfated glycosaminoglycans." *Essentials of Glycobiology*. 2nd edition (2009).

Esteller, Manel. "Non-coding RNAs in human disease." *Nature reviews genetics* 12.12 (2011): 861-874.

Ferrara, Napoleone. "VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors." *Nature Reviews Cancer* 2.10 (2002): 795-803.

Fish, Jason E., et al. "miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity." *Developmental cell* 15.2 (2008): 272-284.

Fox, John. "Car: companion to applied regression." *R package* (2006).

Frantz, Christian, Kathleen M. Stewart, and Valerie M. Weaver. "The extracellular matrix at a glance." *Journal of cell science* 123.24 (2010): 4195-4200.

Friedman, Robin C., et al. "Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs." *Genome research* 19.1 (2009): 92-105.

Friedman, Scott L. "Hepatic fibrosis." *Schiff's Diseases of the Liver* (2017): 269-289.

Fukumoto, Hironori, et al. "Clinical characteristics and management of vertebral artery dissection without definitive imaging features: A single center cohort study." *Interdisciplinary Neurosurgery* 37 (2024): 101985.

Galis, Zorina S., and Jaikirshan J. Khatri. "Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly." *Circulation research* 90.3 (2002): 251-262.

GBD 2016 Stroke Collaborators. "Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016." *The Lancet. Neurology* 18.5 (2019): 439.

Geiger, Benjamin, Joachim P. Spatz, and Alexander D. Bershadsky. "Environmental sensing through focal adhesions." *Nature reviews Molecular cell biology* 10.1 (2009): 21-33.

Geiger, Benjamin, et al. "Transmembrane crosstalk between the extracellular matrix and the cytoskeleton." *Nature reviews Molecular cell biology* 2.11 (2001): 793-805.

Germain, Dominique P. "Ehlers-Danlos syndrome type IV." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2 (2007): 1-9.

Gurtner, Geoffrey C., et al. "Wound repair and regeneration." *Nature* 453.7193 (2008): 314-321.

Habashi, Jennifer P., et al. "Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism." *Science* 332.6027 (2011): 361-365.

Hautmann, Martina B., Paul J. Adam, and Gary K. Owens. "Similarities and differences in smooth muscle α -actin induction by TGF- β in smooth muscle versus non-smooth muscle cells." *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 19.9 (1999): 2049-2058.

Hasham, Sumera N., Dong-chuan Guo, and Dianna M. Milewicz. "Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections." *Current opinion in cardiology* 17.6 (2002): 677-683.

Hansson, Göran K. "Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease." *New England journal of medicine* 352.16 (2005): 1685-1695.

He, Lin, and Gregory J. Hannon. "MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation." *Nature reviews genetics* 5.7 (2004): 522-531.

HC, DIETZ. "Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene." *Am J Hum Genet* 49 (1991): 662-667.

Hinz, Boris. "Formation and function of the myofibroblast during tissue repair." *Journal of Investigative Dermatology* 127.3 (2007): 526-537.

Horita, Masahiro, Colin Farquharson, and Louise A. Stephen. "The role of miR-29 family in disease." *Journal of cellular biochemistry* 122.7 (2021): 696-715.

Huber GC. (1901). *Peculiarities in the branches of the external carotid artery*. American Journal of Anatomy, 1(4), 473-495.

Humphrey, Jay D., Eric R. Dufresne, and Martin A. Schwartz. "Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis." *Nature reviews Molecular cell biology* 15.12 (2014): 802-812.

Hu, Yan-Wei, et al. "An agomir of miR-144-3p accelerates plaque formation through impairing reverse cholesterol transport and promoting pro-inflammatory cytokine production." *PloS one* 9.4 (2014): e94997.

Hynes, Richard O., and Alexandra Naba. "Overview of the matrisome—an inventory of extracellular matrix constituents and functions." *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 4.1 (2012): a004903.

Hynes, Richard O. "The extracellular matrix: not just pretty fibrils." *Science* 326.5957 (2009): 1216-1219.

Hynes, Richard O. "Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines." *cell* 110.6 (2002): 673-687.

Jamovi, Project. "Jamovi (Version 2.3)[Computer Software]." 2022,

Judge, Daniel P., and Harry C. Dietz. "Marfan's syndrome." *The Lancet* 366.9501 (2005): 1965-1976.

Junqueira, L. C. "Basic histology: text and atlas." (2005).

Kadler, Karl E., et al. "Collagens at a glance." *Journal of cell science* 120.12 (2007): 1955-1958.

Karamanos, Nikos K., et al. "A guide to the composition and functions of the extracellular matrix." *The FEBS journal* 288.24 (2021): 6850-6912.

Kielty, Cay M., Michael J. Sherratt, and C. Adrian Shuttleworth. "Elastic fibres." *Journal of cell science* 115.14 (2002): 2817-2828.

Kielty C.M. et al., "Fibrillin: From Microfibril Assembly to Biomechanical Function," *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 2002.

Kim, Hyeon Ji, et al. "MiR-144-3p is associated with pathological inflammation in patients infected with Mycobacteroides abscessus." *Experimental & molecular medicine* 53.1 (2021): 136-149.

Kim, Seung Ki, et al. "Renal microRNA-144-3p is associated with transforming growth factor- β 1-induced oxidative stress and fibrosis by suppressing the NRF2 pathway in hypertensive diabetic kidney disease." *Free Radical Biology and Medicine* 225 (2024): 546-559.

Kontos, HERMES A., et al. "Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 234.4 (1978): H371-H383.

Krassioukov, Andrei, et al. "Evaluation and management of autonomic dysreflexia and other autonomic dysfunctions: Preventing the highs and lows: Management of blood pressure, sweating, and temperature dysfunction." *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation* 27.2 (2021): 225-290.

Krol, Jacek, Inga Loedige, and Witold Filipowicz. "The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay." *Nature reviews genetics* 11.9 (2010): 597-610.

Kuivaniemi, Helena, et al. "Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms." *Expert review of cardiovascular therapy* 13.9 (2015): 975-987.

Kumar, Vinay, et al. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book*. Elsevier health sciences, 2014.

Kumarswamy, Regalla, and Thomas Thum. "Non-coding RNAs in cardiac remodeling and heart failure." *Circulation research* 113.6 (2013): 676-689.

Lee, Vivien H., et al. "Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study." *Neurology* 67.10 (2006): 1809-1812.

Lee, R. C., Feinbaum, R. L., & Ambros, V. (1993). The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 75(5), 843-854.

Li, Jing, et al. "MicroRNA-144 is a circulating effector of remote ischemic preconditioning." *Basic research in cardiology* 109 (2014): 1-15.

Libby, Peter, Paul M. Ridker, and Göran K. Hansson. "Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis." *Nature* 473.7347 (2011): 317-325.

Libby, Peter, Paul M. Ridker, and Attilio Maseri. "Inflammation and atherosclerosis." *Circulation* 105.9 (2002): 1135-1143.

Lin, Aiqi, et al. "miR-144-3p Regulates Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Switch via FBN1." (2021).

Liu, Meng-Nan, et al. "miR-29 family: A potential therapeutic target for cardiovascular disease." *Pharmacological Research* 166 (2021): 105510.

Loeys, Bart L., et al. "Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- β receptor." *New England Journal of Medicine* 355.8 (2006): 788-798.

Iorio, Marilena V., and Carlo M. Croce. "MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review." *EMBO molecular medicine* 4.3 (2012): 143-159.

López-Barneo, José. "Neurobiology of the carotid body." *Handbook of Clinical Neurology* 188 (2022): 73-102.

Iozzo, Renato V., and Liliana Schaefer. "Proteoglycan form and function: A comprehensive nomenclature of proteoglycans." *Matrix biology* 42 (2015): 11-55.

Lu, Pengfei, et al. "Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease." *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 3.12 (2011): a005058.

Maegdefessel, Lars, et al. "miR-24 limits aortic vascular inflammation and murine abdominal aneurysm development." *Nature communications* 5.1 (2014): 5214.

Mantese, Vito A., et al. "The carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial (CREST) stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease." *Stroke* 41.10_suppl_1 (2010): S31-S34.

Martin, Juan Jose, et al. "Familial cervical artery dissections: clinical, morphologic, and genetic studies." *Stroke* 37.12 (2006): 2924-2929.

Massagué, Joan. "TGF- β signaling in development and disease." *Febs Lett* 586.14 (2012): 1833.

Matsuoka, Tasuku, and Masakazu Yashiro. "The role of the transforming growth factor- β signaling pathway in gastrointestinal cancers." *Biomolecules* 13.10 (2023): 1551.

McManus, David D., and Jane E. Freedman. "MicroRNAs in platelet function and cardiovascular disease." *Nature Reviews Cardiology* 12.12 (2015): 711-717.

Mendell, Joshua T., and Eric N. Olson. "MicroRNAs in stress signaling and human disease." *Cell* 148.6 (2012): 1172-1187.

Metso, T. M., et al. "Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patients." *Neurology* 78.16 (2012): 1221-1228.

Michel, Jean-Baptiste, et al. "Novel aspects of the pathogenesis of aneurysms of the abdominal aorta in humans." *Cardiovascular research* 90.1 (2011): 18-27.

Milewicz, Dianna M., Harry C. Dietz, and D. Craig Miller. "Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome." *Circulation* 111.11 (2005): e150-e157.

Mithieux, Suzanne M., and Anthony S. Weiss. "Elastin." *Advances in protein chemistry* 70 (2005): 437-461.

Monaco, Sara, et al. "A novel crosstalk between calcium/calmodulin kinases II and IV regulates cell proliferation in myeloid leukemia cells." *Cellular signalling* 27.2 (2015): 204-214.

Moore, Keith L., and Arthur F. Dalley. *Clinically oriented anatomy*. Wolters kluwer india Pvt Ltd, 2018.

Murphy, Gillian, and Hideaki Nagase. "Progress in matrix metalloproteinase research." *Molecular aspects of medicine* 29.5 (2008): 290-308.

Murphy, Gillian. "Tissue inhibitors of metalloproteinases." *Genome biology* 12 (2011): 1-7.

Myllyharju, Johanna, and Kari I. Kivirikko. "Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms." *TRENDS in Genetics* 20.1 (2004): 33-43.

Neptune, Enid R., et al. "Dysregulation of TGF- β activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome." *Nature genetics* 33.3 (2003): 407-411.

Nienaber, Christoph A., and Rachel E. Clough. "Management of acute aortic dissection." *The Lancet* 385.9970 (2015): 800-811.

O'Connell, Ryan M., Dinesh S. Rao, and David Baltimore. "microRNA regulation of inflammatory responses." *Annual review of immunology* 30.1 (2012): 295-312.

Osborn, A. G. *Diagnostic Cerebral Angiography*. Washington DC: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

Overall, Christopher M., and Oded Kleifeld. "Validating matrix metalloproteinases as drug targets and anti-targets for cancer therapy." *Nature Reviews Cancer* 6.3 (2006): 227-239.

Pankov, Roumen, and Kenneth M. Yamada. "Fibronectin at a glance." *Journal of cell science* 115.20 (2002): 3861-3863.

Page-McCaw, Andrea, Andrew J. Ewald, and Zena Werb. "Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling." *Nature reviews Molecular cell biology* 8.3 (2007): 221-233.

Park, Junbeom, et al. "Risks and benefits of early rhythm control in patients with acute strokes and atrial fibrillation: a multicenter, prospective, randomized study (the RAFAS trial)." *Journal of the American Heart Association* 11.3 (2022): e023391.

Parsons, J. Thomas, et al. "Focal adhesion kinase: a regulator of focal adhesion dynamics and cell movement." *Oncogene* 19.49 (2000): 5606-5613.

Pepin, Melanie, et al. "Clinical and genetic features of Ehlers–Danlos syndrome type IV, the vascular type." *New England Journal of Medicine* 342.10 (2000): 673-680.

Pugh, Dan, et al. "Large-vessel vasculitis." *Nature Reviews Disease Primers* 7.1 (2021): 93.

Provenzale, James M. "Dissection of the internal carotid and vertebral arteries: imaging features." *AJR. American journal of roentgenology* 165.5 (1995): 1099-1104.

Przyklenk, Matthias, et al. "LTBP1 promotes fibrillin incorporation into the extracellular matrix." *Matrix Biology* 110 (2022): 60-75.

Qin, Shanshan, and Chunxiang Zhang. "MicroRNAs in vascular disease." *Journal of cardiovascular pharmacology* 57.1 (2011): 8-12.

Quondamatteo, Fabio, et al. "Fibrillin-1 and fibrillin-2 in human embryonic and early fetal development." *Matrix biology* 21.8 (2002): 637-646.

R Core Team. "A language and environment for statistical computing." (*No Title*) (2021).

Ramirez, Francesco, et al. "Fibrillin microfibrils: multipurpose extracellular networks in organismal physiology." *Physiological genomics* 19.2 (2004): 151-154.

Ramirez, Francesco, and Lygia Pereira. "Mutations of extracellular matrix components in vascular disease." *The Annals of thoracic surgery* 67.6 (1999): 1857-1858.

Ramirez, Francesco, and Harry C. Dietz. "Fibrillin-rich microfibrils: Structural determinants of morphogenetic and homeostatic events." *Journal of cellular physiology* 213.2 (2007): 326-330.

Ramnath, Natasja. "Molecular Pathogenesis of Fibulin-4 Associated Aortic Aneurysms." (2014).

Ricard-Blum, Sylvie. "The collagen family." *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 3.1 (2011): a004978.

Ross, Russell. "Atherosclerosis—an inflammatory disease." *New England journal of medicine* 340.2 (1999): 115-126.

Rothwell, Peter M., et al. "Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison." *The Lancet* 370.9596 (2007): 1432-1442.

Rozario, Tania, and Douglas W. DeSimone. "The extracellular matrix in development and morphogenesis: a dynamic view." *Developmental biology* 341.1 (2010): 126-140.

Rubinstein, Sidney M., et al. "A systematic review of the risk factors for cervical artery dissection." *Stroke* 36.7 (2005): 1575-1580.

Rudd, James HF, et al. "18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of atherosclerotic plaque inflammation is highly reproducible: implications for atherosclerosis therapy trials." *Journal of the American College of Cardiology* 50.9 (2007): 892-896.

Ruiz-Irastorza, Guillermo, et al. "Antiphospholipid syndrome." *The Lancet* 376.9751 (2010): 1498-1509.

Ruiz-Ortega, Marta, et al. "TGF- β signaling in vascular fibrosis." *Cardiovascular research* 74.2 (2007): 196-206.

Sakalihasan, Natzi, Raymond Limet, and Olivier Damien Defawe. "Abdominal aortic aneurysm." *The Lancet* 365.9470 (2005): 1577-1589.

Salgado, António J., et al. "Tissue engineering and regenerative medicine: past, present, and future." *International review of neurobiology* 108 (2013): 1-33.

Sanoudou, Despina, Dimitris Tousoulis, and Dennis V. Cokkinos. "The role of microRNAs in cardiovascular disease." *Introduction to Translational Cardiovascular Research* (2015): 143-165.

Savitz, Sean I., and Louis R. Caplan. "Vertebrobasilar disease." *New England Journal of Medicine* 352.25 (2005): 2618-2626.

Schievink, Wouter I. "Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries." *New England Journal of Medicine* 344.12 (2001): 898-906.

Sherratt, M. J., et al. "Fibrillin-rich microfibrils of the extracellular matrix: ultrastructure and assembly." *Micron* 32.2 (2001): 185-200.

Shoulders, Matthew D., and Ronald T. Raines. "Collagen structure and stability." *Annual review of biochemistry* 78.1 (2009): 929-958.

Siefert, Suzanne A., and Rajabrata Sarkar. "Matrix metalloproteinases in vascular physiology and disease." *Vascular* 20.4 (2012): 210-216.

Small, Eric M., and Eric N. Olson. "Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology." *Nature* 469.7330 (2011): 336-342.

Standring, S. "Gray's anatomy, the anatomical basis of clinical practice. E-book 42nd edition. EditionChurchill Livingstone." (2020).

Sternlicht, Mark D., and Zena Werb. "How matrix metalloproteinases regulate cell behavior." *Annual review of cell and developmental biology* 17.1 (2001): 463-516.

Sturzenegger, Matthias, et al. "Ultrasound findings in carotid artery dissection: analysis of 43 patients." *Neurology* 45.4 (1995): 691-698.

Taipale, Jussi, and Jorma Keski-Oja. "Growth factors in the extracellular matrix." *The FASEB Journal* 11.1 (1997): 51-59.

Taschner, C., et al. "Computed tomography angiography for the evaluation of carotid artery dissections." *Handbook on Cerebral Artery Dissection* 20 (2005): 119-128.

Temperley, Hugo C., et al. "The incidence, characteristics and outcomes of vertebral artery injury associated with cervical spine trauma: A systematic review." *Global Spine Journal* 13.4 (2023): 1134-1152.

Theocharis, Achilleas D., et al. "Extracellular matrix structure." *Advanced drug delivery reviews* 97 (2016): 4-27.

Thompson, Robert W., and William C. Parks. "Role of matrix metalloproteinases in abdominal aortic aneurysms." *Annals of the New York Academy of Sciences* 800 (1996): 157-174.

Tili, Esmerina, Jean-Jacques Michaille, and Carlo M. Croce. "Micro RNA s play a central role in molecular dysfunctions linking inflammation with cancer." *Immunological reviews* 253.1 (2013): 167-184.

Touze, E., et al. "Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection: a multicenter study." *Neurology* 61.10 (2003): 1347-1351.

Trajkovski, Mirko, and Harvey Lodish. "MicroRNA networks regulate development of brown adipocytes." *Trends in Endocrinology & Metabolism* 24.9 (2013): 442-450.

Tredget, Edward E., et al. "Hypertrophic scars, keloids, and contractures: the cellular and molecular basis for therapy." *Surgical Clinics of North America* 77.3 (1997): 701-730.

Van Rooij, Eva, and Eric N. Olson. "MicroRNAs: powerful new regulators of heart disease and provocative therapeutic targets." *The Journal of clinical investigation* 117.9 (2007): 2369-2376.

Vrhovski, Bernadette, and Anthony S. Weiss. "Biochemistry of tropoelastin." *European Journal of Biochemistry* 258.1 (1998): 1-18.

Vu, Thiennu H., and Zena Werb. "Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology." *Genes & development* 14.17 (2000): 2123-2133.

Wagenseil, Jessica E., and Robert P. Mecham. "Vascular extracellular matrix and arterial mechanics." *Physiological reviews* 89.3 (2009): 957-989.

Wardlow, Robert D. *FUNCTIONAL CHARACTERIZATION OF GENETIC MODIFIERS FOR MARFAN SYNDROME PROVIDES INSIGHT FOR NOVEL THERAPEUTIC STRATEGIES*. Diss. Johns Hopkins University, 2018.

Weyand, Cornelia M., and Jrg J. Goronzy. "Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica." *Annals of internal medicine* 139.6 (2003): 505-515.

Weyand, Cornelia M., and Jörg J. Goronzy. "Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis." *Nature Reviews Rheumatology* 9.12 (2013): 731-740.

Wight, Thomas N. "Versican: a versatile extracellular matrix proteoglycan in cell biology." *Current opinion in cell biology* 14.5 (2002): 617-623.

Willie, Christopher K., et al. "Integrative regulation of human brain blood flow." *The Journal of physiology* 592.5 (2014): 841-859.

Wang, Shusheng, et al. "The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis." *Developmental cell* 15.2 (2008): 261-271.

Wynn, TA2693329. "Cellular and molecular mechanisms of fibrosis." *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland* 214.2 (2008): 199-210.

Yaghi, Shadi, et al. "Treatment and outcomes of cervical artery dissection in adults: a scientific statement from the American heart Association." *Stroke* 55.3 (2024): e91-e106.

Yaghi, Shadi, et al. "Anticoagulation Versus Antiplatelets in Spontaneous Cervical Artery Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Stroke* (2024).

Ye, Zi, et al. "Plasma microRNA expression profiles associated with zinc exposure and type 2 diabetes mellitus: Exploring potential role of miR-144-3p in zinc-induced insulin resistance." *Environment International* 172 (2023): 107807.

Yurchenco, Peter D. "Basement membranes: cell scaffoldings and signaling platforms." *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 3.2 (2011): a004911.

Zampetaki, Anna, and Manuel Mayr. "MicroRNAs in vascular and metabolic disease." *Circulation research* 110.3 (2012): 508-522.

Zhang, Guangru, et al. "Exosomes derived from BMSCs ameliorate intestinal ischemia–reperfusion injury by regulating miR-144-3p-mediated oxidative stress." *Digestive diseases and sciences* 67.11 (2022): 5090-5106.

Zhao, Sheng, et al. "LncRNA TUG1 attenuates ischaemia-reperfusion-induced apoptosis of renal tubular epithelial cells by sponging miR-144-3p via targeting Nrf2." *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 25.20 (2021): 9767-9783.

Zhang, Huina, et al. "Extracellular vesicle-derived miR-144 as a novel mechanism for chronic intermittent hypoxia-induced endothelial dysfunction." *Theranostics* 12.9 (2022): 4237.

Zhu, Z., Tang, W., Ge, L., Han, X., & Dong, Q. (2018). The value of plasma fibrillin-1 level in patients with spontaneous cerebral artery dissection. *Neurology*, 90(9), e732-e737.

友成哲, et al. "MRP3 as a novel resistance factor for sorafenib in hepatocellular carcinoma." *Oncotarget* 7.6 (2016): 7207-7215.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Elif	Uyruğu	T.C.
Soyadı	Sarıönder GENCER	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

	Mezun olduğu kurum	Mezuniyet yılı
Lise	Antalya/Manavgat Lisesi	1993
Lisans	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	2000
Uzamanlık	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi	2008
Doktora		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Pratisyen Dr	Sivas SSK Hastanesi	2000-2003
Uzman Dr	Ağrı Devlet Hastanesi	2008-2010
Uzman Dr	Kumluca Devlet Hastanesi	2010-2013
Dr.Öğretim Üyesi	Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi	2013-2022
Uzman Dr	Memorial Antalya Hastanesi	2022-

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	YKS	70

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)

Burslar-Ödüller:

Yayınlar ve Bildiriler:

1. Predictors of Symptomatic Hemorrhage After Endovascular Treatment for Anterior Circulation Occlusions: Turkish Endovascular Stroke Registry. Angiology, Doi: 10.1177/00033197221082711 (Yayın No: 7661609) Şengeze Nihat, Özdemir Atilla Özcan, Eren Alper, Aykaç Özlem, **Sarıönder Gencer Elif**,

- Giray Semih, Yürekli Vedat Ali, Yıldırım Serhan, Akpınar Çetin Kürşad, İnanç Yusuf, Acar Bilgehan Atılğan, Baydemir Recep, Milanlıoğlu Aysel, Cenikli Utku, Özkul Ayça, Gürkaş Erdem, Aytaç Emrah, Çabalar Murat, Gökçe Mustafa, Baş Demet Funda, Asıl Talip, Şair Ahmet, Karaibrahimoğlu Adnan (2022).
2. Plaque morphology effect on periprocedural asymptomatic cerebral embolism in carotid artery stenting using first-generation carotid stents: A diffusion-weighted magnetic resonance imaging study.. *Kardiologia polska*, Doi: 10.33963/KP.a2022.0014 (Yayın No: 7543459) Köklü Erkan, **Sarıönder Gencer Elif** (2022).
 3. Asymptomatic Cerebral Emboli Following Carotid Artery Stenting: A Diffusion-Weighted MRI Study. *The Anatolian Journal of Cardiology*, 26, 298-304., Doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2021.970 (Yayın No: 7691945) Köklü Erkan, Arslan Şakir, **Sarıönder Gencer Elif**, Bayar Nermin, Üreyen Çağın Mustafa, Erkal Zehra, Genç Ahmet, Güven Ramazan, Kaya Oğuz Kaan, Ersoysal Muhammed Rıdvan (2022).
 4. In Hospital Neurovascular Disease Management in Turkey: Rationale, hypothesis, methods, and descriptive characteristics (NöroTek: Turkey Neurology One- Day Study). *Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases*, 27(3), 217-241., Doi: 10.5505/tbdhd.2021.82435 (Yayın No: 7614957) Topçuoğlu Mehmet Akif, Arsava Ethem Murat, Özdemir Atilla Özcan, Güneş Aygül, Şirin Hadiye, Güler Ayşe, Çetiner Mustafa, Eren Alper, **Sarıönder Gencer Elif**, Tanrıverdi Zeynep (2021).
 5. Sixth-year outcomes of carotid artery stenting performed with multidisciplinary management in single center. *The Anatolian Journal of Cardiology*, 25(6), 385-394., Doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.20420 (Yayın No: 7356928) Köklü Erkan, Arslan Şakir, **Sarıönder Gencer Elif**, Bayar Nermin, Avcı Rauf, Özgünoğlu Edip Can (2021).
 6. Cerebral Microinfarct During Cervical Plexus Block for Carotid Endarterectomy. *JOURNAL OF CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA*, 33(6), 1797- 1798., Doi: 10.1053/j.jvca.2019.01.027 (Yayın No: 5694259) Kavaklı Ali Sait,Kavrut Öztürk Nilgün,Ayoğlu Raif Umut,Sağdıç Kadir,**Sarıönder Gencer Elif** (2019).
 7. Problems and Solutions Encountered on Endovascular Intervention of Tandem Internal Carotid Artery Stenosis. *NOROPSIKIYATRI ARSIVI-ARCHIVES OF NEUROPSYCHIATRY*, 55(2), 195-196., Doi: 10.5152/npa.2016.18059 (Yayın No: 5694274) Utku Uygur,Baş Demet Funda,**Sarıönder Gencer Elif**,Özdemir Atilla Özcan (2018).
 8. The association of the circle of Willis anomaly and risk of stroke in patients with carotid artery disease. *ARQUIVOS DE NEURO-PSIQUIATRIA*, 75(7), 429-432., Doi: 10.1590/0004-282X20170054 (Yayın No: 7167024) Özaydın Göksu Eylem, Koc Pınar, Ünal Ali, Genç Fatma, **Sarıönder Gencer Elif**, Yaman Aylin (2017).
 9. Evaluation of mean platelet volume and platelet distribution width in patients with asymptomatic intermediate carotid artery plaque. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, Doi: 10.5603/KP.a2016.0129 (Yayın No: 7351576) Yılmaz Fatih, Köklü Erkan, Kızıllırmak Yılmaz Filiz, **Sarıönder Gencer Elif**, Alparslan Ahmet Şükrü, Yıldırım Türk Özlem (2017).

10. Is Elevated Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio a Predictor of Stroke in Patients with Intermediate Carotid Artery Stenosis?. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, (Yayın No: 6821833) Köklü Erkan, Yüksel İsa Öner, Arslan Şakir, Bayar Nermin, Çağırıcı Göksel, **Sarıönder Gencer Elif**, Alparslan Ahmet Şükrü, Çay Serkan, Kuş Görkem (2016).
11. İnme Sonrası Epilepside Nöbetlerin:Klinik Özellikleri, Prognoz ve Tedavisi Clinical Characteristics of Seizures in Epilepsy after Stroke: Prognosis and Treatment. EPİLEPSİ, 21(3), 111-118., Doi: 10.5505/epilepsi.2015.93063 (Yayın No: 7175546) Özaydın Göksu Eylem, Genç Fatma, Yüksel Burcu, **Sarıönder Gencer Elif**, Erdal Abidin, Biçer Gömceli Yasemin (2015).
12. Predictors of Symptom Development in Intermediate Carotid Artery Stenosis.. ANGIOLOGY, 67(7), 622-629., Doi: 10.1177/0003319715613916 (Yayın No: 5750652) Köklü Erkan, Yüksel İsa Öner, Arslan Şakir, Çağırıcı Göksel, **Sarıönder Gencer Elif**, Koç Pınar, Çay Serkan, Kızılırmak Filiz, Esin Murat (2015).
13. The quantitative electroencephalogram in pseudotumor cerebri. NEUROLOGY PSYCHIATRY AND BRAIN RESEARCH, 12(2), 91-94. (Yayın No: 5694484) **Sarıönder Gencer Elif**, Bolayır Ertuğrul (2005).
14. Prognostic Value of Systemic Immune Inflammation Index in Malignant Ischemic Stroke: A Study on Patient Selection and Timing of Surgical Decompression, Journal of European Internal Medicine Professionals, (2023)138-143 Tolga Gediz, **Elif Sarıönder Gencer**
15. Carotid artery perivascular adipose tissue density and Response to intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke, **ES Gencer**, E Yilmaz, EM Arsava, R Gocmen, MA Topcuoglu, Angiology 75 (5), 472-479
16. Cerebral arterial collateral status, but not venous outflow profiles, modifies the effect of intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke, **ES Gencer**, E Yilmaz, EM Arsava, R Gocmen, MA Topcuoglu, Brain Circulation 10 (4), 336-342

YÖNETİLEN TEZLER

1. ERDOĞAN AKIN NURSU, (2021). Büyük damar hastalığına bağlı inmelerde salusin alfa ve salusin Beta düzeylerinin belirlenmesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Nöroloji Ana Bilim Dalı