

T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KEMOKİN RESEPTÖR 5 (CCR5) GEN POLİMORFİZMİNİN
ABDOMİNAL AORT ANEVİZMASI ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Murat AYDIN

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2009

T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KEMOKİN RESEPTÖR 5 (CCR5) GEN POLİMORFİZMİNİN
ABDOMİNAL AORT ANEVİZMASI ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Murat AYDIN

UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Nurkay KATRANCIOĞLU

SİVAS

2009

Bu Tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun 12/ 03/ 2002 tarih ve 2002/ 1 sayılı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28/03/2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen "Tez Yazım Kılavuzu'na" göre harlanmıştır.

Bu alışma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından desteklenmiştir (CÜBAP Proje No: T367)

TEŞEKKÜR

Tıp eğitiminde bana emeği geçen tüm hocalarıma; kalp ve damar cerrahisi alanında beni yetiştiren, ilgilerini eksik etmeyen, tezimi hazırlamamda deneyim ve bilgileriyle bana destek olan Doç. Dr. Öcal Berkan'a, Yrd. Doç. Dr. Nurkay Katrancıoğlu'na, Yrd. Doç. Dr. Şinasi Manduz'a teşekkür ederim. Prof.Dr. Kasım Doğan'a ve Yrd. Doç. Dr.Erhan Atahan'a kalp ve damar cerrahisi eğitimime olan katkılarından dolayı teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, candan teşekkür ederim.

Araştırmanın genetik çalışma aşamasında, Tıbbi Genetik Anabilim Dalının imkânlarını kullanmamı sağlayan Prof. Dr.Öztürk Özdemir'e, çalışmanın istatistik değerlendirmesindeki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Ziyet Çınar'a teşekkür ederim.

ÖZET

Abdominal aort anevrizması (AAA) çok ciddi klinik sonuçlara yol açabilen bir patolojidir. AAA multifaktöryel bir hastalıktır, genetik ve çevresel faktörlerden sonucunda oluşur. Günümüzde mevcut AAA kolaylıkla tanınabilmesine rağmen, ileride gelişebilecek AAA için risk tahmini yapmak mümkün olamamaktadır. AAA gelişimi için riskin belirlenebilmesi birçok hayatın kurtarılabilmesi ve sağlık harcamalarında önemli kazançlara neden olabilecektir. AAA gelişimine zemin hazırlayan şüpheli genin bulunması kişisel riskin hesaplanmasına yardımcı olabilir. Bu çalışmada AAA gelişimine risk oluşturabileceğini düşündüğümüz CCR5 (CC-Kemokin Reseptör 5) gen polimorfizmi ile AAA arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Servisimizde AAA tanısı ile opere edilen 58 hasta (41 erkek, 17 bayan, ortalama yaş $62,94 \pm 6,59$) ile abdominal bilgisayarlı tomografide aorta çapları normal olarak ölçülen 58 (38 erkek, 20 bayan, $58,82 \pm 11,60$ ortalama yaş) kişi çalışmaya alındı. Periferik kan dokularından olgulara ait genomik DNA'lar elde edilerek CCR5 geninde 32 baz p delesyonu tarandı.

AAA grubunda yaş ortalaması $62,94 \pm 6,59$ yıl, kontrol grubunda ise $58,82 \pm 11,60$ yıl olarak bulundu. Grupların yaş ve cinsiyet yönünden benzer oldukları görüldü ($p > 0,05$). Gruplar AAA gelişimi için predispozan risk faktörleri yönünden karşılaştırıldıklarında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanamadı ($p > 0,05$). AAA grubunda 11 hastada (%19,0) heterozigot CCR5 gen mutasyonu varken kontrol grubunda sadece 1 bireyde (%1,7) heterozigot CCR5 gen mutasyonu saptandı. Hastaların 47'sinde (%81,0) CCR5 homozigot normal iken, kontrol grubunda 57 olguda (%98,3) CCR5 homozigot normaldi. Heterozigot gen mutasyonu yönünden gruplar değerlendirildiğinde CCR5 heterozigot gen mutasyonunun AAA grubunda anlamlı derecede fazla olduğu görüldü ($p = 0,004$).

Sonuç olarak bu çalışmada CCR5 gen polimorfizmi ile AAA arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. AAA gelişimine neden olan değiştirilemeyen etiyolojik faktörler arasında genetik faktörlerin olduğunu ve genetik yatkınlığı olan kişilerde daha sık yapılacak kontrollerle AAA'nın ciddi komplikasyonları ortaya çıkmadan tedavilerinin yapılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Abdominal aort anevrizması, Kemokin, CCR5, gen polimorfizmi, 32 baz p delesyonu

SUMMARY

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a pathological condition that can cause serious consequences. AAA is a multifactorial disease develops as a result of hereditary and environmental factors. At the present time, although AAA can be diagnosed easily when it presents, it is impossible to assess the risk of which cases will develop in the future. Determination of risk for AAA development will result with saving many lives and lead important declines in health expenses. Determination of the gene which leads to the development of AAA can be helpful for calculating the personal risk. In this study, we aimed to investigate the relationship between AAA and CCR5 gene polymorphism as a risk factor.

Fifty-eight patient (41 male, 17 female, mean age $62,94 \pm 6,59$) operated in our clinic with the diagnosis of AAA and 58 (38 male, 20 female, $58,82 \pm 11,60$ mean age) patients with normal aortic diameter measured in computed tomography were included in this study. 32 base p deletions in CCR5 gene were screened after obtaining genomic DNAs from peripheral blood samples of the cases.

Mean age was $62,94 \pm 6,59$ year in AAA group, and $58,82 \pm 11,60$ year in control group. Age and sex characteristics were similar in both groups ($p > 0,05$). When groups were compared with the predisposing risk factors for the development of AAA, no significant difference was observed ($p > 0,05$). 11 patients (%19,0) had heterozygote CCR5 gene mutation in AAA group, however, only 1 patient (%1,7) had heterozygote CCR5 gene mutation in control group. When CCR5 homozygote was normal in 47 (%81,0) patients, CCR5 homozygote was normal in 57 (%98,3) cases in the control group. When compared CCR5 heterozygote gene mutation was significantly higher in AAA group than control group ($p = 0,004$).

Consequently, a relationship between CCR5 gene polymorphism and AAA was demonstrated in this study. We think that hereditary factors considered between unchanged etiologic factors play a role in the development of AAA and we believe that AAA can be treated before serious complication will occur with the frequent clinical check ups in the people with hereditary predisposition.

Key Words: Abdominal aortic aneurysm, Chemokine, CCR5, gene polymorphism, 32 base p deletion.

KISALTMALAR

1. AAA: Abdominal Aort Anevrizması
2. ACE: Angio Converting Enzim
3. BAL: Bronkoalveolar Lavaj
4. CCR2: CC-Kemokin Reseptör 2
5. CCR5: CC-Kemokin Reseptör 5
6. CCR5 Δ 32: 32 Baz Çifti Delesyonu
7. CÜTFAM: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Merkezi
8. DARC: Duffy Antigen Receptor Chemokine
9. DM: Diabetes Mellitus
10. dNTP: deoksiribonükleotid trifosfat
11. ENA: Epitelial Nötrofil Activating Factor
12. HIV: Human Immunodeficiency Virus
13. IFN- γ : İnterferon Gama
14. IL: İnterlökin
15. IP-10: Gamma Interferon Inducible Protein
16. I-TAC: Inducible T cell α chemoattractant
17. KAH: Koroner Arter Hastalığı
18. KOAH: Kronik Obsturktif Akciger Hastalığı
19. LARC: Liver and Activation Regulated Chemokine
20. MCP: Monocyte Chemoattractant Protein
21. MIG: Monokine Induced by IFN- γ
22. MIP: Macrophage Inflammatory Protein
23. MMP: Matriks Metalloproteinaz
24. MNH: Mononukleer Hücre
25. OSS: Otonom Sinir Sistemi
26. PAOH: Periferik Arterial Okluziv Hastalık
27. PCR: Poymerase Chain Reaction
28. PDGF: Platelet Derived Growth Factor
29. PF: Platelet Factor
30. RA: Romatoid Artrit

31. RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism
32. RE: Restriction Enzyme
33. SDF: Stromal Cell Derived Factor
34. SSR: Simple Sequence Repeats
35. TIMP: Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri
36. TNF: Tümör Nekrozis Faktör
37. VNTR: Variable Number of Tandem Repeats

TABLOLAR VE ŞEKİLLER

Resim 1-1: Füsiform ve sakküler anevrizma	2
Resim 1-2: Gerçek ve yalancı anevrizma	2
Resim 3-1: Crawford serisinde Aort anevrizmalarının görülme sıklıkları	14
Tablo 3-1: Aort Anevrizmasına yol açan hastalıklar	15
Tablo 3-2: Aort Anevrizması Komplikasyonları	19
Tablo 3-3: Kemokinler, hedef hücreleri ve biyolojik aktiviteleri	24
Tablo 3-4: Kemokin reseptör-ligant ilişkisi	25
Tablo 3-5: AAA patogenezinde rol alabilecek faktörlerin şematik gösterimi	32
Resim 4-1: AAA'lı bir hastanın kontrastlı bilgisayarlı tomografi görüntüsü	38
Tablo 5-1: Hasta ve Kontrol grubunda klinik parametrelerin dağılımı	40
Tablo 5-2: Hasta ve kontrol grubunda Aort çap dağılımı	41
Tablo 5-3: Hasta ve kontrol grubunda $\Delta 32$ gen polimorfizminin dağılımı	41
Resim 5-1: StripAssay tekniği ile CCR5 heterozigot gen mutasyonunun saptanması	42
Tablo 5-4: Abdominal Aort Anevrizması ile genetik varyasyon arasındaki ilişkinin multivariate regresyon analizi ile değerlendirilmesi	43

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
KISALTMALAR	vii
TABLolar VE ŞEKİLLER	ix
1- GİRİŞ VE AMAÇ	1
2- TARİHÇE	5
3- GENEL BİLGİLER	7
3-1-Aort Anatomisi	7
3-2-Aort Duvarının Histolojisi	8
3-3-Damarların Beslenmesi ve İnnervasyonu	10
3-4-Anevrizma Tanımı	10
3-5-Aort Anevrizmaları	11
3-6-Kemokinler	21
3-7-CCR5	28
3-8-Genetik Polimorfizm	32
4-GEREÇ VE YÖNTEM	34
4-1-Polimeraz Zincir Reaksiyon Tekniği	35
4-2-Elektroforez	37
4-3-İstatistiksel Analiz	38
5-BULGULAR	39
6-TARTIŞMA	43
7-SONUÇLAR	47
8-KAYNAKLAR	48
9-EKLER	
EK 1 : Etik Kurul Kararı	

1-GİRİŞ:

Abdominal aort anevrizması (AAA); subdiyafragmatik aortanın normal yapısını kaybetmesi sonucu meydana gelen damar duvarında lokalize zayıflık ve beklenen çapının 1,5- 2 katından daha fazla olduğu anormal dilatasyonu ile kendini gösteren ilerleyici bir damar hastalığıdır (1).

AAA'nın tanımı çok eski yıllara dayanmakta olup, ilk 16. yüzyılda anatomist Vesalius tarafından yapılmıştır. İlk başarılı ameliyatı 1951'de Dubost tarafından yapılmıştır (1).

AAA 60 yaşın üzerindeki popülasyonda %4-11 sıklıkla görülen, tedavisi çoğunlukla cerrahi olarak yapılan ve tedavisinin zamanında yapılmadığı durumlarda yüksek oranlarda mortaliteye neden olan bir patolojidir (2,3).

Toplumda 13. en sık ölüm nedenidir ve 55 yaş üzeri ölümlerinin %1,5'i AAA rüptürüne bağlıdır. 50 yaş ve 3 cm.in üzerinde %3-10 AAA ve en sık 80'li yaşlarda görülmektedir. Erkek/kadın oranı 4/1'dir. Beyaz ırkta 3,5 kat daha fazladır (1).

SINIFLAMA: • *Şekline göre:* Füsiform ve sakküler (Resim 1-1).

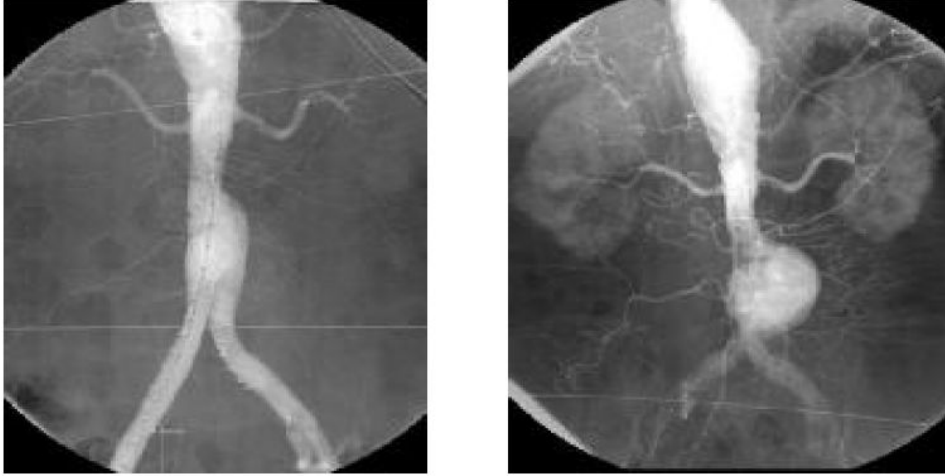
• *Yapısal özelliğine göre:* Gerçek ve yalancı (pseudo) (Resim 1-2)

• *Etiyolojisine göre:* Dejeneratif: aterosklerotik, nonspesifik, fibrodisplazi, Konjenital: idiopatik, tuberoskleroz, Turner sendromu, İnfektif: bakteriyel, sifilitik, fungal (1).

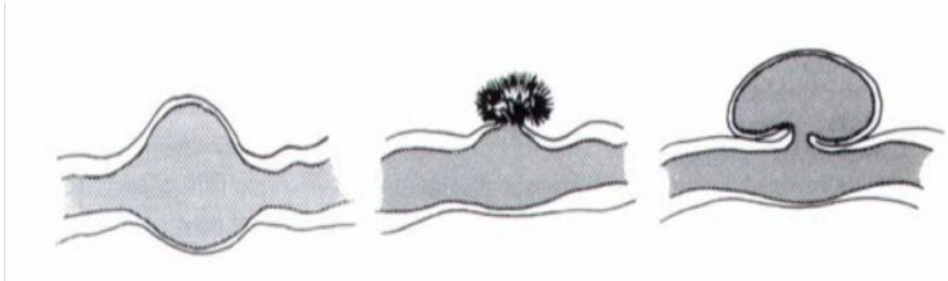
AAA dejeneratif bir süreci temsil eder. Ateroskleroz en önemli intimal ve medial dejenerasyona neden olan etiyolojik faktördür. Ateroskleroza bağlı damarlarda adaptif genişleme, duvarda zayıflama, aterom plağının incilmesi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, proteolizis, media tabakasının arteriyel beslenmesinin bozulması sonucunda incilmesi ve adventisyal kalınlaşma görülür (4,5).

Patogenez basitçe aterosklerozun bir komplikasyonu değildir, aterosklerozis gerçekte, damar duvarı hasarına nonspesifik sekonder bir yanıttır (4, 5).

Resim 1-1: Füsiform ve sakküler anevrizma



Resim 1-2: Gerçek ve yalancı (pseudo) anevrizma



Ayrıca; aortik duvar önemli matriks proteinleri olan elastin ve kollajen içermektedir. Elastin AAA oluşumunu engelleyen başlıca yük taşıyıcı faktördür. Kollajen ise anevrizma oluşumundan sonra rüptürü önlemede güvenlik ağını oluşturmaktadır. Normal aort yapısında kollajen ve elastin miktarı proksimal aortadan distale doğru azalmaktadır. Elastin ve kollajen sentez ve yıkım dengesi de bozulur. Elastinin yarı-ömrü 40-70 yıldır ve yetişkin aortasında sentezlenmez. Kollajen sentezi devam eder. Tip III kollajen genindeki mutasyon sonucu prokollajenin kollajene çevrilmesi bazı hastalarda bozulur. Bu durum da abdominal

aortta görülen anevrizma sıklığını ve AAA'nın neden yaşla orantılı arttığını göstermektedir (1, 4, 5)

Proteolitik enzim aktivasyonu, inflamasyon, genetik yatkınlık, infeksiyon, hemodinamik etkiler de patogeneze sorumlu tutulmaktadır (4 - 6)

Matriks metalloproteinazların (MMP) başlıca proteolitik enzimler olan serin ve sistein proteazların AAA gelişiminde rol oynadığına işaret eden insan ve hayvan çalışmaları mevcuttur. Anevrizmalı dokudan alınan histolojik materyallerde transmural inflamatuvar hücre inflamasyonu izlenmiş, bunun MMP'nin direk ve sitokin aracılıklı üretilen ve aktive edilen lökositli MMP ürünlerinin katkısıyla olduğu düşünülmüştür (7)

Kemokin ve kemotaktik sitokinler, lökosit yüzeyinde bulunan kemokin reseptörlerine lökosit göçüyle regüle edilen injuri bölgelerinde üretilirler (8). Önceki araştırmalarda aort dokusuna deneysel anevrizma oluşturulması sırasında RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted) ve MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) kemokinlerinin salınımı gösterilmiştir (9). RANTES T hücrelerinden, monositlerden ve vasküler düz kas hücrelerinden salınan Kemokin reseptör 5 (CCR5) kemokin reseptörüne bağlanır. Kemokin reseptör 2 (CCR2) ise T hücrelerinde, monositlerde, dentritik hücrelerde bulunan MCP-1'i bağlar (8, 10).

İnterferon gama (IFN- γ), murin modelde oluşturulmuş AAA modelinde gösterilmiş, anevrizma formasyonunda önemli olabileceği düşünülen bir sitokindir. MIG (monokine induced by IFN- γ), I-TAC (IFN inducible T-cell α -chemoattractant) ve IP-10 (IFN- γ -inducible protein of 10 kDa) IFN- γ tarafından indüklenen tüm kemokinlerdir. CXCR3 (CXC Kemokin Reseptör 3) T hücrelerinde bulunarak bu üç proteine de bağlanabilen bir reseptördür (10).

AMAÇ:

Genetik ile AAA arasında bir ilişki den bahsedilse de Şu ana kadar yapılmıŐ çalışmalarda CCR-5 geni polimorfizmi ile aort anevrizmaları arasındaki ilişki henüz tam açıklanabilmiŐ değildir. Prospektif kontrollü olarak planlanan bu çalışmada, AAA oluşumunda genetik zeminin aydınlatılmasında katkıda bulunabilmek amacıyla, AAA gelişimine risk oluşturabileceğini düşündüğümüz CCR5 gen polimorfizmi ile AAA arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2-TARİHÇE

Aortaya yönelik erken dönem araştırmaları: Vasküler cerrahinin ilk yıllarında; Galen (MS 131-200) maymunlar ve diğer hayvanlar üzerindeki diseksiyon çalışmalarına anatomik bilgisine dayandırarak, arterlerin genişlediği zamanki hastalığa "anevrizma" adını vermiş ve yırtılırsa kanın damar dışına çıkacağını belirtmiştir. Yine Antylus (MS 200) arterleri proximal ve distalden bağlayarak damar içindeki kan veya pıhtıyı boşaltmıştır. Ambrose Pare (1510-1590) savaştaki arteriyel yaralanmaları bağlayarak tamir etmiştir. Andreas Vesalius (1514-1564) De Humana Corporis Fabrica'yı (insan vücudunun fabrikasında) 1543'de yayınlamış ve 1555'de anevrizmanın tanımını yapmıştır (11).

Anatomistler tarafından aorta biliniyor olmasına rağmen ancak William Harvey "Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalis" 1628'de aydınlanma dönemi olarak bilinen dönemde yayımlandıktan sonra aortanın fonksiyonu anlaşılmaya başlanmıştır. Harvey kitabının 8. kısmında arteriovenöz dolaşımla ilgili fizyolojik temellerden bahsetmiştir (12). Aynı zamanda aort duvarının daha kalın olduğunu ve bununla sol ventriküldeki yüksek basınçlı kanla ilgili olduğunu söylemiştir.

Nicols 1728'de kardiovasküler fizyoloji ve hastalıkları anlatan bilimsel makale yayınlamıştır. Aortik diseksiyonu tanımlamış ve arterlerin fizyolojisi, innervasyonu, otonom sinir sistemi ile ilgili kan basıncı kontrolü ve hipertansiyonla ilgili geniş bilgiler vermiştir ancak kardiyovasküler hastalıklarla ilgili katkıları tarihin sayfalarında küçümsenmiş ve unutulmuştur. Yine 1728 de Lancisi abdominal aort anevrizmalarının patolojisi ve vaka sunumlarını içeren Motu Cordis et Aneurysmatibus'u yayınlamıştır (13).

Aortik cerrahiye ait ilk girişimleri John Hunter (1728-1793) ve Cooper (1768-1841) yapmışlardır (11). Ancak 20 yüzyılda aortanın başarılı tamir operasyonları gerçekleştirilmiştir.

Temel operatif teknikler ve bypass greftlerin deneysel kullanımına Carrel'in katkıları (14), Kalp-akciğer makinesine Gibbon'un (15, 16) katkıları ve greft protezlerine Woorhess ve Debakey'in (17) katkıları aortik cerrahi tarihinin temel taşlarını oluştururken, diğer temel taşları Crawford'un operatif teknikleri geliştirmesi (18, 19) (koarktasyon) olmuştur. Dubost (20, 21) infrarenal aort anevrizma tamiri, DeBakey'in (22, 23) asendan aorta ve arkus aorta tamiri, distal arkus aorta, aort diseksiyonu ve genel aorta cerrahisi, Cooley ve DeBakey (24) asending aorta, Morris (25, 26) akut diseksiyon, aortoiliac hastalıkta A. pofunda femorisin önemi ve aorta femoral bypass ve renovasküler cerrahi ve Crawford (27, 28) torakoabdominal anevrizma, Marfan sendromu ve aortik diseksiyon cerrahisi alanında önemli girişimlerde bulunmuşlardır.

3-GENEL BİLGİLER:

3-1- AORT ANATOMİSİ:

Oksijenlenmiş kanı tüm vücuda dağıtan aorta, sol ventrikül tabanından çıkarak sistemik dolaşımın ana arteryel ağacını oluşturur. Aort sol ventrikülden çıktıktan sonra yukarıya yönelir, sola ve sol akciğerin kökünün üzerinden dorsale doğru bir ark yapar. Aort daha sonra toraksın içinde aşağıya inmeye başlar ve kolumna vertebralisin solunda kalır. Abdominal boşluğa diyaframdaki hiatus aortikusunu geçerek girer. Anatomik olarak aort; çıkan aorta, inen aort (torasik ve abdominal) olarak incelenebilir (29).

3-1-1 Çıkan aorta

Çıkan aorta üçüncü sol kartilaj seviyesinde sol ventrikül tabanından çıkar. Oblik olarak yukarı ve sağa yönelerek, ikinci sağ kartilaj seviyesine ulaşır (30). Aortanın bu parçası tamamıyla perikard ile sarılıdır. Buradan itibaren arkus aorta olarak devam eder. Ön tarafında timik doku kalıntıları ve sternum, arkada sağ pulmoner arter ve sağ ana bronş ile sağ yan ve arkada vena cava superior ile sol tarafında pulmoner arter ile komşudur (31). Aort kökünden iki adet dal çıkar: Sol ana koroner arter ve sağ koroner arter.

3-1-2 Arkus aorta

Çıkan aortanın devamıdır ve superior mediastende yer alır. İkinci sağ sternokostal eklemin üst kenarı hizasında başlar, arkada dördüncü ve beşinci vertebralar arasındaki intervertebral disk hizasından sonra inen aorta olarak devam eder (31). İnnominate arterin başlangıç kısmından başlar ve sol subclavian arterin distalinde son bulur (30). Arka ve sağ tarafında trakea, özafagus ve torasik duktus bulunur (30). Ön tarafında solda sol akciğer ve sol frenik sinir, sol vagal sinir, sol vagusun ve sempatik trunkusun kardiyak dalları bulunur. Arkus konkavitesi içerisinde pulmoner arter bifurkasyonu, sol ana bronş ve sol rekürren sinir yer

almaktadır (30). Arkus aortanın dalları brakiosefalik arter(innominate arter), sol ana karotis arteri, sol subclavian arterdir (31).

3-1-3 İnen torasik aorta

Posterior mediastende yer alır. Dördüncü torakal vertebra korpusunun sol alt kenar hizasından başlayarak, vertebral kolonun sol ön yanında aşağıya doğru uzanır. Aşağıya doğru indikçe mediale doğru yönelir ve vertebral kolonun ön yüzüne geçer. Onikinci torakal vertebra'nın alt sınırı seviyesindeki diyaframın aort açıklığından (hiatus aorticus) geçerek abdomene girer ve buradan sonra abdominal aorta adını alır (31). Ön tarafta sol akciğer ile distal kısımda her iki akciğer ile arkada son yedi torasik vertebra ile hemiazigos venleri ile komşuluk yapar (30). İnen aortanın torakal bölümü göğüs duvarına giden parietal ve toraks boşluğundaki organlara giden visseral dallar verir. Posterior interkostal arterler, subkostal arterler, bronkial arterler, özofageal ve perikardial arterler inen aortanın torasik bölümünün dallarıdır (31).

3-1-4 Abdominal aorta

Diyaframdaki hiatus aorticustan geçerek (T12) abdomene giren aorta buradan itibaren abdominal aort adını alır. Peritonun arkasında ve lumbal vertebra korpuslarının ön yüzlerinde seyrederek aşağı doğru uzanır. Dördüncü lumbal vertebra seviyesinde median sakral arter dalını ve iliak arter adı verilen iki geniş dalını verdiği iliak bifurkasyona kadar devam eder. Abdominal aortanın dalları inferior frenik arter, çölyak trunkus, orta suprarenal arter, superior mezenterik arter, renal arterler, testiküler veya ovarian arterler, inferior mezenterik arter, lumbal arterler ve ana iliak arterlerdir (32).

3-2- AORT DUVARININ HİSTOLOJİSİ:

Birçok damar, bazı farklılıklar olmasına rağmen benzer özellikler gösterir ve farklı şekillerde sınıflandırılırlar. Örneğin yüksek basınçlı damarların duvarları (subclavian arterler), düşük basınçta kan ileten damarlardan (subclavian venler) daha kalındır. Arteriyel damarların çapları her dallanmada azalmasına rağmen venlerin çapları her katılımda artar. Kapiller ve venüller gibi küçük damarlarda duvar yapısı daha basitleşmesine rağmen duvarlarında 3 tabaka içerirler. Yapıları fizyolojik özellikleri ile uyumludur. Düşük basınçla karşı karşıya kalan pulmoner arter

duvarları, karotis veya renal arterler gibi yüksek basınçlı arter duvarlarına göre daha incedir. Genel olarak arterlerin eşlik eden venlere göre duvarları daha kalın iken çapları daha küçüktür. Ayrıca histolojik kesitlerde arterler yuvarlaktır ve lümenlerinde kan bulunmaktadır. Sınıflandırmada kriter, damarın boyutu ya da doku bileşenidir. Damarlarda içten dışarı doğru 3 ana tabaka gözlenir (33).

3-2-1-Tunika intima

a-Endotel: Bazal lamina üzerine oturan tek katlı yassı epiteldir. Endotel hücreleri, tip II, IV, V kollajenleri, laminin, endotelin, nitrik oksit ve von Willebrans faktöründe sentezler ve salgırlar. Ayrıca antiyotensin I'i anjiotensin II'ye çeviren anjiyotensin-converting enzim (ACE); bradikinin, serotonin, prostaglandinler, trombin ve norepinefrin gibi maddeleri inaktive eden membrana bağlı enzimlere de sahiptirler. Lipoproteinleri parçalayan lipoprotein lipaza da bağlanırlar.

b-Subendotelyal Tabaka: Düz kas hücrelerini ve gevşek bağ dokusunu içerir. Her ikisi de longitudinal düzenlenmiştir.

c-Membrana elastika interna: Elastik liflerin çok bulunduğu tabakadır. Özellikle muskuler arterlerde iyi gelişmiştir. Elastinden oluşan bu tabaka daha derinlerde yer alan hücrelerin beslenebilmesi için besinlerin diffüzyonunu sağlayan pencerelidir.

3-2-2-Tunika media: Proteoglikan özellikte ve tip III kollajen içeren matrikste yer alan konsantrik düzenlenimli düz kas hücreleri, elastik lifler, elastik membranları içerir. Matriks ve fibröz elementler düz kas hücrelerince sentezlenir. Kapiller ve postkapiller venüllerde tunika media bulunmaz. Bu küçük damarlarda media tabakası yerine perisitler bulunur. Daha geniş muskuler arterlerde ve büyük arterlerde media ve adventisya tabakası arasında daha ince yapılı membrana elastika eksterna bulunur.

3-2-3-Tunika adventisya: Fibroblastların, tip I kollajen liflerin ve uzunlamasına yerleşik elastik liflerin yoğun olduğu ve organın bağ dokusu ile devamlılık gösteren tabakadır (33).

3-3- DAMARLARIN BESLENMESİ VE İNNERVASYONU:

3-3-1 Kan Damarlarının beslenmesi: Tunika intima damardaki kanla beslenir. Büyük damarların kalınlığı ve muskularitesi damardaki kandan diffüzyonla beslenmeyi engeller. Tunika media ve adventisyanın derinlerdeki hücrelerin beslenmesi diffüzyonla zor olacağından beslenme, damar duvarına giren ve sık olarak dallanan vasovasorumlardan sağlanır. Bu damarın damarları venlerde arterlerden daha fazladır ve intimaya kadar uzanabilir. Çünkü venöz kan daha az oksijen ve besin içerirler. Lenfatik kapillerler venlerin medialarına penetre olabilmelerine karşın arterlerin sadece adventisyelerinde bulunur. Arter lümenine yakın olsalardı yüksek arteriyel basınçtan dolayı kollabe olabilirdi (34).

3-3-2 Kan Damarlarının İnnervasyonu: Duvarlarında düz kas taşıyan birçok damar OSS' ye ait vasomotor sinir ağına ait miyelinsiz sempatik sinirlerle innerve edilir. Bu postganglionik sempatik sinirler vasokonstrüksiyondan sorumludur. Sinirler nadiren tunika mediaya girdiğinden, direkt olarak düz kas hücreleri ile sinaplaşmazlar. Bunun yerine sinir uçlarından mediaya norepinefrin salınır ve yakındaki düz kaslar hücrelerini etkiler. Bu impulslar gap junctionlar yoluyla tüm düz kas hücrelerine yayılır ve damar çapı azaltılır. Arterler venlere göre vasomotor sinirlerden daha fazla yararlanır fakat venlerde adventisyada vasomotor sinir sonlanmaları içerirler. İskelet kaslarını besleyen arterler parasempatik kolinerjik sinirlerle de innerve edilir ve vasodilatasyon gerçekleşir. Arterler duyu sinir sonlanmaları da alır. Baroreseptörler, karotis sinüs ve aort kavsinde; kemoreseptörler karotis ve aort gövdesinde yer alır (34).

3-4-ANEVRİZMA TANIMI:

Aort veya herhangi bir arter segmentinin normal yapısını kaybetmesi sonucu, normal çapından en az %50'den daha fazla genişlemesine anevrizma denir. %50'den az genişlemesi ektazi, birçok arter segmentini diffüz olarak içeren ve %50'den fazla genişlemelere ise arterio megali denir (35). Anevrizmalar gerçek anevrizmalar, dissekan anevrizmalar ve yalancı anevrizmalar olmak üzere üçe ayrılırlar (35). Anevrizma kesesinin duvarı, arter duvarının tüm tabakalarını içine alıyorsa (intima, media, adventisya) gerçek anevrizma denir (35). Fusiform ve sakküler olmak üzere

ikiye ayrılırlar. Fusiform anevrizmalarda damar duvarının simetrik ve homojen genişlemesi mevcuttur. Sakküler anevrizmalarda anevrizmanın bir ağzı vardır ve dışarıya doğru uzayan bir cep görünümündedir. Arterin media tabakasının incelerek genişlemesiyle oluşur (35).

Dissekan anevrizmalarda ise aort içindeki kanın intimadaki bir yırtıktan media tabakası içerisine doğru girip basınçlı kan ile media tabakasının ayrılarak intimayla adventisya arasına kan dolmasıyla oluşurlar (36). Yalancı anevrizmalarda ise herhangi bir travma nedeniyle damar duvarının yırtılarak, yırtılan damardan çıkan kanın çevre dokular, fibroz doku ve trombüs ile sınırlanması ve böylece bir anevrizma kesesi oluşmasına denir (35).

3-5- AORT ANEVRİZMALARI:

3-5-1-Aort anevrizmalarının sınıflandırılması:

- ***Şekline göre:*** Füsiform ve sakküler (Bkz. Resim 1-1).
- ***Yapısal özelliğine göre:*** Gerçek ve yalancı (pseudo) (Bkz. Resim 1-

2)

- ***Etyolojisine göre:***

Dejeneratif: Aterosklerotik, nonspesifik, fibrodisplazi,

Konjenital: idiopatik, tuberoskleroz, Turner sendromu.

İnfektif: bakteriyel, sifilitik, fungal olarak sınıflandırılır (1)

3-5-2- Aort anevrizmalarının histolojisi:

Patologlar arasında aortik histoloji genelde dört farklı gözleme dayandırılmaktadır (36). Bunlar elastik liflerin kaybı (medial dejeneratif hastalık), düz kas hücrelerinin kaybı (medial nekroz), aterosklerozun varlığı (genellikle medial dejeneratif hastalığın üzerine sekonder olarak yerleşmiştir) ve kronik yangısal hücrelerin varlığını (inflamatuvar hastalık) içermektedir (36).

Medial dejeneratif hastalık olan olgularda aort segmentinin mikroskobik incelenmesinde elastik liflerde parçalanma ve kayıp izlenir (36). Bu durum özellikle

yaşlı, kronik hipertansiyonlu, Marfan sendromlu hastalarda görülür ve asıl nedeni bilinmemektedir. Bu yüzden böyle hastalar medial dejeneratif hastalığın var olduğu kişiler olarak adlandırılmaktadır (36).

Marfan sendromlu hastalarda olduğu gibi medial dejenerasyonun ileri evrelerinde düz kas hücreleri aort duvarından kaybolur ve bu durum medial nekroz olarak nitelendirilmektedir. Aortik disseksiyonlarda medial nekrozun olaydan önce var olduğu ya da daha sonra olaya eklendiği konusu halen tartışmalıdır (36). Bununla birlikte disseksiyonlu hastalarda yapılan gözlemler disseke olan aort segmentleri dışındaki segmentlerinde kolaylıkla disseke olabildiğini göstermektedir ve bu durum disseksiyona katılmamış aort segmentlerinde medial nekrozun varlığını ortaya koymaktadır (36). Kronik disseksiyonlarda intimal yırtık bölgesi ve yalancı lümen zaman içinde endotel hücreleri ile kaplanmaktadır (36).

Ateroskleroz herhangi bir tip medial hastalıkla birlikte olabilir ve daha çok kronik anevrizmalı yaşlı hastalarda görülmektedir (37). Bu hastalarda yapılan gözlemler, incelenen aort segmentinin bulunduğu bölge aort kapağından ne kadar uzaksa aterosklerozun bulunma olasılığının o kadar yüksek olduğunu göstermektedir (38).

Aort duvarında mikroskobik olarak kronik yangısal hücrelerin, özellikle lenfositler, histiositler ve plazma hücrelerinin intimal fibroz, medial dejenerasyon ve adventisyal fibrozisle birlikte bulunması aortiti yani inflamatuvar hastalığı düşündürmektedir (36). Bu bulgular aortanın makroskobik olarak kalın, beyaz ya da sedef şeklindeki görünümüyle birlikte değerlendirilmelidir. Diğer bir noktada inflamatuvar hastalık görülen segmente yakın bir aort segmentinin daha önce operasyon geçirip geçirmediği ve enfekte olup olmadığıdır. Sifilitik aorta klasik olarak aortitisin tüm karakteristik bulgularını içerir (36). Özellikle vazo vazorumların çevrelediği adventisyada plazma hücreleri ve lenfositler bulunur (36). Ayrıca vazo-vazorumların endarteritisi ve perivasküler enflamasyonu oldukça tipiktir (36). İnflamatuvar bir etiyoloji olduğu düşünülen hastalarda sıklıkla intimal hiperplazi izlenir. Aortanın kronik tüberküloz infiltrasyonunda diğerlerinden ayırt edilmesi zor bir aortitise yol açabilir. Aorta tüberküloz basili tarafından invaze edildiğinde asid-fast basilinin ve Langhans dev hücrelerinin görülmesi mümkündür. Bir diğer bulguda bu hastalarda eritrosit sedimentasyon hızının yükselmesidir.

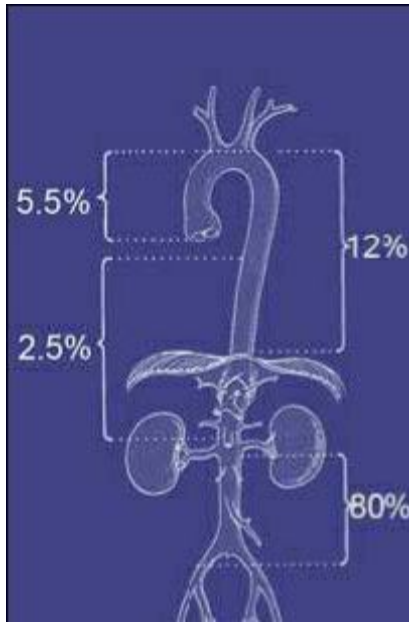
3-5-3- İnsidans ve risk faktörleri:

İntratorasik yerleşimli olan anevrizmalarda en sık inen aort tutulumu mevcuttur. İnen aortayı sırası ile çıkan aorta ve arkus aorta tutulumu izler (33). Yeni intratorasik aort anevrizması gelişme sıklığı 5,9/100 000 kişi-yıl olarak hesaplanmıştır (39). Hastalığın presentasyonu sırasındaki medyan yaş, erkeklerde 65, kadınlarda ise 77 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalar ışığında intratorasik aort anevrizmalarında erkek/kadın oranları 1,1:1-1,7:1 olarak saptanmıştır (39, 40).

İntratorasik aort anevrizmalarının gelişmesi açısından önemli risk faktörleri arasında hipertansiyon, konjenital bikuspit veya uniküspit aort kapağı ve marfan sendromu sayılabilir (39, 40). Bu hastalarda ortak bir bulguda jeneralize aterosklerozdur. Sigara içme öyküsü, anevrizma gelişme riskini artırmaktadır (41).

Abdominal aort anevrizmalarında insidans 21-36/100 000 kişi-yıl olarak bildirilmekle birlikte 50 yaş üzerinde bu insidansın %3'e çıktığı bildirilmektedir (42). Abdominal aort anevrizması genellikle yaşlı beyaz erkeklerin hastalığıdır. Beyaz ırkta 3,5 kez daha sıklıkla görülmektedir. Erkek kadın oranı 4/1 olarak saptanmıştır (43). 50 yaş üzerinde ultrasonografik taramalar da ve otopsi serilerinde AAA prevalansı (>3 cm) %3-10'dur. Crawford serisinde aort anevrizmalarının; %80'i abdominal aort anevrizması, %12'si inen aort anevrizması, %5,5'i çıkan aort anevrizması ve %2,5'i torakoabdominal anevrizmalardır (Resim 3-1). Bir popülasyonda AAA prevalansı yaş, erkek cinsiyet, beyaz ırk, aile hikayesi, hipertansiyon, sigara, hiperkolesterolemi, koroner arter hastalığı, periferik vasküler oklüziv hastalık gibi risk faktörlerine bağlıdır (44). Literatürde aile hikayesinin etkileri iyi tanımlanmıştır. AAA nedeniyle opere olan hastaların %15-25'i birinci derece akrabadır (45). Webster ve arkadaşlarının yaptığı taramada 3 cm'den büyük anevrizmalar 55 yaş üzeri erkeklerde %25, kadınlarda %7 bulunmuştur (46). Darling ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AAA nedeniyle opere olan kadın hastaların %35'inde pozitif aile öyküsü bulunmuştur (47).

Resim 3-1: Crawford serisinde Aort anevrizmalarının görülme sıklıkları



3-5-4- Aort anevrizmalarında etyoloji:

Aort anevrizmalarının gelişiminde rol alan çeşitli etyolojik faktörler söz konusudur. Her etyolojik faktörün öne çıktığı yaş grupları farklılık gösterebilir. Aortik anevrizmaya yol açan hastalıklar şu şekilde sıralanabilir (33).(Tablo3-1)

Çıkan aort anevrizmalarında en sık görülen etyolojik faktör %70 ile kistik medial degenerasyondur (33). Kistik medial degenerasyon terimi değişik derecelerdeki elastik liflerde fragmentasyon, düz kas hücre kaybını ifade eder. Normalde çıkan aorta yüksek kompliansı olan bir arterdir ve elastik bir rezarvuar olarak fonksiyon görür. Sistolde enerjiyi depolarken diastolde bu enerji akımın sürekliliği için kullanılır. Çıkan aortun kompliansı inen aorta göre daha fazladır ve daha fazla elastik lif içerir. Bu anatomik farklılık anevrizmaların etyolojisine de yansır (48). Diğer etyolojik faktörler ise ateroskleroz, kronik diseksiyon, marfan sendromu ve bikuspit aort kapağıdır.

Arkus aort anevrizmalarının büyük bir kısmı çıkan aort anevrizmalarının proksimal arkusunda içine alması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Arkus aortanın anevrizmal lezyonları genellikle medial degenerasyon ve aort diseksiyonları sonucu gelişmektedir. Aterosklerozda olaya sıklıkla eşlik eder (49).

Tablo3-1:Aort Anevrizmasına yol açan Hastalıklar

Aort Anevrizmasında Etyoloji
1- Annulo-aortik ektazi
2- Kistik medial nekroz
a) Primer
b) Marfan sendromu
c) Ehler-Danlos Sendromu
d) Psödoksantoma elastikum
e) Menkes Sendromu
3- Biküspid aort darlığı
4- Ateroskleroz
5- Kronik diseksiyon
6- Degeneratif
7- Enfeksiyöz aortit
a) Sifiliz
b) Tüberküloz
c) Mikotik
8- Vaskülitler
a) Takayasu arteriti
b) Behçet hastalığı
c) Ankilozan spondilit
d) Romatoid artrit
9-Travmatik

Arkus aort anevrizmalarının büyük bir kısmı çıkan aort anevrizmalarının proksimal arkusuda içine alması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Arkus aortanın anevrizmal lezyonları genellikle medial degenerasyon ve aort diseksiyonları sonucu gelişmektedir. Aterosklerozda olaya sıklıkla eşlik eder (49).

İnen torasik aort anevrizmalarının nedenlerinin başında medial degenerasyon (miksamatoz degenerasyon, senil aorta) gelmektedir. Her ne kadar aterosklerotik aort anevrizmaları bilinen risk faktörleri sonucu oluşsa da inen aort anevrizmaları yaşla ilişkili olarak elastin ve kollajen metabolizmasındaki defektlere bağlı olarak meydana gelen degenerasyon sonucunda oluşur (50).

Torakoabdominal aort anevrizmalarında en önemli etyolojik faktör medial degenerasyondur; ancak intimayı ilgilendiren aterosklerozunda çoğunlukla olaya eklendiği kabul edilmektedir. Diğer etyolojik faktörler ise aort diseksiyonu, marfan sendromu, ehler-danlos sendromu, mikotik ve takayasu arteritidir (51).

Abdominal aort anevrizmalarında ise en önemli etyolojik faktörün ateroskleroz olduğu bilinmekle beraber son zamanlarda multifaktöriyel nedenlerinde etyolojide rol oynadığı görülmektedir (52). Abdominal aort anevrizmaları dejeneratif bir süreci temsil ederler. Aterosklerozis geleneksel olarak aortik anevrizma patogenezinde aortik yapısal bütünlüğün kaybına yol açan intimal ve medial degenerasyona neden olan en önemli etyolojik faktör olarak belirtilmekle birlikte son zamanlarda yeni ilgi çekici ve aktif araştırmalar arteriosklerozis ve anevrizmal hastalık arasında etyolojik ilişkide şüphelerin olduğunu ortaya koymaktadır. Çünkü aortik anevrizmalı olguların %25'inden daha fazlasında anlamlı okluziv bir hastalığın olmadığı, aterosklerotik okluziv hastalıklı çoğu hastalarda anevrizmaların görülmediği belirtilmektedir (53). Bu nedenle AAA'larının etiyolojisi aterosklerotik olmaktan ziyade, dejeneratif ya da nonspesifiktir. İnfrarenal aortik anevrizma gelişiminde tahmin edilen alternatif etiyolojik faktörler aortik duvarın histokimyasal değişiklikleri, moleküler genetik faktörleri ve aortanın infrarenal segmentinin spesifik anatomik ve hemodinamik özelliklerini içermektedir.

Aortik duvar sadece vasküler düz kas hücrelerini içermez. Aynı zamanda önemli matriks proteinleri olan elastin ve kollajeni de içermektedir. Bunlar arteriel basınca dayanıklı konsantrik plaklar şeklinde tanzim edilmişlerdir. Proksimal torasik aortada 60-80 tabaka vardır ve infrarenal aortada 28-32 tabakaya inmektedir. Eşlik eden medial incelme ve intimal kalınlaşma distal aortada daha fazladır (54). Halloran, kollajen ve elastinin proksimal aortadan distal aortaya doğru azaldığını rapor etmiştir (55). Suprarenal ve infrarenal aortanın arasında elastin miktarında %58 oranında azalma mevcuttur. Ayrıca elastinin anevrizma duvarında fragmentasyonu ve degenerasyonu histolojik olarak gösterilmiştir. Bütün bu gözlemler infrarenal aortadaki anevrizma sıklığını izah etmektedir (56). Elastin aortada anevrizma oluşumuna karşı başlıca yük taşıyıcı elementtir. Kollajen ise anevrizma oluşumundan sonra rüptürü önlemede başlıca güvenlik ağını oluşturmaktadır (57).

Elastin erişkin aortasında sentez edilmez, ama yarı ömrü 40-70 yıldır. Yaş ile miktarı azalmaktadır. AAA başlıca yaşlı hastalarda gözüktür. İnfrarenal aortada elastin içeriği azalır, bu lokalizasyonda hemodinamik, yapısal, otoimmün faktörlere bağlı olarak anevrizma sıklığı artmaktadır. Aortik bifurkasyondan yansıyan dalgalar pulsatiliteyi artırır ve distaldeki daha yumuşak aterosklerotik aortadaki duvar gerilimini artırır (58).

Diz üstü amputasyon gibi periferik rezistansı artıran sebepler aortik pulsasyonu artırıp AAA oluşumunu kolaylaştırabilir denilmektedir (59). Ancak bu ilişki tam olarak kanıtlanamamıştır. İnfrarenal aortadaki vaso vasorumların yokluğu beslenme maddelerinin azalmasını ve potansiyel dejenerasyonu telkin eder (60). 1998'de Tilson, torasik aortadan ziyade abdominal aortada immunoreaktif proteinin daha aşikâr olarak salındığını bulmuştur. Anevrizma oluşumunda buna dayanarak otoimmün mekanizma ortaya atılmıştır (61). Anevrizmalarda, aortik media tabakasında proteolitik bir bozulma tespit edilebilir. Abdominal aort anevrizmalarındaki histolojik çalışmalar ile elastin içeriğindeki azalma, elastin liflerinin parçalanması, kronik adventisial ve medial inflamatuvar infiltratın aortik okluziv hastalıktan farklı olduğunu göstermektedir. İnflamatuvar reaksiyon başlıca intimal plakta bulunmuştur. AAA'lardaki bu transmural inflamatuvar cevap, anevrizma oluşumunun merkezi olarak gözükmektedir. AAA'ların duvarında Chlamydia pneumoniae'nin bulunması bu patojenin stimulusu yapabileceği bir infeksiyonu telkin etmektedir (62). Bu infiltrat B-lenfosit, plazmosit, immunglobulinleri içerir (Russell's cisimcikleri dâhil). Böylece otoimmün komponent desteklenir (56, 63).

AAA nedeniyle opere olan hastaların %15-25'inde AAA familyal olarak toplanmıştır (64, 65). Dejeneratif anevrizmalar bütün infrarenal AAA'larının %90'ından fazlasından mesul tutulur. Daha az sıklıktaki sebepler konjenital lezyonlar, konnektif doku metabolizmasının herediter bozuklukları, Marfan Sendromu, tuberosklerozis, künt travmalar, aortik diseksiyon, aortitis, primer mikotik infeksiyonlar, Takayasu Hastalığı, Behçet Hastalığı ve kistik medial nekrozis, anastomoz yerindeki pseudoanevrizmaları içerir. Aortik anevrizmalar çocuklarda

nadirdir ve değişik etiyolojileri vardır. En sık sebep umblikal arter kateterinden bulaşan enfeksiyondur (66).

3-5-5- Aort anevrizmalarında klinik:

AAA'larında klinik belirtiler 3 grup altında incelenebilir.

A-Asemptomatik veya başlangıç devresi: AAA' nın yaklaşık %75'i asemptomatiktir (67). Bu anevrizmanın fazla büyümediği evredir. Rutin karın muayenesi sırasında, diğer nedenlerle yapılan radyolojik tetkikler esnasında tespit edilebilir. Genellikle hastanın yakınması yoktur (68).

B-Semptomatik devre: En belirgin semptom karın ağrısıdır, devamlı veya intermittant, hafif veya şiddetli olabilir. Genellikle orta hatta veya soldadır. İkinci sıklıkla görülen yakınma bel ağrısıdır; Anevrizmanın yaptığı baskı ve/veya retroperitoneal kanama nedeniyledir. Bu ağrılar önemle dikkate alınması gereken bir bulgudur ve erken cerrahi girişim için yeterli bir endikasyondur. Bazen hastanın kendisi tesadüfen karında pulsasyon veren bir kitle palpe ederek hekime başvurur. Bu duruma gelmiş anevrizmaların çapı ileri derecede büyümüştür. Bulantı, kusma, sindirim bozukluğu gibi gastrointestinal belirtiler oldukça sıktır. Genişlemiş anevrizmanın duodonuma basısı sonucu ise, parsiyel intestinal obstrüksiyon veya erozyon bulguları ortaya çıkabilir ve üst gastrointestinal sistem kanaması oluşabilir. Bu intermittant olabilir ve araştırıldığında duodenal mukozal hemoraji tespit edilir. Özellikle iliak komponenti olan anevrizmalarda üreter obstrüksiyonu ya direkt anevrizmanın basısı sonucu ya da retroperitoneal fibrozis nedeniyle meydana gelir. Trombüs materyali, ateromatöz debrisler periferik emboliye sebep olmasına bağlı olarak ayaklarda dolaşım bozukluğu görülebilmektedir. Nadir olmakla birlikte trombüs nedeni ile akut aortoiliak oklüzyon bulguları ortaya çıkabilir (68).

C-Rüptür devresi: Rüptüre olan anevrizmaların %70-75'nin çapı 7 cm'den daha büyüktür. Rüptür evresinde ani başlayan çok şiddetli karın ağrısı vardır. Hasta şokta, soğuk ve terlidir, hipotansiftir (67). Ameliyata alınmadığı takdirde kanamanın şiddetine bağlı olarak hasta kısa sürede kaybedilebilir. Perforasyon çoğunlukla retroperitoneal aralığa olur. Vena cava inferiora açıldığı takdirde büyük bir arterio-venöz fistül meydana gelebilir. Bu hastalarda venöz hipertansiyon, ödem, kalp

yetmezliği, genişlemiş nabız basıncı ve bazen de kaval obstrüksiyon bulunur. Barsaklara açılırsa gastrointestinal kanama dikkati çeker. Bu tip rüptür sıklıkla duodenumun 3. kısmındadır. Bu vakalarda da süratli cerrahi müdahale yapılmalıdır (68).

Tüm anevrizmalarının %75'i asemptomatiktir ve rutin muayenede, göğüs radyografisinde, başka nedenle yapılan ultrasonografide ya da herhangi bir nedenle yapılan tanısal girişimler sırasında saptanmaktadır (69).

3-5-6- Aort anevrizmalarının komplikasyonları:

Aort anevrizmaları anatomik yapısı ve komşulukları nedeni ile ciddi komplikasyonlara yol açabilirler. Aortun kendisine ait gelişebilecek komplikasyonların başında aort rüptürü gelmektedir. Anevrizmalı hastalar genellikle rüptür ve diseksiyon gibi komplikasyonlar nedeni ile kaybedilmektedir. Komplikasyonlar Tablo 3-2'de görüldüğü şekilde sınıflandırılabilir (69).(Tablo 3-2)

Tablo3- 2:Aort Anevrizması Komplikasyonları

KOMPLİKASYONLAR
1- Aortaya ait: Rüptür, diseksiyon, trombüs
2- Anatomik komşuluklarına ait
a) Bası komplikasyonları
1- Solunum yollarına (dispne, stridor, öksürük)
2- Özafagusa (disfaji)
3- Vena kava superiora (vena kava superior sendromu)
4- Vena kava inferiora (ödem,asit, splenomegali)
b) Rüptür komplikasyonları
1- Perikardial tamponad
2- Plevral effüzyon
c) Eroziyon komplikasyonları
1- Gastrointestinal sisteme ait (hematemez, aortoenterik fistül)
2- Vasküler sisteme ait (vena kava superior veya inferior)
3- Solunum sistemine ait (bronşiyoller)

3-5-7- Anevrizmada cerrahi endikasyonlar:

Semptomatik hastalarda cerrahi konusunda herhangi bir tartışma yoktur. Burada önemli olan konu asemptomatik hastalarda cerrahinin zamanlamasıdır. Asemptomatik torakal aort anevrizmalı hastalarda anevrizma çapı, normal aortanın 2 katını geçtiğinde veya 5 cm'nin üzerinde olduğunda cerrahi önerilmektedir. Bu durum özellikle çapı 5 cm'nin üzerinde torakal aort anevrizması olan asemptomatik hastalarda cerrahi mortalitenin düşük olmasına dayanmaktadır. Bunun yanında 5 cm'den daha küçük çaplı torakal aort anevrizmalı hastalarda rüptür olasılığı yaklaşık %12'dir. Marfan sendromlu asemptomatik olgularda ise çapı 4,5 cm'lik anevrizmalar bile olsa yüksek rüptür riski nedeniyle cerrahi önerilmektedir (69).

Semptomatik anevrizmalı hastalarda genellikle operatif tamir tavsiye edilmektedir. Anevrizma rüptürü veya trombozu mortalite oranlarını, distal emboli ise organ ve ekstremitte kaybı riskini yükseltmektedir. Nadiren de olsa çok yüksek riskli veya kısa yaşam süresi beklentisi olan hastalarda semptomlara rağmen medikal tedavi tercih edilebilir. Asemptomatik hastalarda ise elektif operasyon riski ile rüptüre anevrizmanın mortalite riskinin karşılaştırılması yapılarak cerrahi karar verilmelidir. AAA tamiri için hastaların seçimi klinik duruma bağlıdır. Çapı 4 cm den küçük olan anevrizmalar 6 aylık ultrasonografik boyut ölçümü ile takip edilirler ve eğer anevrizma boyutlarında genişleme olursa operatif tamir gerekli hale gelir. Genç ve 4-5 cm çaptaki anevrizmalı hastalar düşük operatif riske sahiplerse, elektif tamir ile optimal bir uzun süre sağkalım oranları elde edilir. Çok yaşlı ya da yüksek riskli hastalar için, elektif cerrahi anevrizmal çap genişliği 6-7 cm civarında kabul edilmektedir (68)

Önceleri AAA'da cerrahi sadece 60 mm üzerindeki anevrizmalarda önerilmekteydi. Fakat geçen süre içerisinde cerrahi mortalite ve morbiditenin azalmasıyla birlikte endikasyon sınırları değişmiştir.

Şayet bir hastada anevrizma rüptürü veya şüphesi söz konusu ise, hastanın yaşı veya anevrizmanın büyüklüğüne bakılmaksızın acil tamir endikasyonu vardır. Semptomatik, rüptür bulguları olmayan hastalarda erken ameliyat endikasyonu vardır. Semptomatik olan veya olmayan hızlı ekspansiyon gösteren anevrizmalarda da erken operasyon endikasyonu vardır. Asemptomatik olanlarda en az 4 cm

üzerindeki çapa sahip olan veya infrarenal bölgede normal aort çapının 2 katına varmış anevrizmalarda cerrahi endikasyon vardır (67). Ayrıca embolizm, trombus, fistülizasyon veya semptomatik intraabdominal okluziv hastalık durumlarında anevrizmanın boyutlarına bakılmaksızın cerrahi endikasyon vardır. Yine disseksiyon gösteren, false (yalancı), mikotik veya sakküler anevrizmalarda da boyutlarına bakılmaksızın cerrahi endikasyon vardır (70). Cerrahinin gerçek ve tek kontrendikasyonu normal bir yaşam süresini engelleyen ileri mental ve fiziksel yetersizliktir (68).

Sonuç olarak sağlıklı ve genç, ancak anevrizmalı bir olguda yandaş semptomlar varsa, anevrizma çapında artma izleniyorsa, çevre dokulara bası ya da erozyon semptomları, enfeksiyon, inflamasyon, distal embolizasyon varsa ve anevrizma sakküler bir yapı gösteriyorsa, çapı normal aort çapının 2 kat üzerine çıkmış veya 4 cm'yi geçmiş anevrizmalarda cerrahi önerilmektedir (71).

3- 6- KEMOKİNLER:

Geçen yüzyılda patologlar, lökositlerin kandan dokuya kapiller damar duvarından geçerek gittiklerini ve inflamasyon olan dokuda biriktiklerini biliyorlardı. “Diapedez” olarak isimlendirilen bu göçün amacının bakteriyi yakalamak, öldürmek olduğu ve bağışıklık sistemi için ne kadar önemli olduğu Elias Metschnikoff bunu gösterene kadar bilinmiyordu. Bugün interlökin-8 (IL-8)'in bulunuşundan 10 yıl sonra kemokinlerin lökosit göçünde ne derece önemli bir yere sahip olduğu artık bilinmektedir (72).

1992 yılında lökosit göçü, enfeksiyon hastalıkları ve enflamasyon, anjiyogenezis, hematopoezis ve organogeneziste rol alan bir grup sitokine kemotaktik sitokinlerden esinlenerek “Kemokin” adı verilmiştir (73).

3-6-1-Kemokinlerin Moleküler Yapısı

Kemokinler 8-10 kilodalton (kd) ağırlığında, %20-70 oranında aminoasit dizilimlerinde benzerlik gösteren proteinlerdir. Sistein kalıntılarının pozisyonlarına ve genetik yapılarına göre 4 alt gruba ayrılırlar. En az 4 kemokin ailesi olmasına rağmen bunlardan 2 tanesi çok iyi tanımlanmıştır (74, 75).

Tüm kemokinler; en azından 3 beta (β) tabakası (β 1-3) ve C terminal α heliks yapısı açısından benzerlik gösterirler. CXC kemokin ailesi olarak da bilinen α kemokin ailesinde N terminaline yakın 2 sistein aminoasidi farklı bir aminoasit tarafından ayrılmıştır. Bu kemokinin kromozomu 14q12-21 üzerindedir. Bu grupta sadece SDF-1 α (Stromal cell derived factor) 10 kromozomundadır. α kemokinler nötrofillere etki ederken; lenfositlere karşı etki göstermezler. CC kemokinlerde (β kemokin) α kemokinlerden farklı olarak N terminaline yakın 2 sisteini ayıran aminoasit yoktur. (3 kemokin geni 17q 11.2-12 dedir. Sadece MIP-3 α (Macrophage inflammatory protein) kromozomu 9 da, MIP-3 α LARC (MIP-3 α liver-and activation-regulated chemokine) da Kromozom 2 dedir. β kemokinler de kendi içinde 5 MCP (Monocyte chemoattractant protein) ve eotaksin içeren MCP-eotaksin ailesi ve diğer β kemokinler olmak üzere 2 alt gruba ayrılır. CC kemokinler ise genellikle nötrofillere karşı etki göstermezken, monosit, eozinofil, bazofil ve lenfositlere değişik derecelerde etki ederler (75, 76).

C kemokin olarak adlandırılan Lenfotaktin tek sistein içerir, kromozomu ise 1q23'dedir. CX3C kemokin, ise Fraktalkin veya Nörotaktin olarak adlandırılmaktadır ve geni 16. kromozomda bulunmaktadır (77, 78).

CXC kemokinler N terminallerinde glutamik asit-lözin-arginin (Glu-Leu-Arg) dizilimi gösterenler (ELR kemokinler) ve göstermeyenler (non-ELR kemokinler) olarak 2 alt gruba ayrılırlar. Glu-Arg-Leu diziliminin yokluğu nötrofilere karşı olan etkilerinin zayıf olmasına neden olur. Bu grupta PF-4 (Platelet factor), IP-10 (Gamma interferon inducible protein) ve MIG (Monokin induced by interferon gamma) bulunur. PF-4'ün N terminali Glu-Leu-Arg olarak değişirse IL-8 reseptörlerine bağlanabilir ve nötrofillere karşı güçlü etki gösterir (79) (Tablo 3-3).

3-6-2-Kemokin Reseptörleri

Kemokinlerin aracılık ettikleri hücre göçü ve aktivasyonu için bu moleküllerin hücre üzerindeki özgül reseptörlerine bağlanmaları gerekir. Bugüne kadar 4 tane CXC (CXCR1-CXCR4), 8 tane CC (CCR1- CCR8) ve 1 adet de CX3C (CX3CR) kemokin reseptörü tanımlanmıştır. Bazı reseptörler tek bir hücrede yoğunlaşmışken (CXCR1 sıklıkla nötrofilde); diğer reseptörler farklı hücrelerde görülürler (CCR2 monosit, T lenfosit, NK hücre, dendritik hücre ve bazofilde). CCR1 ve CCR2 özellikle monositlerde

bulunurken; sadece IL-2 uyarımından sonra lenfositlerde belirir (80). Bazı kemokin reseptörleri çeşitli uyarılarla hücre yüzeyinde artış gösterebilirler. Örneğin CCR2 kemokin reseptörleri lipopolisakkaritlerin varlığında azalır ve böylece hücreleri sadece bu reseptörü aktive eden MCP-1'e karşı cevapsız kılar fakat CCR1 ve CCR5'i aktive eden MIP-1 α 'ya karşı hücrenin halen cevabı vardır (81).

Buna karşın diğer kemokin reseptörlerinin ortaya çıkışı farklı hücre tiplerinin ayrılmasından ve aktivasyonundan sorumludur. Örneğin; CXCR3 aktive yardımcı T lenfosit tip 1 (Th1) lenfositlerinde görülürken, CCR3, eozinofil, bazofil ve aktive Th2 lenfositlerinde görülür. Kemokin reseptörlerinin lökositlerde artışı hücre aracılı Th1 tip immün cevabı ile ya da allerjik Th2 tip cevabın özgül artışı ile olur (82).

Bazı kemokin reseptörleri nöronlar, astrositler, epitelial hücrelerde de bulunur. Bu da kemokin sisteminin lökosit göçü dışında diğer sistemlerde de birtakım fonksiyonları olduğunu düşündürmektedir (75, 78).

Birçok kemokin reseptörü birden fazla kemokinle bağlanmakta ise de; CC reseptörleri sadece CC kemokinleri, CXC reseptörleri de CXC kemokinlerini bağlamaktadır. Bu reseptör-ligand sınırlılığı muhtemelen primer, sekonder ve tersiyer yapıları benzer ancak kuaterner yapıları birbirinden farklı olan CC ve CXC kemokinlerin yapısal farklılığından kaynaklanmaktadır (83).

Reseptör uyarımı; inozitoltrifosfat oluşumu, hücre içi kalsiyum artışı ve protein kinaz C aktivasyonuna yol açarak hücrenin aktivasyonunu sağlar (84). Kemokin-reseptör sinyali ayrıca Ras ve Rho ailelerinin küçük guanozintrifosfat bağlayan proteinlerini de aktive eder (83). Rho proteinler; hücre membranında katlanma, yalancı ayak oluşumu ve fokal adezyon komplekslerinin toplanması gibi aktin bağımlı olayların düzenlenmesiyle hücre motilitesini sağlarlar (78).

Tablo 3-3. Kemokinler, hedef hücreleri ve biyolojik aktiviteleri

KEMOKINLER	HEDEF HÜCRE	BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ
<i>CXC Kemokin</i>		
<i>ELR</i>		
IL-8	Nötrofil, T lenfosit, bazofil, endotel hücre	Kemotaksis, adezyon, süperoksit, histamin ve granül salınımı, mitogenezis, anjiogenezis
GRO- α (MGSa)	Nötrofil, melanosit, endotel hücre	Kemotaksis, adezyon, aktivasyon, anjiogenezis
GRO- β (MIP-2 α)	Nötrofil, endotel hücre	Kemotaksis, adezyon, aktivasyon, anjiogenezis
GRO- γ (MIP-2 β)	Nötrofil, endotel hücre	Kemotaksis, adezyon, aktivasyon, anjiogenezis
ENA-78	Nötrofil	Kemotaksis, aktivasyon
GCP-2	Nötrofil	Kemotaksis
Platelet basic protein		
CTPA-III	Fibroblast	Kemotaksis
B-Tromboglobulin	Fibroblast	Kemotaksis
NAP-2	Nötrofil	Kemotaksis
<i>Non-ELR</i>		
Platelet factor-4	Fibroblast, endotel hücre, aktive T lenfosit	Kemotaksis, anjiogenez inhibisyonu
IP-10	Endotel hücre, NK hücre	Kemotaksis, sitolitik aktivite, anjiogenez inhibisyonu
MIG	Aktive T lenfosit	Kemotaksis
SDF-1 α	T lenfosit, CD34(+) progenitör, B lenfosit	Kemotaksis
<i>CC Kemokin</i>		
MCP-1	Monosit, Memory-T lenfosit, bazofil, NK hücre, Hematopoietik progenitörler, dendritik hücre	Kemotaksis, adezyon, silperoksit, histamin salınımı,
MCP-2	Monosit, Memory-T lenfosit, eozinofil, bazofil, NK hücre	lökotrien sentezi, araşidonik asit aktivasyonu
MCP-3	Monosit, Memory-T lenfosit, eozinofil, bazofil, NK hücre, dendritik hücre	Kemotaksis, araşidonik asit aktivasyonu, histamin salınımı
MCP-4	Monosit, T-lenfosit, eozinofil	Kemotaksis
MIP-1 α	Monosit, T-lenfosit, NK hücre, bazofil, eozinofil, dendritik hücre, hematopoietik progenitörler	Kemotaksis, adezyon, kollajenaz, histamin ve katyonik protein salınımı, tümör sitotoksitesi
MIP-1 β	Monosit, T-lenfosit, Dendritik hücre, NK Hematopoietik progenitörler hücre,	Kemotaksis, adezyon, anjiogenez inhibisyonu
RANTES	Memory T-lenfosit, eozinofil, bazofil, NK hücre, dendritik hücre	Kemotaksis, adezyon, histamin ve katyonik protein salınımı
Eotaksin	Eozinofil	Kemotaksis

Rollins BJ. Chemokines. Blood 1997;90:909-928

Tablo-3-4. Kemokin reseptör-ligant ilişkisi

RESEPTÖR	LIGANT
CXC Reseptör	
CXCR1	IL-8
CXCR2	IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2, ENA-78
CXCR3	IP-10, MIG
CXCR4	SDF-1 α
CC Reseptör	
CCR1	MIP-1 α , RANTES, MCP-3
CCR2	MCP-1, MCP-3, MCP-5
CCR3	Eotaksin, RANTES, MCP-2, MCP-3, MCP-4
CCR4	MIP-1 α , RANTES, MCP-1, TARC
CCR5	MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES
CCR6	MIP-3 α / LARC
CCR7	MIP-3 β / ELC

Rollins BJ. Chemokines. Blood 1997;90:909-928

Kemokinler ayrıca 2 tane sinyal üretmeyen moleküle de bağlanırlar. Bunlardan bir tanesi; eritrosit kemokin reseptörü olarak da adlandırılan DARC (Duffy Antigen reseptör for chemokin)'dir (85). Bu reseptör, eritrosit ve endotelial hücrelerde bulunmaktadır ve 1950'lerden bu yana Duffy kan grubunun belirlenmesinde kullanılmaktadır (85). Bu reseptörün görevinin CC ve CXC kemokinleri bağlayıp, dolaşımdan uzaklaştırmak olduğu düşünülmektedir (78). Diğeri ise heparan sülfat proteoglikan grubudur (86). Heparan sülfat proteoglikanlar ekstrasellüler matrikste ve endotelial hücre yüzeyinde kemokinleri tutar ve bölgesel bir yoğunluk farkı oluşturarak kemokin salımına yol açar (87).

3-6-3-Kemokin Üretimi ve Etkileri

Kemokinler genellikle lokal olarak salınan ve etki eden maddelerdir. Çoğu organda bazal kemokin üretimi düşük olup, m-RNA düzeyi, total hücrel RNA düzeyinin %1'ini aştığı durumlarda hızla ortaya çıkar. İskemik, toksik veya

inflamatuar lezyonlarda kemokin sekresyonu belirgin olarak artar. Kemokinler için en önemli uyarılar şunlardır:

- IL-1 β , TNF (Tumor necrosis factor- α)
- Lipopolisakkaritler
- Bazı büyüme faktörleri (PDGF: platelet derived growth factor)
- Viral enfeksiyon ajanları
- Bakteriyel ürünler

IFN- α , IL-4, Th-1 ve Th-2 lenfositlerden salgılanan sitokinler belirli bir sıra ile kemokin üretimini arttırmaları, öncelikle IL-1 ve ardından TNF- α hücrelerden kemokin salgılanmasını sağlarlar. Bunun yanında kemokin üretiminin inhibisyonu; TGF- β (transforming growth factor), IL-4 ve IL-10 gibi sitokinler ile olur; ancak bu etkileşim kemokine ve hücreye göre değişiklik gösterir. Kemokin aktivasyonunun önlenmesi kronik inflammatuar cevap sırasındaki kemokine karşı oluşan yüksek afiniteli antikorların üretimi ile olmaktadır (75, 78, 88, 89).

Kandan dokuya lökosit geçişi selektinler, integrinler ve kemokinler tarafından düzenlenen bir seri olay sonucunda gerçekleşir. Sitokinler; lökosit havuzunu ve adezyon moleküllerini artırarak lökositlerin kemokine olan cevabının artmasına neden olurlar. Bu bir dizi olay inflamasyonun özgülüğünü sağlar (75, 78, 90, 91).

3-6-4-İnflamatuar Hastalıklarda Kemokinlerin Rolü

Pekçok akut ve kronik inflammatuar hastalıkta kemokinlerin ortama salgılandığı gösterilmiştir. Bu hastalıklarda kemokinler dokuda lökositlerin birikmesini ve aktivasyonunu sağlar gibi görünmektedir (75).

Bakteriyel pnömoni ve erişkin respiratuar distress sendromu gibi çoğu akut hastalıkta dokuda aşırı nötrofil birikimi ve bu hastaların bronkoalveoler lavajından (BAL) alınan örneklerde de IL-8 gibi güçlü nötrofil uyarıcı yoğunluğunun artmış olduğu görülmüştür (78, 92).

Lenfosit ve makrofajlar ile doku infiltrasyonu birçok kronik olayda görülür. Tüberküloz, lepra ve sarkoidoz gibi granülamatöz lezyonlarda, aktive lenfosit birikimi karakteristik olup, IP-10 tesbit edilir ve aktive sarkoidozlu hastaların BAL'larında IP-10 konsantrasyonu aktive T lenfositlerin sayısı ile uyumludur (78).

Astım, rinit ve atopik dermatitte eozinofil, bazofil, T hücre, mast hücrelerinin birikimi ve aktivasyonu olur (93). Kemokinlerden özellikle eotaksin ve MCP, antijen ve Ig G yokluğunda esas histamin salgılatıcı faktör olarak rol alırlar (94). Bunun yanında MIP-1 α ve RANTES (Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted) de bu patofizyolojide rol alır. Birçok kemokin astmalı hastaların hava yolundan tesbit edilmiştir (78, 95). Ayrıca eozinofillere etki eden çeşitli kemokinler atopik dermatit ve allerjik rinitte dokuda artmış olarak bulunmuştur, bu kemokinler antijen özgül immün aktivasyon ve dokuya eozinofil göçü arasında bağlantı sağlar gibi görünmektedir (96).

Ateroskleroziste, makrofaj ve T lenfositler asıl inflamatuvar hücre olarak kan damarlarında bulunur. Kemokinlerden MCP-1, MCP-4, IP-10 bu süreçte tesbit edilmiştir. MCP-1 lipit-yüklü makrofajların ve monositlerin subendotelial bölgeye göçünü sağlayarak intimal hiperplazi gelişimine katkıda bulunur (75, 78, 97).

Gastrointestinal hastalıklardan ülseratif kolit ve Crohn hastalığının kronik döneminde makrofaj ve lenfositler bağırsağı infiltre ederken, akut dönemde nötrofiller ve muhtemelen de eozinofiller dolaşımdan intestinal mukozaya girerler. Bu hastaların intestinal mukozasında MCP-1, MIP-1 α , eotaksin, IP-10, IL-8 artmış olarak bulunmuştur (76, 98). Ayrıca pankreatit oluşumunda erken dönemde etki eden bazı kemokinlerin varlığından da günümüzde bahsedilmektedir. Kronik pankreatitte ENA-78 (Epitelial nötrofil activating factor-78) ve IL-8'in ekzokrin dokuda arttığı, buna rağmen IP-10, MIP-1 α , MCP-1'in azaldığı görülür (98). Kronik hepatitte de hepatositlerin ölümü ve/veya mononükleer hücrelerin (MNH) birikiminde IP-10 önemli bir rol oynar (99).

Deri hastalıklarından olan psoriasisle lezyonlar nötrofil, aktive T hücre içerir ve nötrofil uyarıcısı olan IL-8 ve GRO- α içerir. Aktive T hücre uyarıcısı olan; IP-10 ve MCP-1 normal deride olmamasına rağmen, psöriaziste bulunur ve tedavi ile IP-10 düzeyi azalır (100).

Yapılan insan ve hayvan çalışmaları sonucunda görülmüştür ki; Romatoid Artrit (RA) gibi kronik eklem hastalıklarında sinoviyal fibroblastlar ve doku makrofajlarından MCP-1 ve MIP-1 α salınmakta olup hastalığın patogenezinde rol almaktadırlar (78, 97, 98).

Böbrek hastalıklarından proliferatif glomerülonefritte glomerüllerin histokimyasal incelemesinde MCP-1 kemokini bulunmuştur (101). Benzer olarak IgA nefropatisi, membranoproliferatif glomerülonefrit ve krioglobülinemide glomerül ve tubulointerstisyumda RANTES, MCP-1, IL-8'in varlığı saptanmıştır (102, 103). Glomerülonefritlerde üriner IL-8 ve MCP-1 atılımı ve lökosit infiltrasyonu arasında pozitif bir ilişki bildirilmiştir. Böbrek transplant rejeksiyonunda da RANTES, IL-8, MCP-1 ve ENA-78 seviyeleri artmış olarak bulunmuştur (104, 105). Ayrıca kemokin artışı iskemi, hidronefroz, diabetik nefropatiye bağlı renovasküler hipertansiyonda artmış olarak bulunmuştur (105)

3-6-5-Enfeksiyon Hastalıklarında Kemokinlerin Rolü

Kemokin reseptörleri 2 önemli insan patojeni için (Plasmodium ve HIV) ko-reseptör taşıyır. Plasmodium (Pl.) vivax eritrositler üzerindeki DARC kemokin reseptörüne, HIV ise lenfosit ve makrofajlardaki CXCR4 ve CCR5 kemokin reseptörlerine bağlanır (78, 106). Bu reseptörler hücreye girişi kolaylaştırarak viral tropizmi belirler. HIV başlangıçta virionu saran glikoprotein gp 120/41 ile en azından 2 hücrel reseptör (CD4 molekülü ve kemokin reseptörü) ile etkileşime girer. HIV-1'in makrofaj tropik suşu (M-tropik suş) CCR5 kemokin reseptörünü kullanır. T tropik suş ise; T hücrede bulunan CXCR4 reseptörüne az bir kısmı da CCR5'e bağlanır. RANTES, MIP-1 α ve MIP-1 β CCR5 reseptörüyle etkileşime girerek HIV-1'in M ve T tropik suşlarının hücreye girişini engeller (107). CCR5 geninde 32-baz-çift delesyonu için homozigot olan bireyler HIV-1 enfeksiyonuna dirençli olup, heterozigot olan bireylerde ise hastalık ilerleyici seyretmez ve fırsatçı enfeksiyonlara karşı koruyucudur. Ayrıca ko-reseptör olarak nadiren kullanılan CCR2'deki allellik varyantı ve SDF-1 β geninde de mutasyonu olan bireylerde AIDS'in ilerlemesi gecikmiştir (108). CCR2 mutasyonu CCR5 promotor mutasyonu ile birlikte olabilir; bu durumda enfeksiyona karşı koruyucudur (78, 105, 109, 110).

3-7-CCR5 (C-C kemokin reseptörü 5)

3-7-1-CCR5'in Biyolojik İşlevi

CCL3, CCL4, CCL5 ve CCL8 ligantları ile etkileşiminden sonra CC kemokin reseptör 5 olarak adlandırılan CCR5, kemotaksiye aracılık etmektedir (111, 112). Aktive edilmiş/hafıza Th1 lenfositler, makrofajlar, kandan türemiş periferik dendritik

hücreler, endotelial hücreler, epitelium, vasküler düz kas ve fibroblastlar CCR5'i sunmaktadır. CD34⁺ hematopoetik progenitor hücrelerinde, langerhans hücrelerde, nöronlarda, astrositlerde ve timositlerde de CCR5 ekspresyonu olduğu rapor edilmiştir (111, 113)

3-7-2-CCR5 Geni ve Bu Genin Polimorfizmleri (Çok Biçimlilik)

CC kemokin reseptör 5, 3p21.3-p24 kromozomu üzerine yerleşmiştir (114). Açık okuma çerçevesi (ORF) CCR5Δ32(32 baz çifti delesyonu), CCR5 geninde hücre yüzeyine ulaşmayı başaramayan kesik bir proteinin oluşmasına neden olmaktadır. Üzerinde çok yoğun bir şekilde çalışılan bu polimorfizm çeşitli Kafkas topluluklarında yaklaşık % 9'luk bir sıklıkla görülürken; bazı Afrika, Japon ve Çin etnik gruplarında hemen hemen hiç görülmemektedir (115, 116). Beyaz tenli Avrupalı insanlarda alel delesyonu kuzeyden güneye doğru değişiklik sergilemektedir. Alel sıklıkları Danimarka'da en üst düzeydedir ve bu ülkeyi Kuzey Fransa takip etmektedir. Alel sıklığının en düşük olduğu ülke ise Korsika'dır (117).

CCR5 ekspresyonu; 1 ve 3 eksonları arasındaki intron bölgesini içeren aşağı akışı kolaylaştıran ilerletici içine yerleşmiş olan ya da yukarı akışı sağlayan ilerletici içinde bulunan polimorfizmlerin geniş spektrumları tarafından düzenlenebilir. CCR5 cis-denetim bölgesinin aralık analizi (-2762 ile -1835 arası), 27 adet eşsiz insan haplotipini tanımlayan değişken 32 alanı ortaya çıkarmıştır. 7 polimorfizme bağlı kalınarak (-2733 A/G, -2554 G/T, -2459 G/A, -2135 T/C, -2132 C/T, -2086 A/G, -1835 C/T) bu haplotiplerin 7 farklı grubu (HH)-A, -B, -C, -D, -E, -F, -G şeklindeki CCR5 insan haplo-grupları olarak belirtilmiştir (118). Ayrıca; CCR5 haplo-grupları, CCR5Δ32 ve CCR2-64I ile dengesiz bir bağ içinde olan P1 haplotipini de kapsamaktadır (208*G, 612*A, 626*C, 627*C, 630*, 647*C, 676*A, 684*T, 714*C, 811*G). Aynı şekilde; F (HHF*2) ve G (HHG*2) haplo-grupları içindeki CCR5 haplotipleri sırasıyla CCR2-64I ve CCR5Δ32 polimorfizmleri ile ilişkilidir (118).

CCR5 ekspresyonu ile ilgili olarak Hladik ve arkadaşları T-helper hücreleri üzerinde ve tamamıyla dengesiz bir bağ içindeki CCR5Δ32/CCR5-2459*A ile CCR5 wt/CCR5-2459*G haplotiplerine sahip monositler üzerinde azaltılmış CCR5 yoğunluğu gözlemişlerdir (119). Dahası; CCR5-2459*A homozigotizmi, CCR5Δ32'ye ve CCR2-64I'ya sahip olmayan kişilerde CCR5'i ifade eden çok

sayıdaki CD4+ hücreleri ile bağıntılıdır. CCR5-2459*A ve CCR5-59653*T arasında tam bir bağ dengesizliği bulunmaktadır (120).

3-7-3-CCR5 Polimorfizmleri ile İlişkili Hastalıklar

Ateroskleroz ve Miyokard İnfarktüsü

CCR5 Δ 32, abdominal aort anevrizma (AAA) riskini artırmaktadır (121). Bununla birlikte, CCR5 Δ 32 abdominal aort anevrizmasını periferik atardamar tıkanıklığı hastalığından, karotid stenozdan ve rüptüre abdominal aort anevrizmasından farklı kılmaktadır. Nadir silinen homozigotlar, elektif olarak opere edilen abdominal aort anevrizmasına göre dört kat daha fazla rüptür riski taşımaktadır (120). Diğer taraftan, Gonzalez ve arkadaşları CCR5 Δ 32 aleli taşıyan İspanyol erkeklerin erken miyokard infarktüsüne karşı koruma altında olduklarını keşfetmişlerdir (122). Aynı şekilde, Szalai ve arkadaşları da koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda CCR5 Δ 32 için hiçbir homozigot bulamadıklarından ve kontrol grubundaki altı hastada CCR5 Δ 32'de homozigot bulduklarından dolayı, CCR5 Δ 32 içeren homozigotların kalp hastalıklarına karşı korunduklarını ifade etmişlerdir (123). Aslında, hastalar ve kontrol grupları arasında CCR5 Δ 32 alel dağılımı bakımından hiçbir fark yoktu. İlk miyokard infarktüsüne 55 yaşlarından önce yakalanan Çek erkekleri üzerinde yapılan çalışmalarda ve Almanlar tarafından yapılan araştırmalarda (124), koroner atardamar hastalığı ve CCR5 Δ 32 arasındaki bu ilişki gözlemlenememiştir (125). Dahası, CCR5 Δ 32 spesifik durumlarda kalsifikasyon oranını da artırmaktadır (126).

Kemokinler ve Abdominal Aort Anevrizması

Abdominal aort anevrizması ile ilişkili yüksek ölüm oranına rağmen, bazı diğer risk faktörleri de belirtilmiştir. İnsanlardaki abdominal aort anevrizma gelişiminin biyokimyasal ve hücrel süreçleri büyük oranda bilinmemektedir. Abdominal aort anevrizması genelde aterosklerosis ile ilişkilendirilmektedir (127, 128). Abdominal aort anevrizma patojenezinin temeli, extracellüler matrix öğelerinin (elastin, kollajenler) bozunması ve aort duvarının yapısal bütünlüğünün bozulmasıdır (127, 128). Abdominal aort anevrizma hastalığı, aortik matrisin yıkımına neden olan abdominal aort anevrizma immuno-patolojisi içerisinde uygun olarak görülen sitokinlerin ve inflamatuvar akyuvarların varlığı tarafından belirtilen doku iltihabını

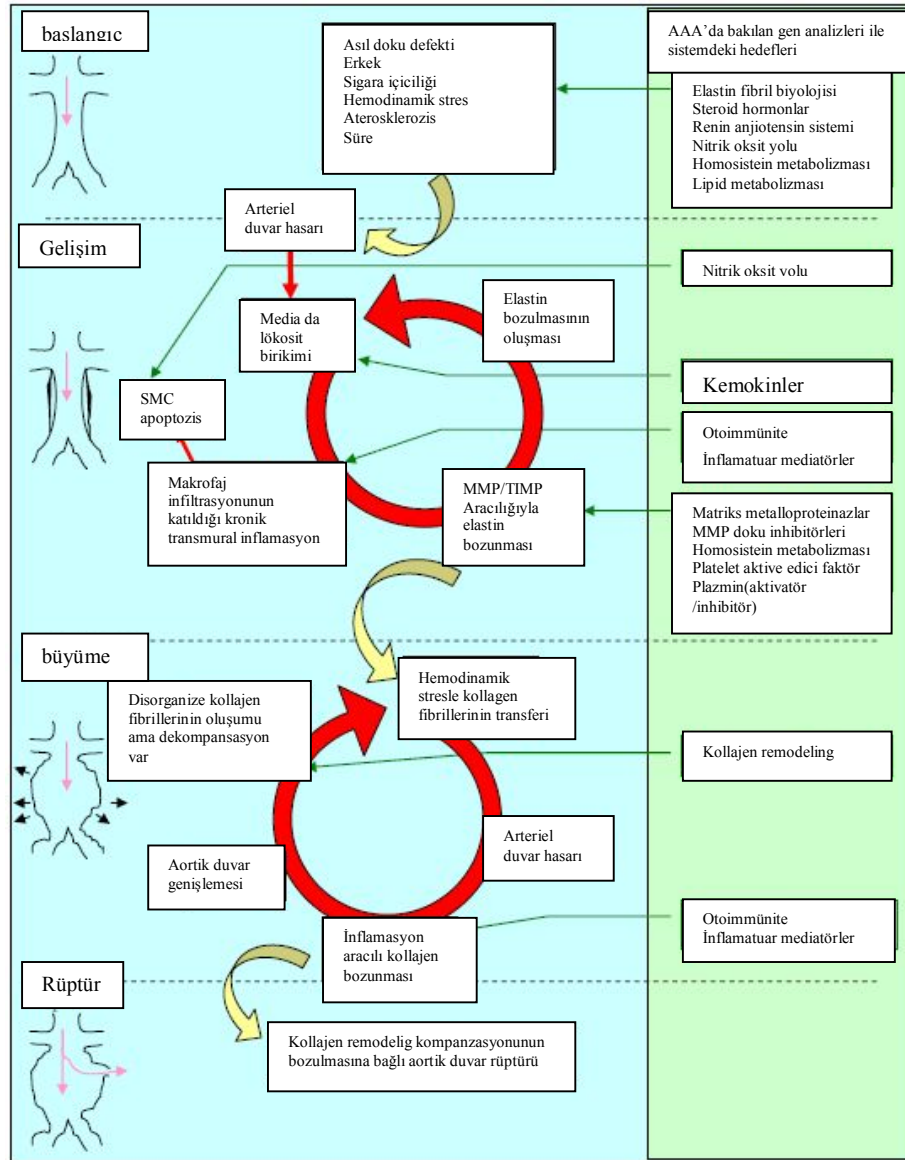
içermektedir (127, 129). Makrofajların ve akyuvarların etkili inflamatuvar girişleri, hem abdominal aort anevrizma içinde hem de çevresel atardamar tıkaçıcı hastalığı (PAOD) içinde bulunmaktadır (130, 131).

Kemokinler; inflamatuvar alanlarına lökosit göçünü, lökosit aktivasyonunu ve lökosit farklılaşmasını sağlayan sitokinlerdir (132). Geçtiğimiz yıllarda bazı immün-bağımlı hastalıkların patojenezi içerisinde kemokinlerin rolü dikkate alınmıştır (133). Dahası, kemokinler ile kemokin reseptörlerini (CCR5, CCR2, stromal cell-derived factor) kodlayan genlerdeki çok biçimcilik yani polimorfizm, HIV enfeksiyonlarını ve inflamatuvar hastalıkları etkilemektedir (134, 135).

CCR5, muhtemel olarak plak oluşumuna katılan bir kemokin reseptörüdür. CCR5 makrofajlar üzerinde, T hücreleri üzerinde, aortik düz-kas hücreleri üzerinde ve koroner endotel hücreleri üzerinde ifade edilmektedir (136, 137). Plaklar içerisinde CCR5 ligantlarına rastlanmıştır (138). Ayrıca; geçen yıllarda gerçekleştirilen genetik görüntüleme çalışmaları, CCR5 içerisindeki doğal eksikliğin erken miyokard infarktüsü ve ciddi koroner arter hastalığına karşı insanları koruduğunu göstermektedir (139). Homozigot lenfoid hücre yüzeyleri üzerinde CCR5 reseptörlerinin kaybına ve bu reseptörlerin kesintisine neden olan CCR5 geni ($\Delta 32$) içerisindeki yaygın bir 32-temel çift silinme mutasyonu geçtiğimiz yıllarda açıklanmıştır (134).

Atardamar duvarının inflamatuvar hücre ile infiltratı, iltihap aracılığı ya da iltihap arabulucuları olarak görev yapan enzimlerin uyarılmasını sağlamaktadır. Hücre göçünde, matriks metaloproteinazlar ile bunların inhibitörleri gibi hücre dışı matriks oluşumu ve matriks metabolizması sürecine dahil olan bazı enzimlerin aktivasyonunda ve bu enzimlerin ekspresyonunun başlatımında kemokinler çok önemli bir role sahiptir (140, 141). CC kemokin reseptörleri, önemli iltihap düzenleyicileri olarak nitelendirilmektedir. CC kemokin reseptörlerinin genelde lökositlerin üzerinde bulunmasına rağmen, geçen yıllarda yapılan araştırmalar damar düz kas hücrelerinin CC kemokinleriyle tepkimeye girdiğini ifade etmiştir (142).

AAA patogenezinde rol alabilecek olan faktörler ve kemokinlerin bu patogenezdeki yeri Tablo 3-5'de şematik olarak gösterilmiştir.

Tablo 3-5: AAA patojeninde rol alabilecek faktörlerin şematik gösterimi

3-8-GENETİK POLİMORFİZM:

İnsan genomunun bütün bölgeleri boyunca DNA yapısında zararsız kalıtsal varyasyonlar vardır. Yani bir bireyin genomu her 100-200 nükleotid de 1-2 baz değişimi içermekte fakat bu durum kişilerde önemli bir hastalığa yol açmamaktadır. Bireyler arasındaki nükleotid baz dizilerindeki bu değişiklik "polimorfizm" olarak adlandırılır. İnsan genomunda yer alan DNA polimorfizm örnekleri genel olarak 3 grupta değerlendirilebilir (143).

A- Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism: RFLP)

DNA sarmalı özgül Restriksiyon Enzimi (RE) ile kesildiği zaman farklı uzunlukta fragmentler oluşur ve jel elektroforezinde gözlenir. Bu fragmentler RFLP olarak adlandırılır. RFLP'ler birçok hastalıkta kalıtsal marker olarak kullanılır. Eğer belirlenemeyen bir proteine ilişkin bir genin kalıtımını incelenmek isteniyor ve bu gene bağlı olan RFLP'ler bulunuyorsa, ailede bu genin kalıtımını belirlemek için bu markerlerden yararlanılır (144).

B-Basit Dizi Tekrarları (Simple Sequence Repeats:SSR)

SSR belirleyicileri VNTR(Variable Number of Tandem Repeats)' lere benzer, çünkü değişken sayıda nükleotidler birbiri ardına tekrarlanmıştır. DNA molekülünde yer alan bu basit dizi tekrarları çok küçük diziler olduğundan yalnızca PCR analizi ile tanımlanabilir (145).

C- Değişken Sayıda Ardışık Dizi Polimorfizmleri (Variable Number of Tandem Repeats: VNTR)

VNTR lokuslarının en önemli özellikleri ardışık tekrar sayılarının ve tekrar birimlerindeki nükleotid dizilerinin değişim göstermesidir. Bu nedenle büyük oranda alellik varyasyon gösterirler. Bu varyasyonların eşit olmayan çapraz geçişler veya replikasyon kayması ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. VNTR lokuslarının analizleri ile ardışık tekrar kopyalarının sayısının çok değişken olduğu, birden yüzlerce keze kadar değişebileceği saptanmıştır. Bir lokusta çok sayıda farklı değişken dizilerin varlığı sonucu toplumda çok sayıda alel (hiperalelizm) oluşur ve çok sayıda birey heterozigot olur. VNTR lokuslarında heterozigotluk %100'lere kadar varmaktadır. VNTR lokusları yüksek polimorfik özellikleri nedeniyle önemli genetik belirleyiciler olarak kabul edilirler. Bu nedenle çeşitli alanlarda yaygın olarak uygulanmaktadır (145).VNTR'ın başlıca uygulama alanları: Gen haritalanması, Kimliklendirme, Paternite testleri, Adli tıp, Prenatal tanı, Çeşitli hastalıklar ile ilgili odakların belirlenmesi olarak sayılabilir.

4- GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay No: 6/6/2008-08/57)

Bu çalışma Mayıs 2008- Mart 2009 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Anabilim Dalı ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Merkezi (CÜTFAM) işbirliği ile yapılmıştır.

Çalışmaya alınacak birey sayıları α hatası 0,05, β hatası 0,20 olacak şekilde hesaplandı ve her gruba 58 bireyin alınması gerektiği bulundu. Çalışma grubuna 63 AAA'lı hasta alındı. Bu hastalarla yaş ve cinsiyet açısından benzer 58 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı. Aort anevrizmalı hastalar çalışma ve sağlıklı bireyler kontrol grupları olarak ayrıldılar. Çalışmadaki olguların abdominal aort çapları kontrastlı bilgisayarlı tomografi kullanılarak (Resim 4-1) ölçüldü. Arteriyel sisteme ait başka arteriel anevrizması olan 5 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubuna alınan hastalar Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, sigara içiciliği, hiperlipidemi, KAH, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi AAA'sı oluşumuna katkıda bulunacak etkenler açısından araştırıldı. Çalışma grubundaki ve kontrol grubundaki bireylerden alınan periferik kan dokuları 1 ml EDTA içeren tüplerde biriktirilerek -20 C° de toplandı. Periferik kan dokularından olgulara ait genomik DNA'lar elde edilerek CCR5 geninde 32 baz p delesyonu tarandı. Çalışma ve kontrol gruplarından elde edilen bulgular istatistiksel olarak değerlendirildi.

Resim 4-1:AAA'lı bir hastanın Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi görüntüsü



4-1- POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU TEKNİĞİ:

Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction: PCR), dizisi bilinen iki bölge arasında uzanan bir DNA parçasını çoğaltmak için kullanılır. İki oligonükleotid, bir DNA polimeraz tarafından katalizlenen bir seri sentetik tepkimenin primerleri olarak kullanılır. Kalıp DNA önce iki oligonükleotidin ve dört deoksiribonükleotid trifosfatın (dNTP) varlığında ısıtılarak denatüre edilir. Tepkime karışımı, daha sonra kalıp dizilerine oligonükleotid primerlerinin yapışmasına olanak veren bir sıcaklığa dönüştürülür. Yapışmış primerler uygun bir sıcaklığa çıkartılarak DNA polimeraz ile uzatılır. Denatürasyon, annealing (yapışma) ve DNA sentezi döngüsü sonradan birçok kez tekrarlanır. Amplifikasyonun bir döngüsünün ürünleri sonraki döngü için kalıp işlevi gördüğünden her bir başarılı döngü, temel olarak istenilen DNA ürününün miktarını ikiye katlar (145).

4-1-1- PCR amplifikasyonunun uygulama alanları:

PCR amplifikasyonu genetik bozuklukların tanısında, klinik örneklerdeki patojenik organizmaların nükleik asit dizilerinin belirlenmesinde, adli tıp örneklerinin genetik tanımlanmasında ve etkinleşmiş onkogenlerin mutasyonlarının analizinde yoğun uygulama alanı bulmuştur. Ek olarak, PCR amplifikasyonları aşağıda sıralananları da kapsayan moleküler klonlama ve DNA analizindeki çeşitli uygulamalar için kullanılmaya başlanmıştır (144).

Prob olarak kullanım için, klonlanmış çift zincir DNA'nın özgül dizilerinin oluşturulması.

DNA'nın belirli parçalarının seçici amplifikasyon ile klonlanmış genler için proba özgül dizilerin oluşturulması.

Küçük miktar mRNA'dan cDNA kütüphanelerinin oluşturulması.

Dizi analizi için büyük miktar DNA'ların oluşturulması.

Mutasyon analizleri.

4-1-2- Polimeraz Zincir Reaksiyonunun Bileşenleri:

Polimeraz zincir reaksiyonunun kesin koşulları ve döngünün her bir basamağının zamanı, çoğaltılacak bölgenin uzunluğu ve primerlerin dizisi tarafından belirlenir; etkisizleşmesi ve hazırlanmış kalıbın tam olmayan uzaması gibi durumlar oluşturur. Bu nedenle en uygun koşullar aşağıda sıralanmış PCR bileşenlerinde yapılacak düzenlemeler ile sağlanır (145).

Enzim (taq DNA polimeraz)

Deoksiribonükleotid trifosfatlar (dNTP)

Magnezyum derişimi

PCR tampon içeriği

Oligonükleotidler (primer)

Hedef diziler

Isılar ve döngü sayısı

1-Enzim:

DNA polimeraz enzimleri, kalıp zincire komplementer bir DNA zinciri meydana getirmek üzere, orijinal kalıp zincirdeki baz bilgisini kullanarak,

dNTP'lerden uzun polinükleotid zincirin sentezini kataliz ederler. PCR'in en elverişli olduğu koşullarda 0,5-5 ünite/100 µl arasında değişen enzim derişimlerinin denenmesi ve jel elektroforezi yardımıyla sonuçların değerlendirilmesi önerilmektedir. Enzim derişimi çok yüksek ise, özgül olmayan arka plan ürünler görülebilmektedir. Ayrıca, enzim derişimi çok düşük olduğunda da, istenilen ürünün miktarında azalma görülmektedir (144).

2- Deoksiribonükleotid trifosfatlar:

Deoksiribonükleotid trifosfatların (dNTPs = dATP, dGTP, dTTP, dCTP) 20-200 µM arasındaki derişimi verim, özgülük ve doğruluk arasındaki en iyi denge ile sonuçlanmaktadır (144).

3- PCR tampon içeriği:

PCR için en çok önerilen tampon, 10 mM Tris-HCL ve 50 mM KCL içeren tampondur. KCI'nin 50 mM'a kadar olan derişimi primer yapışmasını kolaylaştırdığı için tepkime karışımına eklenebilmektedir (144).

4-Hedef diziler:

DNA polimerazın, polimerizasyon reaksiyonunu gerçekleştirebilmesi için ihtiyaç duyduğu yapılardan biri de kalıp DNA'dır. DNA polimeraz, kalıp DNA'ya bağlanarak hedef dizilerin iki ucunda yer alan bölgede polimerizasyon reaksiyonunu gerçekleştirir (144).

4-2-ELEKTROFOREZ:

Sulu bir çözelti içinde çözünmüş küçük elektrik yüklü parçacıkların, uygulanan bir elektrik akımının etkisi ile göç etmesi sürecine elektroforez (elektrikle göç) denir. Bu olay belirli bir yük dağılımı olan tampon içerisinde gerçekleştiğinden ve elektrik akımı kullanıldığından kısaca elektroforez adı verilmiştir (145).

Mutasyon Analizi:

100µl periferik kan dokusundan, Invitek kit extraction tekniği ile (Invitek, Invisorb spin blood, Germany) total genomik DNA elde edildi. Kontrol grubu ve AAA hastalarından eř zamanlı olarak biotin-labelled single multiplex amplification reaction (Viennelab, PGX-HIV StripAssay, Austria) tekniği ile CCR5 kemokin reseptör geni amplifiye edildi ve 32 baz p delesyonu açısından değerlendirildi. Perkin Elmer 9600 ile PCR alışıldı. Başlangıç olarak 94 °C de 2 dakika erime evresi ile protokol oluşturularak;

35 devirde 94°C de 15 saniye,

58°C de 30 saniye,

72°C de 30 saniye ve

72°C de 3 dakika final elongasyon evresinde izlendi.

Otomatik revers-hibridizasyon prensibi temeline dayanan StripAssay tekniği (Vienna Lab, PGX-HIV StripAssay GmbH, Austria) ile mutasyon analizi çalışıldı. Tüm genler için normal, heterozigot ve homozigot mutant/non-mutant genotip profilleri ek Collector™ sheet kullanılarak tüm olgularda tarandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Çalışmamızın verileri SPSS (Ver: 14,0) programına yüklendi. Çalışmada elde edilen veriler ortalama,± standart sapma ve yüzde olarak verilmiştir. Yaş ve aort çapları T testi kullanılarak değerlendirildi. Cinsiyet, Hipertansiyon, Diabetes Mellitus, Hiperlipidemi, Sigara içiciliği, Koroner Arter Hastalığı, Kronik Obstruktif Akciger Hastalığı ve CCR5 gen mutasyonu ile AAA arasındaki ilişki χ^2 testi ile değerlendirildi. Abdominal Aort Anevrizması ile genetik varyasyon arasındaki ilişki multivariate regresyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışma grubumuzda bulunan 58 hastanın yaş ortalaması $62,94 \pm 6,59$ yıl, kontrol grubunda bulunan 58 bireyin ise yaş ortalaması $58,82 \pm 11,60$ yıl olarak bulundu. Yaş yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel yönden önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$), (Tablo 5-1).

Çalışma grubundaki bireylerin 41'i (%70,7) erkek, 17'si (%29,3) kadındı; kontrol grubundaki bireylerin 38'i (%65,5) erkek, 20'si (%34,5) kadındı. Cinsiyet yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$), (Tablo 5-1).

Çalışma grubunda 33 (%56,9) hastada hipertansiyon, 21 hastada (%36,2) koroner arter hastalığı, 10 (%17,2) hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 8 hastada (%13,8) hiperlipidemi, 7 (%12,1) hastada diabetes mellitus, 21 (%36,2) hastada ise sigara kullanımı mevcuttu. (Tablo 5-1)

Tablo 5-1: Hasta ve Kontrol grubunda klinik parametrelerin dağılımı

Değişken	Hasta(n=58)	Kontrol(n=58)	P
Yaş(yıl)	$62,94 \pm 6,59$	$58,82 \pm 11,60$	0,62
Erkek(n, %)	41(70,7)	38(65,5)	0,55
Sigara (n, %)	21(36,2)	19(32,8)	0,69
Hipertansiyon (n, %)	33(56,9)	31(53,4)	0,71
Hiperlipidemi (n, %)	8(13,8)	9(15,5)	0,79
Diabetes Mellitus (n, %)	7(12,1)	7(12,1)	1,0
KAH(n, %)	21(36,2)	21(36,2)	1,0
KOAH(n, %)	10(17,2)	6(10,3)	0,028

KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Kontrol grubunda ise 31 (%53,4) bireyde hipertansiyon, 6 (%10,3) bireyde kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 9 (%15,5) bireyde hiperlipidemi, 7 (%12,1)

bireyde diabetes mellitus, 19 (%32,8) bireyde ise sigara kullanımı mevcuttu (Tablo 5-1).

Gruplar anevrizma gelişimine zemin hazırlayan predispozan faktörlerden Hipertansiyon, Diabetes Mellitus (DM), Hiperlipidemi, Sigara içiciliği, Koroner Arter Hastalığı ve Kronik Obstruktif Akciger Hastalığı (KOAH) yönünden karşılaştırıldıklarında aralarındaki farkın önemsiz olduğu bulundu.(Tablo 5-1)

Çalışmada bulunan olgular aort çapları yönünden değerlendirildiğinde kontrol grubunda bulunan bireylerin aort çapları $26,37 \pm 2,87$ mm olarak bulundu. AAA'lı grupta ortalama Aort çapı $54,93 \pm 8,93$ mm olarak bulundu. Gruplar aort çapları yönünden karşılaştırıldıklarında aralarındaki farkın önemli olduğu bulundu ($p=0,001$) (Tablo 5-2).

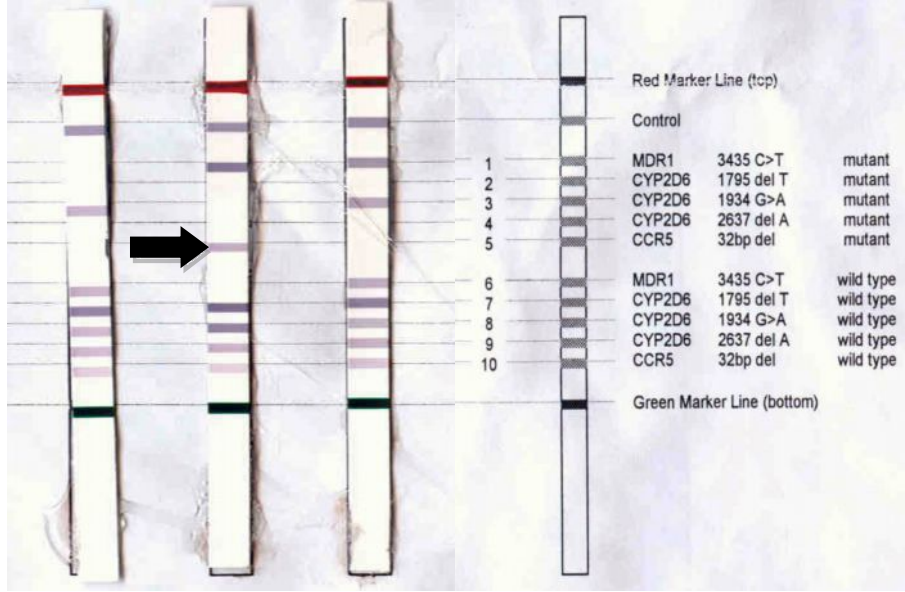
Tablo 5-2:Hasta ve kontrol grubunda Aort çap dağılımı

	Grup	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	p
Aort Çapı(mm)	Kontrol	58	26,3621	2,86967	0,001
	Hasta	58	54,9310	8,63461	

AAA hastalarında ve kontrol grubu arasında CCR5 CC(wild-type allele), CT(heterozigot) ve TT(homozigot) gen mutasyonları karşılaştırıldı. AAA'sı hastalarında 11 hastada (%19,0) heterozigot CCR5 gen mutasyonu varken kontrol grubunda sadece 1 bireyde (%1,7) heterozigot CCR5 gen mutasyonu saptandı (Resim 5-1). Hastaların 47'sinde (%81,0) CCR5 mutasyonu yokken, kontrol grubunda 57 olguda(%98,3) CCR5 gen mutasyonu saptanamadı. Heterozigot gen mutasyonu yönünden gruplar değerlendirildiğinde CCR5 heterozigot gen mutasyonunun AAA'lı hastalarda anlamlı derecede fazla olduğu görüldü ($p=0,004$).(Tablo 5-3)

Tablo 5-3: Hasta ve kontrol grubunda $\Delta 32$ gen polimorfizminin dağılımı

Genotip	Hasta(n=58)	Kontrol(n=58)	P
WT/WT (n, %)	47(81,0)	57(98,3)	
WT/ $\Delta 32$ (n, %)	11(19,0)	1(1,7)	0,004
$\Delta 32/\Delta 32$ (n, %)	0(0)	0(0)	-
WT/WT: Normal, WT/ $\Delta 32$: heterozigot mutasyon, $\Delta 32/\Delta 32$: Homozigot mutasyon			



Resim 5-1:StripAssay tekniği ile CCR5 heterozigot gen mutasyonu saptanması

Çalışmada bulunan gruplar AAA'na neden olabilecek predispozan risk faktörlerinden yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı açısından benzer gruplar oluşturuldu. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, DM, hiperlipidemi, sigara içiciliği, KAH, KOAH ve CCR5 gen polimorfizmi ile AAA arasındaki ilişki değerlendirildiğinde yalnızca CCR5 gen polimorfizmi ile AAA arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,006$). (Tablo 5-4)

CCR5 heterozigot gen mutasyonu bulunan olgularda mutasyon olmayan bireylere göre AAA görülme sıklığının 25,95 kat fazla olduğu bulundu (OR:25,95, %95 CI:2,49-270,36). (Tablo 5-4)

Tablo 5-4: Abdominal Aort Anevrizması ile genetik varyasyon arasındaki ilişkinin multivariate regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Multivariate	β	OR(95% CI)	P
Yaş	0,048	1,049(0,98-1,10)	0,068
Cinsiyet	0,503	0,605(0,22-1,7)	0,338
Hipertansiyon	0,333	0,717(0,26-2,0)	0,521
Diabetes Mellitus	0,308	0,735(0,21-2,51)	0,623
Dislipidemi	1,316	0,268(0,06-1,18)	0,082
Sigara	0,161	1,175(0,41-3,40)	0,767
KAH	0,506	1,658(0,59-4,70)	0,341
KOAH	0,674	1,963(0,46-8,40)	0,363
CCR5	3,256	25,951(2,50-270,37)	0,006

KAH:Koroner Arter Hastalığı, KOAH:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı,
CCR5:Kemokin Reseptör OR:Odds Ratio

6-. TARTIŞMA

AAA endüstrileşmiş ülkelerde tüm nüfusun yaklaşık %1-6'sını etkileyen bir hastalıktır (146). Ülkemizdeki AAA nedeniyle ölenlerin sayısı tam bilinmemekle birlikte Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 15 bin kişi rüptüre AAA nedeniyle hayatını kaybetmektedir (146, 147). Yıllar içinde cerrahi tekniklerde meydana gelen gelişmelere rağmen halen rüptüre AAA'larda mortalite yüksek seyretmektedir (146). Bu nedenle AAA riskinin önceden belirlenebilmesi ve erken tanınabilmesi bu hastalığın seyrindeki en büyük ilerlemeyi sağlayacaktır. Günümüzde kullanılan tanı yöntemleri ile mevcut AAA kolaylıkla tanınabilmesine rağmen, mevcut yöntemler ile ileride gelişebilecek AAA için risk tahmini yapmak mümkün olamamaktadır. AAA gelişimi için riskin belirlenebilmesi birçok hayatın kurtarılabilmesi ve sağlık harcamalarında önemli kazançlara neden olabilecektir. AAA gelişimine zemin hazırlayan şüpheli genin bulunması, basit bir DNA testi ile kişisel riskin hesaplanmasına yardımcı olabilir.

AAA multifaktöryel bir hastalıktır, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir (148). AAA etiyolojisini belirlemek için yapılan ve ayırım çalışması olarak adlandırılan iki istatistiksel çalışma AAA'nın major gen etkisi ile ortaya çıkabileceğini bildirmektedir (45). Benzer şekilde Shibamura ve ark. 233 aile üzerinde yaptıkları çalışmada AAA ile iki gen (19q13 ve 4q31) arasında ilişkili olabileceğini bildirmektedirler (149).

AAA patogenezindeki genetik komponentin ortaya konabilmesi için birçok araştırmacı aday gen kavramını benimsemiştir. Bu yaklaşım asıl olarak anevrizma formasyonunda ve inflamatuvar yanıtta rol oynayan anahtar enzimleri kodlayan genleri içerir. Bu konuda literatürdeki araştırmalarda bakıldığında aday gen olarak; elastin ve elastaz (MMP-2,-7,-9-12), kollojen ve kollojenaz (Matriks metalloproteinaz (MMP) -1,-8 & -13), metalloproteinaz doku inhibitörleri, plazminojen aktivatör inhibitor-1, interlökinler, anjiotensin konverting enzim,

metilen tetra hidro folat reduktaz, nitrik oksit sentaz, platelet aktifleştirici faktör, human lökosit antijenleri, ve inflamatuvar reseptörlerin araştırıldıkları görülmektedir. Bu araştırmalar incelendiğinde Jones ve ark (150) matriks metalloproteinaz-9 polimorfizmi (C-1562T) araştırdıkları 414 AAA'lı, 172 periferik vasküler hastalıklı ve 203 sağlıklı kontrol hastasında anevrizmalı grupta T allelinin anlamlı derecede fazla olduğunu bildirmektedirler. Yine MMP'nin doku inhibitörleri (TIMP) üzerine yapılan iki çalışmada AAA'lı hastaların allel frekansının kontrol grubundan anlamlı olarak farklı olduğunu bildirmektedir (151, 152). Bizde çalışmamızda inflamatuvar reseptörlerden CCR5 ile AAA arasındaki ilişkiyi araştırdık.

AAA gelişimine risk oluşturabileceğini düşündüğümüz CCR5 gen polimorfizmi ile AAA arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladığımız bu çalışmada AAA'lı hastalarda CCR5 heterozigot gen polimorfizminin normal popülasyona göre anlamlı derecede fazla olduğunu bulduk. Ancak AAA multifaktöryel bir hastalıktır, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir (148). Bu nedenle AAA gelişimine zemin hazırlayabilecek diğer risk faktörleri de göz önüne alınarak istatistiksel çalışma yapıldığında CCR5 gen mutasyonunun diğer faktörlerden bağımsız olarak AAA ile ilişkili olduğu görüldü.

Aterosklerozis multifaktöryel ilerleyici bir vasküler hastalıktır. Makrofajların, T-lenfositlerin ve vasküler dendritik hücrelerin arteriyel duvarda erken dönemde ve ısrarlı olarak bulunmalarıyla karakterizedir (153). Bu hücre topluluğu aterosklerozis patogenezinde rol oynayan kronik inflamatuvar olaylarda da rol alır. AAA duvarının kronik inflamatuvar hücreler tarafından infiltre edildiği bilinmektedir (154). Ateroskleroz asıl olarak damarın iç tabakalarını intima ve mediayı içerirken AAA tipik olarak damarın dış tabakalarının media ve adventisyanın değişikliklerinden etkilenir. Ancak her iki durumunda patogenezi ortak mekanizma ile açıklanabilir. Makrofaj ve lenfositlerin inflamatuvar infiltrasyonu AAA ve aterosklerozun patogenezinde altta yatan ortak mekanizmadır. Her iki durumda da damar duvarında bir incelleme söz konusudur (68).

Arteriyel damar duvarının inflamatuvar hücrelerce infiltrasyonu bir dizi enzimi aktive eder. Kemokinler ekstrasellüler matriksin yeniden modellenmesi ve metabolizmasında rol oynayan özellikle matriks metalloproteinazları ve onların inhibitörlerini de içeren birçok enzimin induksiyonu, ekspresyonu ve aktivasyonu

için anahtar rol oynar. Kemokin reseptörleri inflamasyonda önemli modulator rolleri vardır. Reed ve ark. 8000 erkek üzerinde yaptıkları çalışmada anevrizma ve okluziv hastalıkların için risk faktörlerinin benzer olduklarını ve aterom ile anevrizma gelişiminin aynı ortak yol üzerinden ilerlediğini bildirmektedir. Anevrizma gelişiminde damar duvarında media tabakasının proteolitik hasarı önemli rol oynar. Proteolitik hasar elastin, kollogen, düz kas hücrelerinin yıkımını ve kompensatuar adventisyal fibrozisi içerir. Ateroma gelişimine bağlı olarak anevrizma oluşumu genetik bir yatkınlık sonucu oluşabilir. Anevrizma gelişimine şüpheli gen üzerindeki polimorfizm neden olabilir. CCR5 gen polimorfizmi de AAA gelişimine zemin hazırlayacak bir faktör olabilir.

Kemokinler arter duvarındaki hasara erken yanıtta etkilidirler. Kemokin reseptör 5 genindeki delesyon reseptör ekspresyonunu azaltır, lökosit göçünü inhibe eder ve inflammatuar infiltrasyonu azaltır (134). Ghilardi ve ark. (121) CCR5 32 bp delesyonu ile AAA arasında ilişki olduğunu bildirmektedir. CCR5 polimorfizmi sonucunda Th1 yanıtında azalma, Th2 yanıtında artış meydana gelir. Th1 ve Th2 lökositler arasındaki bu farklılaşmanın aterosklerotik olayın anevrizmal ya da tıkalıcı damar hastalığının gelişiminde belirleyici olduğu düşünülmektedir (155).

Ocana E ve ark. (156) AAA'lı hastaların periferik kan dokusunda ve AAA'yı infiltre eden T hücrelerinin yaklaşık %40'ının CCR5 ve CXCR3 pozitif olduğunu bildirmektedir. CCR5 ve CXCR3 inflammatuar sitokinler için reseptör görevi yaparlar, inflammatuar sitokinleri üreten lökositlerin noninflammatuar dokuya göçü için düzenleyici rol oynarlar (157, 158). Ayrıca AAA'yı infiltre eden T-lenfositler fonksiyonel olarak proinflammatuar hücrelerdir, IFN- γ üretirler ve büyük miktarda serin proteaz granzim A salınımına neden olurlarlar (159). İlginç olarak, damar duvarının benzer proinflammatuar ve sitotoksik yanıtı ateroskleroz ve kardiyak allograft vaskülopatilerinde de gösterilmiştir (160).

Çalışmamızda bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Birincisi bu çalışmada 58 AAA hastası bulunmaktadır. Bu örneklem sayısı bu tip çalışmalar için görece olarak küçük bir sayıdır. Bununla birlikte AAA hastalarında %19,0 ve kontrol olgularında %1,7 bulunan heterozigot oranları için post hoc power analiz uyguladığımızda olgu sayısına göre power % 88,15 olarak bulundu. Daha yüksek power değeri elde etmek için daha geniş ölçekli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır. İkincisi AAA

kompleks bir hastalıktır. Bu nedenle bir çok çevresel faktörden etkilenen kompleks bir hastalığa bir genin etkisini popülasyon çalışmaları ile ortaya koymak zor olabilmektedir. Buna rağmen çalışmamızda CCR5 gen polimorfizmi ile AAA arasındaki ilişki diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak gösterildi.

Sonuç olarak bu çalışmada CCR5 gen polimorfizmi ile AAA arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. AAA değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörlerine bağlı gelişen kompleks bir hastalıktır. Genetik yatkınlık gibi değiştirilemeyen risk faktörlerinin önceden saptanması, AAA gelişiminin önlenmesi ya da geciktirilmesi için değiştirilebilen risk faktörleri ile çok daha ciddi ve erken dönemde savaşılmaması konusunda uyarıcı olacaktır.

SONUÇLAR:

1. Abdominal aort anevrizması gelişimine zemin hazırlayacak risk faktörlerinin önceden belirlenmesi ile anevrizma gelişimini önlenebilir ya da geciktirilebilir.
2. Abdominal aort anevrizması etiolojisinde genetik risk faktörleri yer alır.
3. Abdominal aort anevrizmasının gelişiminde aterosklerotik olayların rolü büyüktür. Aterosklerotik sürecin tıkayıcı ya da anevrizmatik sonuçlanacağını Th1 ve Th2 lökositler arasındaki farklılaşma belirler. CCR5 Th1 ve Th2 lökositlerinde farklılaşmadan sorumludur.
4. Çalışmamızda abdominal aort anevrizması ile CCR5 gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.
5. Çalışmamız içerdiği olgu sayısına göre küçük ölçekli bir çalışmadır ve elde edilen sonuçların ileride yapılacak daha büyük ölçekli çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı bulunmaktadır.
6. CCR5 ile ileride yapılacak ve bu bulguları destekleyecek çalışmalar sonucunda CCR5 gen mutasyon analizinin AAA'da rutin çalışılan testler grubuna girebileceği düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR:

1. Ayla Gürel Sayın Abdominal Aort Anevrizmalarına Genel Bakış İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No: 52 Ekim 2006; s. 135 – 148.
2. Siegel CL, Cohen RH. CT of abdominal aortic aneurysm. *AJR* 1994; 163:17-29.
3. Budden J, Hollier LH. Management of aneurysms that involve the juxtarenal or suprarenal aorta. *Surg Clin North Am* 1989; 69:837-844.
4. Svensson LG, Crawford ES: Aortic dissection and aortic aneurysm surgery: clinical observations, experimental investigations and statistical analyses. Part II *Curr Probl Surg* 1992; 29: 915-1057.
5. Baxter BT, McGee GS, Shively VP, et al: Elastin content, cross-links and mRNA in normal and aneurysmal human aorta. *J Vasc Surg* 1992, 16:192-200.
6. Treiman RL, Hartnian SL, Cossman DV, et al: Late results of small untreated abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991; 5: 359-362.
7. Thompson RW, Geraghty PJ, Lee JK. Abdominal aortic aneurysms: basic mechanisms and clinical implications. *Curr Probl Surg* 2002;39:110-230.
8. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 2006;354:610-621.
9. Colonnello JS, Hance KA, Shames ML, Wyble CW, Ziporin SJ, Leidenfrost JE, Transient exposure to elastase induces mouse aortic wall smooth muscle cell production of MCP-1 and RANTES during development of experimental aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2003;38:138-146.
10. Schechter AD, Calderon TM, Berman AB, McManus CM, Fallon JT, Rossikhina M. Human vascular smooth muscle cells possess functional CCR5. *J Biol Chem* 2000; 275:5466-5471.

11. Slaney G: A history of aneurysm surgery. In: Greenhaigh RM, Mannick JA Powel LJ T: *The Cause and Management of Aneurysms*. London, England WB Saunders.1990;1-18.
12. Harvey W: Franklin KJ, trans. *The circulation of the blood and other writings*. London, England: JM Dent Sons Ltd, 1963.
13. Lancisi GM: Wright WC, ed. *Aneurysmatibus*. New York, NY: MacmillanPublishing Co 1952;3 24,333.
14. Lawrie GM. *The Scientific contributions of Alexis Carrel*. Clin. Card.1987; 10:428-430.
15. Gibbon JH Jr. *The maintenance of life during experimental occlusion of the pulmonary artery followed by survival*: Surg Gynecol Obstet.1939;69:602.
16. Gibbon JHJr. *Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiacsurgery*. Minn Med 1954;37;171.
17. DeBakey ME, Coley DA Crawford ES. Morris GC Jr. *Aneurysms of the thoracic aorta: Analysis of 179 cases treated by resection*. J Thorac Surg1958;36:393.
18. Crafoord C, Nylin E *Congenital coarctation of acorta and its surgical treatment*. J Thorc Surg 1945; 14:347.
19. Crafoord C. *Correction of aortic coarctation*. Ann Thorac Surg 1980;30:300
20. Dubost C, Allanz M, Oeconomos N. *Resection of an aneurysm of thoraco-abdominal aorta: reestablishment of the continuity by a preserved human arterial graft, with results after five months*. Arch Surg 1952;64:405.
21. Dubost C. *The first successful resection of an aneurysm of the abdominal aorta followed by re-establishment of continuity using; a preserved human arterial greft*. Ann Vasc Surg. 1986;1:147-149.
22. DeBakey ME, Cooley DA. *Successful resection of aneurysm of thoracic aorta and replacement by graft*. JAMA 1953;152,673.
23. DeBakey ME, McCollum CH, Crawford ES. *Dissection and dissecting-aneuiysms of the aorta: twenty-year follow-up offive hundred twenty-seven patients treated surgically*. Surgery 1982;92:1118-1134.
24. Crawford ES, Coselli JS, Svensson LG. *Diffuse aneurysmal disease (chronic aortic dissection, Marfan, and mega aotra syndromes) and multiple aneurysm:*

- treatment by subtotal and total aortic replacement emphasizing the elephant trunk operation. *Ann Surg* 1990;211:521-37.
25. Svensson LG, Crawford ES, Coselli JS. Impact of cardiovascular operation' on survival in the Marfan patient. *Circulation* 1989;80 :1233-1242.
 26. Svensson LG, Crawford ES, Hess. KR. Dissection of the aorta and dissecting aortic aneurysms: improving early and long-term surgical results. *Circulation* 1990;82 (5 Supp):IV 24-38.
 27. Svensson LG, Crawford ES. Aortic dissection and aortic aneurysm surgery: clinical observations, experimental investigations and statistical analyses. Part 1 *Curr.Probi Surg* 1992;29:819-891.
 28. Gunning AJ. Ross' first homograft replacement of the aortic valve. *Ann Thorac Surg* 1992;54:809.
 29. Aort cerrahisi editör: Neyyir Tuncay Eren Bölüm 2 sayfa 27-29.
 30. Aort cerrahisi editör: Neyyir Tuncay Eren Bölüm 2 sayfa29-34.
 31. Kalp ve Damar Cerrahisi editör Enver Duran cilt 2 bölüm 107 sayfa 1590.
 32. Aort cerrahisi editör: Neyyir Tuncay Eren Bölüm 2 sayfa 34-35.
 33. Kalp ve Damar Cerrahisi editör Enver Duran cilt 2 bölüm 107 sayfa 1590-1593.
 34. Aort cerrahisi editör: Neyyir Tuncay Eren Bölüm 3 sayfa 51.
 35. Damar hastalıkları ve cerrahisi Prof. Dr. Hasan Solak bölüm 2 sayfa 29-30.
 36. Aort cerrahisi editör Suat Buket Tahir Yağdı bölüm 10 sayfa 261-264.
 37. Trotter SE, Olsen EG: Marfan's disease and Erdheim's cystic medionecrosis: a study of their pathology. *Eur Heart J* 1991;12:83-87.
 38. Svensson LG, Crawford ES: Aortic dissection and aortic aneurysm surgery: clinical observations, experimental investigations and statistical analyses. Part II *Curr Probl Surg* 1992: 29: 915-1057.
 39. Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, Melton LJ, Van Peenen HJ, Cheery KJ, Joyce JW, Lie JT: Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery* 1982;92:1103-1108.
 40. Presler V, McNamara JJ: Thoracic aortic aneurysm: natural history and treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79:489-498.

41. Dapunt OE, Gala JD, Sadeghi AM, Lansman SL, Mezrow CK, deAsla RA, Quintana C, Wallenstein S, Ergin AM, Griep RB: The natural history of thoracic aortic aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1323-1332.
42. Svensson LG, Crawford ES. Degenerative Aortic Aneurysms. *Cardiovascular and Vascular Disease of the Aorta* 1997;3:29-41.
43. Taylor LM, Porter LM. Basic data related to clinical decision – making in abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg* 1980;1:502-504.
44. Alcorn HG, Wolfson SK Jr, Sutton-Tyrrell K. Risk factors for abdominal aortic aneurysms in older adults enrolled in the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:963
45. Verloes A, Sakalihan N, Koulischer L, Limet R. Aneurysms of the abdominal aorta: familial and genetic aspects in three hundred thirteen pedigrees. *J Vasc Surg*. 1995 Apr;21(4):646-655.
46. Webster MW, Ferrel RE, St Jean PJ: Ultrasound screening of first-degree relatives of patients with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 13:9,1991.
47. Darling RC III, Brewster DC, Darling RC: Are familial abdominal aortic aneurysms different? *J Vasc Surg* 10(1):39,1989.
48. Andreotti L, Bussotti A, Cammelli D, di Giovine F, Sterrantino G, Varcasia G, Arcangeli P: Aortic connective tissue in atherosclerotic aorta—a biochemical study. *Angiology* 1986;37:735-743.
49. Aort cerrahisi editör: Neyyir Tuncay Bölüm 9 sayfa 227-229.
50. Crawford ES, Crawford JL, Safi HJ. Thoracoabdominal aortic aneurysms: Preoperative and intraoperative factors determining immediate and long-term results of operations in 605 patients. *J Vasc Surg* 1986;3:389-404.
51. Aort cerrahisi editör: Neyyir Tuncay Bölüm 10 sayfa 248-250.
52. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC: Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. *J Vasc Surg* 1991;13:452-458.
53. Zarins CK, Xu CP, Glagov S. Aneurysmal enlargement of the aorta during regression of experimental atherosclerosis. *J Vasc Surg* 1992;15:90-98.

54. Boyle JR, McDermott E, Crowther M, Wills AD, Bell PR, Thompson MM. Doxycycline inhibits elastin degradation and reduces metalloproteinase activity in a model of aneurysmal disease. *J Vasc Surg* 1998;27:354-361.
55. Halloran BG, Davis VA, McManus BM. Localization of aortic disease is associated with intrinsic differences in aortic structure. *J Surg Res* 1995;59:7.
56. Wills A, Thompson MM, Crowther M, Sayers RD, Bell PR. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms-cellular and biochemical mechanisms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:391-400.
57. Dobrin PB, Mrkvicka R. Failure of elastin or collagen as possible critical connective tissue alterations underlying aneurysmal dilatation. *Cardiovasc Surg* 1994;2:484.
58. Shah PK. Inflammation, metalloproteinases and increased proteolysis: An emerging pathophysiological paradigm in aortic aneurysm. *Circulation* 1997;96:2115.
59. Vollmar JF, Paes E, Pauschinger P. Aortic aneurysms as late sequelae of above-knee amputation. *Lancet* 1989;2:834.
60. Patel MI, Hardman DT, Fisher CM, Appleberg M. Current views on the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *J Am Coll Surg* 1995;181:371-382.
61. Tilson MD. Personal communication, 1998.
62. Petersen E, Boman J, Persson K. Chlamydia pneumoniae in human abdominal aortic aneurysms: *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;15:138.
63. Brophy CM, Reilly JM, Smith GJ. The role of inflammation in nonspecific abdominal aortic aneurysm disease. *Ann Vasc Surg* 1991;5:229.
64. Ozcvath KJ, Hirose H, Xia S. Molecular mimicry in human aortic aneurysmal disease. *Ann NY Acad Sci* 1996;800:288.
65. Darling RC 3rd, Brewster RC, Darling RC, LaMuraglia GM, Moncure AC. Are familial abdominal aortic aneurysm different? *J Vasc Surg* 1989; 10:39-43.
66. Sarkar R, Coran AG, Cilley RE. Arterial aneurysms in children: Clinicopathologic classification. *J Vasc Surg* 1991;13:47.

67. Haimovici H, Aseer E, Hoilier L. Abdominal aortic aneurysm. *Vascular Surgery* (Fourth Edition) 1996;59:801.
68. Kalp ve Damar Cerrahisi editör Enver DURAN cilt I bölüm 51 Sayfa 727-732.
69. Kalp ve Damar Cerrahisi editör Enver Duran cilt 2 bölüm 107 sayfa 1600.
70. Moore HD. Abdominal aortic aneurysm. *J Cardiovasc Surg* (Torino) 1976;17:47-53.
71. Aort cerrahisi editör Suat Buket Tahir Yağdı bölüm 10 sayfa 273-274.
72. Çıtak F.E. Çıtak E.Ç. Karadeniz C. *Klin Tıp Bilimleri* 2002, 22:210-216.
73. Lindley IJD, Westwick J, Kunkel SL. Nomenclature announcement- the chemokines. *Immunol Today* 1993; 14:24.
74. Oppenheim JJ, Zachariae COC, Mukaida N, Matsushima K. Properties of the novel proinflammatory supergene “intercrine” cytokine family. *Annu Rev Immunol* 1991;9:617-48.
75. Baggiolini M, Loetscher P. Chemokines in inflammation and immunity. *Immunol Today* 2000;21:418-420.
76. Luster AD, Unkeless JC, Ravetch JV. Gammainterferon transcriptionally regulates an early response gene containing homology to platelet proteins. *Nature* 1985;315:672-676.
77. Rollins BJ. Chemokines. *Blood* 1997;90: 909-928.
78. Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediated inflammation. *N Engl J Med* 1998; 338: 436-445.
79. Clark-Lewis I, Dewald B, Geiser T, Moser B, Baggiolini M. Platelet factor 4 binds to interleukin 8 receptors and activates neutrophils when its N terminus is modified with Glu-Leu-Arg. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3574-3577.
80. Loetscher P, Seitz M, Baggiolini M, Moser M. Interleukin-2 regulates CC chemokine receptor expression and chemotactic responsiveness in T lymphocytes. *J Exp Med* 1996;184:569-577.
81. Sica A, Sacconi A, Borsatti A, Power CA, Wells TN, Luini W. Bacterial lipopolysaccharide rapidly inhibits expression of C-C chemokine receptors in human monocytes. *J Exp Med* 1997;185:969-974.

82. Sallusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A. Selective expression of the eotaxin receptor CCR3 by human T helper 2 cells. *Science* 1997;277:2005-2007.
83. Lodi PJ, Garrett DS, Kuszewski J, Tsang ML, Weatherbee JA, Leonard WJ. High-resolution solution structure of the beta chemokine hMIP-ip by multidimensional NMR. *Science* 1994;263:1762-1767.
84. Laudanna C, Campbell JJ, Butcher EC. Role of Rho in chemoattractant-activated leucocyte adhesion through integrins. *Science* 1996;271:981-983.
85. Horuk R, Chitnis CE, Darbonne WC, Colby TJ, Rybicki A, Hadley TJ. A receptor for the malarial parasite *Plasmodium vivax*: the erythrocyte chemokine receptor. *Science* 1993;261:1182-1184.
86. Luster AD, Greenberg SM, Leder P. The IP-10 chemokine binds to a specific celi surface heparan sulfate site shared with platelet factor-4 and inhibits endothelial celi proliferation. *J Exp Med* 1995;182:219-231.
87. Tanaka Y, Adams DH, Hubscher S, Hirano H, Siebenlist U, Shaw S. T-cell adhesion induced by proteoglycan-immobilized cytokine MIP-ip *Nature* 1993;361:79-82.
88. Proost P, Wuyts A, van Damme J. The role of chemokines in inflammation. *Int J Clin Lab Res* 1996;26:211-223.
89. Mackay CR. Chemokine receptors and T celi chemotaxis. *J Exp Med* 1996; 184: 799-802.
90. Springer TA. Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. *Annu Rev Physiol* 1995;57:827-872.
91. Ebnet K, Kaldjian EP, Anderson AO, Shaw S. Orchestrated information transfer underlying leukocyte endothelial interactions. *Annu Rev Immunol* 1996;14:155-177.
92. Chollet-Martin S, Montraver P, Gibert C, Elbim C, Desmonts JM, Fagon JY. High levels of interleukin-8 in the blood and alveolar spaces of patients with pneumonia and adult respiratory distress syndrome. *InfectImm* 1993; 61: 4553-4559.
93. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I. Eozinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323:1033-1039.
94. Luster AD, Rothenberg ME. Role of the monocyte chemoattractant protein

- and eotaxin subfamily of chemokines in allergic inflammation. *J Leukoc Biol* 1997;62:620-633.
95. Humbert M, Ying S, Corrigan C, Menz G, Barkans J, Pfister R. Bronchial mucosal expression of the genes encoding chemokines RANTES and MCP-3 in symptomatic atopic and nonatopic asthmatics: relationship to the eosinophil-active cytokines interleukin (IL)-5, granulocyte macrophage-colony-stimulating factor, and IL-3. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;16:1-8.
 96. Minshall EM, Cameron L, Lavigne F. Eotaxin mRNA and protein expression in chronic sinusitis and allergen-induced nasal responses in seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:683-690.
 97. Adams DH, Llyod AR. Chemokines: leucocyte recruitment and activation cytokines. *Lancet* 1997;349:490-495.
 98. Arimilli S, Ferlin W, Solvason N, Deshpande S, Howard M, Mocci S. Chemokines in autoimmune diseases. *Immunol Rev* 2000;177:43-51.
 99. Grady T, LiangP, Ernst SA, Logsdon CD. Chemokine gene expression in rat pancreatic acinar cells early event associated with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997;113:1966-1975.
 100. Duque N, Gomez-Guerrero C, Egado J. Interactions of IgA with Fc alpha receptors of human mezangial cells activates transcription factor nuclear factor-kappa p and induces expression and synthezis of monocyte chemoattractant protein-1,IL-8 and IFN-inducible proteinlO *J Immunol* 1997;159:3474-3482.
 101. Rovin BH, Rumencik B, Tan L, Dickerson J. Glomerular expression of monocyte chemoattractant protein-1 in experimental and human glomerulonephritis. *Lab Invest* 1994; 71:536-542.
 102. Llyod CM, Dorf ME, Proudfoot A, Salant DJ, Gutierrez-Ramous JC. Role of MCP-1 and RANTES in inflammation and progression to fibrosis during murine crescentic nephritis. *J Leukoc Biol* 1997;62:604-611.
 103. Van Kooten C, Gerristma JS, Paape ME, van Es LA, Banchereau J, Daha MR. Possible role for CD40-CD40L in the regulation of interstitial infiltration in the kidney. *Kidney Int* 1997;51:711-721.
 104. Rovin BH, Doe N, Tan L. Monocyte chemoattractant protein-1 levels

- in patients with glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1996;27:640-646.
105. Wenzel UO, Stahl RAK. Chemokines, Renal Disease, and FfIV Infection *Nephron* 1999;81:5-16.
106. Horuk R, Chitnis CE, Darbonne WC. A receptor for the malarial parasite *Plasmodium vivax*: the erythrocyte chemokine receptor. *Science* 1993;261:1182-1184.
107. Cochi F, DeVico AL, Garzino-Derna A, Arya SK, Gallo RC, Lusso P: Identification of RANTES, MIP-1 α and MIP-1 β as the major HIV-suppressive factors produced by CD-8 $^{+}$ T cells. *Science* 1995;270:1811-1815.
108. Oberlin E, Amara A, Bacheleire F. The CXC chemokine SDF-1 is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by T-cell-line-adapted FfIV-1. *Nature* 1996;382:833-835.
109. Mummidi S, Ahuja SS, Gonzales E, Anderson SA, Santiago EN, Stephan KT. Genealogy of the CCR5 locus and is associated with altered rates of HIV-1 diseases progression. *Nat Med* 1998;4:350-357.
110. O'Brien SJ, Moore JL. The effect of genetic variation in chemokines and their receptors on HIV transmission and progression to AIDS. *Immunol Rev* 2000;177:99-111.
111. Yoshie O, Imai T, Nomiya H. Chemokines in immunity. *Adv Immunol*. 2001; 78:57-110.
112. Liu H, Hwangbo Y, Holte S, Lee J, Wang C, Kaupp N. Analysis of genetic polymorphisms in CCR5, CCR2, stromal cell-derived factor-1, RANTES, and dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin in seronegative individuals repeatedly exposed to HIV-1. *J Infect Dis*. 2004; 190:1055-1058.
113. Murphy PM, Baggiolini M, Charo IF, Hebert CA, Horuk R, Matsushima K. International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors. *Pharmacol Rev*. 2000;52:145-176.
114. Fleury S, Li J, Simeoni E, Fiorini E, von Segesser LK, Kappenberg L. Gene transfer of RANTES and MCP-1 chemokine antagonists prolongs cardiac allograft survival. *Gene Ther*. 2006.

115. Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature*. 1996; 382:722–725.
116. Wang FS, Hong WG, Cao Y, Liu MX, Jin L, Hu LP. Population survey of CCR5 delta32, CCR5 m303, CCR2b 64I, and SDF1 3'A allele frequencies in indigenous Chinese healthy individuals, and in HIV-1-infected and HIV-1-uninfected individuals in HIV-1 risk groups. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 32:124–130.
117. Lucotte G, Mercier G. Distribution of the CCR5 gene 32-bp deletion in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998; 19:174–177.
118. Mummidi S, Bamshad M, Ahuja SS, Gonzalez E, Feuillet PM, Begum K et al. Evolution of human and non-human primate CC chemokine receptor 5 gene and mRNA. Potential roles for haplotype and mRNA diversity, differential haplotype-specific transcriptional activity, and altered transcription factor binding to polymorphic nucleotides in the pathogenesis of HIV-1 and simian immunodeficiency virus. *J Biol Chem* 2000; 275:18946–961.
119. Hladik F, Liu H, Speelman E, Livingston-Rosanoff D, Wilson S, Sakchalathorn P. (2005) Combined effect of CCR5-Delta32 heterozygosity and the CCR5 promoter polymorphism -2459 A/G on CCR5 expression and resistance to human immunodeficiencyvirus type 1 transmission. *J Virol*. 2005; 79:11677–11684.
120. Shieh B, Liao YE, Hsieh PS, Yan YP, Wang ST, Li C. Influence of nucleotide polymorphisms in the CCR2 gene and the CCR5 promoter on the expression of cell surface CCR5 and CXCR4. *Int Immunol*. 2000; 12:1311–1318.
121. Ghilardi G, Biondi ML, Battaglioli L, Zambon A, Guagnellini E, Scorza R. Genetic risk factor characterizes abdominal aortic aneurysm from arterial occlusive disease in human beings: CCR5 Delta 32 deletion. *J Vasc Surg*. 2004 Nov;40(5):995-1000.

122. Gonzalez P, Alvarez R, Batalla A, Reguero JR, Alvarez V, Astudillo A. Genetic variation at the chemokine receptors CCR5/CCR2 in myocardial infarction. *Genes Immun.* 2001; 2:191–195.
123. Szalai C, Duba J, Prohaszka Z, Kalina A, Szabo T, Nagy B. Involvement of polymorphisms in the chemokine system in the susceptibility for coronary artery disease (CAD). Coincidence of elevated Lp(a) and MCP-1 -2518 G/G genotype in CAD patients. *Atherosclerosis.* 2001; 158:233–239.
124. Simeoni E, Winkelmann BR, Hoffmann MM, Fleury S, Ruiz J, Kappenberger L. Association of RANTES G-403A gene polymorphism with increased risk of coronary arteriosclerosis. *Eur Heart J.* 2004; 25:1438–1446.
125. Petrková J, Cermakova Z, Lukl J, Petrek M. CC chemokine receptor 5 (CCR5) deletion polymorphism does not protect Czech males against early myocardial infarction. *J Intern Med.* 2005;257:564–566.
126. Ortlepp JR, Schmitz F, Mevissen V, Weiss S, Huster J, Dronskowski R. The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2004; 25:514–522.
127. MacSweeney STR, Powell JT, Greenhalg RM. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 1994;81:935-941.
128. Thompson RW. Basic science of abdominal aortic aneurysms: emerging therapeutic strategies for an unresolved clinical problem. *Curr Opin Cardiol* 1996;11:504-518.
129. Freestone T, Turner RJ, Coady A, Higman DJ, Greenhalg PM, Powell JT. Inflammation and matrix metalloproteinases in enlarging abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb* 1995;15:1145-1151.
130. Koch AE, Haines GK, Rizzo RJ, Radosevich JA, Pope RM, Robinson PG. Human abdominal aortic aneurysms: immunophenotypic analysis suggesting an immune-mediated response. *Am J Pathol* 1990;137:1199-1213.
131. Parums DV, Dunn DC, Dixon AK, Mitchinson MJ. Characterization of inflammatory cells in patients with chronic periaortitis. *Am J Cardiovasc Pathol* 1990;3:121-129.

132. Baggiolini M. Chemokines and leukocyte traffic. *Nature* 1998;392:565-568.
133. Luster AD. Chemokines: chemotactic cytokines that mediated inflammation. *N Engl J Med* 1998;338:436-445.
134. Smith MW, Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Lomb DA, Goedert JJ, O'Brien TR, Jacobson LP, Kaslow R, Buchbinder S, Vittinghoff E, Vlahov D, Hoots K, Hilgartner MW, O'Brien SJ. Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. Hemophilia Growth and Development Study (HGDS), Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), Multicenter Hemophilia Cohort Study (MHCS), San Francisco City Cohort (SFCC), ALIVE Study. *Science*. 1997 Aug 15;277(5328):959-965.
135. Barcellos LF, Schito AM, Rimmler JB, Vittinghoff E, Shihh A, Lincoln R. for the Multiple Sclerosis Genetic Group: CC-chemokine receptor 5 polymorphism and age of onset in familial multiple sclerosis. *Immunogenetics* 1998;48:1462-1465.
136. Rottman JB, Ganley KP, Williams K, Wu L, Mackay CR, Ringler DJ. Cellular localization of the chemokine receptor CCR5. *Am J Pathol* 1997;151:1341-1351.
137. Schechter AD, Calderon TM, Berman AB, McManus CM, Fallon JT, Rossikhina M. Human vascular smooth muscle cells possess functional CCR5. *J Biol Chem* 2000;275:5466-5471.
138. Wilcox JN, Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, Shall TJ. Local expression of inflammatory cytokines in human atherosclerotic plaques. *J Atheroscler Thromb* 1994;1:S10-13.
139. Gonzalez P, Alvarez R, Batalla A, Reguero JR, Alvarez V, Astudillo A. Genetic variation at the chemokine receptors CCR5/CCR2 in myocardial infraction. *Gene Immun* 2001;2:191-195.
140. Kadar A, Glasz T. Development of atherosclerosis and plaque biology. *Cardiovasc Surg* 2001;9:109-121.
141. Ailawadi G, Eliason JL, Upchurch GR JR. Current concepts in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2003;38:584-588.

142. Schechter AD, Calderon TM, Berman AB, McManus CM, Fallon JT, Rossikhina M. Human vascular smooth muscle cells possess functional CCR5. *J Biol Chem* 2000;275:5466-5471.
143. Friedman JM, Dill FJ, Hayden MR: *Medical Genetics*. Harwal Puplicing, ABD: 1976.
144. Başaran N: tıbbi genetik ders kitabı. 7. Baskı, ankara, güneş ve nobel tıp kitabevleri, 1999, s.120-131.
145. Akar N: *Klinik Moleküler Patolojiye Giriş*. Birinci baskı, Ankara, A.Ü. Tıp Fakültesi Bilimsel Yayınlar Serisi, 2000, s.95-135.
146. Ernst CB. Abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 1993 Apr 22;328(16):1167-1172. Review
147. Kochanek KD, Smith BL. Deaths: preliminary data for 2002. *Natl Vital Stat Rep*. 2004 Feb 11;52(13):1-47.
148. Majumder PP, St Jean PL, Ferrell RE, Webster MW, Steed DL. On the inheritance of abdominal aortic aneurysm. *Am J Hum Genet*. 1991 Jan;48(1):164-170.
149. Shibamura H, Olson JM, van Vlijmen-Van Keulen C, Buxbaum SG, Dudek DM, Tromp G, Ogata T, Skunca M, Sakalihasan N, Pals G, Limet R, MacKean GL, Defawe O, Verloes A, Arthur C, Lossing AG, Burnett M, Sueda T, Kuivaniemi H. Genome scan for familial abdominal aortic aneurysm using sex and family history as covariates suggests genetic heterogeneity and identifies linkage to chromosome 19q13. *Circulation*. 2004 May 4;109(17):2103-2108.
150. Jones GT, Phillips VL, Harris EL, Rossaak JI, van Rij AM. Functional matrix metalloproteinase-9 polymorphism (C-1562T) associated with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2003 Dec;38(6):1363-1367
151. Ogata T, Shibamura H, Tromp G, Sinha M, Goddard K, Sakalihasan N. Genetic analysis of polymorphisms in biologically relevant candidate genes in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2005;41:1036-1042.
152. Wang X, Tromp G, Cole Cw, Verloes A, Sakalihasan N, Yoon S. Analysis of coding sequences for tissue inhibitor of metalloproteinases 1

- (TIMP1) and 2 (TIMP2) in patients with aneurysms. *Matrix Biol* 1999;18(2):12-14.
153. Juvonen J, Surcel HM, Satta J, Teppo AM, Bloigu A, Syrjälä H, Airaksinen J, Leinonen M, Saikku P, Juvonen T. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines in patients with abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Nov;17(11):2843-2847.
154. Shimizu K, Mitchell RN, Libby P. Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 May;26(5):987-94. Epub 2006 Feb 23. Review.
155. Thompson RW. Reflections on the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Cardiovasc Surg*. 2002 Aug;10(4):389-394. Review.
156. Ocaña E, Pérez-Requena J, Bohórquez JC, Brieva JA, Rodríguez C. Chemokine receptor expression on infiltrating lymphocytes from abdominal aortic aneurysms: role of CXCR4-CXCL12 in lymphoid recruitment. *Atherosclerosis*. 2008 Oct;200(2):264-270
157. Olson TS, Ley K. Chemokines and chemokine receptors in leukocyte trafficking. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002 Jul;283(1):R7-28. Review.
158. Bonecchi R, Bianchi G, Bordignon PP, D'Ambrosio D, Lang R, Borsatti A, Sozzani S, Allavena P, Gray PA, Mantovani A, Sinigaglia F. Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s. *J Exp Med*. 1998 Jan 5;187(1):129-134.
159. Duftner C, Seiler R, Klein-Weigel P, Göbel H, Goldberger C, Ihling C, Fraedrich G, Schirmer M. High prevalence of circulating CD4+CD28- T-cells in patients with small abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Jul;25(7):1347-1352.
160. Van Loosdregt J, van Oosterhout MF, Bruggink AH, van Wichen DF, van Kuik J, de Koning E, Baan CC, de Jonge N, Gmelig-Meyling FH, de Weger RA. The chemokine and chemokine receptor profile of infiltrating cells in the wall of arteries with cardiac allograft vasculopathy is indicative of a memory T-helper 1 response. *Circulation*. 2006 Oct 10;114(15):1599-1607.

