

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**MAST HÜCRE STABİLİZATÖRÜ KETOTİFEN'İN
DENEYSEL ABDOMİNAL AORT ANEVİZMASI
MODELİNDE ANEVİZMA GELİŞİMİ ÜZERİNE
KORUYUCU ETKİNLİĞİNİN DİSODYUM
KROMOGLİKAT İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Mevlüt KOBUK
Tbp.Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi'nin
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı İçin Öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıŐtır.

**Ankara
2016**

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

MAST HÜCRE STABİLİZATÖRÜ KETOTİFEN'İN
DENEYSEL ABDOMİNAL AORT ANEVİZMASI
MODELİNDE ANEVİZMA GELİŞİMİ ÜZERİNE
KORUYUCU ETKİNLİĞİNİN DİSODYUM
KROMOGLİKAT İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Mevlüt KOBUK
Tbp.Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi'nin
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı İçin Öngördüğü

TIPTA UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlanmıŐtır.

TEZ DANIŞMANI
Ufuk DEMİRKILIÇ
Prof. Tbp. Tuğgeneral

Ankara
2016

GATA Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına:

“Mast hücre stabilizatörü Ketotifen’in deneysel abdominal aort anevrizması modelinde anevrizma gelişimi üzerine koruyucu etkinliğinin Disodyum Kromoglikat ile karşılaştırılması” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof. Tbp. Tuğgeneral Ufuk DEMİRKILIÇ
GATA Kalp ve Damar Cerrahisi AD. Başkanı

Üye : Prof. Tbp. Tuğgeneral Ufuk DEMİRKILIÇ
GATA Kalp ve Damar Cerrahisi AD. Başkanı

Üye : Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kalp ve Damar Cerrahisi AD.
Öğretim Üyesi

Üye : Doç. Tbp. Kd. Alb. Celalettin GÜNAY
GATA Kalp ve Damar Cerrahisi AD.
Öğretim Üyesi

Üye (Yedek) : Prof. Dr. Volkan SİNCİ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kalp ve Damar Cerrahisi AD.
Öğretim Üyesi

ONAY

Tbp. Yzb. Mevlüt KOBUK’un 30/06/2016 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Hayati BİLGİÇ
Prof. Tbp. Tümamiral
GATA Komutan Bilimsel Yardımcısı,
Askeri Tıp Fakültesi Dekanı ve
Eğitim Hastanesi Baştabibi.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması 2015 yılında Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak verilmiş ve çalışılmaya başlanmıştır.

Hastanemizde çağdaş çalışma, araştırma ve eğitim olanakları sağlayan ve sonuna kadar destekleyen sayın Dekanımız Prof. Tbp. Tümamiral Hayati BİLGİÇ'e, cerrahiye ve bunun yanında tüm tıp bilimlerine olan tutkusuyla yaşamıma ve mesleğime farklı bir bakış açısı getiren, her konuyu danışabileceğimi bildiğim, etik yönüyle örnek aldığım, her zaman sevgi ve saygı ile anacağım değerli hocam Prof. Tbp. Tuğgeneral Ufuk DEMİRKILIÇ'a, gerek eğitimim gerek sosyal yaşamımda her zaman desteğini hissettiğim hocam Doç. Hv. Tbp. Yb. Suat DOĞANCI'ya, istatistiklerin yapılmasındaki katkılarından dolayı Prof. Tbp. Alb. Selim KILIÇ'a, patolojik incelemelerin yapılmasındaki katkılarından dolayı değerli arkadaşım Uzm. Tbp.Yzb. İbrahim YAVAN'a ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü personeline teşekkür ederim.

Eğitimimdeki katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Tbp. Kd. Alb. Bilgehan Savaş ÖZ'e, Prof. Tbp. Kd. Alb. Faruk CİNGÖZ'e, Prof. Tbp. Kd. Alb. Cengiz BOLCAL'a, Doç. Tbp. Kd. Alb. Celalettin GÜNAY'a, Doç. Tbp. Yb. Adem GÜLER'e, Doç. Tbp. Yb. Mehmet Ali ŞAHİN'e, Yrd. Doç.Tbp. Bnb. Murat TAVLAŞOĞLU'na, Uzm. Hv. Tbp. Bnb. Mustafa KÜRKLÜOĞLU'na, her konuda bana destek olan abilerim Yrd. Doç. Dr. Erkan KAYA'ya, Doç. Tbp. Bnb. Kubilay KARABACAK'a, Uzm. Dz. Tbp. Bnb. Gökhan ARSLAN'a, Yrd. Doç. Tbp. Bnb. Murat KADAN'a, Uzm. Tbp. Yzb.. Gökhan EROL'a, Uzm. Hv. Tbp. Kd.Yzb. Barış DURGUN'a, Uzm. Tbp. Kd. Yzb. İsmail SELÇUK'a, beraber çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarım Tbp. Bnb. Özgür AYKUT, Tbp. Ütğm. Hikmet SAHRATOV, Tbp. Yzb. Serkan DİLMEN, Tbp. Ütğm. Hüseyin SİCİM'e, kliniğimizin fedakar hemşirelerine ve personeline sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Varlığı ile hayatıma değer katan sevgili eşime, yaşama sevincim oğullarıma, bugünlere gelmemde sonsuz fedakârlıkları ve destekleri olan annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Tbp. Yzb. Mevlüt KOBUK

ÖZET

Mast hücre stabilizatörü Ketotifen'in deneysel abdominal aort anevrizması modelinde anevrizma gelişimi üzerine koruyucu etkinliğinin Disodyum Kromoglikat ile karşılaştırılması; Bu çalışmada ratlar üzerinde deneysel elastaz modeli oluşturularak mast hücre stabilizatörleri olan Disodyum Kromoglikat (DSCG) ve Ketotifen'in anevrizma gelişimine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Ratlar dört gruba ayrıldı ve sham grubuna intraaortik salin infüzyonu, diğerlerine ise elastaz infüzyonu uygulandı. İnfüzyon sonrası çalışma gruplarından birine Ketotifen, diğerine DSCG tedavisi uygulandı. 0, 14. ve 28. günde Ultrasonografi (USG) ile çap ölçümleri yapıldı. Patolojik incelemelerde aort duvar kalınlık ölçümleri, mast hücre sayımı, elastin ve kollajen düzeylerinin tespiti, MMP-2 ve MMP-9 pozitif hücre sayımları yapıldı.

Anevrizma modeli oluşturmada %100 başarı sağlandı. Ketotifen ve DSCG gruplarında ultrasonografik, histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemelerde kontrol grubuna kıyasla anevrizma gelişiminin azaltıldığı veya önlendiği tespit edildi. Ultrasonografik ölçümlerde Ketotifen'in DSCG'ye göre sistolik aort çaplarında daha fazla koruma sağladığı gözlemlendi ($p<0,05$). Elastin degradasyonu açısından sağlam kalma oranı Ketotifen grubunda %57,1 iken, DSCG grubunda %14,3 ve fibrozis açısından sağlam kalma oranları Ketotifen grubunda %28,6 iken DSCG grubunda %0 olarak tespit edildi. Ketotifen mast hücre degranülasyonunu istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da, DSCG'ye göre daha fazla engellediği tespit edildi. MMP-2 ekspresyonunda DSCG'ye göre anlamlı düşüşe ($p<0,05$) neden olan Ketotifen'in, MMP-9 açısından DSCG'ye göre göreceli olarak düşüş sağladığı izlendi.

Her iki ilaç da anevrizma formasyonunu engellemiş olmakla beraber, Ketotifen DSCG'ye göre, deneysel abdominal aort anevrizması modelinde anevrizma gelişimini daha fazla engellemiştir.

Anahtar Kelimeler : AAA, Deneysel, Elastaz, Ketotifen, DSCG
Destekleyen Kurumlar : Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Yazar Adı : Tbp. Yzb. Mevlüt KOBUK
Danışman : Prof. Tbp. Tuğg. Ufuk DEMİRKILIÇ

ABSTRACT

Comparing the protective effects of mast cell stabilizers Ketotifen with Disodium Cromoglycate on development of aneurysms on the experimental abdominal aortic aneurysm model; In this study we aimed to develop an experimental elastase model on the rats, and compare the protective effects of Ketotifen and Disodium Cromoglycate (DSCG) known as mast cell stabilizers on the development of aneurysm.

Rats were divided into four groups and infused intraaortic saline to the sham group and elastase to the others. Following the infusion, one of the working group was treated with Ketotifen and the other was treated with DSCG. On 0, 14 and 28th days, we measured the aortic diameters with USG. In pathologic examinations, mast cells, MMP-2 and MMP-9 positive cells were counted. Degranulation levels, elastin and collagen levels and aortic thickness were measured.

We succeeded with creating aneurysm model one hundred percent of rats. Compared to control group, in both Ketotifen and DSCG groups, reduction or prevention from aneurysm formation were detected by ultrasonographic, histopathological and immunohistochemical studies. In ultrasonographic measurements, Ketotifen provided more protection on systolic aortic diameters compared to the DSCG ($p<0,05$). Lack of Elastin degradation was 57,1% in Ketotifen group and 14,3% in DSCG group and lack of fibrosis in Ketotifen group was 28,6%, 0% in DSCG group. Although there were no statistical significance for the degranulation, Ketotifen blocked the degranulation more than DSCG and compared for MMP-2 expressions reduction was significantly showed ($p<0,05$) and relative reduction of MMP-9 was showed compared to DSCG.

Although both drugs inhibits aneurysm formation, Compared to DSCG, Ketotifen provides more prevention for development of aneurysm in experimental AAA model.

Key Words : AAA, Experimental, Elastase, Ketotifen, DSCG
Supporting Institutions : Gulhane Military Medical Academy
Author's Name : Capt. Mevlut KOBUK, MD
Councillor : Prof. Brig. Gen. Ufuk DEMİRKILIÇ, MD

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
1.1. KURAMSAL YAKLAŞIMLAR VE KAPSAM	1
1.2. AMAÇ ve HİPOTEZ	1
1.3. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ.....	2
1.4. ÇALIŞMANIN İÇERİĞİ	2
1.5. SINIRLILIKLAR	2
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. ABDOMİNAL AORT ANEVİRİZMASI.....	4
2.1.1. Tarihçe.....	4
2.1.2. Tanım.....	6
2.1.3. Anevrizmaların Sınıflandırılması	6
2.1.4. Abdominal Aortanın Anatomik ve Histolojik Özellikleri	7
2.1.5. Epidemiyoloji	10
2.1.6. Etyopatogenez	13
2.1.7. Tanı Yöntemleri.....	17
2.1.8. Tedavide Güncel Yaklaşımlar	18
2.2. MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR.....	22

2.2.1. Metalloproteinazların Yapısı	23
2.2.2. Metalloproteinazların Sınıflandırılması.....	23
2.2.3. Matrix Metalloproteinazların Anevrizma Oluşumundaki Rolü	26
2.3. MAST HÜCRELERİ	28
2.3.1. Mast Hücrelerinin Anevrizma Gelişimindeki Rolü.....	30
2.3.2. Mast Hücre Stabilizatörleri.....	34
2.4. DENEYSSEL ABDOMİNAL AORT ANEVİRİZMASI MODELLERİ	36
2.4.1. Genetik Modeller.....	36
2.4.2. Kimyasal Maddelerle İndüklenmiş Modeller.....	38
2.4.3. Fiziksel Hasar ile Oluşturulmuş Modeller.....	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. CERRAHİ PROSEDÜR	45
3.2. ULTRASONOGRAFİK ÖLÇÜMLER.....	47
3.3. VİDEOMİKROSKOPİ ÖLÇÜMLERİ	48
3.4. HİSTOPATOLOJİK İNCELEMELER.....	49
3.5. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL İNCELEMELER.....	51
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	54
4. BULGULAR	55
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ	70
7. KAYNAKLAR.....	71
8. EK - ETİK KURUL KARARI	88

SİMGELER VE KISALTMALAR

α2 AP	: α 2-antiplazmin
AAA	: Abdominal aort anevrması
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
CCL	: C-C Chemokine ligand
DSCG	: Disodium Cromoglycate
EVAR	: Endovascular Aort Repair
FGF	: Fibroblast Growth factor
GIS	: Gastrointestinal sistem
IL-6	: İnterlökin 6
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LTC4	: Lökotrien C4
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PTFE	: Politetrafloroetilen
SCF	: Stem Cell Factor
TFPI	: Tissue Factor Pathway İnhibitor
TGF	: Transforming Growth Factor
TIMP	: Tissue inhibitors of metalloproteinases
t-PA	: Tissue Type Plasminogen Activator,
u-PA	: Urokinase type Plasminogen Activator
VEGF	: Vascular Endotelial Growth Factor

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Arter duvarının katmanları	8
2.2. Yaşa göre rüptür ve anevrizma insidansı	11
2.3. Anevrizma etyopatogenezinde rol alan faktörler	13
2.4. Aortada anevrizma görülme oranları.....	15
2.5. Abdominal aort anevriması tedavisine sistematik yaklaşım	18
2.6. Matriks metalloproteinazların anevrizma gelişimindeki rolü	27
2.7. Mast Hücrelerinin ekstraselüler matriks yıkımındaki rolü.....	31
2.8. Kimaz ve triptaz enzimlerinin görevleri.....	32
2.9. Elastaz infüzyonu ile anevrizma oluşumu.....	38
3.1. Cerrahi prosedür aşamaları.....	46
3.2. Kontrol grubunda anevrizma gelişen bir rata ait USG ölçümleri.....	48
3.3. EVG ile siyah boyanan elastik lifler (40X).....	50
3.4. Masson's Trichrome ile boyamada ileri derecede fibrozis gelişmiş aort duvarı (200X)	51
3.5. Anti mast cell tryptase ile boyanan granüle ve degranüle mast hücreleri (400X)	52
3.6. Aort duvarında Anti MMP-2 ile boyanan hücreler (400X).....	53
3.7. Aort duvarında Anti MMP 9 ile boyanan hücreler (400X).....	53
4.1. Ultrasonografide sistolik çap ölçümlerinden hesaplanmış anevrizma büyüklüklerine göre gruplar arası karşılaştırma.....	55
4.2. Sistolik çap ölçümlerinde gruplarda meydana gelen değişim	56
4.3. Videomikroskop ile alınan sakrifikasyon öncesi görüntüler.....	56
4.4. Ultrasonografi ve Cerrahi mikroskopla ölçülen anevrizma büyüklükleri (%).....	57
4.5. Sistole bağlı çap farkı yüzdesinin gruplara göre değişimi	57
4.6. Aort duvar kalınlığı açısından gruplar arası karşılaştırma	58

4.7.	İntima-media kompleks kalınlığı açısından gruplar arası karşılaştırma.....	58
4.8.	Mast hücre sayısı açısından gruplar arası karşılaştırma	60
4.9.	Degranüle Mast Hücre Yüzdesi açısından gruplar arası karşılaştırma	60
4.10.	Degranüle Mast Hücre Yüzdesi açısından gruplar arası karşılaştırma	61
4.11.	Anti MMP-9 ile boyanan hücre sayısı açısından grupların karşılaştırması.....	61



TABLolar DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Abdominal aort anevrizmasında risk faktörleri.....	11
2.2. Abdominal aort anevrimasında çapa göre 12 aylık rüptür riski.....	13
2.3. Matriks Metalloproteinazların Sınıflandırılması.....	24
2.4. Elastaz modeli ile yapılmış çalışmalar.....	39
3.1. Çalışma grupları.....	45
4.1. Elastin yıkımı açısından gruplar arası karşılaştırma.....	59
4.2. Kollajen artışı açısından gruplar arası karşılaştırma.....	59

1. GİRİŞ

1.1. KURAMSAL YAKLAŞIMLAR VE KAPSAM

Abdominal aort anevrizması (AAA) tüm dünyada önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. 65 yaş üstü erkeklerin yaklaşık %4-9'unu etkilemektedir. Rüptüre olduğunda çok yüksek mortalite oranlarına sahip önemli bir hastalık olan abdominal aort anevrizmasının patogenezinde rol oynayan faktörleri saptamak, mortalite ve morbiditelerin önüne geçebilmek adına yaklaşık 25 yıldır deneysel abdominal aort anevrizması modelleriyle çalışmalar yapılmaktadır. Aortaya elastaz infüzyonu, anjiotensin infüzyonu ve periaortik kalsiyum klorid uygulanması üzerinde en çok çalışılan modellerdir (1). Oluşturulan modellerle anevrizma patogenezinin saptamak ve tedaviye katkı sunabilmek amaçlanmıştır. Bu modeller kullanılarak yapılmış deneysel çalışmalarda mast hücrelerinin anevrizmanın patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (2-6). Mast hücrelerinden salınan granüllerin içinde yer alan maddelerin aort duvarında yer alan vasküler düz kas, makrofaj gibi hücrelerden matriks metalloproteinaz üretimini tetikledikleri ve bu metalloproteinazların aort duvarında yer alan elastin ve kollajende yıkıma yol açtıkları tespit edilmiştir (2,6,7). Mast hücrelerinden granül salınımını engelleyen mast hücre stabilizatörü disodyum kromoglikat ve tranilast ile yapılan çalışmada anevrizma formasyonunu engelledikleri görülmüştür. Bu konuda yapılmış bir derlemede ise deneysel anevrizma formasyonu oluşumunda mast hücrelerinin orkestra şefi rolü oynadığı, anevrizma tedavisi için mast hücre stabilizatörleri ve antihistaminik ilaçlar üzerinde çalışma yapılması gerektiği ifade edilmiştir (3). Bu çalışmalar üzerine daha önce çalışması yapılmış bir mast hücre stabilizatörü olan Disodyum kromoglikat ile mast hücre stabilizasyonu yanında histamin reseptör blokajı etkisi de olan Ketotifen'i deneysel olarak karşılaştırma fikri doğmuştur.

1.2. AMAÇ ve HİPOTEZ

Çalışmamızda elastaz enzimi kullanarak ratlar üzerinde deneysel abdominal aort anevrizması modeli oluşturup, bu model üzerinde mast hücre stabilizatörleri olan Ketotifen maddesini disodyum kromoglikat ile anevrizma gelişimi yönünden ultrasonografik ve histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak karşılaştırmak hedeflendi.

1.3. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ

AAA rüptüre olduğunda %80-90'lere varan mortalite oranı ile dikkat çekmektedir. Bu mortalitenin önüne geçebilmek için çeşitli medikal, cerrahi, endovasküler tedaviler uygulanmaktadır. Medikal tedavilerde β -blokerler, Kalsiyum kanal blokerleri, Statinler, Makrolid grubu antibiyotikler, Tetrasinlinler, Antiplatelet ilaçlar denenmiş, anevrizma tedavisinde klinik endikasyonla kullanıma giren ilaç henüz bulunmamaktadır. Bundan hareketle dizayn ettiğimiz çalışmamızda iki mast hücre stabilizatörü ilacın anevrizma tedavisindeki rolünü saptamayı hedefledik. Güncel olarak farklı klinik endikasyonlarla kullanılan bu ilaçların anevrizma tedavisinde kullanılmaya başlamasıyla, mortalitenin azalmasına, açık cerrahi ve endovasküler tamirin geciktirilmesine, açık ve endovasküler tamire yada anevrizmanın kendisine bağlı morbiditelerin azalmasına katkıda bulunacak, anevrizmalı hastalar için hayati öneme sahip olacaktır. Bu çalışmadan elde edilecek verilerin bir sonraki aşama olan insan çalışmalarına ışık tutarak, anevrizma tedavisinde önemli yarar sağlayacağını düşünmekteyiz.

1.4. ÇALIŞMANIN İÇERİĞİ

Deneysel modeli elastaz infüzyonu ile oluşturarak, ilerleyen dönemde verilecek olan tedavilerle iki çalışma grubundaki değişimin kendi aralarında, kontrol ve sham gruplarına göre farklılıklarının ultrasonografik, histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemelerle ortaya konulması hedeflendi. İki mast hücre stabilizatörü ilacı incelemelerle karşılaştırırken elastaz infüzyonu öncesi, infüzyon sonrası 14. ve 28. günde yapılan ultrasonografi ölçümlerinin yanında cerrahi mikroskop ile ölçümlerin yapılması, sakrifikasyon sonrası histopatolojik incelemede aort duvar kalınlığı, elastin, kollajen içeriği, mast hücre sayımı, mast hücrelerinin ayrıntılı incelenerek granüle/degranüle oranlarının saptanması, MMP-2 ve MMP-9 için immünohistokimyasal boyama yapılarak hücre yoğunluklarının saptanması çalışmanın içeriğini teşkil etmektedir.

1.5. SINIRLILIKLAR

Matriks metalloproteinazların dokuda tespiti gelatin zimografi, immünohistokimyasal boyama, Elisa gibi yöntemlerle yapılmaktadır. Bu yöntemlerin

her biri insan ve hayvanlarda yapılmış anevrizma çalışmalarında kullanılmıştır. Deneysel hayvan çalışmalarında genel tercih gelatin zimografi olurken, insan çalışmalarında daha çok immünohistokimyasal yöntemler tercih edilmiştir. Çalışmamızda güvenilir bir yöntem olan immünohistokimyasal boyama ile semikantitatif matriks metalloproteinaz tespiti yapıldı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ABDOMİNAL AORT ANEVİRİZMASI

2.1.1. Tarihçe

Anevrizma yunanca “genişleme” anlamına gelen “aneurysma” kelimesinden köken almaktadır. Bu konuda tarihteki ilk yazılı kaynak M.Ö. 1550 yılına ait Eski Mısır’da Eber papirüslerinde yer almaktadır. Kaynağa göre “sadece sihir arterlerin tümörlerini iyileştirebilir” deniyordu. Eski Romalı bir cerrah olan Galen (M.Ö. 216-126) ise bu tümörleri basmakla solan lokalize pulsatil şişlikler olarak tanımlamıştır. Buna ek olarak kalp ve büyük damarların anatomik çizimlerini yapmış, aynı dönemde bir başka cerrah olan Yunanlı Antyllus ile beraber travmatik false anevrizmaların gerçek anevrizmalardan ayrımını yaparak günümüzdeki tanımlamaların temelini oluşturmuştur. Antyllus ise daha sonra çalışmalarına devam etmiş ve laparotomi yapıp abdominal aortayı proksimalden ve distalden ligate etmiş, anevrizma kesesini ve trombotik materyali aortaya insizyon yaparak temizlemiştir (8).

Rönesansın gelişi ile birlikte, anatomide de büyük ilerlemeler kaydedilmiş, aort morfolojisi daha iyi anlaşılmıştır. 1554 yılında Vesalius kadavralar üzerinde yaptığı çalışmalarla “De Humani Corporis Fabrica” isimli kitabını yazmış (9), bir yıl sonra da abdominal aort anevrizmasının patolojisi ile ilgili ilk çizimlerini yapmıştır. Galen’e ait 200’den fazla hatayı düzelterek Anatominin babası olarak anılmaya başlanmıştır. Onun başlattığı akımla birlikte 17, 18 ve 19. yüzyıllarda cerrah - anatomist modası devam etmiştir (8).

Anatomideki gelişmelere paralel Patoloji alanında da büyük adımlar atılmıştır. Ambroise Pare (1510-1590) anevrizmaların sfiliz hastalığından sonra ortaya çıktığını saptamış, ancak hastalığın kendisinden ziyade arteryel patolojiyi tedavi etmeye yoğunlaşmıştır. Morgagni (1682-1771) bazı sfilizli hayat kadınlarında gördüğü rüptüre sakküler anevrizmaların lüetik patolojisini açıklamıştır. Bu esnada Monro (1697-1767) arter duvarını; intima-media-adventisya olmak üzere 3 katman olarak tanımlamıştır. Bu gelişmeler Hunter kardeşlere (William Hunter [1718-1783] ve John Hunter [1728-1793]) anevrizmaları true, false ve miks anevrizmalar olmak üzere sınıflandırma imkanı sağlamıştır (8,9).

Anevrizma tedavisine yönelik ilk cerrahi girişimler 1817 yılında Cooper tarafından 38 yaşında bir erkek hastanın sol iliak anevrizmasına aortik bifurkasyonu ligate ederek müdehelesiyle başlamış ancak; hastanın 4 saat sonra ölmesi diğer cerrahların bu cerrahiye yapma konusunda cesaretini kırmıştır. Bundan sonraki yaklaşık 10 başarısız denemeden sonra, 1923 yılında Matas aortayı ligate ederek anevrizma tedavisi yapmış, hasta 17 ay yaşadıktan sonra tüberkülozdan ölmüştür (10). Ayrıca Matas endoanevrizmografi tekniğini geliştirerek homografit, sentetik greft ve EVAR'a öncülük etmiştir (11). Ligasyonun başarılılığının görülmesinden sonra ilk alternatif 1831 yılında Velpeau tarafından anevrizma kesesinin dışarıdan dikilmesiyle yapılmış, 1940 yılında Pearson ve ardından Harrison tarafından selofan ile wrapping yapılarak lümenin devamlılığı için adımlar atılmıştır. 1948 yılında Albert Einstein'a "Nissen funduplikasyonu"nun mucidi Nissen tarafından selofan ile wrapping yapılmıştır (8).

1948 yılında Alexis Carrel tarafından ilk safen ven ile baypas yapılması anastomoz tekniklerinin gelişiminin önünü açmış ve 1947 yılında Crawford tarafından 4 cm'lik torasik aort anevrizmasına uç uca anastomoz yapılarak müdahale edilmiştir. Jacques Oudot (1913-1953) ilk kez bir arteriyel homografit kullanarak tromboze aortik segmente müdahale etmiştir. 1951 yılında Charles Dubost (1914-1991) 3 hafta önce ölen bir genç kızdan hazırladığı aortik grefti, 51 yaşında erkek hastanın tromboze abdominal aortasını rezeke ettikten sonra interpoze etmiştir. Sentetik arteriyel protezlerin kullanımına Arthur Voorhees (1921-1992) 1952 yılında rüptüre AAA vakasına Vinyon-N, paraşüt yapımında kullanılan bir madde, sentetik greft ile müdahalede bulunarak öncülük etmiştir. Hemen ardından naylon ve birkaç yıl sonra orlon ile yapılan greftler başka cerrahlar tarafından denenmiştir. Günümüzde kullanılan Dacron, expanded PTFE ve Teflon greftlerin gelişimi ise teknolojik ilerlemelere paralel ilerleyiş göstermiştir (8).

Sentetik greftlerdeki ilerleyiş modern cerrahi yöntemlerin gelişimini de tetiklemiş, DeBakey (1908-2008) and Cooley (1920) tarafından uygulanan cerrahi teknikler modern aort cerrahisinin temelini oluşturmuştur (9). DeBakey aort disseksiyonunun klasifikasyonunu yapmıştır. 1952 yılında ikili tarafından torasik anevrizma tamiri yapılmıştır. 1970'lere gelindiğinde sentrifugal pompa ile birlikte sol kalp baypasının uygulanmaya başlanması ve selektif visseral perfüzyonun sağlanması

cerrahi başarıyı yükseltmiştir. 1973 yılında Crawford; DeBakey ve Cooley'nin tekniğine ek olarak geliştirdiği ardışık klempleme tekniği ile cerrahinin uygulanabilirliğini artırmış ve basitleştirmiştir (8).

Yüksek mortalite oranları nedeniyle açık cerrahiye alternatif arayışları 1950'lerde başlamış, 1990 yılına gelindiğinde Juan Parodi tarafından ilk başarılı EVAR operasyonu yapılmıştır.(12) 1999 yılında rüptüre AAA vakasına Frank Veith ve Takao Ohki tarafından endogreft konulmuştur (13). Aynı yıl FDA tarafından ilk defa 2 stent grefte dünya çapında kullanılmak üzere onay verilmiştir (8).

Türkiye'de Abdominal Aort Anevrizması cerrahisi'ne ilk defa 1961 yılında başlanmış (14), 2003 yılında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ilk EVAR prosedürü uygulanmıştır (15).

2.1.2. Tanım

Bir damarın normal çapından %50 ve daha fazla genişlemesi anevrizma olarak tanımlanmaktadır (16). Lokalizasyona göre yapılmış olan tanımlamalarda yer alan Abdominal Aort Anevrizması (AAA) ise kadınlarda ve erkeklerde abdominal aortanın, normalin en az iki standart sapma üzerinde, 3 cm çapı aşan genişlemesi olarak tanımlanmaktadır (17).

2.1.3. Anevrizmaların Sınıflandırılması

Anevrizmalar yapılarına göre şu şekilde sınıflandırılabilir.

1. Oluşumuna göre: Gerçek (true) anevrizmalar ve yalancı (false anevrizma, psödoanevrizma) olarak iki grupta incelenirse, gerçek anevrizmalar arter duvarının intima, media ve adventisyayı içeren her üç katmanının oluşuma dahil olduğu anevrizmaları, yalancı (false) anevrizmalar ise yalnızca bir yada iki katmanın dahil olduğu ancak gerçek anevrizmaların kliniğini taklit eden damar ile ilişkili oluşumları tariflemektedir.
2. Morfolojiye göre: Fusiform anevrizmalar arterin tüm duvarı boyunca dairesel bir genişlemeyi tariflerken, sakküler anevrizmalar dairesel genişlemeden ziyade damarın yalnızca bir yüzünde genişlemeye neden olmuş kese şeklindeki oluşumlar için kullanılmaktadır.

3. Etiyolojiye göre: Dejeneratif (ateroskleroz, fibromusküler displazi), İnfektif (sfiliz, bakteriyel, fungal), Travmatik (iatrojenik, penetran), İnflamatuvar (Takayasu, Kawasaki, Poliarteritis Nodosa), Konnektif doku hastalıkları kaynaklı (Marfan Sendromu, Ehler-Danlos Sendromu), Konjenital (Tuberoz sklerozis, Turner Sendromu)
4. Lokasyonuna göre: Asendan aort, torakoabdominal, abdominal, subklavian, karotid, iliak, femoral, popliteal anevrizmalar olarak sınıflandırılmaktadır (18).

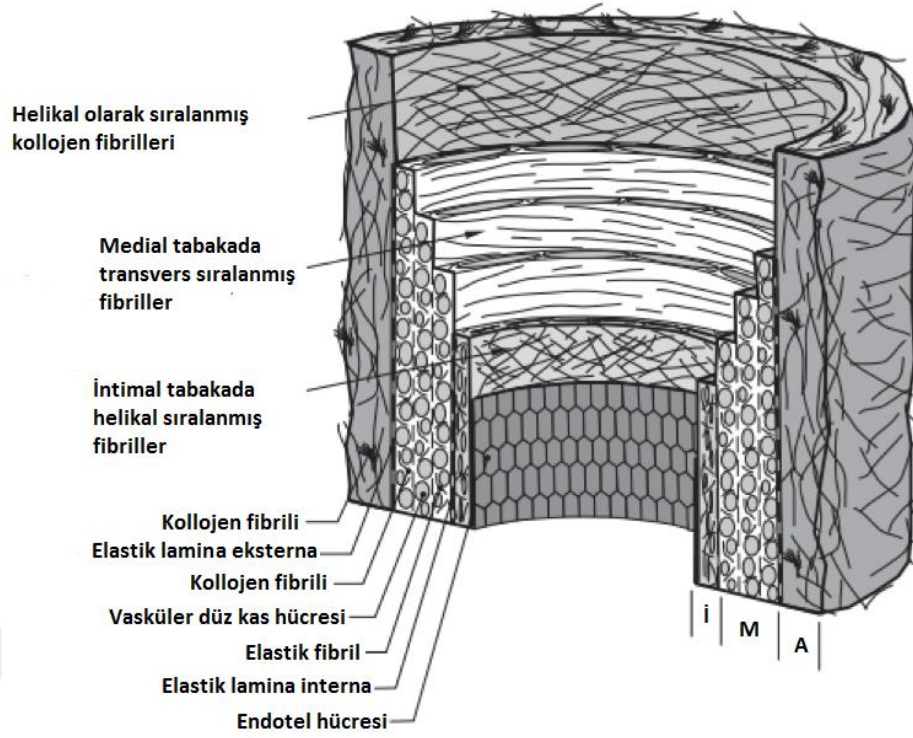
2.1.4. Abdominal Aortanın Anatomik ve Histolojik Özellikleri

Abdominal aorta T12 vertebra hizasında diafragmanın aortik hiatusundan çıktıktan sonra, kolumna vertebralis önünde, orta hattın solunda ilerleyerek L4 vertebra bitiminde iliak dallarına ayrılır (19). Vertebralara yaslanmış olarak seyrettiğinden dolayı konveks yapısının tepe noktasını L3 vertebra oluşturur.

Anatomik komşuluklarını önde omentum, mide, çölyak arter dalları ve çölyak pleksus, bunların altında dalak veni, pankreas, sol renal ven, duodenumun inferior parçası, mezenter, aortik pleksus teşkil etmektedir. Posteriorde lumbar vertebralardan ve kartilajlardan anterior longitudinal ligament ile ayrılır. Sağ komşuluğunda azigos ven, sisterna chyli, torasik duktus, diafragmanın sağ krusu yer almakta olup İnférieur Vena Cava'nın inferior parçası ile temas halindedir. Sol taraf komşuluğunda ise diafragmanın sol krusu, sol çölyak ganglion, duodenumun asendan parçası yer alır.

Abdominal aortanın dalları visseral, parietal ve terminal dallar olmak üzere üç gruba ayrılır. Visseral dalları; Çölyak arter, Süperior mezenterik arter, Renal arterler, Orta Suprarenal arterler, İnférieur spermatik/ overyan arterler, İnférieur mezenterik arter oluşturur. Parietal dalları; inferior frenik arter, lumbar arterler, sakral arterlerdir. Terminal dallarını ise ana iliak arterler oluşturur (20).

Aort dokusunu histolojik olarak incelediğimizde üç katmandan oluştuğu görülmektedir. En içte intima, orta tabakada media ve en dışta adventisya tabakası yer alır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Arter duvarının katmanları

Gasser ve ark.(21)'dan alınmıştır.

İntima tabakası: Kan ile temas eden ilk tabaka olup internal elastik laminaya kadar devam eder. En içte tek sıra halinde dizilmiş poligonal şekilli endotel hücreleri yer almakta olup fizyolojik ve patolojik süreçlerde en sık karşımıza çıkan yapıdır. Endotel hücreleri vazomotor tonus, hemostaz, permeabilite, hücre proliferasyonu, gelişimi ve immünitelerde görev alır. Endotel hücreleri dışında kaplı olan glikoprotein tabaka sayesinde antitrombojenik özellik taşımaktadır. Bu glikokaliksten oluşan tabaka kanın lümen içindeki transportu esnasında meydana gelen sürtünmeyi azaltır. Birbirine komşu hücreler arasında 15 -20 nm'ye varan hücreler arası boşluk bulunur. Bu sayede permeabilite sağlanır. Hücreler birbirine sıkı bağlantılarla (*tight junction*) tutunmuştur. Aorta gibi pulsatil kan akımına karşı koyan büyük damarlarda bu sıkı bağlantı sayısı diğer damarlara göre fazladır. *Adherens junctions* denilen gevşek bağlantılar ise seyrek bulunmakla birlikte genellikle büyük damarlarda bulunur ve iyon transferi sayesinde hücreler arası haberleşme, metabolit ve düzenleyici faktörlerin değişimi sağlanır. Endotel dokusu beyin, deri, kalp, akciğer. vs dokuların arter, ven ve kapillerlerinde devamlı ve fenestresiz iken; ekzokrin glandlar, intestinal mukoza,

glomeruller ve renal tübüllerde transendotelial transportun artışına izin verecek ölçüde fenestralı hal almaktadır. Aralıklı endotel ise karaciğer damarlarında yer alıp fenestraların büyüklüğü 100 - 200 nm'ye ulaşmaktadır (16).

Endotel hücreleri bazal laminaya tutunmuş halde bulunurlar. Bazal lamina içte *lamina rara*, dışta *lamina densa* olmak üzere iki katmandan oluşur. *Lamina rara* genellikle laminin gibi glikoprotein ağırlıkta iken; “dens fibriler tabaka” denilen *lamina densa* tip IV kollajenden oluşmaktadır. Mekanik olarak bazal lamina arteriyel duvarın gerilmesinde görev alır. Tip 4 kollajen fibrilleri poligonal ağ oluşturarak mekanik rezistansı sağlarken, laminin ikincil bir polimer yapı oluşturarak endotel hücrelerinin kollajene tutunmasını sağlar. Entactin, kollajen ve laminine tutunarak bu yapıların sağlamlaşmasına yardım eder. Fibronektin ise vasküler düz kasta bulunan integrin reseptörleri ve ekstraselüler matriks arasında mekanik kuvvetin iletimini sağlayarak mekanik kuvvetlerin arter duvarı boyunca eşit dağılımını sağlar. Bunların yanında trombospondin gibi adhezyon molekülleri, heparan sülfat gibi proteoglikanlar ve tip V kollajen de bazal laminanın yapısına katılır (16).

İnternal Elastik Lamina, orta tabakayı intimadan ayıran tabaka olup 70-100 nm kalınlıkta sirküler dizilim gösteren elastik fiberlerin oluşturduğu tabakadır. Deneysel çalışmalarda SMC (*smooth muscle cell*, vasküler düz kas) ve endotel hücrelerinin elastik fibril sentezinde rol oynadığı gösterilmiştir. İnternal elastik laminanın fragmantasyonu ve medial elastin kaybı aterosklerotik plakların ileri aşamalarında ve anevrizmalarda görülmektedir. Elastik laminadaki bozulmalar endotel diziliminde bozulmalara ve makromoleküllerin, lipidlerin ve lökositlerin geçişine izin verecek dejenerasyona neden olurlar (16).

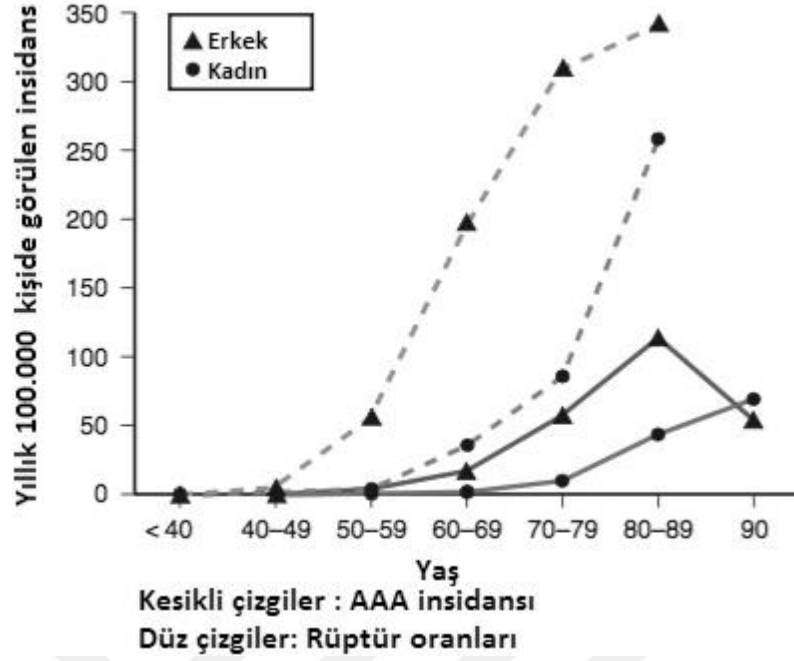
Media tabakası: İyi düzeyde organize olmuş elastin, kollajen ve vasküler düz kastan oluşan bu tabaka internal elastik laminadan, adventisyaya kadar uzanır. Medial tabakanın elastisitesi özellikle büyük arterlerde vasküler kapasiteden sorumludur. Pulsatil akımda gerilme kuvvetine karşı koyan ana unsuru elastin teşkil eder. Vasküler düz kas hücrelerinin saran bazal membran; laminin, tip IV kollajen, heparan sülfat, entactin, fibronektinden oluşur. Bu yapıların vasküler düz kas hücrelerin sarmasıyla hücreler kontraktile aşamaya girerler. İmmatür aşamada proliferasyon ve ECM sentezinde rol alan düz kas hücreleri kontraktile aşamada kontraktile proteinlerin ve intermediate filamentlerin sentezini yaparlar (16).

Arterler yapısına göre müsküler yada elastik olarak sınıflandırılmaktadırlar. Aorta ve iliak arterler; elastik arterler olarak adlandırılırken, aortanın 2., 3. hatta 4. dalları genellikle müsküler arter olarak adlandırılmaktadır. Elastik arterler media tabakasında yer alan elastik elastik lamellerin çokluğu ve konnektif doku komponentlerinin azlığına göre adlandırılırlar. Elastik arterler içinde SMC, elastin mikrofibrilleri ve kollajen fibrillerinin organize olmasıyla laminalar oluşur. İnsan aortasında lümene ortalama 12-17 µm uzaklıkta yaklaşık 40-60 lameller ünite bulunmaktadır. Müsküler arterlerde ise elastin diziliminde düzen ve lameller üniteler bulunmaz, ana yapıyı vasküler düz kas hücreleri oluşturur. Elastin dizilimindeki düzensizlik nrohmoral uyarılarla vasküler düz kasın tonusu ayarlamasını sağlar (16).

Adventisya tabakası: Eksternal elastik laminadan perivasküler konnektif dokuya uzanım gösteren bu tabakanın genellikle fibroblastlardan oluşması, vasa vasorumlar sayesinde adventisya ve media tabakasının beslenmesini sağlaması, sinir ağı bulundurarak kontraktileteyi sağlaması ve lenfatik drenaj yapması temel özelliklerini teşkil eder. 200 µm çaptan daha kalın bütün arterlerde vasa vasorum bulunur. Ayrıca media tabakasının 29 lameller üniteden fazla olması durumunda i media tabakaların beslenmesini luminal kan akımı sağlarken dış tabakaların beslenmesini vasa vasorumlar sağlar (16).

2.1.5. Epidemiyoloji

65 yaş üstü erkeklerin yaklaşık %4-9 unu etkileyen abdominal aort anevrizmaları rüptüre olduğunda %80-90'lere varan mortalite oranı ile dikkat çekmektedir. Abdominal aort anevrizması tüm dünyada önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Genel popülasyonda erkeklerde kadınlara göre 4-6 kat daha yüksek (erkelerde %8,9, kadınlarda %2,2) görülen abdominal aort anevrizmalarının prevalansı yaşla birlikte artmaktadır (22), (şekil 2.2).



Şekil 2.2. Yaşa göre rüptür ve anevrizma insidansı

Rutherford's Vascular Surgery (16)'den alınmıştır.

Tablo 2.1. Abdominal aort anevrizmasında risk faktörleri

Predispozan faktörler	Koruyucu faktörler
Erkek cinsiyet	Diabetes Mellitus
Sigara içimi	Asya / Afrika ırkı
>60 yaş	Dişi cinsiyet
Aile hikayesi	<50 yaş
Kuzey Avrupa / Kafkas ırkı	
Hipertansiyon	
Dislipidemi	
KOAH	
Obezite	

Moxon ve ark.(23)'den alınmıştır.

Hastalığın epidemiyolojisinde yaş, erkek cinsiyet ve sigara içimi en önemli risk faktörleri arasındadır (Bkz. Tablo: 2.1). Özellikle erkek cinsiyette birinci derece akrabalarındaki pozitif öykü abdominal aort anevrizması riskinde artışa yol açmaktadır. Bununla beraber başka bölgelerde anevrizma olması, uzun boy, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, ateroskleroz, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon anevrizma gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (17). AAA prevalansında artışa yol açan bağımsız risk

faktörleri açısından erkek cinsiyet 5,6 kat, yaş 1.7 kat, beyaz ırk 2 kat, pozitif aile hikayesi 2 kat rölatif risk artışına sebep olmaktadır. Diabetik hastalarda 0,5 kat risk azalmasından bahsedilmektedir (16).

Birinci derece akrabalarında AAA olduğu tespit edilen hastalarda pozitif aile öyküsü bulunmasının riski artırdığı bilinmektedir. Hatta bu risk artışına en fazla neden erkek kardeşlerde AAA bulunmasıdır. Sosyoekonomik ve çevresel faktörlerin AAA'na neden olduğu zaman zaman düşünülse de, bu faktörlerin risk düzeltilmesi yapıldığında aile öyküsü bağımsız risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. AAA'na sebep olan genetik faktörün resesif genetik geçiş mi, yoksa tek baskın dominant gen mi olduğu tam olarak açığa çıkmamıştır. Monozigotik ikizlerde tahmini rölatif risk %71, dizigotik ikizlerde %8 olarak bulunmuştur. Genetik aktarımda anne ve baba arasında genetik geçişte fark bulunamamıştır. Ancak AAA bulunan ailelerde anne yada babanın herhangi birinden erkek çocuğa geçiş %79, kız çocuğa geçiş %21 olarak belirlenmiştir (24).

Ailede iki yada daha fazla kişide abdominal aort anevrizması teşhisi konulan ailelerden alınan DNAların kullanılarak yapıldığı Genom-DNA bağlantı analizinde 4q31 ve 19q13 loküslerinin AAA ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (25). DAB21P geninde rs7025486[A] mutasyonu olan hastalarda tahmini rölatif risk 1.21 kat olarak bulunmuştur (17,26).

Sigara içimi en önemli önlenebilir risk faktörlerindedir. Sigara içenler içmeyenlere göre, 4 cm ve üzerindeki anevrizmalarda 5 kat risk altındadır (16). Sigara içme süresi 40 yılı aştığında risk 8 kata kadar çıkmaktadır (22). Bununla birlikte KOAH bağımsız risk faktörüdür (27).

Statin kullanımı düşük ekspansiyon hızları ile ilişkilendirilmiş, yağlar ve vücut ağırlığı AAA ile ilişkisiz bulunmuştur (17). Alkol kullanımının AAA ile ilişkili olduğu saptanmıştır (27). Hiperhomosisteinemi, Lipoprotein a yüksekliği ve Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) yüksekliği AAA ile ilişkisiz bulunmuştur (17).

Anevrizmaların en çok korkulan komplikasyonu kuşkusuz rüptürdür. Büyüklüğü 5cm'den büyük anevrizmalarda risk 10-30 kat artmaktadır (Tablo 2.2). Büyük anevrizmaları olan hastalarla yapılan bir çalışmada 5-5,9 cm aralığında anevrizması olan kadın hastaların, erkeklere göre 4 kat fazla rüptür riski taşıdığı ifade edilmiştir. Ayrıca mortaliteyi azaltmak adına, kadın hastaların cerrahi sınırlarının

erkeklere göre düşük tutulması gerektiği ve mutlaka 5,0 cm üzerine çıkmadan tamire gidilmesi gerektiği belirtilmiştir (28).

Tablo 2.2. Abdominal aort anevrimasında çapa göre 12 aylık rüptür riski

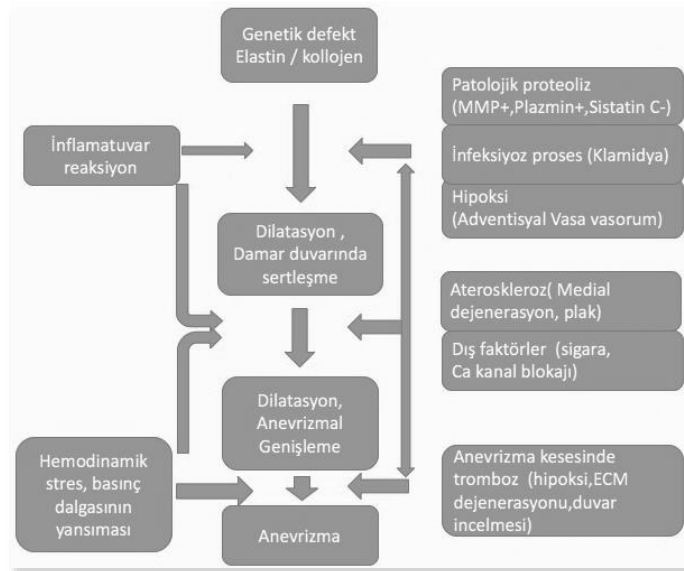
Anevrizma Çapı	Rüptür Riski Yüzdesi
30-39 mm	0
40-49 mm	1
50-59 mm	1.0 - 11
60-69 mm	10 - 22
>70 mm	30 - 33

ESVS 2011 Management of Abdominal Aortic Aneurysms Clinical Practice Guidelines (17)'dan alınmıştır.

2.1.6. Etyopatogenez

Abdominal aort anevrizmasının tanısı ve tedavisine yönelik yüzyıllardır çeşitli yöntemler denenmekle birlikte, patogeneze yönelik net bir açıklama henüz yapılamamıştır. Çoğu araştırmacı bir yada birkaç faktörün abdominal aort anevrizması oluşumunu tetkilediğini düşünmektedir.

Aort anevrizmasına neden olan faktörler; biyomekanik stres, immün ve inflamatuvar süreç, aort duvarının proteolitik degradasyonu ve genetik faktörler olarak sıralanmaktadır (29,30).



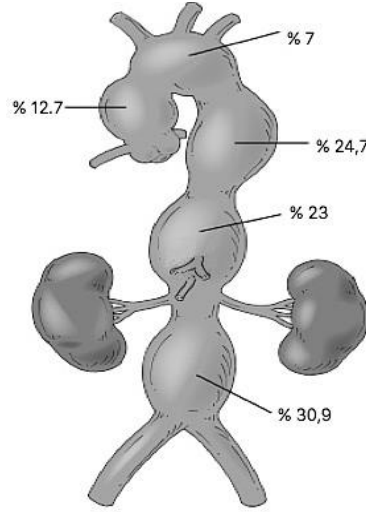
Şekil 2.3. Anevrizma etyopatogenezinde rol alan faktörler

Liapis ve ark.(14)'dan alınmıştır.

Arteryel ağaç içinde anevrizmaların en sık geliştiği kesim infrarenal abdominal aortadır (Şekil 4). Aortanın yapısında yer alan kollajen ve elastin aort duvarının gerilme gücü ve elastikiyetinden sorumludur. Kanın efektif olarak dokulara dağılabilmesi ve pulsatil enerjinin iletimi bu iki yapı sayesinde olur. Kollajen; aort duvarının üç tabasında da yer alarak gerilme kuvvetine karşı koyan temel yapıdır. Elastin ise aort dokusunun kuru ağırlığının %50'sini oluşturarak aortanın visköz ve elastik yapısını sağlar. İnfrarenal aorta kesiminde elastin/kollajen oranının azalması ve bunun sonucunda *aortic stiffness* olarak adlandırılan damar sertliği artışı bu bölgede görülen anevrizmaların diğer kesimlere nazaran fazla görülmesinin ana sebeplerinden biridir (31).

İnfrarenal aorta kesiminde büyük renal arterlerin ve splenik arterin yarattığı akım azalması ve iliak bifurkasyondan geri yansıyan dalgalar kendine özgü bir akım formu yaratmaktadır. Akım çalışmalarında bu akım düzensizliğinin duvar stresinde artmaya yola açtığı saptanmıştır. Bu bölgede genellikle renal arter dalına yakın bölgelerde aortik mediada vasa vasorumların sonlanması ve distal kesimde yokluğu yada zayıf bir intralüminal trombüsün varlığı aort duvarına oksijen transportunu zorlaştırmaktadır. İntralüminal trombüsün anevrizma gelişimine etkisi USG, PET ve MRI ile yapılmış, intralüminal trombüsün anevrizma büyümesinde etkili olduğu saptanmıştır (32). Rüptüre yada semptomatik vakalarda duvar stresi, geniş çaplı ve asemptomatik vakalara göre daha fazla bulunmuştur.

Duvar stresinin artması *aortic stiffening* yada *aortic stiffness* olarak bilinen aort duvarında sertleşmeyi tetiklemektedir. Vasküler fibrozis olarak adlandırılan vasküler dokularda kollajen birikimi ekstraselüler matrikste kollajen fibronektin gibi ECM substratlarındaki artış olarak bilinmektedir. Diyabet ve hipertansiyonun majör komplikasyonlarından biri de vasküler fibrozistir (33). Deneysel çalışmalarda medial kollajen depozitlerinin sertleşmede rol oynadığı gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Aortada anevrizma görülme oranları

Rutherford's Vascular Surgery (16)'den alınmıştır.

Torasik aorta anevrizmaları ve tıkalı aterosklerotik plaklar yönünden korunurken, infrarenal aorta kesiminde anevrizma ve plaklara daha sık orada rastlanmaktadır. Bu bölgesel farkın damar kompozisyonu, yapısı, biyolojisi ve humoral cevap farkı ve hemodinamik çevreden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yapılan otopsi serilerinde normal yada aterosklerotik hastalarda aort intima yada mediasında yalnızca T hücreleri ve makrofajlar yer almasına rağmen, anevrizmalı hastaların aort intima-media ve adventisyasında T hücreleri, B hücreleri, Plazma hücreleri, Dendritik hücreler ve Makrofajlar ve Mast hücreleri yer almıştır. Anevrizma gelişim hızıyla inflamatuvar hücre infiltrasyonunun korele olması bu çalışmalarda göze çarpan başka bir husus olmuştur. Klamidya pnömonia enfeksiyonlarının anevrizmayı tetiklediği bilinmektedir. Tarihsel gelişimine bakıldığında klamidya enfeksiyonu abdominal aorta anevrizması ile ilişkilendirilse de toplumda yüksek prevalansta görülen bu enfeksiyonların anevrizma gelişimi ile ilişkisi yapılan çalışmalarla henüz net ortaya konamamıştır.

İnflamatuvar hücrelerin bu bölgeye nasıl geldiğine dair yapılan çalışmalarda 40 kDa ağırlığındaki *Aortic Aneurysm Associated Protein*'in yapılmış çalışmalarda kemotaktik olabileceği bildirilmiştir. Kemokinler, interleukin-8 (IL-8), ve Monosit kemoatraktan Protein-1 deneysel anevrizma modellerinde anevrizma gelişimini etkileyen ve aortaya inflamatuvar hücre akışını sağlayan faktörler olarak

suçlanmaktadır. İnsanlarda görülen anevrizmalarda ise IL-8 ve Monosit Kemoatraktan Protein-1 üzerinde en çok çalışılan faktörlerdir.

AAA formasyonu, ekstraselüler matrix proteinlerinin degradasyon ve sentezini kapsayan kompleks bir vasküler remodelling örneğidir. Aort duvarında media ve adventisya tabakasının proteolitik degradasyonunda başta metalloproteinazlar (MMP-1, 2, 3, 9, 12, 13) olmak üzere, sistein proteazlar (katepsin S, K, D, L, H), serin proteazlar (u-PA, t-PA) görev alır. MMP-14 (membrana bağlı metalloproteinaz 1) olmak üzere MMP-2 aktivasyonunda, TIMP-1 ve 2 matriks metalloproteinazların inhibisyonunda görev alırken, makrofaj ve vasküler düz kas hücrelerinden salınan Katepsin S ve K elastin degradasyonuna neden olur (30). İnsan aort dokularında yapılan çalışmalarda serin proteazlar ve nötrofil elastazların eser miktarda, matriks metalloproteinazların ve serin proteazların bol miktarda olduğu görülmüştür. Bu elastaz ve kollajenazlar aort duvarında vasküler düz kas hücreleri, infiltre olmuş makrofajlardan salınmaktadır. Makrofajlar tarafından doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (u-PA) salınarak matriks metalloproteinazların aktivasyonunda rol almaktadır. Makrofajların rolü bununla da sınırlı olmayıp vücudun başka bölgelerinde nasıl inflamasyonun koordinatörü olarak çalışıyorsa burada da TNF α , interferon- γ (IFN- γ), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, and IL-10 salınımıyla lokal ve sistemik etkilere yol açmakta, inflamasyonu yönetmektedir. Matriks turnover ve kemotaksi bu salınan faktörlerin bir sonucudur. Otoimmünitinin buradaki inflamasyonu etkisi yada oksidatif stresin inflamatuvar cevaba etkisi halen tartışmalı konular arasındadır.

Doku oksijenizasyonundaki bozulma anevrizma patogenezinde rol oynamaktadır. Süperoksit (O_2^-) radikalleri anevrizmalı aort dokusunda normal dokulara göre 2.5 kat fazla görülmüştür. Deneysel AAA modellerinde elastaz infüzyonu yapıldıktan 2 gün sonra NO sentaz geninde 50 kat ekspresyon artışı saptanmıştır. Aynı çalışmada elastaz infüzyonundan 10 gün sonra SOD (Süperoksit Dismutaz) gen ekspresyonunda salınan kontrol grubuna göre 20 kat düşüş saptanmıştır. Yine in vitro yapılmış çalışmalar reaktif oksijenin matriks metalloproteinazları tetiklediğini göstermiştir. Bundan hareketle anevrizma formasyonunda oksidatif hasarın matriks degradasyonuna neden olduğunu ifade etmek yerinde olacaktır (30).

Anevrizma etyopatogenezinde ortak varış noktası yapısal matrix proteinlerini yıkabilecek enzimlerin lokal olarak artışıdır. Ekstraselüler matrix proteinleri ve proteoglikanların organizmaya yapısal destek olması dışında; hücrenin proliferasyonu, farklılaşması, migrasyonu gibi pek çok dinamik katkı sağlar. Ekstraselüler matriks yapısal fibröz proteinler (kollajen, elastin, laminin, fibronektin, integrin) ve glikozaminoglikanlar (hyalürünik asit, kondroitin sülfat, dermatan sülfat, heparan sülfat, keratan sülfat) yer alır. Bu proteinlerin sentezi, parçalanması yada yeniden yapılanma sürecinde metalloproteinazlar önemli rol oynar.

2.1.7. Tanı Yöntemleri

Abdominal aort anevrizmalı hastaların genelde %75'i asemptomatik seyrederek. Ciddi sırt, bögür ve abdominal ağrı yakınmasıyla başvururlar. Fizik muayene tanıda değerli bir yöntemdir. Umbilikus düzeyinde palpable kitle bulunması tanıya yardımcıdır. Klinik şüphe üzerine batin palpasyonu ile USG kararı alınan hastalarda fizik muayenenin pozitif prediktif değeri 70 yaş altında %6, 70 yaş üzerinde %50 olarak saptanmıştır (34). Bu sebeple özellikle yaşlı hastalarda fizik muayene önem kazanmaktadır.

Non invaziv tanısal testler arasında maliyet, kolaylık ve uygulanabilirlik açısından ilk sırayı USG almaktadır. Özellikle infrarenal bölgede USG'nin sensivite ve spesifitesi %100 seviyesindedir. Çok sayıda anevrizma takip çalışması olmasına rağmen anevrizma takibinin internal çap ölçümü ile mi yoksa eksternal çap ölçümüyle mi yapılması gerektiğine dair görüş birliğine varılamamıştır (17).

AAA'nın tanısını koymak ve tedavi planlamasını yapmak için kullanılan ikinci sıradaki test BT anjiyografi tetkikidir. İyonize radyasyon ve intravenöz verilen kontrast madde bu tetkikin bütün hastalarda rutin kullanımını kısıtlayan en önemli iki faktördür. Cerrahi tamir yada endovasküler tedavi kararı verme açısından en kesin ve net bilgileri vermektedir. USG ile karşılaştırıldığında kullanıcı deneyimine bağımlılık ve angulasyonlardaki çap ölçüm hataları BT anjiyografide daha azdır. Gelişen teknoloji ile birlikte günümüzde çok kesitli görüntüler, 3 boyutlu görüntülere çevrilmekte tedavi planlamasının en doğru şekilde yapılmasına ortam hazırlamaktadır.

MR anjiyografi günümüzde kullanılan kontrast maddenin nefrotoksitesisi açısından CT anjiyografiye tercih edilebilecek bir görüntüleme yöntemi olup, lokal

duvar kalınlığı ve buradaki lokal duvar stresinin hesaplanması ve rüptür riskinin değerlendirilmesi yapılabilmektedir (35).

DSA (Digital Subtraction Angiography) ise diğer tetkiklere nazaran daha invaziv olması, intramural trombüslerin, duvar kalınlıklarının görüntülenememesi ve opak maddenin nefrotoksik etkisi temel dezavantajlarını oluşturmaktadır.

2.1.8. Tedavide Güncel Yaklaşımlar

Hastalığın tedavisinde medikal tedavi ve tamir seçenekleri mevcuttur. Tamir gerekmeyen veya, EVAR yada açık cerrahi ile tamire uygun olmayan hastalar için medikal tedavi düşünülür.



Şekil 2.5. Abdominal aort anevrizması tedavisine sistematik yaklaşım

2011 The European Society for Vascular Surgery (ESVS) AAA Tedavi Kılavuzu (12)'ndan alınmıştır.

Hastalığın medikal tedavisi progresyonunun durdurulmasını amaçlamaktadır. Yapılmış çalışmalarda β -blokerler, Kalsiyum kanal blokerleri, Statinler, Makrolid grubu antibiyotikler, Tetrasinlinler, Antiplatelet ilaçlar denenmiştir (36). Kohort çalışmalarında β -blokerlerin ve ACE inhibitörlerinin anevrizma gelişmesine etkisi anlamlı sonuç vermemiştir (37,38). Statin kullanımı konusunda ise 250 hastadan daha fazla hastayla yapılmış çalışmaların hiçbirisinde statin kullanımı ile kullanmama arasında anlamlı fark bulunamamıştır (36).

Aspirin'in anevrizmayı önleyici etkisine yönelik Lindholt ve ark.nın (39) yaptığı çalışmada, anevrizma çapının 40 mm'nin altında olduğu hastalarda düşük doz aspirin kullananlarla kullanmayanlar arasında yıllık genişleme hızı açısından fark görülmezken; 40 – 49 mm aralığında olan anevrizmalarda genişleme hızı; düşük doz aspirin kullananlarda 2,92 mm/yıl, kullanmayanlarda 5,18 mm/yıl olarak tespit edilmiş ve fark anlamlı bulunmuştur.

Klamidyaların anevrizma etyolojisindeki rolünden dolayı klamidyaya tedavisine yönelik antibiyoterapilerin anevrizmaya etkisi merak konusu olmuştur. Küçük çalışmalarda azitromisin kullanımının anevrizma gelişimini engellediği belirtilse de yapılmış kohort çalışmasında Azitromisin kullanımı istatistiksel anlamlı sonuç vermemiştir (40). Bir başka çalışmada Klamidyaya tedavisinde Roxitromisinin intermitan uzun dönem kullanımında yıllık anevrizma büyüme hızında anlamlı düşüş görülmüştür (41). Doksisisiklin'in matrix metalloproteinaz inhibisyonu ile anevrizma formasyonunu engellediğine dair çok sayıda deneysel çalışma bulunmaktadır (42–44).

Anevrizmaların çoğunluğu 5,5 cm altındaki küçük anevrizmalardır. Küçük anevrizmaların genel gidişatında rüptür riski düşüktür. Ancak çap artışı ile orantılı olarak ekspanansiyel bir risk artışı söz konusudur. USG ve BT eşliğinde yapılmış çalışmalarda yıllık ortalama büyüme hızı 0,26 – 0,74 cm olarak tespit edilmiştir. Hızlı büyüyen anevrizmalarda rüptür riskinden dolayı öncelikli olarak tamir düşünülmelidir. 2014 European Society Cardiology (ESC) Aort Hastalıkları Tedavi Kılavuzuna (45) göre elektif açık cerrahi yada endovasküler tamir;

1. Semptomatik anevrizmalar,
2. Asemptomatik 5,5 cm çaptan büyük anevrizmalar,
3. Büyüme hızı 10 mm/yıl üzerinde olan anevrizmalar için mutlaka uygulanmalıdır (45,46).

Hastaya tedavi uygulanıp uygulanmayacağına karar verildikten sonra açık cerrahi yada endovasküler tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir. AAA vakalarının endovasküler prosedüre uygun olması için, bazı vasküler anatomik özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bu özelliklerin sağlanıp sağlanmadığı ise BT anjiyografi, MR anjiyografi, DSA ve USG tetkikleriyle belirlenmektedir. Yapılmış çalışmalarda endovasküler tedavi tercih edilecekse endoleak olmasını önlemek ve optimum tedaviyi sağlayabilmek için 2011 The European Society for Vascular Surgery (ESVS) AAA Tedavi Kılavuzunda (17) belirtilen hasta seçim kriterleri şunlardır;

1. Proksimal aortik boyun çapı 17-32 mm aralığında, boyun uzunluğu 10 mm'den büyük olmalıdır.
2. Suprarenal aorta ve juxtarenal aorta arası açılanma 60° den küçük olmalıdır.
3. Juxtarenal aorta ve anevrizma kesesi longitudinal aksı arasındaki açılanma 60°- 90°den küçük; proksimal boyun çevresini saran trombüs ve kalsifikasyon %50'den az olmalıdır.
4. Boyun en distal renal arterden itibaren 10 mm boyunca 3mm'den daha az genişlemiş olmalıdır. Bu genişleme fokal ise mesafe en az 15 mm ve genişleme çapı 3mm'den küçük olmalıdır.
5. Aort bifurkasyonu çapı; bifurkasyonlu greft kullanılacaksa 20mm'den büyük olmalıdır.
6. İliak lümen çapı 7 mm'den büyük olmalı, anevrizma aksına göre iliak açılanma 60°den küçük olmalıdır.
7. İliak kalsifikasyonda iliak boyun çapı 22 mm'den küçük, iliak boyun uzunluğu 15 mm'den büyük olmalıdır.

Endovasküler yaklaşım için; transfemoral girişim sonrasında stent implantasyonu uygulanmaktayken; açık cerrahi prosedür laparotomi ile batin disseksiyonunun ardından retroperitoneal disseksiyon ve sonrasında aortik kross klemlemeyi içermektedir. İki tamir yönteminin morbidite ve mortaliteler açısından karşılaştırmaları yapılmaya çalışılmışsa da bunda henüz başarılı olunamamıştır. Çünkü birinci tercihin EVAR olduğu hastalardaki anatomik özelliklerin cerrahi yapılacak hastalarda bulunmaması; başka bir deyimle açık cerrahi tercih edilen hastaların fizyolojik rezervi iyi olan, laparotomi ve aortik kross klemlemeyi tolere edebilecek, genellikle kötü anatomiye sahip, anevrizma boyununun kısa olduğu, anevrizma çapının büyük olduğu ve iliak anevrizması olan hastalarda tercih edilmesi bu karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. Bundan dolayı karşılaştırma çalışmaları endüstriyel sektörün sponsorluğunu üstlendiği çalışmalardan öteye gidememektedir. Cerrahi için tercih edilen hastalar daha genç, daha az koroner arter hastalığının eşlik ettiği ve daha az konjestif kalp yetmezliği olan hastalardan oluşmaktadır (16). Bunlara ek olarak morbidite açısından daha yüksek riskli hastaların EVAR için yönlendirilmesi yöntemlerin karşılaştırmasını zorlaştırmaktadır.

Cerrahiye giden hastalarda 30 günlük mortalite elektif cerrahi yapılan hastalarda %6, acil cerrahiye giden hastalarda %37 olarak belirlenmiştir (47). Çok merkezli yapılan kontrollü bir klinik çalışmada 5 yıllık sonuçlarda hastaların anevrizmaya bağlı ve anevrizmadan bağımsız yaşam süreleri arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bir başka çalışmada 4 yıllık mortalite EVAR grubunda %4 iken açık cerrahi grubunda %7 olarak saptanmıştır. Bütün mortalite nedenleri ortaya konulduğunda EVAR grubunda %26, açık cerrahi grubunda %29 mortalite saptanmıştır (48).

EVAR açık cerrahiye göre pulmoner, kardiyak, renal fonksiyonlar ve intestinal perfüzyon açısından daha az yan etkilere sahiptir (16). Morbidite açısından kısa ve uzun dönem sonuçlar arasında anlamlı fark olmasa da; açık cerrahinin dezavantajlarını iyileşme ve hastanede kalış süreci, kötü hasta konforu ve postoperatif abdominal herniler oluştururken, EVAR'ın dezavantajları; postoperatif sak ekspansiyonu, endoleak olarak sayılabilir. EVAR yapılan hastaların 5 yıllık sonuçlarında ekstremite incilmesi %0, migrasyon %0, endogreft komponent migrasyonu %0, endoleak %3, 5 mm'den daha büyük sak ekspansiyonu %38 olarak görülmüştür (49).

Tamir seçeneklerinde görülebilecek temel komplikasyonlar şöyle sıralanmaktadır;

Parapleji: %0-4 civarındadır. EVAR da çık cerrahiye göre daha az sıklıkta görülmektedir.

Distal embolizasyon: Kopan pıhtı veya aterom plakları, kan akımı ile sürüklenerek önünde bulunan bir arteri tıkar. Barsak embolisi ve Böbrek embolisi ilk sıralardadır. Embolektomi veya trombolitik tedaviler başarılıdır.

Abdominal kompartman sendromu: Rüptüre AAA vakalarının açık operasyonu sonrası %5-19 oranında görülür. Laparotomi hayat kurtarıcıdır.

Yara enfeksiyonu: Her cerrahi girişimde olabileceği oranda görülür.

Stent-greftin trombozu: Çok sık olmasa da görülebilir; üst ya da alt hudutta greftin sıkışması, kıvrılması sonucu oluşur.

Endoleak: Greftin anevrizma kesesinin proksimalinde (tip Ia) yada distalinde (tip Ib) boynuna tam oturmaması sonucunda anevrizma kesesi içine halen kan dolması (tip I), patent kalan lumbar yada inferior mezenterik dallarının retrograd olarak anevrizma kesesini doldurması (tip II), greftin fabrikasyon hataları, modül ayrılması gibi sebeplerle greftin bütünlüğünün bozulması sonucu keseye kan dolması (tip III) ve greftin porozitesinden kaynaklanan sebeplerle greftin dokusundan keseye kan sızması

(tip IV) endoleake sebep olmaktadır ve endotansiyon (tip V) gerçek bir kaçak olmayıp radyografik bulgu vermeden sak ekspansiyonunda devam eden genişlemeyi tanımlamaktadır (50).

Greft enfeksiyonu: EVAR da açık cerrahi yapılan hastalara göre çok daha azdır (<%1) bunun en belirgin sebebi greftin açık cerrahide olduğu gibi saatlerce dışarıda kalmaması, manipüle edilmemesidir.

Greft migrasyonu: Genellikle greftin proksimalinin boyuna tam oturmamasına bağlı olarak stentin kaudale doğru migrasyonudur. Stent graft üzerindeki kuvvetler angulasyon derecesinde artış, anevrizma çapının artışı, stent graftın iç ve dış duvarında basınç gradienti buna sebep olmaktadır.

Pelvik İskemi: İnternal iliak arterlerin oklüzyonundan kaynaklanmaktadır. Tek taraflı oklüzyonda %29, bilateral oklüzyonda %32 civarında görülen Buttock kladükasyo en sık görülen belirtisidir. Diğer komplikasyonlar kolon nekrozu, spinal iskemi, lumbosakral pleksus iskemisi ve erektil disfonksiyon sayılabilir. Tek taraflı oklüzyonda %15, bilateral oklüzyonda %17 civarında erektil disfonksiyon gözlenmiştir.

2.2. MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR

Endopeptidaz ailesine mensup olan matriks metalloproteinazlar fibroblastlar, osteoblastlar, endotel hücreleri, makrofajlar ve nötrofilleri içeren bağ doku hücrelerinden tamamı inaktif formu olan proenzim olarak salınırlar.

Ekstraselüler matriksin en az bir komponentini parçalama, çinko iyonu içermeleri nedeniyle şelatlayıcı ajanlarla inhibe olabilmeye, latent (proenzim) formunda salınma, aktivasyon için başka metalloproteinazlara yada enzimlere ihtiyaç duyma, TIMPs (*Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases*) ile inhibe olma, stabilitelelerini kalsiyum iyonu ile sağlama, nötral PH'da çalışma olmazsa olmaz temel özelliklerini teşkil eder (51,52).

MMP'ler yara iyileşmesi, kemiğin yeniden yapılanması, ovulasyon, embriyogenez, embriyo implantasyonu gibi fizyolojik fonksiyonların yanında asıl olarak tümör hücrelerinin invazyonu ve metastaz gibi patolojik süreçlerde rol oynar. Kanselerde tümör hücrelerinin önündeki bariyer Ekstraselüler Matriks (ECM) proteinleridir. Malign tümörler ECM bariyerini MMP'leri kullanarak aşarlar (51,53).

2.2.1. Metalloproteinazların Yapısı

Matriks metalloproteinazların moleküler yapısı incelendiğinde Sinyal domaini, Prodomain, Katalitik bölge, Mentşe Bölgesi ve Hemopeksin benzeri bölgeyi içeren beş bölgeden oluşur. Sinyal domaini sekresyon sonrası uzaklaştırılır, prodomain ise enzim aktive olurken yıkıma uğrar. Katalitik bölgede çinko iyonu yer alır. Hemopeksin benzeri bölge substrat spesifitesi sağlar (46,52).

Gelatinase A (MMP-2) ve *B* (MMP-9)'de bu yapıların dışında katalitik bölgelerinde fibronektin ve kollajen ile temas eden bölümler olması nedeniyle diğer MMP'lerden ayrılırlar. MMP-9 ve membran tipi MMP'lerde tip V kollajenin α bölgesine benzer bir kısım içerirler. Membran tipi metalloproteinazlar katalitik domain içinde bir transmembran proteini içerirler.

2.2.2. Metalloproteinazların Sınıflandırılması

MMP ailesi ilk başta 7 üyeliyken bugün 28 adet tanımlanmış MMP bulunmaktadır (Tablo 2.4). MMPler spesifitesine 6 grupta sıralanabilir (30,46,51,52,54–56).

1. Kollajenazlar: MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-18
2. Gelatinazlar: MMP-2, MMP-9
3. Stromelysinler: MMP-3, MMP-10, MMP-11
4. Matrisinler: MMP-7, MMP-26
5. Membran tip metalloproteinazlar: MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24, MMP-25 (MT-MMPs 1-6)
6. Diğer MMPler: MMP-12, MMP-19, MMP-20

Tablo 2.3. Matriks Metalloproteinazların Sınıflandırılması

Enzim adı	MMP	Latent form	Aktif form	Kaynağı	Etkilediği ECM substratı	Aktivatörü	Aktive ettiği
Kollajenazlar							
İnterstisyel kollajenaz (1)	MMP-1	55 kDA	43 kDA	Deri fibroblast ve keratinositleri, kondrosit, osteoblast, makrofaj, hepatosit, vasküler düz kas, endotel	Kollajen tip I, II, III, VII, VIII, X Gelatin, Aggrecan, Veriscan, Tenascin, Entactin	MMP-3,-10, Kimaz, Plazmin, Kallikrein	MMP-2
Nötrofil kollajenaz (2)	MMP-8	75 kDA	18 kDA	Nötrofil, makrofaj, vasküler düz kas, endotel,	Kollajen tip I, II, III, V, VII, VIII, X, Gelatin, Aggrecan	MMP-3, -10, Plazmin	
Kollajenaz 3	MMP-13	65 kDA	55 kDA	Deri fibroblast ve keratinositleri, osteoblast, osteosit, makrofaj, vasküler düz kas, endotel,	Kollajen tip I, II, III, IV, IX, X, XIV, Gelatin, Aggrecan, Perlecan, large tenascin C, Fibronektin, Osteonektin	MMP-2, -3, -10, -14, -15 plazmin	MMP-2,-9
Kollajenaz 4	MMP-18						
Gelatinazlar							
Gelatinaz A	MMP-2	72 kDA	66 kDA	Deri fibroblast ve keratinositleri, kondrosit, osteoblast, osteosit, monosit, alveolar makrofaj, PMNL, meme dokusu, endotel, vasküler düz kas	Kollajen tip I, IV, V, VII, X, XI, XIV Gelatin, Elastin, Fibronektin, osteonektin, laminin-1, laminin-5, galectin-3, aggrecan, decorin, hyaluronidase-treated versican, proteoglycan link protein	MMP-1, -7, -13, -14, -15, -16, -24, -25, Triptaz, Kimaz	MMP-9, -13
Gelatinaz B	MMP-9	92 kDA	84 kDA	Deri fibroblast ve keratinositleri, kondrosit, osteoblast, osteoklast, monosit, alveolar makrofaj, trofoblast, Endotel, nötrofil, vasküler düz kas hücreleri	Kollajen tip IV, V, VII, IX, XIV, Gelatin, Elastin, Entactin, Osteonektin, galectin-3, aggrecan, fibronektin, hyaluronidase-treated versican, proteoglycan link protein	MMP-2, -3, -13, Plazmin, Kimaz	
Stromelysinler							
Stromelysin 1	MMP-3	57 kDA	46 kDA	Deri fibroblast ve bazal keratinositleri, epitel ve meme dokusu	Kollajen tip III, IV, V, IX, Gelatin, Aggrecan, decorin, Large Tenascin-C, Laminin, Entactin, Osteonektin	Plazmin, kallikrein, Kimaz, Triptaz	MMP-1, -7, -8, -9, -13
Stromelysin 2	MMP-10	51 kDA	44 kDA	Deri fibroblast ve bazal keratinositleri, epitel	Gelatin, Kollajen tip III, IV, V, Fibronektin, Kazein, Aggrecan, Elastin	Elastaz, katepsin G	MMP-1, -7, -8, -9, -13
Stromelysin 3	MMP-11	51 kDA	44 kDA	Uterus, placent, involüsyona uğrayan meme	Kazein, Laminin, Fibronektin, Gelatin, Kollajen IV, karboksimetile transferrin	Furin	
Stromelysin 4	MMP-19			Deri, iskelet kası, akciğer, karaciğer böbrek, timus, dalak, beyin, kalp, testis, meme, kolon, pankreas, lökosit, endotel, makrofaj	Gelatin	Tripsin	
Mebran tip MMP'ler							
MT1-MMP	MMP-14	64 kDA	54 kDA	Deri fibroblast ve keratinositleri, osteoblast, osteoklast, eklem kıkırdağı, endotel	Kollajen I, II, III kazein, ELastin, Fibronektin, Gelatin, Laminin, Vitronektin, large Tenascin-C, Entaktin, Aggrecan, perlecan		MMP-2, -13
MT2-MMP	MMP-15	72 kDA	62 kDA	Placent, beyin, kalp	Large Tenascin-C, Entactin, Proteoglikan,		MMP-2, -13
MT3-MMP	MMP-16	66 kDA	55 kDA	Akciğer, böbrek, dalak, kalp, iskelet kası, kondrosit, over, placent, prostat, GIS	Kollajen III, Gelatin, Kazein, Fibronektin		MMP-2
MT4-MMP	MMP-17		54 kDA	Beyin, kolon, lökosit, testis, over			MMP-2
MT5-MMP	MMP-24	63 kDA	62 kDA	Beyin, böbrek, akciğer, pankreas			MMP-2
MT6-MMP	MMP-25			İskelet kası, dalak, testis, böbrek			MMP-2
Diğerleri							
Matriksin 1	MMP-7	28 kDA	19 kDA	Glandüler epitel, parotis, karaciğer, endometrium, meme, prostat, pankreas, ince barsak kripleri, peribronşial dokular ve akciğer	Gelatin, Kollajen tip IV, Elastin, Fibronektin, Aggrecan, Decorin,		MMP-3, -10, Plazmin
Matriksin 2	MMP-26			Böbrek, uterus, placent	Kollajen IV, Gelatin, Fibronektin		
Makrofaj metalloelastaz	MMP-12	54 kDA	45 kDA	Böbrek, uterus, placent, makrofaj, vasküler düz kas hücreleri	Kollajen tip IV, Gelatin Elastin, Fibronektin, Kazein, Laminin		
Enamelysin	MMP-20			Dental dokular	Amelogenin		
XMMP (Xenopus)	MMP-21			Fetal: Beyin, böbrek, karaciğer Adult: over, karaciğer, akciğer, placent, beyin, lökosit			
CMMP (Chicken)	MMP-22						
CA-MMP	MMP-23			Over, testis, prostat, beyin			
.....	MMP-27			Kemik, böbrek, kalp			
Epilsin	MMP-28			Deri keratinositleri, akciğer, kalp, böbrek, testis, placent, kolon			

MMP-2 (Gelatinase A): Gelatin, kollajen IV, V, VII, X, elastin, fibronektin ve laminin yıkımında rol alır. Latent (proenzim) formu 72 kDa ve aktif formu 66 kDa ağırlığındadır. Makrofaj, SMC ve Endotel ve T lenfosit hücrelerinden salınır (51).

MMP-9 (Gelatinase B): Gelatin ve Tip IV bazal membran kollajenine spesifiktir. Latent formu 92 kDa, aktif formu 84 kDa ağırlığındadır. Kollajen tip I, III, fibronektin, entactin, Aggrecan, Vitronectin ve elastin yıkımında rol oynarlar. Makrofaj, Vasküler düz kas (*Smooth Muscle Cell*, SMC) hücresi, T lenfosit ve Endotel hücrelerinden salınır (51).

MMP'lerin katalitik aktivitesi transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel regülasyon, ekstraselüler lokalizasyon ve hücre tipine özgü MMP salınımı, proenzimin aktivasyonu, spesifik yada non-spesifik inhibitörler tarafından enzim inhibisyonu gibi faktörler tarafından kontrol edilir. Metalloproteinazların gen düzeyinde regülasyonu tam aydınlatılmamış olsa da büyüme faktörleri ve sitokinlerin protoonkogen olarak bilinen c-fos ve c-jun ekspresyonunu indükledikleri ve bu TRE (*TPA responsive element*) ve AP-1 (*Activator Protein-1*) aracılığıyla kollajenaz aktivasyonuna neden oldukları bilinmektedir. Böylece üçüncü mesajcı yoluyla, c-fos ve c-jun protoonkogenleri kollajenaz aktivasyonunun majör düzenleyicisi olarak rol oynar (52,55). Mast hücrelerinden salınan histaminin de c-fos, c-jun genleri üzerinde etkileri bulunmaktadır (57).

Metalloproteinaz m-RNAsı kodlandıktan sonra translasyon gerçekleşir ve proenzim sekrete olur. Proenzimin aktif forma geçmesini civa bileşenleri, şelasyon yapıcı ajanlar ve proteazlar sağlayabilir. Latent formda prodomain etrafında katlanmış olarak bulunan PRCGVPDV bölgesindeki sistin rezidüleri çinko ile kompleks yapmıştır. Bu çinko kompleksinin bozulmasıyla çinkonun açığa çıkması ve PRCGVPDV bölgesini içeren prodomain bölgesinin molekülden uzaklaştırılması molekülün aktivasyonunu sağlar. Aktivasyondaki diğer basamak plazminojenden plazminojen aktivatörleri ile aktif forma çevrilen plazmindir. Plazmin metalloproteinazların endojen aktivatörüdür. Plazmin hem prokollajenaz hem de prostromelysini aktif forma çevirir ve aktive stromelysin proteolitik yıkımla interstisyel kollajenazı aktive eder, böylelikle kollajenaz aktivitesinde 5-8 kat artış olur. MMP ve plazminojen aktivatörlerinin etkilerinin birlikte düzenlenmesi, sinerjik bir etki ile ekstraselüler matriksin tamamen parçalanması ile sonuçlanır (52,58).

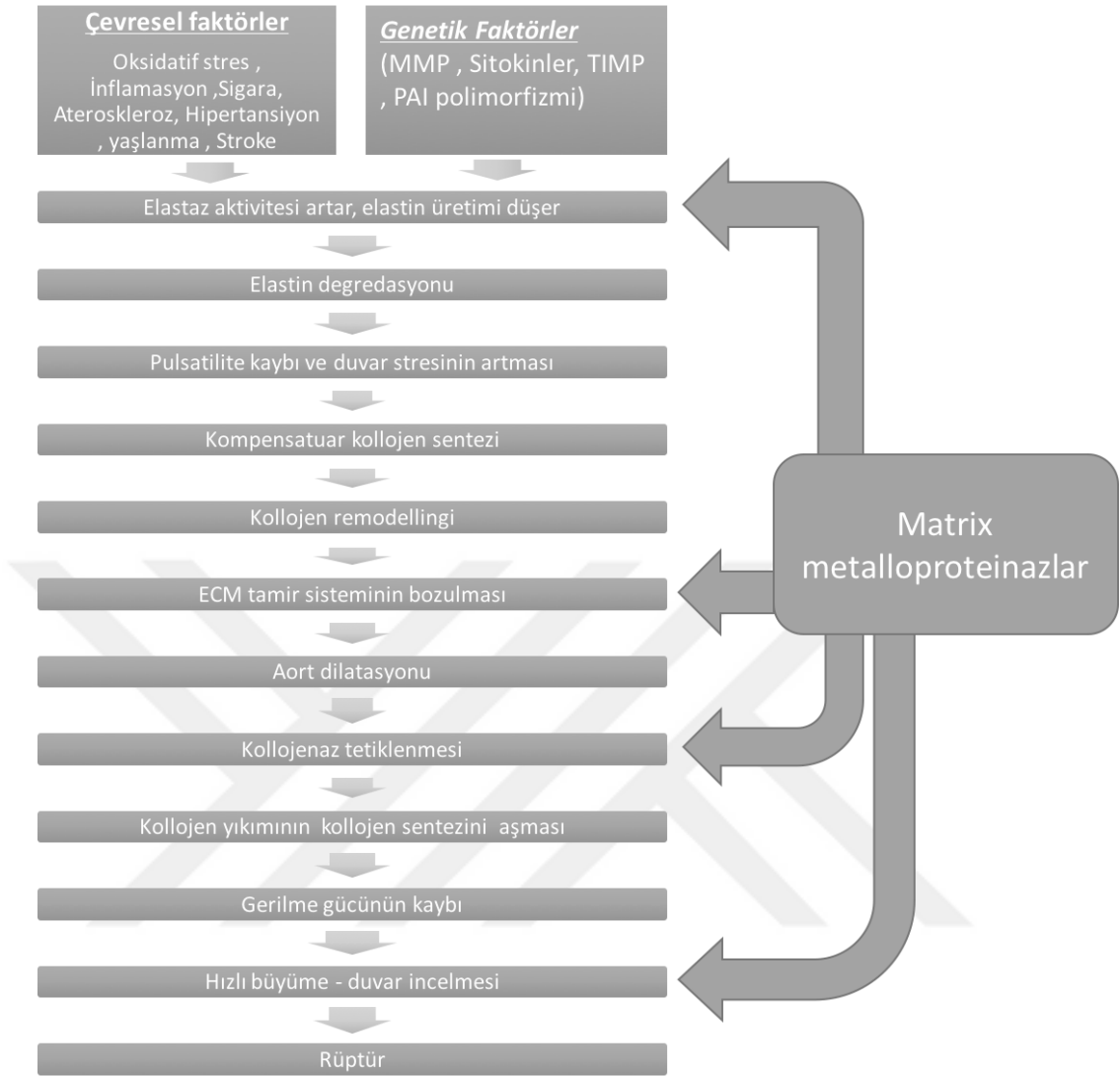
Katepsin B, G, elastaz, tripsin benzeri proteazlar, hormonlar, sitokinler, protoonkojenler, steroidler ve büyüme faktörleri aktivasyonu sağlayan diğer endojen faktörlerdir.

PDGF, TNF- α , EGF, IL-6, IL- β , VEGF, β -FGF, Klamidya Pnömoni, HSP 60 ve Trombin hipoksi ve okside LDL matriks metalloproteinazların mRNA ekspresyonunda upregülasyona neden olurken, Kortikosteroidler, Retinoik asit, Heparin ve IL-4 downregülasyona neden olmaktadır. TGF- β , MMP-2 ve MMP-9 üzerinde upregülasyona neden olurken; MMP-1, MMP-3 ve MMP-12 üzerinde downregülasyona neden olmaktadır. IFN- γ 'nın etkisi ise hücreden hücreye değişiklik göstermektedir (51).

Regülasyondaki diğer önemli faktörler α 2-makroglobulin, C reaktif protein, TFPI-2 (Tissue factor Pathway Inhibitor 2) ve TIMP (Tissue inhibitör of metalloproteinases) içine alan metalloproteinazlara spesifik doku inhibitörleridir (46,52,59,60).

2.2.3. Matrix Metalloproteinazların Anevrizma Oluşumundaki Rolü

Anevrizma gelişiminde en çok suçlanan metalloproteinazlar MMP-1, MMP-3, 72 kD Gelatinase (MMP-2), 92 kD Gelatinase (MMP-9), Matrilysin (MMP-7) ve makrofaj elastaz (MMP-12) olarak sıralanabilir. Bunlar özellikle elastin yıkımında rol oynarlar (3,61). İnfrarenal bölgeden alınan örneklerle yapılan klinik çalışmada, özellikle MMP-2 ve MMP-9 m-RNA düzeylerinde artış saptanmıştır (62). Geçmiş çalışmalarda AAA'da aort duvarında MMP-9 mRNA sentezinin artışı ve anevrizma büyüklüğü arasında korelasyon bulunmuştur. Hatta plazma MMP-9 seviyelerinin bu hastalarda yükseldiği görülmüştür. İnfrarenal bölgede MMP-9 salınımı; torakal aorta ve arkus aortaya göre daha yüksek seviyede tespit edilmiştir (30). MMP-9 özellikle adventisyal vasa vasorumlara yakın bölgelerde adventisyal bölgedeki makrofajlar tarafından sekrete edilmektedir. Kronik inflamasyon ve MMP-9 aortun dış tabakası olan advetisyada dokusunda çoğunlukla anevrizma ile korele olarak elastin ve kollajen dejenerasyonuna neden olur (46). MMP-9'dan yoksun farelerde yapılan çalışmalarda anevrizma aort duvarında inflamatuvar hücre infiltrasyonuna rağmen medial elastinin korunduğu ve anevrizmal dilatasyonun engellendiği gözlenmiştir (63). Torakal aort anevrizmalarında MMP-2 ve MMP-9'un etkili olduğu tespit edilmiştir (64).



Şekil 2.6. Matriks metalloproteinazların anevrizma gelişimindeki rolü

Kadoglou ve ark. (46)'dan alınmıştır.

Plazmin sisteminin ateroskleroza bağlı anevrizma oluşumunda MMP'lerle birlikte görev aldığı bilinmektedir. Ürokinaz plazminojen aktivatörü (u-PA), vasküler kemoatraktan olarak görev yapmaktadır. u-PA'dan yoksun farelerle yapılan çalışmada, sitokin aktivasyonu ile vasküler duvara makrofaj infiltrasyonu olmadığı gözlenmiştir (65). u-PA ve t-PA aktivitesinin plazminin majör endojen inhibitörü *Plasminogen activator inhibitör-1* (PAI-1) tarafından kontrol edildiği bilinmektedir (66). Artmış PAI-1 düzeyleri abdominal aort anevrizmasında gözlenmiştir (65).

MMP-9'un gelatolitik ve elastolitik aktivitesini MMP-2, MMP-3 ve MMP-12 gibi metalloproteinazlar etkilemektedir (46). Transgenik farelerde yapılan

çalışmalarda MMP-2 ve MMP-9'un birlikte anevrizma gelişimi için gerekli olduğu ortaya konmuştur (46,67). Bu sayede anevrizmada çap artışına neden olmaktadır. MMP-2, MMP-9 ve MMP-12 elastin yıkımında başrole sahipken MMP-1 ve MMP-13 özellikle kollajen yıkımında rol almaktadır (30,68). Vasküler düz kas hücreleri (*vascular smooth muscle cell*, VSMC) tarafından üretilen Sistein proteazlar, Katepsin K ve Katepsin S elastin yıkımında suçlanmaktadır (29).

MMP'ler yanında AAA'daki belirteçler özellikle elastin yıkımında rol alan Katepsin-S ve Katepsin-K'dır. Makrofajlardan ve vasküler düz kas hücrelerinden salınan bu sistein proteazlar yanında, Katepsin D ve L gibi aort duvarında henüz görevi net tanımlanmamış proteazlar da yüksek düzeylerde saptanmıştır (30).

2.3. MAST HÜCRELERİ

Mast hücreleri ilk olarak 1878 yılında Alman doktora ğrencisi Paul Erlich tarafından "mastzelle - yiyen hücre" olarak adlandırılmıştır (69). Mast hücreleri alerjik reaksiyonları başlatma ve hipersensitivite cevabının oluşmasında başrolü oynar. Alerjik reaksiyonlar allerjenin sensitize olmuş mast hücresinin yüzeyinden eksprese olan IgE-Fc reseptör kompleksiyle agregat yapmasıyla başlar ve kompleks sinyal kaskadı aktiflenir. Bu sinyalizasyon kaskadı sonuçta hücre içine kalsiyum girişine sebep olur ve degranülasyon başlar. Hücre içine kalsiyum girişinin engellenmesi de degranlasyonun engellenmesinde hedef kaskat olmuş, mast hücre stabilizatörleri geliştirilmiştir. Granllerden; başta histamin olmak üzere prostoglandinler ve lökotrienler gibi lipid mediatörler, sitokinler ve kemokinler salınmaktadır. Bu mediatörlerin salınımı IgE aracılı erken ve geç immün reaksiyondan sorumludur (70,71).

Mast hücrelerinin yıllarca dokuda yerleşmiş bazofiller olduğu düşünülmüşse de, daha sonraları kemik iliğindeki CD34+/CD117+ pluripotent progenitör hücrelerden köken aldıkları anlaşılmıştır. Mast hücrelerinin farklılaşmasını, gelişimini, çoğalmasını, dokulara gn ve adhezyonunu kök hücre faktörü (*Stem Cell Factor, SCF, c-kit ligand*) kontrol eder (72). İnsanlarda 30 m ulaşan boyutlarıyla sitoplazmalarında yaklaşık 50-500 salgı granülü içerirler. Kemirgenlerde 3,5-22 m büyüklüğünde olup daha kk boyutlardadırlar. Genellikle GIS, solunum yolları, deri, mesane gibi mukoza ile kaplı bölgelerde ve merkezi sinir sisteminde kan ve lenf damarlarına ve periferik sinir sistemine komşu bölgelerde yerleşirler (52).

Mast hücrelerinin alt tiplendirmesinde histokimyasal özellikleri, histamin, proteoglikan ve nötral proteazları içeren granül durumu ile birlikte tetikleyici ve inhibe edici ilaçlara karşı verdikleri cevap önemli rol oynar. Bu özelliklerine göre bağ doku mast hücresi ve mukozal mast hücresi olmak üzere iki çeşit mast hücresinin olduğu belirtilmiştir. Bağ doku mast hücresi deri, ince barsak submukozası ve peritoneal kavitede lokalize olurlar, mukozal mast hücreleri ise intestinal lamina propria ve hava yolları gibi mukozal alanda lokalize olup bağ doku mast hücrelerinin aksine safranin negatifler (70). Bu iki hücreden farklı proteinazlar sentezlenerek degranüle olabilmektedir. Mukozal mast hücreleri interlökin IL-3 ve IL-4'ten etkilenirken bağ doku mast hücreleri bu sitokinlerden etkilenmezler. İnsanda ise bağ doku mast hücreleri ve mukozal mast hücreleri triptaz ve kimaz içeriklerine göre sınıflandırılırlar. Triptaz içerenler alveollerde ve ince barsak mukoza tabakasında, Triptaz ve Kimaz'ı beraber içeren mast hücreleri deri ve ince barsak submukoza tabakasında lokalize olurlar (70,72).

Anaflotoksinler (C3a ve C5a, hipersensitivite durumunda), bakteriler (Escherichia coli), kimyasallar (deterjanlar, yiyeceklerdeki katkı maddeleri), sitokinler (IL-1, IL-2, IL-4, TNF- α), ilaçlar (lokal anestezikler, nöromusküler birleşme bölgesi blokerleri), serbest radikaller, büyüme faktörleri (SCF-kök hücresi büyüme faktörü), hormonlar (ACTH, Estradiol), Ig E ve antijenler, fiziksel koşullar (soğuk, egzersiz, basınç), nörotransmitter maddeler (asetilkolin), toksinler (bakteriyel, böcek, bitkisel), virüsler (kızamık, grip), radyasyon gibi etkenler mast hücrelerindeki granüllerin eksositozunu, degranülasyonu sağlar (73).

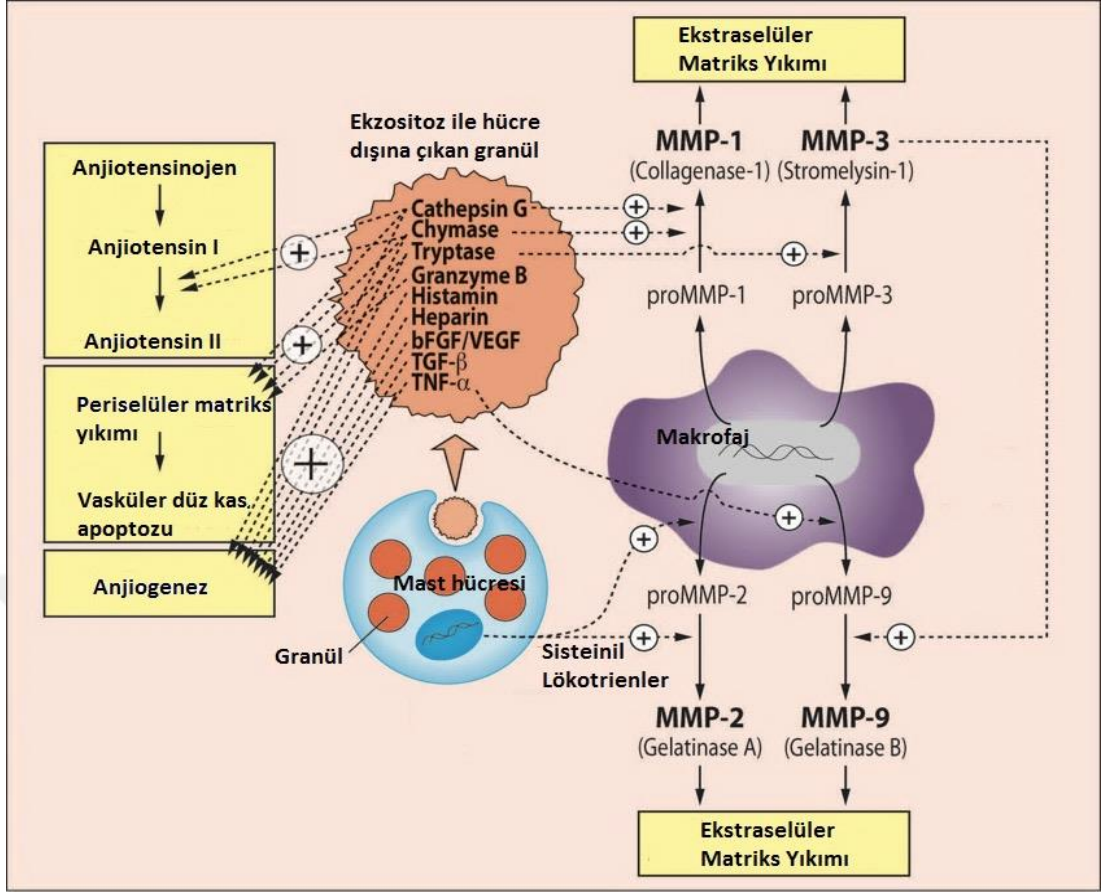
Mast hücre granülleri bioaktif aminlerden ve proteazlardan zengindir. Granüller içinde yer alan klinik olarak en önemli granül kuşkusuz histamindir. Histamin PGD2 ve LTC4 yoluyla bronkokonstrüksiyon indüksiyonu, mukozal ödem ve mukus sekresyonuna yol açarak astım semptomlarını tetikler. İnsanlarda mast hücre granüllerinde en fazla miktarda bulunan proteaz; Triptaz enzimi olup diğer proteazlarla birlikte yaklaşık granül içeriğinin %50'lik kısmını oluştururlar. Bu granül ilişkili proteazlar proteoglikanlarla kompleks yapmış halde bulunurlar. Mast hücrelerinin aktivasyonu lipilerden türeyen inflamatuvar mediatörlerin salınımını tetikler. Membran ilişkili fosfolipid ve sfingolipidler proinflamatuvar mediatörler için bir substrat kaynağı oluşturur. Mast hücre aktivasyonu sitokinler (GM-CSF, TNF α , IL-

3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13) kemokinler (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8), growth faktörler (SCF, FGF, VEGF) ve angiogenin üretimini tetikleyen gen ekspresyonu artırılır.

2.3.1. Mast Hücrelerinin Anevrizma Gelişimindeki Rolü

Normal insan aortasında nadiren görülen mast hücrelerinin özellikle media ve adventisyada yerleştiği bilinmektedir (3,74). Aortada mast hücrelerinin varlığı insan anevrimalarında ve deneysel abdominal aort anevrimsi modellerinde görülmüştür (3,6,7,75). Ayrıca mast hücresinden salınan diğer önemli proteaz olan Kimaz aktivitesinin ölçüldüğü çalışmada aktivitenin özellikle adventisyada, intima ve mediaya göre daha yoğun görüldüğü bildirilmiştir (76).

Mast hücrelerinden salınan majör proteaz olan Triptaz ve daha az oranda saptanan Kimaz matriks metalloproteinazların aktivasyonunda görev alır. MMP-2 ve MMP-9'un aktivasyonunun; yapılmış çalışmalarda Kimaz bağımlı olduğu bildirilmiştir. Bir çeşit kimaz olan mMCP-4 (Mouse mast cell protease-4) enzimi MMP-2 ve MMP9'un aktivasyonunu sağlar (75). Ayrıca hem in vitro hem in vivo ortamda yapılan çalışmalarda pro MMP-9'un kimaz için bir substrat olduğu gösterilmiştir (77). Bu gibi çalışmalar mast hücresinden salınan proteazların üzerindeki ilgiyi artırmış, yapılan bir başka çalışmada mast hücresinden salınan triptaz enziminin MMP-9 aktivasyonu sağladığı, tip-4 kollajen seviyelerinde azalmaya neden olduğu saptanmıştır (78). Mast hücreleri MMP-9 aktivasyonunu TNF- α üzerinden yapmaktadır (79). Aynı şekilde allogaft reddine ilişkin yapılmış bir çalışmada mast hücresi sayısındaki artış ile MMP-9 düzeyleri ilişkili bulunmuştur (80).



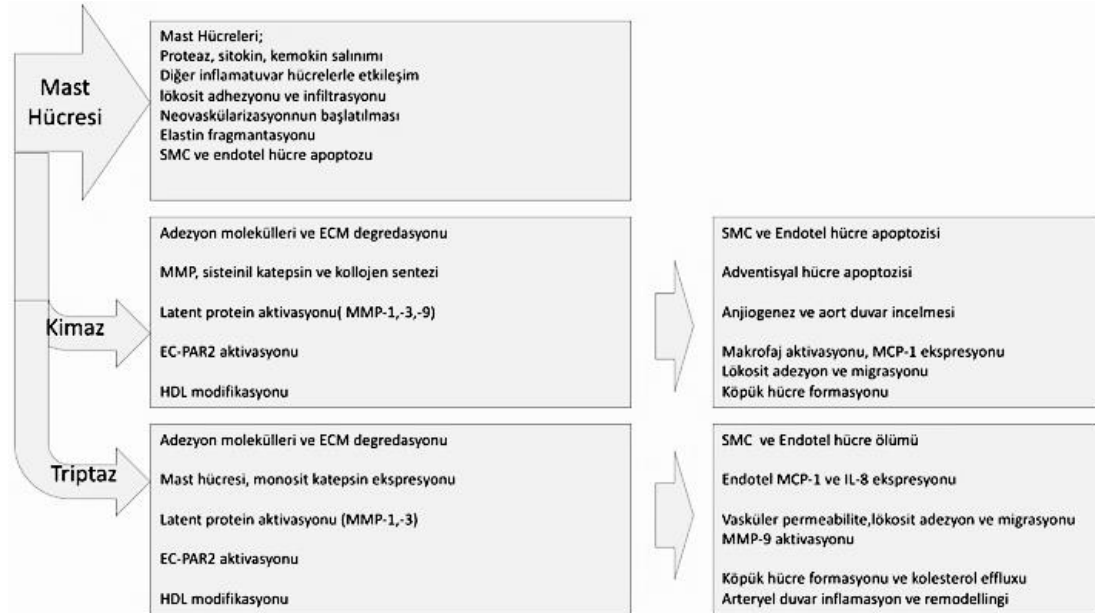
Şekil 2.7. Mast Hücrelerinin ekstraselüler matris yıkımındaki rolü

Swedenborg ve ark.(3)'dan alınmıştır.

Granülerden salınan maddelerin tek başına kollajenaz etkisi olup olmadığına dair soru işaretleri günümüzde hala güncelliğini korumaktadır. Bunların başında Triptaz enzimi gelmektedir. Triptaz enziminin mast hücre aktivasyonunu tetiklediği, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile beraber proteazların ortama gelişinin anevrizma oluşumuna katkısı olduğu bilinmektedir. Deneysel elastaz modelinde mMCP-6 (*Mouse mast cell protease-6*) ve Triptaz enzimlerinin ekspresyonlarında artış gözlemiştir. Bu mMCP-6'dan yoksun farelerde 14. günde anevrizma gelişmemesine rağmen WT (wild type, yabani tür) farelerde anevrizma gelişmiştir. İnfüzyon sonrası 14. günde sağlam farelerde ve Mcpt6^{-/-} farelerde anti mMCP-6 ile immün boyama yapılmış anti mMCP-6 proteinine rastlanmamıştır. Aynı antikor ile WT farelerin media ve adventisya tabakasında mMCP-6 ekspresyonu görülmüştür. Triptaz ve mMCP-6 pozitif mast hücreleri anti mouse c-Kit (CD117) monoclonal antibody ile boyanmış, aynı zamanda mast hücrelerinde tirozin kinaz aktivitesi tespit edilmiştir.

Ayrıca bu çalışmada insan serum triptaz seviyesinin anevrizma oluşumu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (81).

Triptazın bir gelatinaz mı, yoksa granüllerden salınan ve ECM degradasyonundaki tek görevi yalnızca MMP aktivasyonu olan bir madde mi olduğuna dair bugüne kadar yapılmış pek az çalışma mevcuttur. Fajardo ve Pejlerin (82) yaptığı çalışmada triptaz enziminin solüsyon içindeki gelatini degrade edip etmediğine bakılmıştır. Gelatin farklı büyüklüklerde polipeptitlerden oluşan bir protein olup çoğunlukla pH 6.0 da ve daha az oranda standart oda sıcaklığı sağlandığında PH 7.0’de degrade olmaktadır. Düşük PH değerlerinde daha yüksek aktivite göstermesinin nedeni triptaz enziminin asidik PH’da nötral PH’a göre daha stabil olması ve gelatin konformasyonunun PH değişikliklerinden etkilenmesidir. Oda sıcaklığındaki inkübasyonlarda tip I kollajende degradasyona rastlanmazken 37°C ve PH 6.0’da anlamlı degradasyon gözlenmiştir. Tip I kollajenin 37°C’de degradasyonu bize yüksek sıcaklıkların kollajen konformasyonunda katlantıların parsiyel açılmasına neden olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlarla Triptaz’ın parsiyel denatüre olmuş kollajeni yıkabildiği fakat nativ kollajeni etkileyemediği sonucuna varılmıştır. Bundan hareketle mast hücrelerinden salınan Triptaz’ın MMP-9 aktivasyonu dışında kendi katalitik etkisiyle ECM degradasyonuna neden olabileceği de unutulmamalıdır.



Şekil 2.8. Kimaz ve triptaz enzimlerinin görevleri

Wang ve ark.(75)’dan alınmıştır.

MMP-9'un Triptaz tarafından aktive olduğuna dair yapılan çalışmada, gelatin zimografi tetkikinde Tip IV kollajen substrat olarak kullanılmış, ProMMP-9'un Triptaz enzimiyle inkübasyonu sonrası 82 kDa bandında güçlü aktivasyon görülmüştür (78).

Metalloproteinazların aktivasyonunda granüllerden salınan histaminin de görev aldığı, H1 resptörleri aracılığıyla MMP-9 ekspresyonu sağladığı, yapılmış çalışmalarda gün ışığına çıkmıştır (83).

Abdominal aort anevrizması oluşumunda mast hücrelerinin rolüne dair bir başka mekanizma, histamin üzerinden protoonkogen aktivasyonu sağlanmasıdır. Hızlı büyüyen ve tamir olan dokular üzerinde histaminin inflamatuvar cevap üzerinde etkileri vardır. Birkaç çalışmada histamin reseptörlerinin G proteinleri üzerinden c-fos ve c-jun protoonkojenlerinin transkripsiyonunu sağladığı belirlenmiştir. C-fos ve c-jun genlerinin TRE (TPA responsive element) ve AP-1 (activator protein-1) aracılığıyla kollajenaz aktivasyonuna neden olması nedeniyle histamin; ECM proteinlerinin yıkımında rol oynamaktadır (57).

Mast hücrelerinin ödem ve konnektif doku yıkımından primer sorumlu olduğu tespit edilmiştir (84). Triptaz ve kimaz mast hücrelerinden salınan majör serin proteazlar olmasına rağmen ECM üzerinde minimal etkilere sahip olduğunu ifade etmişlerdir. MMP'ler neredeyse bütün ECM yıkımından sorumlu tutuldukları halde inaktif formda salınırlar. *Human collagenase* (MMP-1), *stromelysin* (MMP-3), *Gelatinase A* (MMP-2) ve *Gelatinase B* (MMP-9)'nin hangi protezların etkisiyle aktive olduğuna dair yapılan çalışmada, Triptaz ve Kimaz enzimlerinin inhibitörleri olarak bilinen *Antipain* ve *chymostatin* kullanılarak Triptaz ve Kimaz sırayla inaktive edilmiş, aktive olarak kalan enzimin hangi proenzimleri aktive ettiğine bakılmıştır. Sonuçta proMMP-1 ve proMMP-3 Kimaz tarafından aktive edilirken, Triptaz sadece proMMP-3'ü aktive etmiştir (84). Gruber ve ark. (85) Triptaz'ın MMP-3'ü aktive ettiğine değinmiştir. Her iki enzim de proMMP-2 ve proMMP-9 aktivasyonunda in-vivo ortamda başarısız olmuştur.

İnsan dokularında mast hücrelerini saptayabilmek ve görüntüleyebilmek için çeşitli boyama yöntemleri kullanılmaktadır. Alcian mavisi, Safranin, Toluidin mavisi, Histamin, Tripsin, Kimotripsin bunlar arasında en sık kullanılanlardır. Alcian ve Toluidin mavisi granüller içindeki polisakkaritleri işaretler. Safranin ise alcian mavisi ile kontrast boyamada kullanılmaktadır. Diğer boyama yöntemleri ise granüller içinde

yer alan Triptaz ve Kimaz enzimlerinin antikorlarla immünohistokimyasal olarak işaretlenmesidir. Daha önce yapılmış çalışmalarda granüle / degranüle mast hücresi oranı *Anti Mast Cell Tryptase* antikoru ile immünohistokimyasal boyama yapılarak saptanmıştır (86).

2.3.2. Mast Hücre Stabilizatörleri

Günümüzde mast hücre stabilizasyonu yaptığına dair, etkinliği yapılmış çalışmalarda tespit edilen birçok etken madde mevcuttur. Bunlar arasında Flavonoidler (Luteolin, Diosmetin, Apigenin, Quercetin, Fisetin, Kaempferol, Ginggetin, Silymarin), Kumarinler (Scopletin, Scaporone, Selinidin, Cinnamic acid, Ellagic acid), Fenoller (Manolol, Resveratrol, Curcumin, Mangostin), Terpenoidler (Pathenolide, Simenin, Indelin), Aminoasitler (Theanin) ve sentetik mast hücre stabilizatörü olarak statinler (Atorvastatin, Cerivatatin, Fluvastatin) yer almaktadır (70).

Ketotifen ilk defa 1970 yılında oral antiallerjik ilaç olarak İsviçre’li ilaç firması Sandoz® tarafından piyasaya sürülmüştür. Kimyasal yapısı birinci jenerasyon antihistaminikler olan Siproheptadin ve Azatidin’e benzemektedir. Ketotifen benzosikloheptatiopenten maddesinden derivate edilen birinci jenerasyon antihistaminik ve mast hücre stabilizatörüdür (87,88).

Ketotifen genelde iyi tolere edilebilen ve güvenli bir ilaçtır. Ketotifen oral kullanımda pik plazma konsantrasyonlarına 2-4 saatte ulaşmaktadır. Yarılanma ömrü 22 saat olarak tespit edilmiştir. İlk geçiş etkisine bağlı olarak, ilacın oral biyoyarlanımı %75 seviyelerindedir. Plazma proteinlerine %70 oranında bağlanmaktadır.

Histamin antagonisti olan Ketotifen aynı zamanda nötrofillerden salınan proinflatuvar mediatörlerin salınımını da engellemektedir. Günümüzde özellikle çocuklarda astım tedavisinde kullanılmaktadır. Etkisini kalsiyum kanal blokajı yaparak oluşturmaktadır.

1965 yılında Roger Altounyan tarafından keşfedilerek astım tedavisinde kullanılmak üzere piyasaya sürülen Kromolin sodyum (Disodyum Kromoglikat, DSCG) (89) ise yine kalsiyum kanal blokajı ile çalışan diğer mast hücre membran stabilizatörüdür (88,90). Histamin reseptörlerine karşı antagonizma özelliği yoktur ancak degranülasyonu engellediği için histamin salınımını bloke etmektedir.

Ketotifen ve DSCG'nin AAA tedavisinde karşılaştırılmasına yönelik literatüre bakıldığında henüz yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Güncel klinik kullanımına dair önceden yapılmış çalışmaları özetlemek gerekirse; Mast hücrelerinin heterojenitesinden kaynaklanan akciğer, tonsilla ve deri dokusunda mediatör salınımı konusunda, her ikisi de mast hücre stabilizatörü olmasına rağmen, Kromolin sodyum ve Ketotifen açısından cevap farklılıkları gözlenmiştir. Ketotifen akciğer ve tonsil dokusunda IgE bağımlı histamin salınımını inhibe etmesine rağmen, DSCG zayıf inhibisyon sağlayabilmiştir. Deri dokusunda ise her iki ilaca da mast hücrelerinin cevabı zayıf olmuştur (70). Kromolin sodyum ve Ketotifen ratlar üzerinde deneysel obezite çalışmasında karşılaştırılmış ve ikisinin de mast hücre stabilizasyonu açısından benzer etkide olduğu gösterilmiştir (75,91). Ayrıca mast hücre Kimaz ve Triptaz salınımının, matrix metalloproteinaz ve Sisteinil Katepsin ekspresyonunu artırdığı yapılan çalışmalarda görülmüştür (75). Philips ve ark. (87) yaptıkları çalışmada Ketotifen, Klemastin, Klorfeniramin ve Sodyum Kromoglikat ile karşılaştırıldığında çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda Ketotifen'in cilt üzerindeki mast hücre stabilizan özelliği en üstün ilaçlardan olduğunu tespit etmişlerdir. Ketotifen'in histamin inhibisyonu yapması anlamlı görülmüşken, Sodyum Kromoglikat'ın histamin üzerinde etkisi görülmemiştir. Anoush ve ark.nın (92) yaptığı çalışmada ile Ketotifen ile kontrol grubu arasında anti inflamatuvar etki açısından anlamlı fark saptanmıştır. Ketotifen'in alerjik semptomları ve inflamasyonu engellemede kullanılabilir güvenli bir ilaç olduğu kanaatine varmışlardır. Baba ve ark.nın (93) çalışmasında ise bir mast hücre stabilizatörü olan Tranilast ve Ketotifen'in vitro ortamda elektrofizyolojik olarak hücre membranı kapasitansı ölçümüyle karşılaştırılmış Ketotifen'in mast hücre stabilizasyonu açısından daha efektif olduğu kanaatine varılmıştır.

AAA tedavisinde mast hücre stabilizatörlerinin kullanımına yönelik randomize kontrollü klinik çalışmalar erken dönemde olumsuz sonuçlanmıştır. Mast hücre stabilizatörü Pemirolast 326 hastada yapılan randomize kontrollü çalışmada; 12 aylık tedavide orta büyüklükte anevrimalarda anevrizma büyümesini engelleyememiştir (94).

2.4. DENEYSSEL ABDOMİNAL AORT ANEVİRİZMASI MODELLERİ

Morbidite ve mortalitesi ile yaşlı popülasyona sahip ülkelerin sağlık harcamalarında ciddi paya sahip olan abdominal aort anevrizmasının oluşum mekanizmalarını çözmeye yönelik çok çeşitli araştırmalar yapılmıştır. İnsan araştırmalarındaki en büyük kısıtlama yalnızca cerrahi esnasında araştırma yapılabilir olmasıdır. Tabiki bu aşamadaki anevrizmalar hastalığın etyolojisini ve progresyonunu analiz etmede yetersiz kalmaktadır. Bu sebeple hastalığın patofizyolojisini çözmeye yönelik insan anevrizmalarına benzer hayvan modelleri oluşturma ihtiyacı doğmuştur. In vivo AAA modelleri, anevrizmanın patofizyolojisini daha iyi anlamamızı sağlamış, anevrizma tamirinde ve farmakoterapisinde yeni yöntemler geliştirmemize katkıda bulunmuştur.

1990 yılında Anidjar ve ark. (95) ratlar üzerinde oluşturdukları deneysel elastaz modelinin ardından, birkaç deneysel model geliştirilmiş ve bu modeller üzerinde insanlardaki anevrizma modeline en yakın hücresel ve biyokimyasal veriler elde edilmeye çalışılarak çeşitli ilaç denemeleri yapılmıştır. En çok kullanılan hayvan modelleri ratlar ve fareler olup, az da olsa köpek, tavşan, koyun, domuz kullanılmıştır (96). Bu modelleri genetik olarak oluşturulmuş modeller, kimyasal maddelerle indüklenmiş modeller ve fiziksel hasar ile oluşturulmuş modeller olarak üçe ayırabiliriz.

2.4.1. Genetik Modeller

Blotchy Mouse modelleri bu modellerin başında gelmektedir. X kromozomundaki defekt sonucu, kollajen sentezinde önemli yeri olan Lizil oksidaz enziminin kofaktörü olan bakırın, intestinal emiliminde bozulma sonucu, kollajen ve elastinde defekt oluşumu tetiklenmektedir. Ancak bu modelin aortanın istenilen bölgesinde anevrima oluşturmaya elverişli olmaması ve amfizem gelişmesi modelin kullanımını sınırlandırmaktadır (1,97).

Lizil oksidaz enziminin yoksun fare modelleri benzer mekanizma ile kurgulanmış diğer modeldir. Ancak fetüslerin full-term dönemde aortanın herhangi bir bölgesindeki anevrizmanın rüptürü sonucu meydana gelen ölü doğumlar modelin üretim aşamasını zorlaştırmıştır (96–98).

Metalloproteinazların anevrizma oluşumuna katkısı yapılmış çalışmalarla ortaya çıktıktan sonra, MMP'den yoksun farelerin üretim fikri doğmuştur. MMP-3 ve TIMP-1 yoksun fareler ilk üretilmiş modeller olup, aortanın hem torakal hem abdominal kesiminde medial dejenerasyon ile nonspesifik anevrizmaya yol açması model olarak kullanımını sınırlamıştır. Daha sonra yapılan MMP-9'dan yoksun fare modelleri; anevrizmanın oluşturulamadığı negatif modeller olarak yerini almıştır (98).

Ateroskleroz araştırmalarında fare kullanımı Apo-E ve LDL reseptör defektif farelerin kullanımıyla artış göstermiştir. Bu araştırmaları yaparken ateroskleroz ile birlikte bazılarında anevrizmalar görülmüş ve bundan sonra bu genetik defektli farelerin anevrizma modeli olarak kullanılması gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalarda, her iki defekte sahip modelin yüksek frekansta model oluşturmaya uygun olduğu görülmüş, özellikle sature yağdan ve kolesterolden zengin diyetle beslenen modeller üzerinde yüksek oranda suprarenal aortada anevrizma oluşumunun tetkilendiği gösterilmiştir (98).

Lipid mekanizmasının çözülmesiyle bir diğer model olan Apo-E ve e-NOS yoksun farelerin kullanımı denenmiştir. Ancak bu modellerde dişi farelerde anevrizma oluşumuna rastlanmamıştır. Hidralazin ile eNOS yokluğuna bağlı yükselmiş olan arteriyel kan basıncının düşürülmesi anevrizma insidansını azaltmıştır. Bu mekanizmanın renin-anjiotensin mekanizması ile ilişkisi olabileceği düşünülmüş, ACE inhibitörü Enalapril ile yapılan çalışmada bu Apo-E, e-NOS çift defektli fareler kullanılarak anevrizma oluşumu engellenmiştir (1).

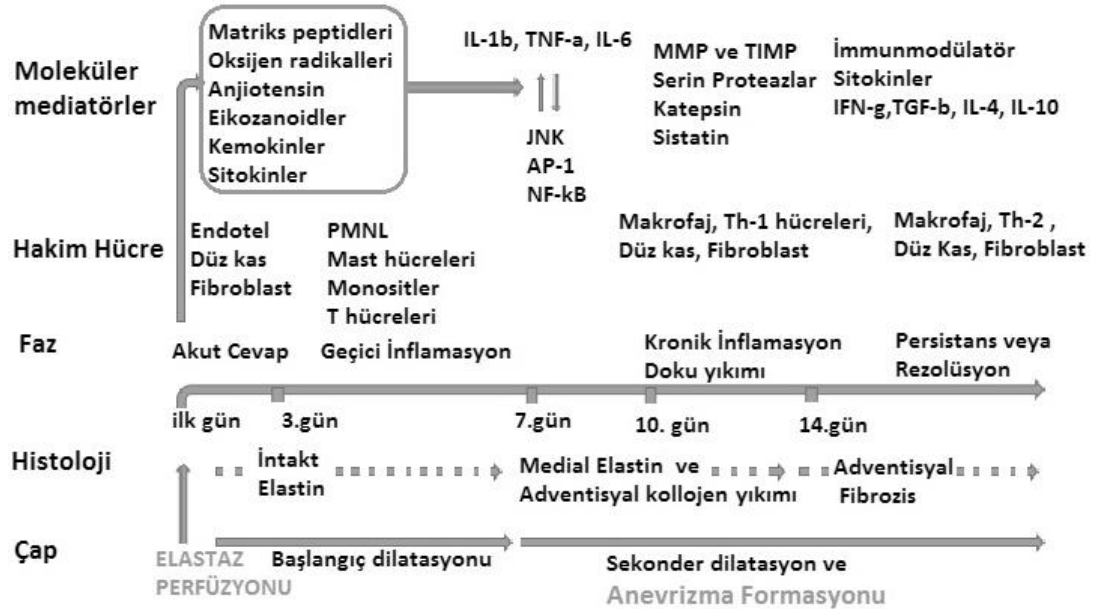
Geçmiş çalışmaların vasküler düz kas hücresindeki *LDL receptor related protein* (LRP)'in anevrizma ile ilişkisini ortaya koymasıyla, LDL reseptörlerinden yoksun fareler üretilerek yüksek yağlı diyet ve normal beslenerek karşılaştırmalar yapılmıştır. Yağdan zengin diyetle beslenenlerde abdominal aortada geniş anevrizmalar görülmüştür. Ayrıca LRP-1 yokluğu vasküler düz kas hücrelerinin sinyalizasyon mekanizmasında bozulmalara yol açarak PDGF (Platelet Derived Growth Factor) aktivitesinin artmasına neden olmuştur. Bir tirozin kinaz inhibitörü olan Gleevec verilerek bu farelerde elastinin stabilizasyonu sağlanmıştır. Ama bu çalışmalara rağmen PDGF etkileşimi net ortaya konulamamıştır (1).

İnsan renin – anjiotensin genleriyle yapılmış transgenik fare modellerini %1'lik Sodyum Klorid ile beslenmenin anjiotensin peptidlerinin üretimini artırdığı

görülmüştür. Nonspesifik bölgelerde oluşan bu anevrizmaların ilk 10 günde meydana gelen rüptürüne bağlı mortalitede artış olması, model olarak uygunluğunun sorgulanmasına neden olmuştur (98).

2.4.2. Kimyasal Maddelerle İndüklenmiş Modeller

Aortanın infrarenal kesimde izolasyonu ve ardından aortanın kanüle edilmesi proksimalden ve distalden geçici olarak ligate edilerek belli bir segmentine domuz pankreasından üretilmiş elastaz enziminin infüzyonunu içermektedir. İntralüminal elastaz verilmesi elastin ağının yaygın destrüksiyonu orta derecede aortik dilatasyon ile sonuçlanmaktadır (Şekil 2.8). İnfüzyon sonrası ortalama 1-2 hafta içinde meydana gelen anevrizma formasyonu, insan anevrimalarının histopatolojik özelliklerini taşımaktadır. Elastaz serin proteaz ailesinin bir üyesidir. Aortik vasküler düz kas hücre yüzeyinde bulunan proteaz reseptörlerine bağlanarak, kontraksiyon için gerekli olan Ca^{++} influxunun inhibisyonunu sağlar. Bu kontraksiyon inhibisyonunun patolojisinin başlamasında etkili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte erken ve geç anevrizma oluşumu inflamasyonun tetiklenmesine bağlanmıştır. Erken anevrizma oluşumunda mekanik basıncın etkisi de görülebilir. Özellikle erken dönemde yapılmış sakrifikasyonlarda makrofaj hakimiyeti modelin inflamasyon temelinde olduğunu göstermiştir.



Şekil 2.9. Elastaz infüzyonu ile anevrizma oluşumu

Thompson ve ark.(99)'dan alınmıştır.

Tablo 2.4. Elastaz modeli ile yapılmış çalışmalar

İlaç / Ajan / Metod	AAA üzerine saptanan etkisi	Yazar & referans
HDL (Elastaz + P.Gingivalis modelinde)	Baskılama	Delbosc ve ark.(100)
AZD4407 (5-LO inhibitörü) oral	Baskılama	Bhamidipati ve ark.(101)
Riboflavin (oral)	Baskılama	Yu ve ark.(102)
B ₂ hücreleri	Baskılama	Meher ve ark.(103)
AZD9668 (Elastaz inhibitörü), (Elastaz + P.Gingivalis modelinde)	Baskılama	Delbosc ve ark.(104)
Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) ve Fn14 delesyonu	Baskılama	Tarin ve ark.(105)
Mikro-PET cihazıyla anevrizmada F-FDG alımı	Rüptür öncesi FDG alımı artışı	English ve ark.(106)
MCP-1 delesyonu	Artırma	Wang ve ark.(107)
Rapamisin	Baskılama	Rouer ve ark.(108)
Perindopril (Elastase + CaCL ₂ modelinde)	Baskılama	Xiong ve ark.(109)
Aromataz delesyonu	Artırma	Jonston ve ark.(110)
Vitamin C (oral)	Baskılama	Shang ve ark.(111)
Tanshinone IIA (oral)	Baskılama	Shang ve ark.(112)
Fitoöstrojenler (oral)	Baskılama	Guanyi ve ark.(113)
KLF-4 delesyonu	Baskılama	Salmon ve ark.(114)
Askorbik asit (aort etrafına hidrojel içinde)	Baskılama	Tanaka ve ark.(115)
Estrogen receptor alpha (ER α) delesyonu	Baskılama	Laser ve ark.(116)
Alogliptin (DPP-4 inhibitor)	Baskılama	Bao ve ark.(117)
Atorvastatin	Histopatolojik bulguları baskılama	Houdek ve ark.(118)
IL-1 β ve IL-1 β reseptörü delesyonu	Baskılama	Johnston ve ark.(119)
MicroRNA-21 (miR-21) modülasyonu	Baskılama	Maegdefessel ve ark.(120)
c-Jun-N-terminal kinase modülasyonu (JNK 1 ve 2)	Baskılama	DiMusto ve ark.(121)
Silastozol	Baskılama	Zhang ve ark.(122)
Edavarone	Baskılama	Morimoto ve ark.(123)
Resveratrol	Baskılama	Palmieri ve ark.(124)
Atorvastatin	Baskılama	Shiraya ve ark.(125)
Curcumin (oral)	Baskılama	Parodi ve ark.(126)
PDTC (ip)	Baskılama	Parodi ve ark.(127)
Anti PMN antibody (iv)	Baskılama	Eliason ve ark. (128)
Simvastatin (ip)	Baskılama	Steinmetz ve ark.(129)
Sigara dumanı	Artırma	Buckley ve ark.(130)
Doksisisiklin (lokal)	Baskılama	Bartoli ve ark.(131)
Doksisisiklin (oral)	Baskılama	Pyo ve ark.(63)

Thompson ve ark.(99)'dan alınarak güncellenmiştir (Arama kelimeleri: elastase, AAA, experimental).

Elastaz modelinin en önemli avantajlarından biri infüzyonun belli bir bölgeye sabit belirli dozda kontrollü olarak verilmesiyle, yalnız istenilen bölgede anevrizma oluşumu ve bu anevrizmanın yavaş gelişmesine bağlı olarak rüptür oranlarının daha az görülmesidir. Rüptür oranının az olması modelin oluşumunda daha az kayıp ile çalışmaların yapılabilmesini sağlamaktadır. İnsan anevrizmalarına benzer şekilde,

model üzerinde gelişen anevrizmaların daha sık olarak sirküferensiyel olması modelin yararını açıkça ortaya koymaktadır (98).

Elastaz modelinde mekanik stress başlatıcı etkenlerden biridir (96). Uygulamadaki fizyolojik düzeylerin üzerine çıkan basınçlarda mekanik hasarın miktarı artmakta ve geçici postoperatif dilasyona neden olmaktadır. Bu durumda sabit fizyolojik basınç kullanma zorunluluğu doğmaktadır. Medial elastin degradasyonunu başlatabilmek için Azuma ve ark. (132) yaptığı çalışmada sabit basınç kullanmıştır.

Elastaz modeli ilk olarak yabancı tür (*wild type*, WT) ratlar üzerinde oluşturulmuştur. Kalsiyum klorid (CaCl₂) ve Anjiotensin modellerinde ise transgenik modeller kullanılmıştır (133). Son yıllarda yapılmış deneysel Anjiotensin modellerinde çoğu çalışmada LDL res^{-/-} veya ApoE^{-/-} transgenik fare kullanılmış olsa da, yabancı tür (*wild type*, WT) farelerle de anevrizma modeli oluşturulabilmektedir (98). Bundan hiperlipidemik fare kullanımının anevrizma oluşumuna katkısı olduğu ancak anevrizma oluşumunda mutlak gerekli olmadığı kanaatine varılmaktadır.

Çalışmalarda kullanılan elastaz preparatlarındaki farklılıklar ve uygulanan cerrahi teknik anevrizma oluşum oranlarını büyük oranda etkilemektedir. Üretici firmalara ve üretim yöntemlerine göre değişen etki dezavantaj teşkil etmektedir (98,134). Bu sebeple model çalışmalarında belli preparatların kullanımı yada denenmiş preparatların kullanımı zorunlu hale gelmektedir.

Kanülasyonda PE-10 gibi yumuşak ve uzun katater kullanımı infüzyonu kolaylaştırmaktadır (44,135).

Xiong ve ark.(109) çalışmalarında 15mm'lik ligasyon ile infüzyon yapmıştır. Anidjar ve ark.nın (136) ilk tanımladığı modelde olduğu gibi 1 cm'lik ligasyon bazı çalışmalarda boydan boya aortanın ligasyonu şeklinde yapılmış olsa da, karşılaştırmanın doğruluğu açısından sabit uzunlukta ligasyon yapılması gereklidir.

İnfüzyon süresi açısından bakıldığında uzamış infüzyon sürelerinin mortaliteyi artırdığı bilinmektedir (137). İlk tanımlandığı dönemde uygulanan 120 dakikalık sürelerin mortalitesinin yüksek olduğunu farkedene Yamaguchi ve ark. (138) yaptıkları çalışmada 30-60-120 dakikalık sürelerde anevrizma gelişimi açısından fark görememiş, ancak 30 dakika altındaki infüzyon sürelerinde mortalite %0 iken 60 dakikalık infüzyon süresinde %44, 120 dakikalık infüzyon süresinde %89 mortalite tespit etmişlerdir.

Deneysel elastaz modelinin tanımlandığı günden itibaren çeşitli infüzyon dozları kullanılmıştır. Anevrizma oluşum oranlarının 3, 6 ve 15 ünite kullanılarak yapılan çalışmada, 6Ü verilen deneklerin tamamına yakınında anevrizma oluştuğu, 15Ü verilenlerde benzer anevrizma oranları görülmüştür (136). Daha sonraki çalışmalarda genellikle 15Ü ve üzerindeki dozlar tercih edilmiştir. Ancak operasyon başarısını etkileyen lümen dışına kaçakların ve ektravazasyonların etkisi göz önüne alındığında çoğu rat çalışmasında prosedür uygulanırken 12 Ünite (135,139) ve 25 ünite (44,137) gibi yüksek dozlar tercih edilmiştir.

Elastaz modelinde savunulan tezlerden biri de sabit basınç uygulama gerekliliğidir. Elastaz enziminin lümen içine 100mmHg basınçla verilmesi fizyolojik koşullarda verilmesi anlamı taşıdığından ve infüzyonu standart hale getirdiğinden çoğu çalışmacının tercihi olmuştur (44). Azuma ve ark.nın (140) çalışmasında lümen içinde sabit basıncı sağlayabilmek için 136 cm yükseklikte asılmış salin torbasından lümeneye serum fizyolojik verilerek, lümen içinde 100 mmHg basınç elde edilmiştir. Anjiotensin modelinde ciltaltına yerleştirilen mikroinfüzyon pompası kullanılıyor olsa da elastaz modelinde henüz sabit basınçlı infüzyon pompası kullanılan çalışma bulunmamaktadır.

İntralüminal verilen elastaz enziminin nasıl olup da adventisyal mast hücreleri aracılığıyla metalloprotenazları tetiklediği günümüzde tam olarak netlik kazanmış bir konu olmamakla birlikte, temelinde inflamasyon olan bir mekanizmanın bunu sağladığı konusunda görüş birliği sağlanmıştır. İntralüminal vermek yerine periadventisyal uygulamanın aynı inflamasyonu tetikleyip tetiklemeyeceğine yada anevrizma oluşumu sağlayıp sağlayamayacağına dair yapılan çalışmada periadventisyal elastaz uygulanması ile erkek ratlarda %100 oranında, dişi ratlarda %90 oranında anevrizma formasyonu görülürken (141), bir başka çalışmada tavşan karotisine periadventisyal 10 µl elastaz uygulaması ile %100 oranında anevrizma oluşumu sağlanmıştır (142).

Kullanılan diğer model aortaya direk görüş altında periadventisyal Kalsiyum Klorid (CaCl₂) uygulanmasıdır. Laparotomi ile açılan batında infrarenal bölgede aortanın belli bir segmenti etrafı tam tur dönülecek şekilde serbestleştirilir. Standart boyutlarda (1x0,5cm gibi) kesilmiş ve 13,6 mEq /10 ml kalsiyum klorid CaCl₂ emdirilmiş gaz tampon aortanın etrafına sarılarak 10 dakika beklenir. Bu yöntemle

erken anevrizma olgusu bildirilmemiş olup 2 ila 4 hafta arasında %48 - %110 anevrizma oluşum insidansına sahiptir. Bu yöntemin en büyük artısı kolay uygulanabilir olması ve lümen içine verilmediği için elastaz infüzyonundaki mekanik etkinin önüne geçilmesidir. CaCl₂'nin aorta üzerinde yarattığı temel patoloji inflamasyon ve bu inflamasyon temelinde gelişen anevrizmadır. MMP-9 ve MMP-2'den yoksun farelerle yapılan çalışmada anevrizma oluşumu sağlanamamıştır. Bu sebeple CaCl₂ ile oluşturulan modellerde elastin degradasyonu ve kalsifikasyonunun başrolü oynadığı ve MMP-2 ve MMP-9'un mutlak gerekli olduğunu belirtmişlerdir (143). Elastaz ve kalsiyum klorid beraber kullanılarak oluşturulan modellerde anevrizma insidansı yüksek görülmüştür. Ancak beraber kullanımın en büyük dezavantajı temel etki mekanizmalarının farklılıkları yok sayılarak denenen madde ya da ilacın hangi mekanizma üzerinden etkilediğinin net olmamasıdır. Oksidatif stres, neovaskülarizasyon, vasküler düz kas hücre apoptozu, medial elastinin kalsifikasyonu bu mekanizmaların başında gelmektedir. CaCl₂ modelini ele aldığımızda elastin degradasyonu, vasküler düz kas hücre apoptozu ve inflamasyon; medial elastin kalsifikasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Kalsiyum klorid modelinin dezavantajı insan anevrizmalarında görülen trombüs, ateroskleroz ve rüptür gibi özelliklere sahip olmamasıdır (98).

Diğer model Anjiyotensin mekanizması üzerinden çalışılan LDL reseptör γ ya da Apo E γ fareler kullanılarak direk görüş altında aortaya anjiyotensin infüzyonu yapılması ve buna yaklaşık 4-6 hafta boyunca infüzyona ciltaltına yerleştirilen osmotik mini-pompa ile devam edilmesidir (133,144,145). Ancak yakın zamanda yabancı tür fare kullanılarak da aynı modelin geliştirilebileceği gösterilmiştir (65). Bu çalışmalar hiperlipideminin anjiyotensin infüzyonuyla model oluşturmada şart olmadığını göstermiştir.

Ekstralüminal Papain kullanılarak oluşturulan bir başka tavşan modelinde; Papain'in anevrizma oluşumunda elastaz kadar başarılı olduğu belirtilmiştir (145).

Hipertansiyonun anevrizma oluşumuna katkı sağladığı uzun zamandır bilinmektedir. Aldosteron prekürsörü olan DOCA (Deoksikortikosteron asetat) ve yüksek tuzlu diyet verilerek anevrizma oluşturulan fare modelleri bildirilmiştir. DOCA verildiğinde oluşan aort anevrizması üzerinde infiltratif hücre akımı, elastin

yıkımı ve vasküler düz kas hücre dejenerasyonu gibi insanlardaki anevrizmalara benzer patolojik değişiklikler görülmüştür (97).

2.4.3. Fiziksel Hasar ile Oluşturulmuş Modeller

Abdominal aort anevrisması oluşturmada kullanılmış olan yöntemlerin bir kısmı fiziksel hasara dayanmaktadır. Bunlar arasında aorta duvarını travmatize etmek amacıyla intramural acetrizoate enjeksiyonu, kryojenik proplarla ya da karbondioksit lazer ile fiziksel hasar, media ve adventisya tabakasının cerrahi rezeksiyonu sayılabilir. Fakat bu metodlarla elde edilen anevrizmalardaki yüksek rüptür riski, anevrizma boyutlarının ve gelişim hızının tahmin edilememesi, çoğunlukla sakküler anevrizma oluşumu hatta psödoanevrizma oluşumu ile sonuçlanması büyük dezavantaj teşkil etmektedir (97).

Gluteraldehit ile muamele edilmiş internal juguler venin fusiform segmentinin infrarenal aortaya interpoze edilmsiyle oluşturulan bir başka modelde, yaklaşık 1.5 - 2 kata varan çap genişlemesi elde edilmiştir (97).

Anterior yama modeli longitudinal aortotomiye takiben elips şeklindeki otolog ya da sentetik yama aortotomiye kapatarak oluşturulmaktadır (97). Full thickness jejunal yamanın anterior aortotomiye dikilmesi, peritoneal yamanın duvarın bir kısmının rezeke edilerek anterior duvara dikilmesi, PTFE greftin interpoze edilmesinden sonra araya daha geniş bir sentetik greftin konmasıyla oluşturulan modellerle AAA morfolojisinin taklit edilmesi EVAR'da kullanılan greftlerin ve taşıyıcı sistemlerinin dizaynında ve üretiminde çok büyük öneme sahiptir. Büyük hayvan modellerinde tasarlanan greftlerin insanlarda hemen uygulamaya geçişinin kolay olması, araştırmacıları daha büyük hayvan modellerinin kullanıldığı fiziksel hasara dayalı modellerin kullanımına itmiştir (97).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda kullanılan yöntem Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 20 Mart 2015 tarih ve 15/38 numaralı kararıyla onaylanmıştır. GATA Bilimsel Araştırma Kurulunun 26 Haziran 2015 tarih ve (239) 04 sayılı toplantısında görüşülerek, AR-2015/19 proje numarası ile onaylanan projemiz GATA Bilimsel Araştırma Kurulu tarafından desteklenmiştir.

Deney hayvanlarının preoperatif ve postoperatif bakımı standart laboratuvar koşulları (26-30 °C oda ısısı, 16 saat aydınlık - 8 saat karanlık döngüsü, normal rat rasyonu ile beslenme ve su ihtiyacı) sağlandı. Operasyondan 6 saat önce beslenmesi kesildi.

Çalışmamızda kullanılan deneysel AAA modeli; kimyasal maddelerle indüklenmiş modeller başlığı altında ayrıntılı açıklanan elastaz infüzyon modeli olup, domuz pankreasından elde edilmiş elastaz (E-1250, Sigma Aldrich, Germany) (44,137,139) preparatı kullanılarak oluşturulmuştur.

Çalışmada aynı soydan gelen kardeşler arasından toplam 38 adet, 350-400 gram ağırlıkta, Wistar cinsi erkek rat kullanıldı. Çalışma öncesi deney hayvanları rasgele seçimle 5'erli gruplarda kafeslere ayrıldı; salin verilecek gruptaki 8 adet rat 4'erli gruplarda 2 adet kafese konuldu ve numaralandırıldı.

Çalışmamızda ratlar dört gruba ayrıldı (Tablo 3.1).

1. Grup: Sham grubu olarak belirlenmiş olup bu gruba dahil edilen 8 adet rat opere edilerek 2cc intralüminal salin infüzyonu yapıldı. 28 gün boyunca standart bakım koşullarında takip edildi.
2. Grup: Kontrol grubu olup 10 adet rat opere edildi. Operasyonda intraluminal 15 Ünite elastaz enzimi infüzyonla aorta içine verildi. Bu gruptaki hayvanlara postoperatif dönemde ilaç tedavisi uygulanmamış olup 28 gün boyunca standart bakım koşullarında takip edildi.
3. Grup: Ketotifen grubu olup bunun için 10 adet rat opere edildi. Operasyonda intraluminal 15 Ünite elastaz enzimi infüzyonla aorta içine verildi. Postoperatif 1. günden itibaren oral olarak günde tek doz 1 mg/kg/gün

Ketotifen (Zaditen, Novartis, Türkiye) (5,88,146) tedavisi uygulandı. 28 gün boyunca standart bakım koşullarında takip edildi.

4. Grup: Disodyum kromoglikat grubu olarak belirlendi. 10 hayvan opere edilerek intraluminal 15 Ünite elastaz enzimi infüzyonla aorta içine verildi. Postoperatif 1. günden itibaren günde tek doz 25mg/kg/gün disodyum kromoglikat (CO099, Sigma Aldrich, Germany) (7) intraperitoneal enjeksiyonla verildi. 28 gün boyunca standart bakım koşullarında takip edildi.

Tablo 3.1. Çalışma grupları

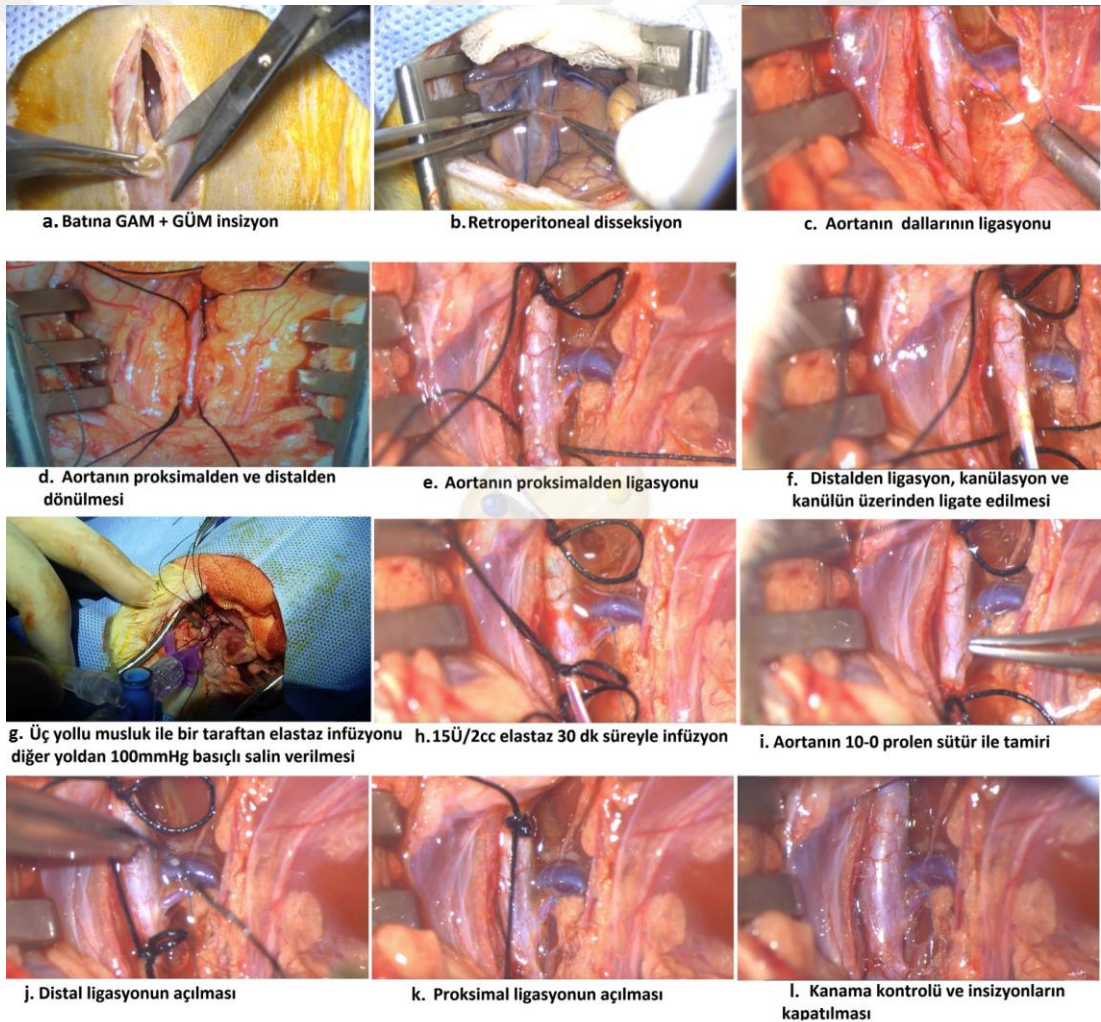
Grup	Hayvan sayısı	Çalışma dışı kalan	Çalışmaya dahil edilen	İntralüminal Verilen madde	Kullanılan ilaç, alım yolu ve dozu
SHAM	8	1	7	2cc Salin	-
KONTROL	10	4	6	15Ü/2cc Elastaz	-
KETOTİFEN	10	3	7	15Ü/2cc Elastaz	Ketotifen, oral, 1mg/kg/gün
DSCG	10	3	7	15Ü/2cc Elastaz	DSCG (Kromolin sodyum), intraperitoneal, 25mg/ kg/gün

3.1. CERRAHİ PROSEDÜR

Cerrahi öncesi bütün ratlara intraperitoneal-intramuskuler yoldan ketamin hidroklorid (Ketalar-Pfizer) 30mg/kg dozunda, Xylazine hidroklorid (Rompun-Bayer) 2mg/kg dozunda verilerek anestezi işlemi uygulandı. İşlem sonuna kadar solunum spontan olarak devam ettirildi.

Batın cildi traş edilerek temizlendikten sonra ultrasonografi ölçümleri yapıldı. Ölçümlerin bitimine müteakip batın cildi betadine ile steril edildi. Steril örtülerle örtüldükten sonra göbek altı median ve göbek üstü median insizyon ile laparotomi yapıldı (Şekil 3.1a). Barsaklar batın içinde laterale alınarak ıslak gaz tampon ile kapatıldı. Retroperitona ulaşıldıktan sonra künt ve keskin disseksiyonlarla abdominal aorta bulundu (Şekil 3.1b). Abdominal aortanın infrarenal dalları 5-0 ipek ipliklerle bağlandı (Şekil 3.1c). Daha sonra infrarenal bölgede ve iliak bifurkasyon seviyesinde abdominal aorta 4-0 ipek sutur ile dönülerek askıya alındı (Şekil 3.1d). Renal arterlerin distalinden aorta 4-0 ipek sütür materyali ile geçici olarak ligate edilerek akımı kesildi (Şekil 3.1e). Daha sonra distalde iliak bifurkasyon proksimalinden geçici ligasyon yapıldı ve 26 G anjiocath ile abdominal aortaya girildi. Aortaya kanül ilerletildikten sonra kanül üzerinden 1,5 cmlik kısma infüzyon yapacak şekilde geçici ligasyon

yapıldı (Şekil 3.1f). Aortaya girilmiş katatere üç yollu musluk bağlandı. 136 cm yüksekliğe asılarak 100 mmHg basınç elde edilen salin torbası, üç yollu musluğa bağlanarak intraluminal basınç sabitlendi (Şekil 3.1g). Perfüzör ile sham grubundaki ratlara 2cc salin infüzyonu, diğer üç gruptaki ratlara 15 ünite elastaz enzimi 2cc salin içinde 30 dakikada lümen içine verildi (Şekil 3.1 h). Ardından kanül aortadan çıkarıldı. Kanama kontrolü için giriş deliği cerrahi mikroskop altında 10-0 prolene ile sütüre edildi (Şekil 3.1i). Daha sonra distal ligasyon açıldı (Şekil 3.1j). Proksimal ligasyon açıldı (Şekil 3.1k). Batında kanama kontrolü yapıldıktan sonra ciltaltı ve cilt 4-0 prolene sütürle ayrı ayrı devamlı sütürteknigi ile kapatıldı (Şekil 3.1l). Ve herbiri ayrı kafeslerde standart oda koşullarına bırakıldı.



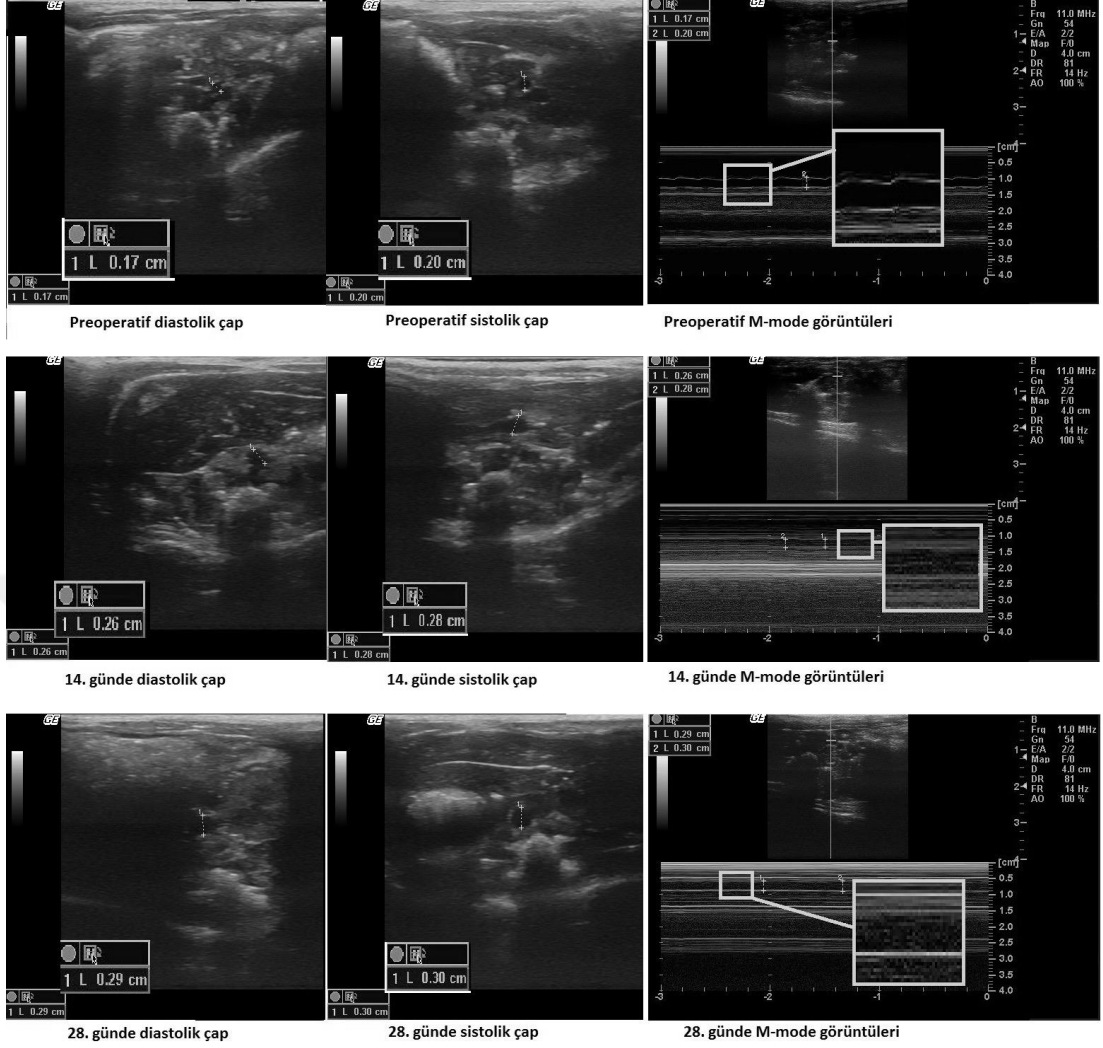
Şekil 3.1. Cerrahi prosedür aşamaları

Postoperatif 1. günden itibaren Ketotifen grubundaki ratlara oral yoldan Ketotifen günde tek doz 1 mg/kg/gün ve DSCG grubundaki ratlara intraperitoneal enjeksiyonla Disodyum Kromoglikat günde tek doz 25mg/kg/gün 28 gün boyunca verilmeye başlandı. Sham (salin infüzyonu yapılan) ve Kontrol (elastaz infüzyonu yapılan) grubundaki hayvanlara postoperatif dönemde herhangi bir ilaç uygulanmadı, standart laboratuvar koşullarında bakılmaya devam edildi. Postoperatif 14. günde ve 28. günde tüm ratlara aynı anestezi protokolü uygulanarak abdominal USG yapıldı. 28. günde abdominal USG işlemi yapıldıktan sonra abdomene laparotomi yapılarak cerrahi mikroskopta resimler alındı. Sonra abdominal aorta infrarenal ve iliak bifurkasyondan eksize edildi. İşlemden sonra ratlar sakrifiye edildi.

3.2. ULTRASONOGRAFİK ÖLÇÜMLER

GE LOGIC Ultrasound cihazı (GE Healthcare, UK) ve 8L-RS lineer prob ile batın USG yapılarak 11Mhz, B modda ve 3 sn süreli M modda abdominal aort sistolik ve diastolik çapları ölçüldü (Şekil 3.2). Bu ölçümlerle abdominal aortada anevrizma gelişimi yönünden başlangıca göre ve gruplar arasında çap farkı olup olmadığının tespit edilmesi, sistolik ve diastolik ölçümler yapılarak *Circumferential Cyclic Strain* (ϵ) hesaplanması ve bununla gruplar arasında sistole bağlı çap artışıdaki değişimin anevrizma ile ilişkisi olup olmadığının belirlenmesi hedeflendi. *Circumferential Cyclic Strain* (ϵ) olarak adlandırılan ölçüm farkı sistolik ve diastolik çap farkının diastolik çapa bölünmesiyle elde edilmektedir (147).

$$(\epsilon = (\text{Sistolik çap} - \text{diastolik çap}) / \text{diastolik çap} \times 100)$$



Şekil 3.2. Kontrol grubunda anevrizma gelişen bir rata ait USG ölçümleri

3.3. VİDEOMİKROSKOPİ ÖLÇÜMLERİ

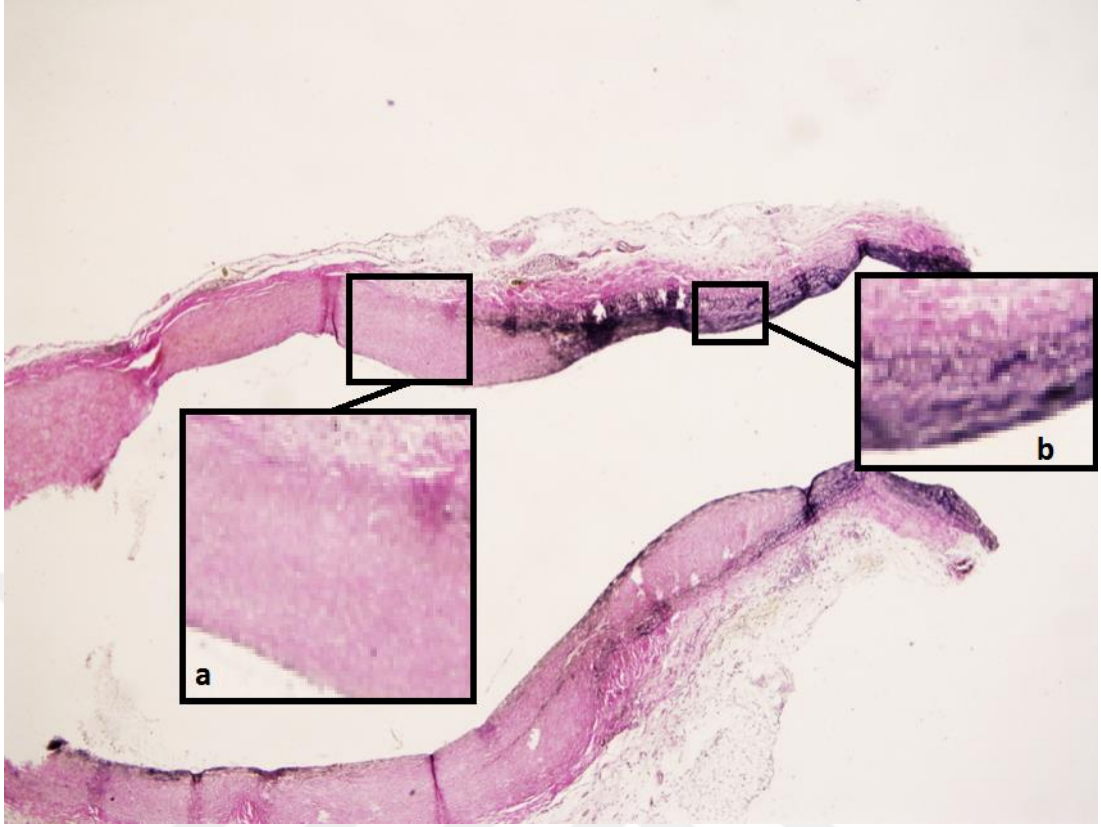
Ultrasonografiye ek olarak, sakrifiye öncesi cerrahi mikroskoptan alınan imajlardan Image J v1.49 (Wayne Rasband, National Institutes of USA) yazılımı ile ölçümler yapıldı. Anevrizma büyüklükleri lezyon bölgesi distalinden ve proksimalinden alınan ölçümlerin ortalaması lezyon bölgesindeki çapa oranlanarak hesaplandı. Bu ölçümlerle daha önce yapılmış çalışmalara paralel olarak anevrizma modelinin takibinde ultrasonografi ve videomikroskopi ölçümlerinin birbirleriyle korelasyonunun bulunması hedeflendi.

3.4. HİSTOPATOLOJİK İNCELEMELER

Histopatolojik ve immünohistakimyasal incelemeler için doku örnekleri serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra %10 luk Formaldehit içine konularak patoloji laboratuvarına alındı. Parafin ile bloklanan dokular kesim yapılarak histopatolojik incelemeler için *Hematoksilen-Eozin (H&E)*, *Elastica Von Gieson (EVG)*, *Masson's Trichrome (MT)*, *Anti MMP-2 (ABCAM, ab110186)*, *Anti MMP-9 (ABCAM, ab137867)* ve *Anti Mast Cell Tryptase (ABCAM, ab134932)*, ile boyama yapıldı.

Anevrizma gelişimine bağlı aort duvarında incelme olup olmadığının değerlendirilebilmesi amacıyla parafin bloklu aort dokusundan kesim yapılarak, preparatlar üzerinde H&E ile boyama yapıldı. Aort kalınlığı ölçümü yapılırken Olympus BX-51 markalı (Olympus Corp. Tokyo, Japan) mikroskoptan alınan imajlar Image J v1.49 yazılımı kullanılarak değerlendirildi. Bu yazılım yardımıyla 400x büyütme alanında mikroskoptan alınmış ölçekli resimler kullanılarak her aorta için 10 ölçüm yapılarak, yazılım üzerinde ortalaması alındı (148) İntima media kompleks kalınlığı (İMKK) ölçümleri H&E boyamalarda; aortanın lümeden, renk ve yoğunluk farkının başladığı adventisya tabakasına olan mesafe rasgele 10 bölgeden ölçülerek yazılım üzerinde ortalaması alındı (149). İntima media kalınlığında olabilecek incelme ile vasküler düz kas hücre apoptozu yada kalınlaşma ile vasküler fibrozisin ilişkinin bulunması hedeflendi.

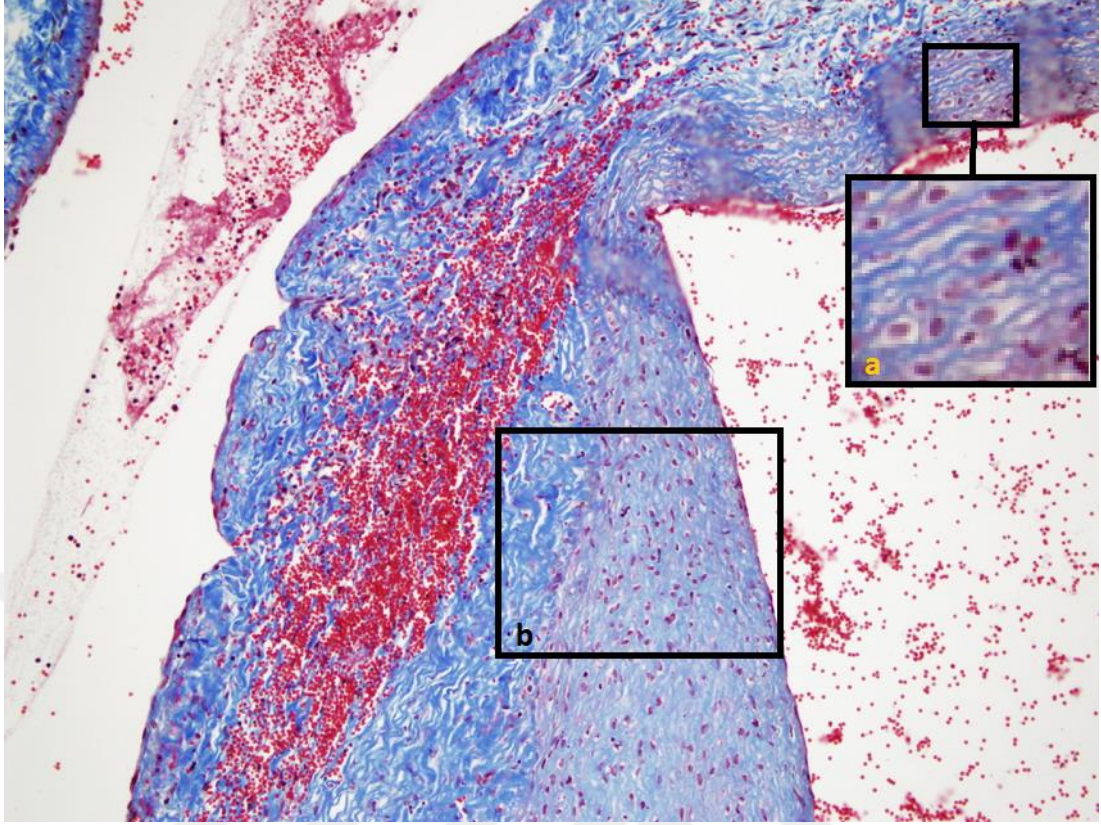
Aort anevrizmasının patogenezinin temelinde yer alan elastin degradasyonu açısından gruplar arasında fark olup olmadığının değerlendirilebilmesi için parafin ile bloklanmış aortadan kesim yapıldı. EVG boyası kullanılarak preparatlar üzerinde saha görüntülendi (Şekil 3.3). Elastin yıkımının değerlendirilebilmesi için yapılan sınıflamada; intakt ve iyi organize elastik lamina (Grade 1), minimum seviyede kesintiler ve kırılmaların olduğu elastik lamina (Grade 2), çok sayıda kesinti ve kırılmaların olduğu elastik lamina (Grade 3), ciddi elastin fragmentasyonu ve kaybı (Grade 4) olarak standardize edildi (7,105).



Şekil 3.3. EVG ile siyah boyanan elastik lifler (40X)

a) Total elastin kaybı b) Elastik laminalarda kırılma ve kayıplar

Aortada anevrizmaya bağlı fibrozis olup olmadığını belirlemek ve gruplar arasında kollajen artışı yada azalması yönünden fark olup olmadığını değerlendirebilmek amacıyla parafin bloklü aort dokusundan kesimler yapıldı ve preparatlar üzerinde trikrom boyaması yapıldı (Şekil 3.4). Değerlendirmede aort dokusunda sınıflama yapıldı, normal aort dokusu: grade 0, adventisyada kollajen yoğunluğunda artış: grade 1, media tabakasına ilerlemiş kollajen artışı: grade 2, media tabakasını tam kat tutan kollajen artışı: grade 3 olarak standardize edildi.



Şekil 3.4. Masson's Trichrome ile boyamada ileri derecede fibrozis gelişmiş aort duvarı (200X)

a) Sağlam kalan düzenli elastik lifler b) Tamamen fibrozis gelişen, elastik liflerin düzeninin bozulduğu media tabakası

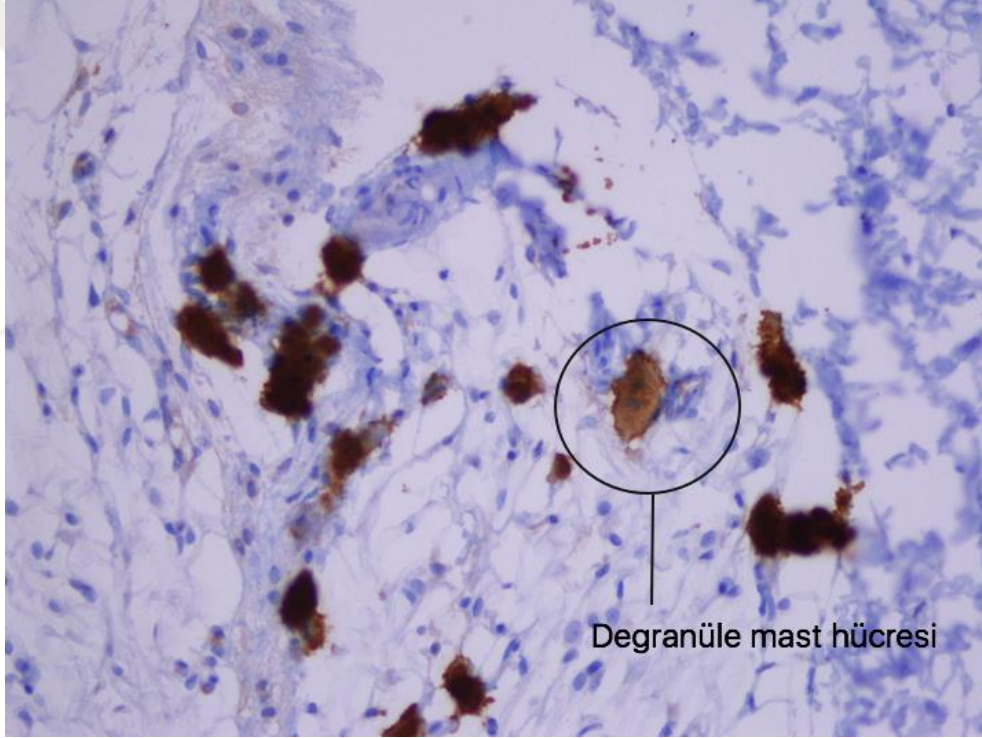
3.5. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL İNCELEMELER

Aort dokusunda anevrizma gelişimine bağlı mast hücre sayısında artış, mast hücresinde granül ekzositozunun anevrizmaya etkisi, MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonunu açısından gruplar arasında fark olup olmadığının belirlenmesi amacıyla immünohistokimyasal incelemeler yapıldı. Parafine gömülü formalinle fikse edilmiş aort dokusu Ventana Bechmark XT (Ventana Medical Systems Inc., USA) cihazında Ultravive DAB Detection Kit kullanılarak otomatize yöntemle immünohistokimyasal boyama yapıldı. Bunun için mikrotom bıçağı ile 4 µm kalınlığında kesilen aort dokusu 80 °C de 15 dakika kurutuldu. 1:20-1:50 oranında dilüe edilmiş antikorlar; Anti Mast Cell Tryptase antibody, Anti MMP-2 ve Anti MMP-9 antibody cihaza konuldu. Cihazın prosedürü gereği cell conditioner 2 de PH: 6,0 da 60 dakika inkübasyonun ardından antibody klonları ile 37 °C de 32 dakika bekletildi. Sinyal ampfikasyonu ve ultra yıkamanın ardından hematoksilen ile 4

dakika, bluing reagent ile 4 dakika zıt boyama yapıldı. Kromojen tespiti için Ultraview universal DAB detection kit kullanıldı. Preparatlar cihazdan çıkarıldıktan sonra yıkama ajanı ile yıkandı.

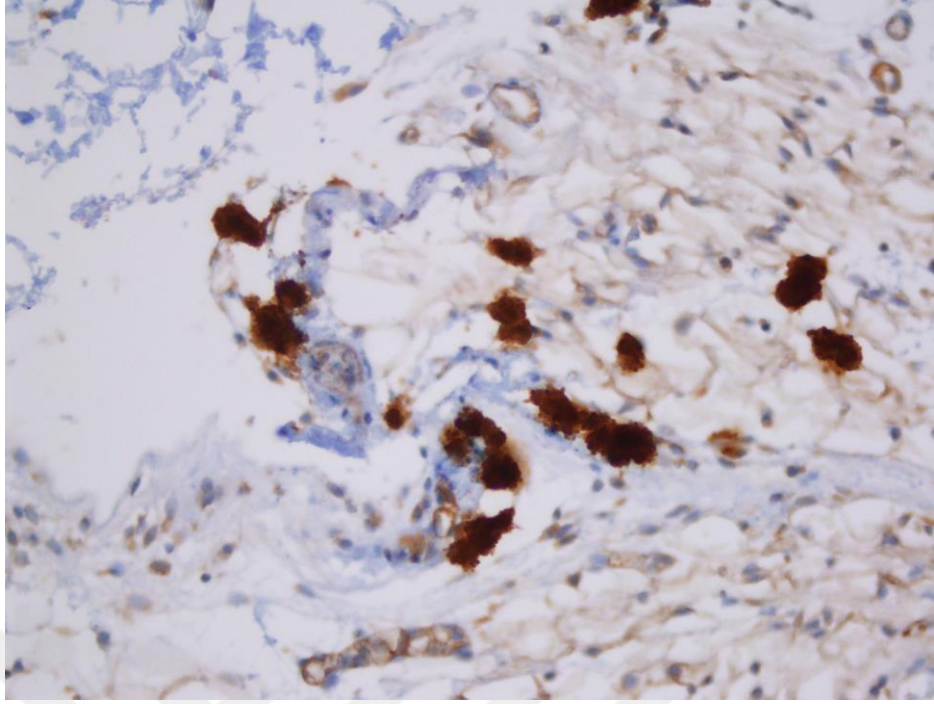
Olymos BX-51 markalı mikroskopla görüntülenen preparatlar mikroskopun fabrika verilerine göre değerlendirildi (400x büyütme alanı = 0,238mm²).

Anti Mast Cell Tryptase antikoruna ile boyanan preparatlar (Şekil 3.5) üzerinde 400x büyütmede randomize 10 alan sayılarak toplam mast hücre sayısı ve degranüle hücre yüzdesi belirlendi. Toplam mast hücre sayısından mikroskopun fabrika verilerine dayanılarak milimetrekareye düşen mast hücre sayısı belirlendi; küsüratlı değerlerde 0,5 altındaki değerler alt sayıya, 0,5 üstündeki değerler üst sayıya tamamlandı.



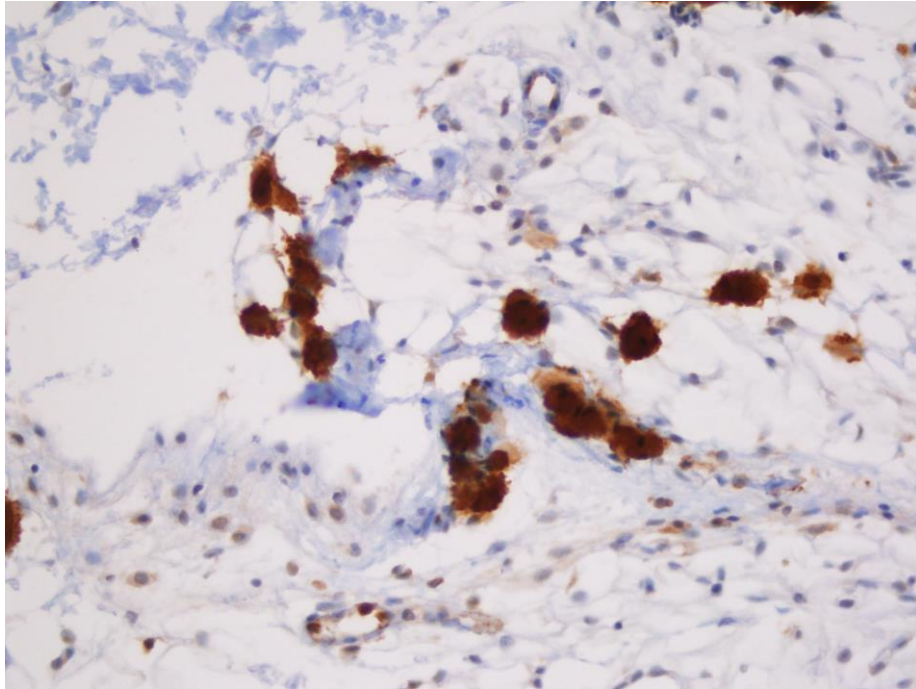
Şekil 3.5. Anti mast cell tryptase ile boyanan granüle ve degranüle mast hücreleri (400X)

Anti MMP-2 ile boyama yapılarak gruplar arasında MMP-2 ekspresyon eden hücrelerde artış yada azalma anlamında hücresel bazda fark olup olmadığı değerlendirildi (Şekil 3.6). 400X büyütme alanında randomize 10 alan sayılarak milimetrekaredeki hücre sayısı hesaplandı.



Şekil 3.6. Aort duvarında Anti MMP-2 ile boyanan hücreler (400X)

Anti MMP-9 ile boyama yapılarak gruplar arasında MMP-9 eksprese eden hücrelerde fark olup olmadığı değerlendirildi (Şekil 3.7). 400X büyütme alanında randomize 10 alanda sayım yapılarak milimetrekaredeki hücre sayısı hesaplandı.



Şekil 3.7. Aort duvarında Anti MMP 9 ile boyanan hücreler (400X)

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veri analizi için SPSS 20.0 (IBM Corp, USA) kullanıldı. Verilerin tanımlanmasında sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi.

Çoklu grup karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan değişkenler için anova testi, ileri ikili analizleri için (posthoc) Bonferroni testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Kruskal Wallis testi, ileri ikili yada posthoc analizler için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı.

İki grup karşılaştırmasında normal dağılıma uyan değişkenler için Student T testi uymayan değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare yada Fisher Exact Test kullanıldı. Bağımlı grup karşılaştırmasında (grup içi çoklu) normal dağılıma uyan değişkenler için tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (ANOVA), uymayan değişkenler için Friedman testi kullanıldı. Anova kullanılan durumlarda posthoc test olarak Bonferroni testi, Friedman kullanılanlarda test olarak Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testi kullanıldı.

Grup içi iki ölçüm karşılaştırmasında normal dağılıma uyan değişkenler için bağımlı gruplarda T testi, uymayan değişkenler için Wilcoxon testi kullanıldı. Kesikli değişkenlerin grup içi karşılaştırmasında McNemar testi kullanıldı.

Sürekli değişkenler arası doğrusal ilişkinin incelenmesinde Pearson yada Spearman korelasyon testi kullanıldı.

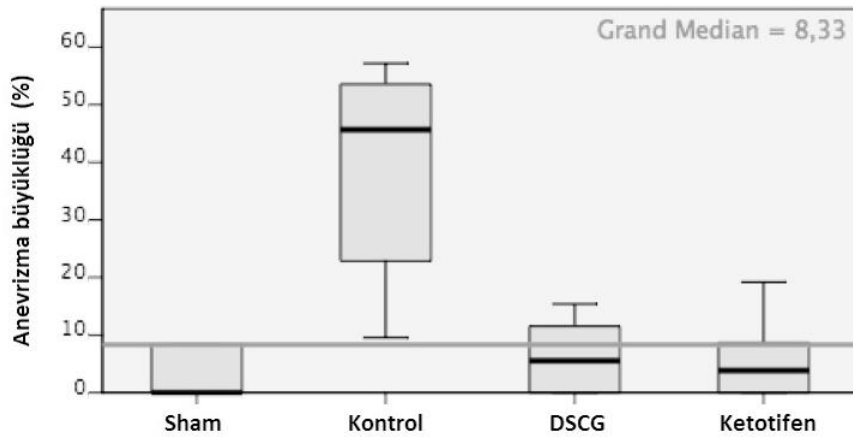
Ölçüm yöntemlerinin korelasyon analizi İnterpretation Co-efficient Analizi yapılarak bulundu.

$P < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

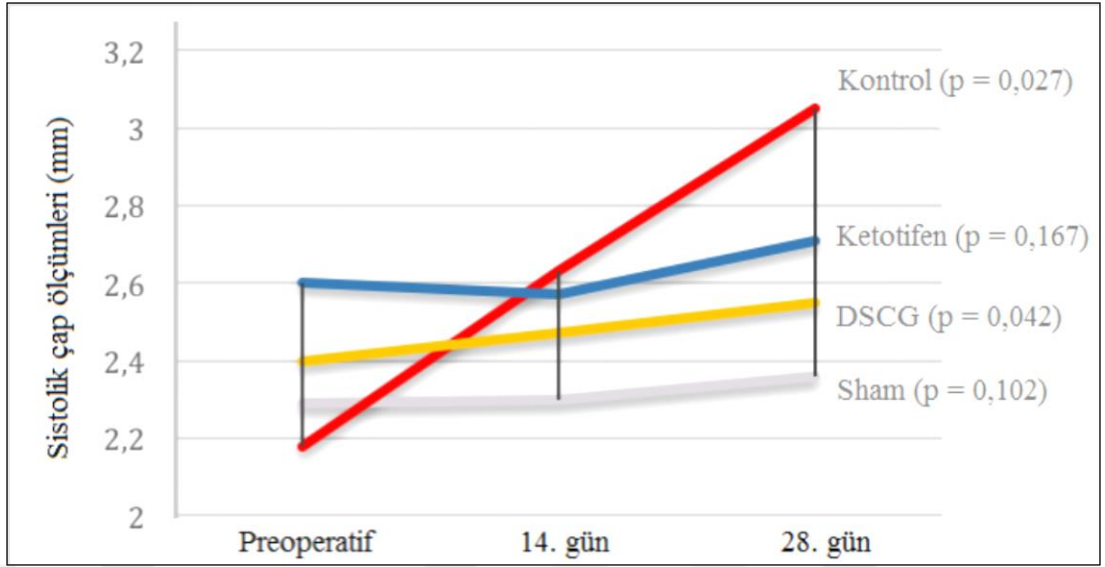
4. BULGULAR

Çalışmaya kayıplar nedeniyle toplam 27 rat dahil edilmiş olup; Sham grubunda 1 rat kanama nedeniyle, Kontrol grubunda 2 rat anesteziye bağlı, 1 rat kanamaya bağlı, 1 rat infüzyon sonrası 3. günde sol arka bacak iskemisi nedeniyle, Ketotifen grubunda 1 rat vena cava travmatik rüptürüne bağlı, 2 rat postoperatif dönemde genel durum bozukluğuna bağlı, DSCG grubunda 2 rat anesteziye bağlı ve 1 rat infüzyon sonrası dönemde yara enfeksiyonunun ardından peritonite bağlı ölüm sebebiyle çalışma dışı bırakıldı.

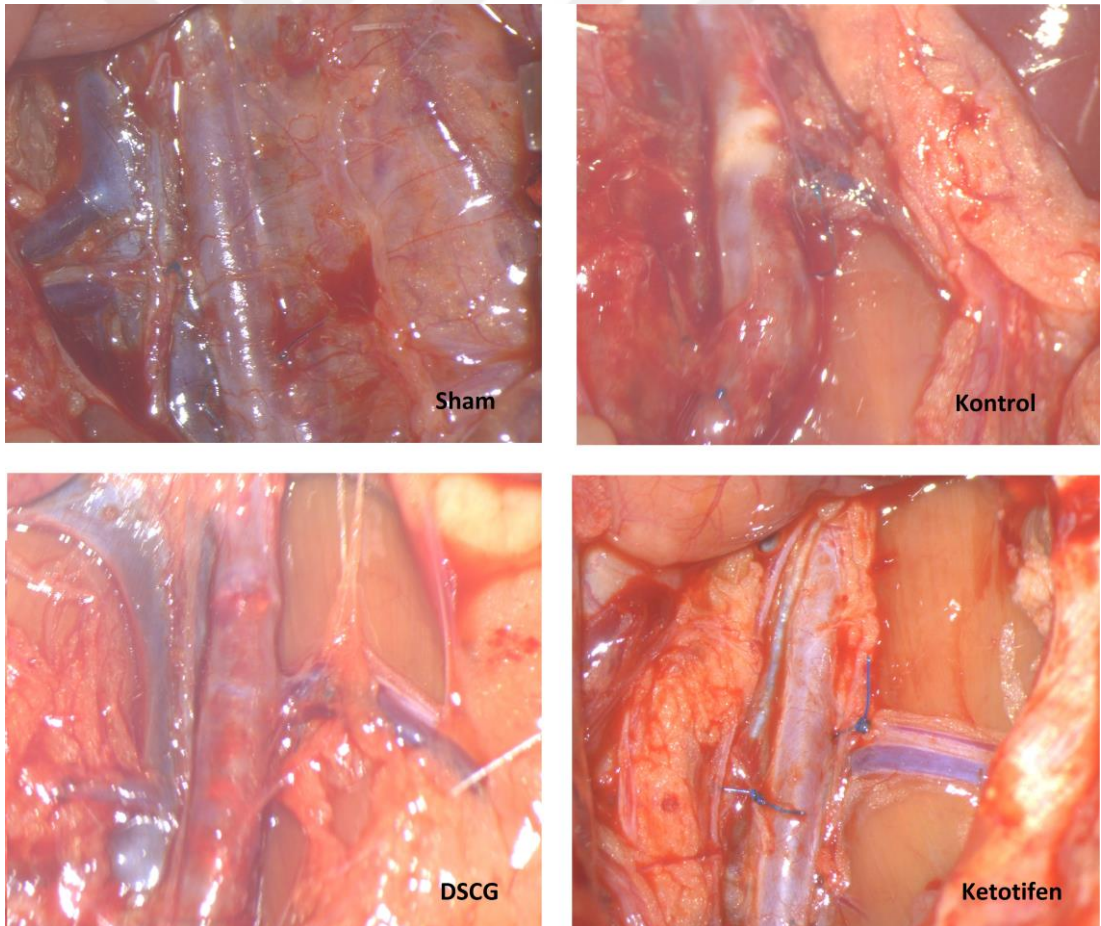
Çalışmanın başlangıcında yapılan infüzyon öncesi ultrasonografik sistolik çap ölçümleri, infüzyon sonrası 14. ve 28. günde yapılan sistolik çap ölçümleriyle kıyaslanarak anevrizma büyüklükleri tespit edildi. Gruplar arasında ve grupların kendi içlerinde karşılaştırma yapıldı (Şekil 4.1). Anevrizma gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,05$). İkili karşılaştırmalarda kontrol grubunda diğer gruplara göre anevrizma gelişimi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,002$). Anevrizma büyüklüğü açısından gruplara bakıldığında Sham grubunun anevrizma büyüklüğü median değeri %0, kontrol grubunun %45,6 (9,52-57,14), DSCG grubunun %5,55 (0-15,38), Ketotifen grubunun %3,84 (0-19,23) olarak tespit edildi. Gruplar kendi içinde başlangıç, 14. gün ve sakrifiye öncesi 28. günlerde yapılan sistolik çap ölçümlerine göre karşılaştırıldığında kontrol grubunda ($p = 0,027$) ve DSCG grubunda ($p = 0,042$) istatistiksel anlamlı çap artışı saptandı. Sham grubunda ($P = 0,102$) ve Ketotifen grubunda ($p = 0,167$) başlangıca göre anlamlı çap artışı görülmedi (Şekil 4.2 ve 4.3).



Şekil 4.1. Ultrasonografide sistolik çap ölçümlerinden hesaplanmış anevrizma büyüklüklerine göre gruplar arası karşılaştırma

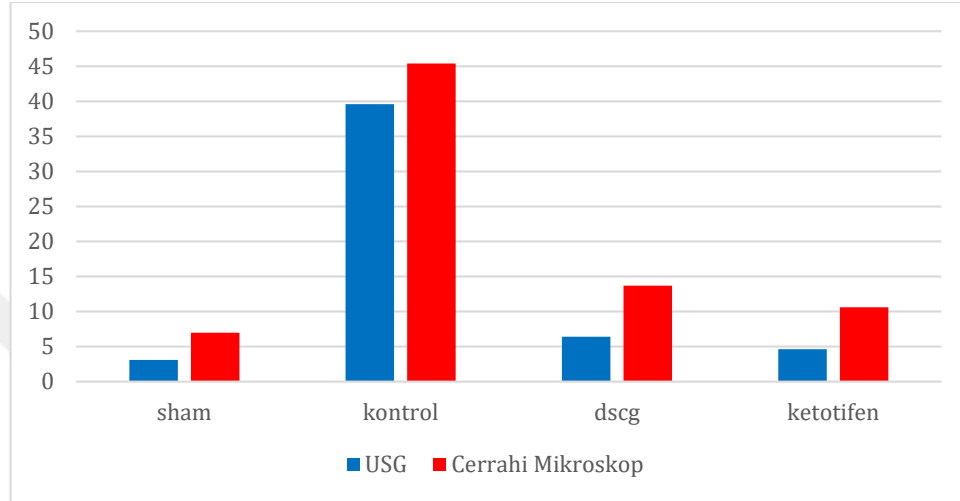


Şekil 4.2. Sistolik çap ölçümlerinde gruplarda meydana gelen değişim



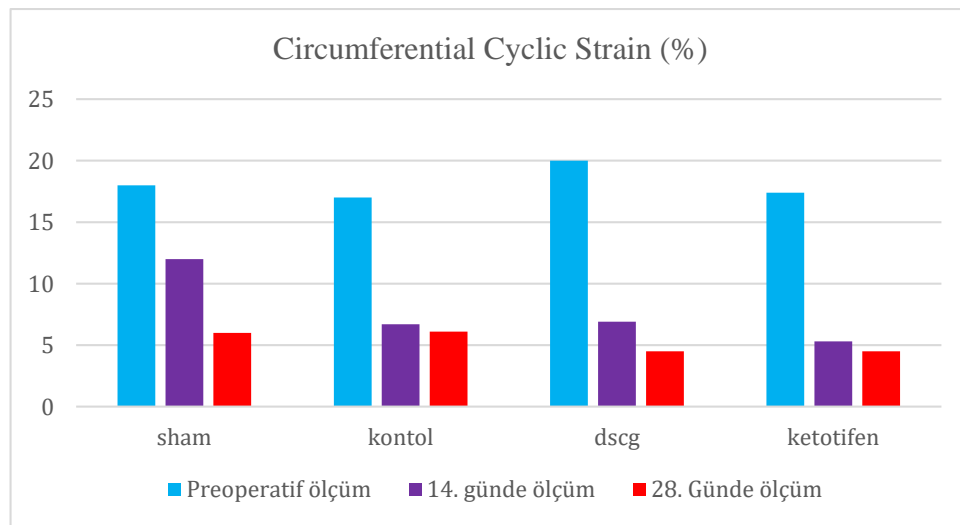
Şekil 4.3. Videomikroskop ile alınan sakrifikasyon öncesi görüntüler

Yapılan ultrasonografik görüntülemelerle saptanan anevrizma büyüklüklerinin, videomikroskopa saptanan anevrizma büyüklük ölçüleriyle uyumlu olup olmadığı değerlendirildi (Şekil 4.4). *Interpretation correlation coefficient* analizinde USG ile cerrahi mikroskop görüntüleme ölçümlerinin birbirleriyle korelasyonunun çok iyi derecede olduğu görüldü. (ICC=0,978, p<0,05)



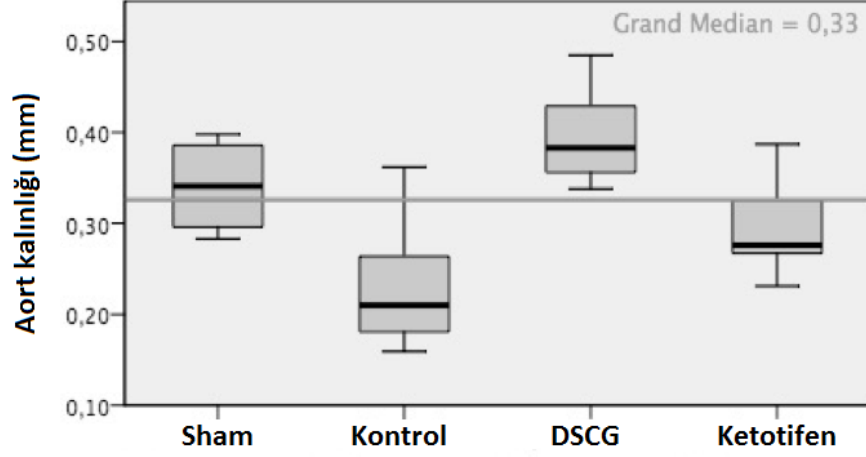
Şekil 4.4. Ultrasonografi ve Cerrahi mikroskopa ölçülen anevrizma büyüklükleri(%)

Çalışmamızda ultrasonografik ölçümlerde diastole göre sistoldeki çap artışının yüzdesel hesabıyla bulunan, *circumferential cyclic strain* değişiminin anevrizma gelişimi ile korelasyonu negatif yönde zayıf bulundu ($\rho=-0,201$, $p=0,157$). Ancak bütün gruplarda başlangıca göre 28. günde anlamlı azalma gösterdi ($p<0,05$), (Şekil 4.5).



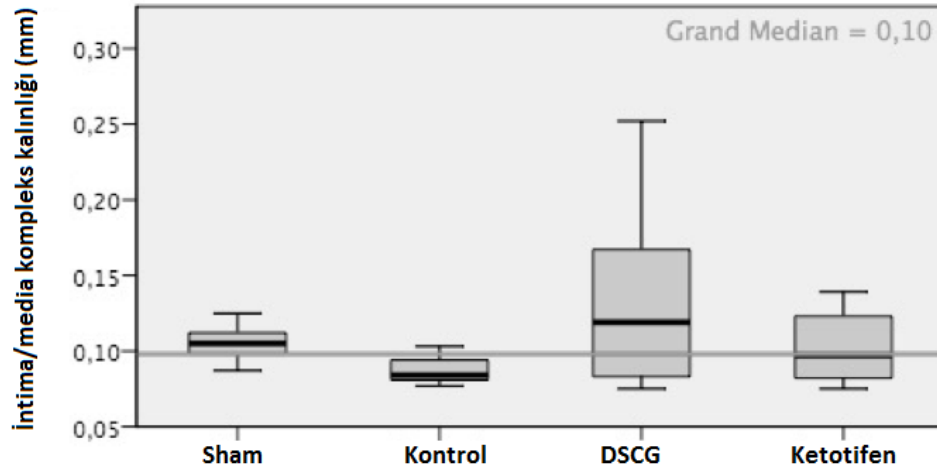
Şekil 4.5. Sistole bağlı çap farkı yüzdesinin gruplara göre değişimi

Anevrizma gelişimi ile aort kalınlığı arasında korelasyona bakıldığında aort duvar kalınlığı ile anevrizma gelişimi arasında anlamlı ilişki bulundu ($\rho=-0,453$, $p<0,01$). Kontrol grubunda aort duvarı diğer gruplara göre incelmış olarak tespit edildi ($p=0,004$). Diğer gruplar arasında aort duvar kalınlıkları açısından anlamlı fark tespit edilmedi (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Aort duvar kalınlığı açısından gruplar arası karşılaştırma

Anevrizma gelişimi ile intima-media kompleks kalınlığı ölçümleri arasında korelasyon olup olmadığına bakıldığında anevrizma gelişimi ile intima media incilmesi arasında anlamlı ilişki saptandı ($\rho=-0,409$, $p<0,05$). Ancak gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,240$), (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. İntima-media kompleks kalınlığı açısından gruplar arası karşılaştırma

Yapılan EVG boyaması ile elastin degradasyonu için preparatlar derecelendirildiğinde ki-kare testi ile gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi ($p=0,003$). Ketotifen ve sham grubunda elastin yıkımı açısından sağlam kalma oranı daha yüksek görülürken yıkımdan en fazla etkilenenin öncelikle kontrol grubu, daha sonra DSCG grubu olduğu görüldü (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Elastin yıkımı açısından gruplar arası karşılaştırma

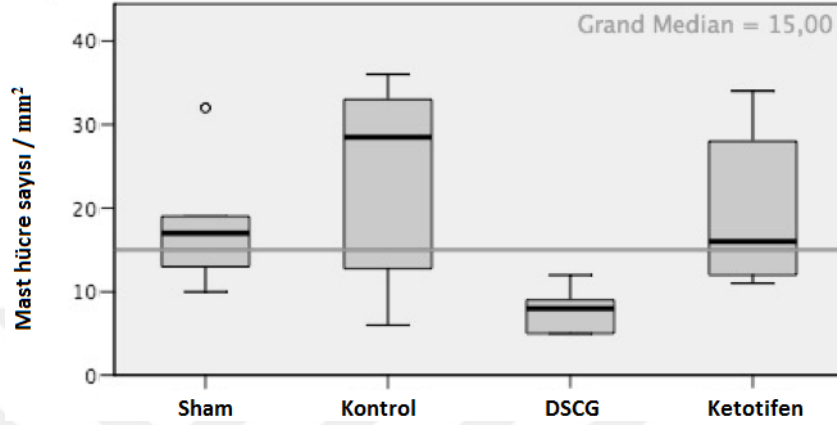
ELASTİN GRADE		GRUPLAR				Total
		Sham	Kontrol	DSCG	Ketotifen	
1	SAYI	6	0	1	4	11
	%	85,7%	0,0%	14,3%	57,1%	40,7%
2	SAYI	1	1	4	3	9
	%	14,3%	16,7%	57,1%	42,9%	33,3%
3	SAYI	0	2	2	0	4
	%	0,0%	33,3%	28,6%	0,0%	14,8%
4	SAYI	0	3	0	0	3
	%	0,0%	50,0%	0,0%	0,0%	11,1%

Anevrizma gelişimi ile aort duvarındaki fibrozis arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı ($\rho=0,50$, $p<0,01$). Yapılan Trikrom boyamasında kollajen yoğunluğu açısından gradeleme yapıldığında gruplar arasında anlamlı fark görüldü ($p=0,004$). Elastin yıkımına benzer şekilde, Ketotifen ve Sham grubunda, fibrozis açısından sağlam kalma oranı daha fazla görülürken, en fazla fibrozis kontrol grubunda, daha sonra DSCG grubunda saptanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kollajen artışı açısından gruplar arası karşılaştırma

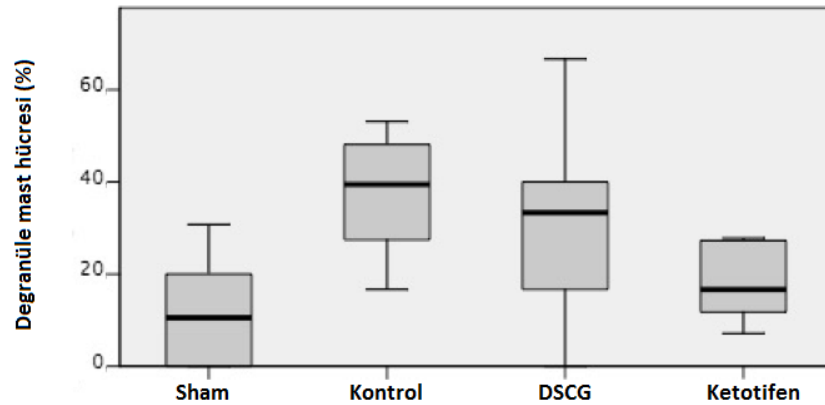
KOLLAJEN GRADE		GRUPLAR				Total
		Sham	Kontrol	DSCG	Ketotifen	
0	SAYI	3	0	0	2	5
	%	42,9%	0,0%	0,0%	28,6%	18,5%
1	SAYI	4	2	2	4	12
	%	57,1%	33,3%	28,6%	57,1%	44,4%
2	SAYI	0	0	4	1	5
	%	0,0%	0,0%	57,1%	14,3%	18,5%
3	SAYI	0	4	1	0	5
	%	0,0%	66,7%	14,3%	0,0%	18,5%

Gruplar mast hücre sayıları açısından karşılaştırıldığında, DSCG ve Ketotifen gruplarında kontrol ve sham grubuna göre anlamlı fark tespit edildi ($p=0,028$). DSCG grubunda Ketotifene göre ($p=0,045$) ve sham grubuna göre ($p=0,045$) mast hücre sayılarında anlamlı derecede azalma olduğu görüldü (Şekil 4.8).



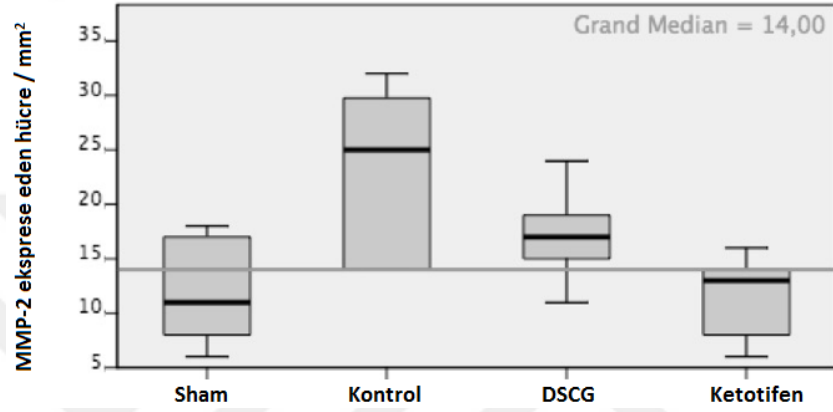
Şekil 4.8. Mast hücre sayısı açısından gruplar arası karşılaştırma

Anti triptaz ile immnun boyama yapılarak yapılan mast hücre sayımından sonra degranüle (aktive olmuş) mast hücre yüzdeleri değerlendirildi. Degranülasyon açısından korelasyona bakıldığında anevrizma gelişimi ile degranüle mast hücre yüzdesi arasında anlamlı ilişki saptandı ($\rho=0,342$, $p<0,05$). Gruplar arası karşılaştırmada kontrol grubunda sham grubuna göre degranülasyonun daha fazla olduğu tespit edildi ($p=0,023$), (Şekil 4.9).



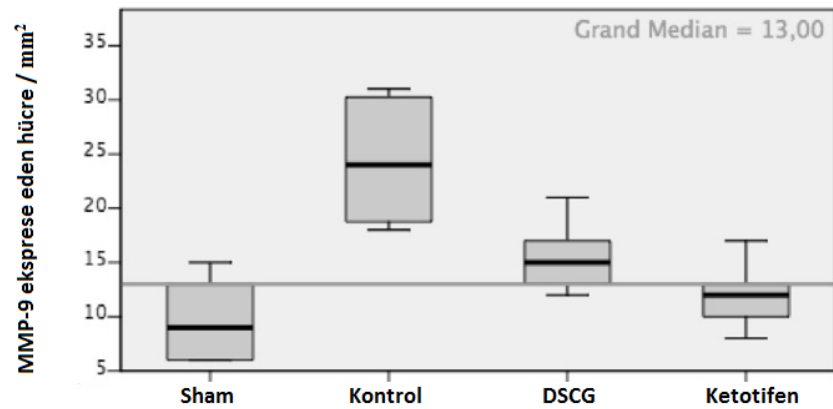
Şekil 4.9. Degranüle Mast Hücre Yüzdesi açısından gruplar arası karşılaştırma

İmünohistokimyasal boyama ile aort dokusunda anti MMP- 2 ve anti MMP-9 ile boyanan hücrelerin sayımları yapıldı. Korelasyona bakıldığında anevrizma gelişimi ile MMP-2 ve MMP-9 boyanan hücre sayıları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı ($\rho=0,686$ ve $0,768$, $p<0,01$). Gruplar arasında MMP-2 ekspresyon eden hücre sayısı açısından anlamlı fark tespit edildi ($p=0,028$). DSCG grubunda Ketotifene göre MMP-2 ekspresyonu daha yüksek saptandı ($p=0,045$), (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Degranüle Mast Hücre Yüzdesi açısından gruplar arası karşılaştırma

Anti MMP-9 ile immün boyamada gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). Kontrol grubunda MMP-9 ekspresyon eden hücre sayısı sham grubuna göre ($p=0,002$) ve Ketotifen grubuna göre ($p=0,002$) anlamlı yüksek tespit edildi; DSCG grubunda kontrol grubuna göre sayısal anlamda azalma görülmekle birlikte aradaki fark istatistiksel anlamlı bulunmadı. Ketotifen grubu DSCG grubuna göre sayısal bazda düşük ekspresyon gösterse de, ikili karşılaştırmalarda bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Anti MMP-9 ile boyanan hücre sayısı açısından grupların karşılaştırması

5. TARTIŞMA

İlk defa 1990 yılında tanımlanan Elastaz modelini kullandığımız çalışmamızda Elastaz verildikten sonra herhangi bir tedavi uygulanmayan kontrol grubunun tamamında anevrizmatik dilatasyon elde edildi. Anevrizmatik dilatasyonun median değeri %45,6 (9,52 - 57,14) olarak tespit edildi. Elastaz modelinde anevrizmatik dilatasyon oranlarını; Anidjar ve ark. (95) %100, Park ve ark. (150) %83, Bi ve ark. (142) %100 olarak bildirmişlerdir. Tanaka ve ark.nın (148) yaptığı çalışmada intraluminal elastaz ve periaortik kalsiyum klorid ayrı ayrı ve beraber kullanılmış, elastaz tek başına 4 hafta sonunda %25, kalsiyum klorid %0, ikisi beraber kullanıldığında %92 anevrizma oluşumu ile sonuçlanmıştır. Bizim çalışmamıza benzer biçimde dilatasyon büyüklüğü saf elastaz modelinde $43,3 \pm 6,3$ olarak saptanmıştır. Daha önce yapılmış çalışmalarda anevrizma oluşum oranlarındaki farklılıklar, elastaz üreten firmaların üretim yöntemlerinden kaynaklandığını düşünen Carsten ve ark.na (134) piyasada bulunan elastaz preparatlarını karşılaştırma fikri vermiştir. Yaptıkları çalışmada 4 elastaz preparatı karşılaştırılmış, bütün elastaz preparatlarının aynı etkiye sahip olmadığı fakat hepsinin elastin degradasyonu sağladığı sonucuna varmışlardır. Bizim oluşturduğumuz deneysel modelde çeşitli çalışmalarda başarılı olduğu bildirilmiş, domuz pankreasından elde edilmiş elastaz (E-1250, Sigma Aldrich, Germany) (137,139) preparatı kullanıldı. Çalışmamızda Kontrol grubunda bütün ratlarda dilatasyon sağlandı ve bu dilatasyon başlangıca göre anlamlı değişiklik gösterdi. Kontrol grubu ve DSCG grubunda başlangıca göre anlamlı çap artışı saptanmış olmasına rağmen sham grubu prosedürden neredeyse hiç etkilenmedi, Ketotifen grubunda ise meydana gelen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuçlar bize ultrasonografik olarak Ketotifen'in DSCG'ye göre daha fazla koruyucu etkisi olduğuna işaret etmektedir. Diğer yandan yapılan ölçümlerde her iki ilacın da, anevrizmayı engelleme açısından başarılı olduğunu söylemek mümkündür.

Knipp ve ark. (151) tarafından yapılan çalışmada aortanın anteroposterior ultrasonografi ölçümleri ile transvers videomikroskopi ölçümleri karşılaştırılmış, rodentlerde ultrasonografinin anevrizma takibinde ve büyüme ve ağırlık artışına bağlı çap takibinde ikisinin birbirleriyle korele olduğu kanaatine varılmıştır. Azuma ve ark.(132) tarafından yapılan elastaz modelinde videomikroskopi ile ultrasonografinin

lineer regresyon analizinde birbirleriyle korelasyonunun iyi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda ulaşılan sonuç ise; ultrasonografinin deneysel rodent modellerinin takibinde güvenilir olduğu ve her iki yöntemin de deneysel anevrizma modelinde anevrizma büyüklüğünün saptanmasında birbirlerinin yerine kullanabileceği yönündedir. Mikroskop altında gözle görülür genişlemenin ultrasonografide saptanabiliyor olması, non-invaziv yöntemlerden biri olan ultrasonografinin güvenilirliğini göstermiştir. Bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da anevrizma gelişiminin takibinde kullanılan ultrasonografik ölçümler ile videomikroskopi yöntemiyle hesaplanan anevrizma büyüklükleri arasında bütün gruplarda çok iyi derecede korelasyon olduğu bulundu (ICC=0,978, p<0,05).

Çalışmamızda infüzyon öncesi, infüzyon sonrası 14. gün ve 28. günlerde yapılan ölçümlerde başlangıca göre *Circumferential cyclic strain (CCS)* yüzdelerinde azalma olduğu saptandı (p<0,05). Phillips ve ark. (152) tarafından deneysel elastaz ve anjiotensin modelleri kullanılarak yapılan çalışmada da M-mode kullanılarak ölçümler yapılmış ve 28 günlük süreçte benzer azalmalar saptanmıştır. Goergen ve ark.nın (153) yaptığı çalışmada elastaz modeli ve anjiotensin modeli *circumferential cyclic strain* açısından karşılaştırılmış, her iki grupta da başlangıca göre iki kat azalma tespit edilmiştir. Anjiotensin modelinde %52 azalma tespit edilirken, elastaz modelinde %45'lik bir azalma tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da preoperatif dönemle karşılaştırıldığında infüzyon sonrası 28. günde CCS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu gözlemlendi. Raaz ve ark.(31) tarafından yapılan elastaz modelinde lezyon öncesi segmentin sistolik fark yüzdesinin lezyonlu segmente oranlanmasıyla segmental damar sertleşmesi (*aortic stiffening*) hesaplanmış ve bu CCS ölçümlerindeki azalmanın medial kollajen artışına bağlı ekstraselüler matriks remodellinginden kaynaklandığı belirtilmiştir. Çalışmamızda anlamlı düzeyde anevrizma gelişen kontrol grubunda dikkati çeken hususlardan biri de; ECM'de remodellingin erken aşamalarında olduğu bilinen kollajen düzeylerindeki artış, başka bir deyimle vasküler fibrozisin kontrol grubunda diğer gruplara göre artış göstermesidir.

Histopatolojik incelemelerde aort duvar kalınlığında kontrol grubunda anlamlı incelmeye saptandı (p<0,05). Tanaka ve ark.nın (148) yaptığı çalışmada elastaz grubunda ve kalsiyum klorid grubunda incelmeye görülmesine rağmen istatistiksel anlamlı

bulunmamıştır. Her iki yöntemin beraber kullanıldığı grupta ise diğer gruplara göre anlamlı duvar incelenmesi saptanmıştır.

Çalışmamızda ayrıca intima media kompleks kalınlıkları (İMKK) gruplar arasında karşılaştırıldı. İntima media kompleks kalınlıkları açısından gruplar arasında kalınlık farkı görülmedi. Bunun sebebi; remodelling aşamasında gözlenen kollajen artışı, kısmen media tabakasına ilerlemiş olsa da; remodellingin çoğunlukla adventisyal bölgeyi kapsamaması olarak düşünülmektedir. Literatür incelendiğinde anevrizma modelleri ile yapılan çalışmalarda daha önce intima-media kompleks kalınlığı ile değerlendirme yapılmadığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda ilk defa İMKK ölçülerek anevrizmada etkisi olup olmadığına değerlendirilmiştir. Bu ölçüm çalışmamıza özgün bir parametredir.

Elastin açısından değerlendirildiğinde DSCG grubunda Ketotifene göre daha fazla elastin yıkımı söz konusudur. Sağlam kalabilen aort dokusu DSCG grubunda %14,3 iken, Ketotifen grubunda %57.1 olarak saptanmıştır. Bu da histolojik değerlendirmede Ketotifen'in DSCG'ye üstün olduğunu göstermektedir. Yine benzer şekilde kollajen artışı açısından bakıldığında DSCG grubundaki ratların tamamında az yada çok kollajen artışının olduğu fibrozis saptanırken, Ketotifen grubunda %28,6 oranında prosedürden hiç etkilenmeden sağlam kalan denek tespit edilmiştir. Histopatolojik incelemelerimizden çıkardığımız sonuç Ketotifen'in DSCG'ye göre histopatolojik değişiklikleri daha iyi engellediği yönündedir. Sun ve ark. (7) yaptıkları çalışmada elastaz modeliyle mast hücrelerinden yoksun ratlarda elastinin degrade olduğunu saptamışlardır. Tanaka ve ark. (148) yine benzer biçimde elastaz, kalsiyum klorid ve kombine kullanımın olduğu gruplar arasında elastaz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı elastin degradasyonu saptamıştır. Ancak kollajen yıkımı açısından elastaz ve kontrol grubu arasında anlamlı değişim saptayamamışlardır. Thompson ve ark.nın (99) çalışmasında elastaz modelinde ilk 14 günde kollajen degradasyonu görülürken 14. günden sonra kollajen yoğunluğunda artış sonucu özellikle adventisyada vasküler fibrozis geliştiği belirtilmektedir. Çalışmamızda kontrol grubunun histopatolojik incelemelerinde vasküler fibrozisi diğer gruplara göre yüksek saptamamız, 14. günde artan vasküler fibrozis tezini desteklemektedir.

Histopatolojik incelemede kollajen ve elastin incelemeleri alınan imajların programlar aracılığıyla işlenmesi ve renk tonuna göre yüzde hesabı yapılması esasına

dayanmaktadır (148). Elastin kaybını değerlendirmede yapmış olduğumuz gradeleme (7,105) semikantitatif sonuç verse de, elastin düzensizliğini ve kırılmaları dikkate almayan ve yalnızca ortamdaki boyanmayı değerlendiren programlara göre, anevrizmanın takibinde daha efektif sonuç verdiğini düşünmekteyiz.

Geçmiş çalışmalarda aortik lezyonlardaki mast hücre sayısı maksimum aort çapı ile korelasyon göstermiştir. Anevrizma dokusundan alınan doku ekstraktlarıyla yapılan gelatin zimografi tetkikinde MMP-2 ve MMP-9'un, mast hücrelerine spesifik Triptaz'ın ekspresyonunda artış görülmüştür (6). Çalışmamızda anti Triptaz ile yapılan immün boyamada mast hücre sayısı DSCG grubunda azalmış olarak tespit edildi. Bu veriler Sun ve ark. (7) ile Shi ve ark. (2) tarafından yapılan çalışmalarda belirtilen kromolinin lezyon bölgesindeki mast hücre sayısını azalttığına dair teoriyi desteklemektedir. Granül eksositozu açısından çalışmamıza baktığımızda elastaz verilerek takip edilen kontrol grubunda degranüle mast hücre yüzdesinin yüksek olması, mast hücre degranülasyonunun anevrizma ile bağlantısını açıkça ortaya koymaktadır. Degranülasyon açısından mast hücre stabilizatörleri arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ancak Ketotifen grubunda degranüle olmuş mast hücre sayısının DSCG grubuna göre sayısal bazda daha az olduğu gözlemlendi. Bu durum Ketotifen'in anevrizma gelişimindeki koruyuculuğunun DSCG'ye göre daha yararlı olduğunu destekleyen diğer önemli parametredir. El-Shitany ve ark. (154) karaciğer iskemi reperfüzyon modelinde mast hücre degranülasyonunun etkilerini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada Ketotifen ve sodyum kromoglikatı karşılaştırmışlar, Ketotifen'in H₁ reseptör blokajı yapması, sodyum kromoglikatın ortamdaki mast hücre sayısını azaltması gibi farklılara rağmen, degranülasyon açısından iki ilacın etkilerini benzer bulmuşlardır. Ketotifen grubunda DSCG grubuna göre ultrasonografik, histopatolojik ve immünohistokimyasal sonuçlarda benzerlik olmaması Ketotifen'in ayrıca histamin reseptör blokajı yapması ile ilişkilendirilebilir. Çünkü Patel ve ark.nın (83) yaptığı çalışmada insan astrosit hücre kültürlerinde histaminin H₁ reseptörleri aracılığıyla MMP-9 ekspresyonuna yol açtığı görülmüştür. Bundan hareketle her iki ilaç da mast hücre stabilizasyonu yaparak granüllerin içinde yer alan, Histamin'in de aralarında olduğu mediatörlerin salınımını engellese de, Ketotifen ayrıca H₁ reseptörlerini bloke ederek anevrizmanın engellenmesine olası bir katkı sunmaktadır. Aynı çalışmada MMP'lerin tetiklenmesine yönelik mekanizmalarda bahsettiğimiz

mast hücre granüllerinden salınan IL-6 ve TNF- α düzeylerinin her iki ilaç kullanımında da düştüğü görülmüştür. Bu çalışmadan çıkan diğer önemli sonuç ise indüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz (iNOS) seviyelerinin Ketotifen grubunda yüksek bulunmuş olmasıdır. Ketotifen karaciğer dokusunda iNOS enzim ekspresyonunu tetikleyerek Nitrik Oksit üretimine yol açmaktadır. Literatürde bu konu ile ilgili direkt bilgi olmamasına karşın Ketotifen'in benzer etkiyle vasküler dokularda da aynı etkiye sahip olabileceğini ve iNOS mekanizması üzerinden MMP ekspresyonunu engelleyebileceğini düşündürmektedir. Sigala ve ark. (155) tarafından yapılan elastaz modelinde anevrizma gelişen aort dokularında iNOS enzim ekspresyonunda artış saptanmış, kuvvetli iNOS inhibitörü olan *WI400* maddesinin verilmesiyle anevrizma oluşumu engellenmiştir. Tam tersine Upchurch ve ark.nın (156) yaptığı deneysel çalışmada NOS inhibitörü olan *L-N-monomethyl arginine (L-NMMA)* verilen ratların aortasında gelatin zimografi tetkiki yapılarak MMP-9 ekspresyonunda artış olduğu gözlenmiştir. MMP-2 düzeylerinde artış gözlenmezken, doza bağımlı MMP-9 artışı cevabının gözlendiği çalışmada nitrik oksit sentezinin MMP-9 bağımlı ekstraselüler matriks yıkımını engellediği sonucuna varılmıştır. Mast hücre sayısında azalma sağlamış olmasına rağmen DSCG grubunda MMP ekspresyonu, elastin degradasyonu ve vasküler fibrozis Ketotifen grubuna kıyasla daha fazla olmaktadır. Her ne kadar bu farklılığın nedeni, bilinenler ışığında tam olarak açıklanamasa da; H₁ reseptör blokajı ve NO sentezi gibi mast hücre degranülasyonu dışı mekanizmaların anevrizma patolojisine katkısı ortaya çıktıkça, daha iyi anlaşılacaktır. Ayrıca Histamin'in H₂ reseptörleri aracılığıyla c-fos, c-jun protoonkogen aktivasyonuna ve sonuçta matriks metalloproteinaz sınıfında yer alan kollajenazların aktivasyonuna neden olması (57) üçüncü bir olası yıkım mekanizmasında mast hücre stabilizatörlerinin payı olabileceğine işaret etmektedir.

DSCG mast hücre degranülasyonu ile birlikte inflamatuvar mediatörlerin salınımını inhibe eder. Ketotifen mast hücre stabilizasyonu yanında ikinci jenerasyon bir antihistaminik ve histamin reseptör blokleri olarak nötrofil ve mast hücresinden derive edilen proinflamatuvar mediatörlerin salınımını inhibe eder (88). Çalışmamızda da her iki mast hücre stabilizatörü anevrizma oluşumunu engellemiştir. Geriye dönük bakıldığında mast hücre stabilizatörü tedavisi almayan kontrol grubunda mast hücre degranülasyonunun anlamlı artış göstermesi hem Ketotifen hem de DSCG'nin mast

hücre degranülasyonunu inhibe ederek metalloproteinaz ekspresyonunu engellemesine, bunun sonucunda anevrizma gelişiminden korunmasına neden olmuştur. Mast hücrelerinin abdominal aort anevrizmasındaki rolü daha önce deneysel çalışmada ortaya konulmuştur. Sun ve ark.nın (7) yaptığı çalışmada hem elastaz hem de kalsiyum klorid modeli ile mast hücrelerinin rolü araştırılmış, elastaz modelinde mast hücrelerinden granül salınımını sağlayan *Compound 48/80* maddesini verdikten sonra elastaz infüzyonunu takip eden anevrizma formasyonu sürecinde ekspansiyonda %40 artış saptanırken, DSCG verildiğinde %40 oranında azalma saptanmıştır. Elastaz infüzyonundan sonraki 7. günde total ve degranüle (aktive) mast hücre sayısı artış göstermiştir. Aynı çalışmada mast hücrelerinden yoksun *Kit^{W-sh}/Kit^{W-sh}* fareler anevrizma oluşumundan korunmuştur. Modeldeki anevrizma formasyonu; mast hücre eksikliğinin istatistiksel olarak medial elastin degradasyonu, medial vasküler düz kas hücre kaybı, lezyon makrofaj ve T hücresi, adventisyal anjiyogenez, lezyon bölgesinde sisteinil katepsin aktivitesi, MMP-2 ve MMP-9 seviyelerini azalttığını göstermiştir. Yabani tür farelerden alınan mast hücrelerinin deney hayvanlarına verilmesinden sonra *Kit^{W-sh}/Kit^{W-sh}* farelerde AAA formasyonu artmış, lezyon makrofaj içeriği, inflamatuvar sitokinler ve proteaz aktiviteleri (katepsin ve MMP aktiviteleri) tamamen yada parsiyel olarak normale dönmüştür. Tsurada ve ark.nın (6) kalsiyum klorid modelinde mast hücrelerinden yoksun *Ws/Ws* ratlarda mast hücrelerinin eksiliğinin anevrizma formasyonunu engellediği, yine aynı çalışmada yabani ratlarda mast hücrelerinin mast hücre stabilizatörü Tranilast ile elastin degradasyonunun durduğu, MMP-2 ve MMP-9 seviyelerinin azaldığı bundan dolayı AAA formasyonundan korunduğu tespit edilmiştir. Swedenborg ve ark.nın (3) yaptığı derleme çalışmasında ise mast hücrelerinin orkestra şefi olarak rol oynadığı mast hücre stabilizatörlerinin, lökotrien antagonistlerinin ve histamin reseptör blokerlerinin anevrizma tedavisinde rol alması için çalışma yapılması gerektiği ifade edilmiştir.

Çalışmamızda aort dokusunda MMP-2 ve MMP-9 varlığı immünohistokimyasal boyama yapılarak tespit edildi. Anti MMP-2 ile boyamada DSCG grubunda Ketotifene göre MMP-2 eksprese eden hücre sayısı anlamlı yüksek bulundu ($p=0,045$). MMP-9 ekspresyonu da yine DSCG grubunda Ketotifen grubuna göre göreceli olarak yüksek olsa da bu farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,185$). Bu bulgular Ketotifen'in anevrizma gelişimi konusunda DSCG'ye kıyasla

daha fazla koruyucu olduğunun diğer bir göstergesidir. Ama mast hücre sayısı düşmesine rağmen MMP ekspresyonlarının DSCG’de artmış olması Ketotifen’in olası etki mekanizmalarını saf dışı bıraktığımızda ancak degranülasyon ile açıklanabilmektedir. Bu açıdan degranüle yüzdelerin karşılaştırıldığında DSCG grubunda göreceli bir yükseklik görülmektedir. Bu yüksekliğin sonucu olarak MMP, elastin kollajen açısından anevrizmaya karşı koruyuculuğun azaldığı görülmektedir. Anevrizmalarda metalloproteinazların artışı immün boyama, zimografi ve mRNA ekspresyonu çalışmalarında tespit edilmiştir. Makrofajdan zengin bölgelerde MMP-1, -2, -3, -7, -9 ve -12 varlığı ve anevrizma formasyonuna etki eden proteolitik aktiviteleri yapılmış çalışmalarda ortaya konmuştur. MMP-2 ve MMP-9’un anevrizma gelişiminde temel rolü üstlendiğine dair Longo ve ark(67) tarafından yapılan çalışmada; MMP-2 ve MMP-9’dan yoksun farelere Kalsiyum klorid uygulamasıyla anevrizma gelişimi sağlanamamış, yabani tür farelerden transfer edilen makrofajların metalloproteinaz üretimini sağlamasıyla MMP-9 defektif farelerde %83 oranında anevrizma gelişimi sağlanabilmiş, ancak MMP-2 defektif farelerde anevrizma gelişimi sağlanamamıştır. MMP-2 ve MMP-9 un anevrizma gelişimi için mutlak gerekli olduğu kanaatine varılmıştır. MMP-9 insanlar üzerinde vaka kontrol çalışmalarına en çok konu olan metalloproteinaz olup AAA’da plazmada yükseldiği tespit edilmiştir (157). Davis ve ark.nın (62) yaptığı çalışmada ise anevrizması olan hastalardan operasyonda alınan aort dokularında mRNA düzeylerine bakılmış, kontrol grubuna göre yüksek MMP-2 ve MMP-9 düzeyleri tespit edilmiştir.

Çalışmamızda doku MMP tespiti semikantitatif yöntem olan immünohistokimyasal yöntemle yapılmıştır. MMP’lerin anevrizma dokusunda tespitinde bu yöntem dışında gelatin zimografi tekniği de kullanılabilir (67,158,159). Ancak genellikle tercih edilen yöntem immünohistokimyasal boyamalar yönündedir. Rabkin ve ark.nın (64) insan torakal aorta anevrizmalarında yaptığı metanalize göre çok sayıda çalışmada immünohistokimyasal boyama ile MMP tespitine yer verilmiştir. Shang ve ark.nın (111) yapmış olduğu elastaz modelinde immünohistokimyasal boyama ile MMP-2 ve MMP-9 tespiti yapılmıştır. MMP’lerin anevrizma gelişen vakalarda Elisa yöntemiyle kanda tespiti yapılmış olsa da, vücudun hangi bölgesinden plazmaya geçtiğine dair kanıt oluşmayacağından lokalizasyon spesifitesinin olmaması nedeniyle güvenilirliğini kaybetmektedir. Elisa yöntemiyle

aort dokusu üzerinde MMP tespitine dair literatürde yapılmış çalışma bulunmamakla birlikte hücre kültürü ile tespit edilebileceğine dair katalog verileri bulunmaktadır.



6. SONUÇ

Elastaz modeli kullanılarak yapılan abdominal aort anevrizma modeli ile kontrol grubu denek hayvanlarında başarılı bir şekilde anevrizmatik dilatasyon elde edilmiştir.

Çalışma grupları olan Ketotifen ve DSCG gruplarında ultrasonografik, histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemelerde kontrol grubuna kıyasla anevrizma gelişiminin azaltıldığı veya önlendiği tespit edildi.

İki çalışma grubu birbirleriyle karşılaştırıldığında Ketotifen, DSCG'ye göre ultrasonografik ölçümlerde sistolik aort çaplarının korunmasını sağlamıştır. ($p<0,05$) Elastin degradasyonu açısından sağlam kalma Ketotifen grubunda %57,1 iken DSCG grubunda %14,3 ve fibrozis açısından sağlam kalma oranları Ketotifen grubunda %28,6 iken DSCG grubunda %0 olarak tespit edilmiştir. Ketotifen Mast hücre degranülasyonunu istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da DSCG grubuna göre daha fazla engellemiştir. MMP-2 ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında, DSCG'ye göre daha fazla ekspresyon düşüşüne ($p<0,05$) neden olan Ketotifen, MMP-9 açısından DSCG'ye göre göreceli düşüş sağlamıştır. Bu nedenle Ketotifen'in DSCG'ye göre deneysel abdominal aort anevrizması modelinde anevrizma gelişimini daha fazla engellediği kanaatine varılmıştır. Her iki mast hücre stabilizatörü ilaç da anevrizma gelişimini engellemiş olsa da, Ketotifen grubunda görülen üstünlüğün Ketotifen'in H1 reseptörlerini bloke etmesi ve iNOS enzim sentezi sağlaması gibi anevrizma formasyonunu engelleyebilecek olası ilave etki mekanizmalarından kaynaklandığı kanaatindeyiz. Ancak bu mekanizmaların daha net ortaya konulabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Farklı klinik endikasyonlarla günümüzde kullanılmakta olan Ketotifen'in, AAA tedavisindeki etkinliğinin gösterilebilmesi için çift kör plasebo kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Rüptüre olduğunda yüksek mortalite oranlarına sahip abdominal aort anevrizmasının medikal tedavisinde değerli bir basamak olarak görülebilecek olan çalışmamızın, klinik çalışmaların başlayabilmesi için önemli katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Daugherty A, Cassis LA. Mouse Models of Abdominal Aortic Aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(3):429–34.
2. Shi G-P, Lindholt JS. Mast cells in abdominal aortic aneurysms. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013;11(3):314–26.
3. Swedenborg J, Mayranpaa MI, Kovanen PT. Mast Cells: Important Players in the Orchestrated Pathogenesis of Abdominal Aortic Aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(4):734–40.
4. Xu J-M, Shi G-P. Emerging role of mast cells and macrophages in cardiovascular and metabolic diseases. *Endocr Rev.* 2012;33(1):71–108.
5. Coneely J, Kennelly R, Bouchier-Hayes D, Winter DC. Mast Cell Degranulation is Essential for Anastomotic Healing in Well Perfused and Poorly Perfused Rat Colon. *J Surg Res.* 2010;164(1):e73–6.
6. Tsuruda T, Kato J, Hatakeyama K, Kojima K, Yano M, Yano Y, vd. Adventitial Mast Cells Contribute to Pathogenesis in the Progression of Abdominal Aortic Aneurysm. *Circ Res.* 2008;102(11):1368–77.
7. Sun J, Sukhova GK, Yang M, Wolters PJ, MacFarlane L a, Libby P, vd. Mast cells modulate the pathogenesis of elastase-induced abdominal aortic aneurysms in mice. *J Clin Invest.* 2007;117(11):3359–68.
8. Wilton AF. The history of abdominal aortic repair: from Egypt to EVAR. *Aust Med Student J.* 2012; 3 (2):61–4.
9. Livesay JJ, Messner GN, Vaughn WK. Milestones in the treatment of aortic aneurysm: Denton A. Cooley, MD, and the Texas Heart Institute. *Tex Heart Inst J.* 2005;32(2):130–4.
10. Matas R. Aneurysm of the abdominal aorta at its bifurcation into the common iliac arteries (A pictorial supplement illustrating the history of Corinne D.,previously reported as the first recorded instance of cure of an aneurysm of the abdominal aorta by ligation). *Ann Surg.* 1940;112(5).

11. Matas R. I. An Operation for the Radical Cure of Aneurism based upon Arteriorrhaphy. *Ann Surg.* 1903;37(2):161–96.
12. Yavuzgil Ş. Endovascular stent-graft applications in abdominal aortic aneurysms: mid- and long-term results. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;21(2):333–40.
13. Hobson RW, Wilson SE, Veith, Frank J, editörler. *Vascular Surgery, Principles and Practice.* 3. baskı. Marcel Dekker, Inc.; 2004. 5 - 6 s.
14. Liapis CD, Balzer K, Benedetti -Valentini F, Fernandes e Fernandes J, editörler. *Vascular Surgery.* Springer; 2007. 18, 317- 354 s.
15. Gürbüz A. Endovasküler (ameliyatsız) Abdominal Aort Anevrizması Tedavisi: Ne durumdayız? *Kardiyovasküler tıp @-dergisi.* 2009;10–3.
16. Cronenwett JL, Johnston KW, editörler. *Rutherford's Vascular Surgery.* 7. baskı. Saunders Elsevier; 2010. 1929-1949 s.
17. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, vd. Management of Abdominal Aortic Aneurysms Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41(S1):S1–58.
18. Davies AH, Brophy CM. *Vascular Surgery.* Springer; 2006. 191-208 s.
19. Songur A, Toktas M, Alkoç O, Acar T, Uzun I, Bas O, vd. Abdominal aorta and its branches: morphometry—variations in autopsy cases. *Eur J Gen Med.* 2010;7:321–5.
20. Gray H. *Anatomy of the Human Body.* 20. baskı. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918; 2000.
21. Gasser TC, Ogden RW, Holzapfel G a. Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations. *J R Soc Interface.* 2006;3(6):15–35.
22. Singh K, Bønaa KH, Jacobsen BK, Bjørk L, Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: The Tromsø Study. *Am J Epidemiol.* 2001;154(3):236–44.

23. Moxon J V, Parr A, Emeto TI, Walker P, Norman PE, Golledge J. Diagnosis and monitoring of abdominal aortic aneurysm: current status and future prospects. *Curr Probl Cardiol.* 2010;35(10):512–48.
24. Grootenboer N, Bosch JL, Hendriks JM, van Sambeek MRHM. Epidemiology, Aetiology, Risk of Rupture and Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms: Does Sex Matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(3):278–84.
25. Golledge J, Kuivaniemi H. Genetics of abdominal aortic aneurysm. *Curr Opin Cardiol.* 2013;28(3):290–6.
26. Gretarsdottir S, Baas AF, Thorleifsson G, Holm H, den Heijer M, de Vries J-PPM, vd. Genome-wide association study identifies a sequence variant within the DAB2IP gene conferring susceptibility to abdominal aortic aneurysm. *Nat Genet.* 2010;42(8):692–7.
27. Simoni G, Pastorino C, Perrone R, Ardia a, Gianrossi R, Decian F, vd. Screening for abdominal aortic aneurysms and associated risk factors in a general population. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1995;10(2):207–10.
28. Brown PM, Zelt DT, Sobolev B, Hallett JW, Sternbach Y. The risk of rupture in untreated aneurysms: The impact of size, gender, and expansion rate. *J Vasc Surg.* 2003;37(2):280–4.
29. Tsao P, Burazor I. The need for novel biomarkers of abdominal aortic aneurysm disease. *Acta Fac Medicae Naissensis.* 2011;28(2):119–24.
30. Ailawadi G, Eliason JL, Upchurch GR. Current concepts in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2003;38(3):584–8.
31. Raaz U, Zöllner AM, Schellinger IN, Toh R, Nakagami F, Brandt M, vd. Segmental aortic stiffening contributes to experimental abdominal aortic aneurysm development. *Circulation.* 2015;131(20):1783–95.
32. Nchimi A, Courtois A, El Hachemi M, Touat Z, Drion P, Withofs N, vd. Multimodality imaging assessment of the deleterious role of the intraluminal thrombus on the growth of abdominal aortic aneurysm in a rat model. *Eur Radiol.* 2016;26(7):2378–86.

33. Gao D, Ning N, Hao G, Niu X. Pioglitazone Attenuates Vascular Fibrosis in Spontaneously Hypertensive Rats. *PPAR Res.* 2012;2012.
34. Beede SD, Ballard DJ, James EM, Ilstrup DM, Hallett JWJ, S.D. B, vd. Positive predictive value of clinical suspicion of abdominal aortic aneurysm. Implications for efficient use of abdominal ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1990;150(3):549–51.
35. Joldes GR, Miller K, Wittek A, Doyle B. A simple, effective and clinically applicable method to compute abdominal aortic aneurysm wall stress. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2015;1–10.
36. Kokje VBC, Hamming JF, Lindeman JHN. Editor's Choice – Pharmaceutical Management of Small Abdominal Aortic Aneurysms: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50(6):702–13.
37. Wilmsink ABM, Vardulaki KA, Hubbard CSF, Day NE, Ashton HA, Scott AP, vd. Are antihypertensive drugs associated with abdominal aortic aneurysms? *J Vasc Surg.* 2002;36(4):751–7.
38. Kortekaas KE, Meijer CA, Hinnen JW, Dalman RL, Xu B, Hamming JF, vd. ACE inhibitors potentially reduce vascular inflammation, results of an open proof-of-concept study in the abdominal aortic aneurysm. *PLoS One.* 2014;9(12):e111952.
39. Lindholt JS, Sorensen HT, Michel JB, Thomsen HF, Henneberg EW. Low-Dose Aspirin May Prevent. 2015;329–34.
40. Karlsson L, Gnarpe J, Bergqvist D, Lindbäck J, Pärsson H. The effect of azithromycin and Chlamydia pneumonia infection on expansion of small abdominal aortic aneurysms--a prospective randomized double-blind trial. *J Vasc Surg. The Society for Vascular Surgery;* 2009;50(1):23–9.
41. Høgh A, Vammen S, Ostergaard L, Joensen JB, Henneberg EW, Lindholt JS. Intermittent roxithromycin for preventing progression of small abdominal aortic aneurysms: long-term results of a small clinical trial 58. *Vasc Endovascular Surg.* 2009;43(5):452–6.

42. Prall AK, Longo GM, Mayhan WG, Waltke EA, Fleckten B, Thompson RW, vd. Doxycycline in patients with abdominal aortic aneurysms and in mice: Comparison of serum levels and effect on aneurysm growth in mice. *J Vasc Surg.* 2002;35(5):923–9.
43. Mosorin M, Juvonen J, Biancari F, Satta J, Surcel HM, Leinonen M, vd. Use of doxycycline to decrease the growth rate of abdominal aortic aneurysms: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Vasc Surg.* 2001;34:606–10.
44. Petrincic D, Liao S, Holmes DR, Reilly JM, Parks WC, Thompson RW. Doxycycline inhibition of aneurysmal degeneration in an elastase-induced rat model of abdominal aortic aneurysm: Preservation of aortic elastin associated with suppressed production of 92 kD gelatinase. *J Vasc Surg.* 1996;23(2):336–46.
45. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, vd. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J.* 2014;35(41):2873–926.
46. Kadoglou NP, Liapis CD. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis, surveillance and treatment of abdominal aortic aneurysms. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(4):419–32.
47. Ashton H, Buxton M, Day N, Kim L, Marteau T, Scott R, vd. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9345):1531–9.
48. Greenhalgh R, Participants ET. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;(364):843–8.
49. Peterson BG, Matsumura JS, Brewster DC, Makaroun MS. Five-year report of a multicenter controlled clinical trial of open versus endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2007;45(5):885–90.
50. Parıldar M. Endoleaks after endovascular aortic aneurysm repair: definition and treatment. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;46–50.

51. Siasos G, Tousoulis D, Kioufis S, Oikonomou E, Siasou Z, Limperi M, vd. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis: the impact of matrix metalloproteinases. *Curr Top Med Chem.* 2012;12(10):1132–48.
52. Apakkan Aksun S, Özmen D, Bayındır O. Metalloproteinases, their inhibitors and related physiological and pathological conditions. *T Klin J Med Sci.* 2001;21:332–42.
53. Ennis BW, Matrisian LM. Matrix degrading metalloproteinases. *J Neurooncol.* 1994;18(2):105–9.
54. Loffek S, Schilling O, Franzke C-W. Biological role of matrix metalloproteinases: a critical balance. *Eur Respir J.* 2011;38(1):191–208.
55. Chakraborti S, Mandal M, Das S, Mandal A, Chakraborti T. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. *Mol Cell Biochem.* 2003;253(1-2):269–85.
56. Maskos K, Bode W. Structural basis of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases. *Mol Biotechnol.* 2003;25:241–66.
57. Wang LD, Wang M, Todisco a, Grand E, del Valle J. The human histamine H(2) receptor regulates c-jun and c-fos in a differential manner. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000;278(6):C1246–55.
58. Thorgeirsson UP, Lindsay CK, Cottam DW, Gomez DE. Tumor invasion, proteolysis, and angiogenesis. *J Neurooncol.* 1994;18(2):89–103.
59. Arpino V, Brock M, Gill SE. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. *Matrix Biol.* 2015;44-46:247–54.
60. Yamamoto K, Murphy G, Troeberg L. Regulation of metalloproteinases in the extracellular environment: emerging concepts. *Matrix Biol.* 2015;44-46:255–63.
61. Wassef M, Baxter BT, Chisholm RL, Dalman RL, Fillinger MF, Heinecke J, vd. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms: A multidisciplinary research program supported by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Vasc Surg.* 2001;34(4):730–8.

62. Davis V, Persidskaia R, Baca-Regen L, Itoh Y, Nagase H, Persidsky Y, vd. Matrix metalloproteinase-2 production and its binding to the matrix are increased in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(10):1625–33.
63. Pyo R, Lee JK, Shipley JM, Curci J a, Mao D, Ziporin SJ, vd. Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest.* 2000;105(11):1641–9.
64. Rabkin SW. Differential expression of MMP-2, MMP-9 and TIMP proteins in thoracic aortic aneurysm – comparison with and without bicuspid aortic valve: a meta-analysis. *Vasa.* 2014;43(6):433–42.
65. Deng GG, Martin-McNulty B, Sukovich DA, Freay A, Halks-miller M, Thinnest T, vd. Urokinase-type plasminogen activator plays a critical role in angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm. *Circ Res.* 2003;92(5):510–7.
66. Binder BR, Christ G, Gruber F, Grubic N, Hufnagl P, Krebs M, vd. Plasminogen activator inhibitor 1: physiological and pathophysiological roles. *News Physiol Sci.* 2002;17:56–61.
67. Longo GM, Xiong W, Greiner TC, Zhao Y, Fiotti N, Baxter BT. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. *J Clin Invest.* 2002;110(5):625–32.
68. Didangelos a., Yin X, Mandal K, Saje a., Smith a., Xu Q, vd. Extracellular Matrix Composition and Remodeling in Human Abdominal Aortic Aneurysms: A Proteomics Approach. *Mol Cell Proteomics.* 2011;10(8):M111.008128–M111.008128.
69. Crivellato E, Beltrami CA, Mallardi F, Ribatti D. Paul Ehrlich’s doctoral thesis: A milestone in the study of mast cells. *Br J Haematol.* 2003;123(1):19–21.
70. Finn DF, Walsh JJ. Twenty-first century mast cell stabilizers. *Br J Pharmacol.* 2013;170(1):23–37.
71. Shelburne CP, Abraham SN. Mast Cell Biology. *Adv Exp Med Biol.* 2011;716:162–85.

72. Ercan F, Çetinel Ş. Role of mast cells in inflammation: review of studies on human and experimental animal models. *Marmara Med J*. 2008;21(2):179–86.
73. Özkorkmaz EG. Mast Hücresi. *AKÜ Fen Bilim Derg*. 2008;(02):87–101.
74. Mäyränpää MI, Trosien J a., Fontaine V, Folkesson M, Kazi M, Eriksson P, vd. Mast cells associate with neovessels in the media and adventitia of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg. The Society for Vascular Surgery*; 2009;50(2):388–95.
75. Wang Y, Shi G-P. Mast Cell Chymase and Tryptase in Abdominal Aortic Aneurysm Formation. *Trends Cardiovasc Med. Elsevier Inc.*; 2012;22(6):150–5.
76. Tsunemi K, Takai S, Nishimoto M, Yuda A, Hasegawa S, Sawada Y, vd. Possible roles of angiotensin II-forming enzymes, angiotensin converting enzyme and chymase-like enzyme, in the human aneurysmal aorta. *Hypertens Res*. 2002;25(6):817–22.
77. Tchougounova E, Lundequist A, Fajardo I, Winberg JO, Åbrink M, Pejler G. A key role for mast cell chymase in the activation of pro-matrix metalloproteinase-9 and pro-matrix metalloproteinase-2. *J Biol Chem*. 2005;280(10):9291–6.
78. Iddamalgoda A, Le QT, Ito K, Tanaka K, Kojima H, Kido H. Mast cell tryptase and photoaging: possible involvement in the degradation of extra cellular matrix and basement membrane proteins. *Arch Dermatol Res*. 2008;300 Suppl :S69–76.
79. Baram D, Vaday GG, Salamon P, Drucker I, Hershkoviz R, Mekori Y a. Human mast cells release metalloproteinase-9 on contact with activated T cells: juxtacrine regulation by TNF-alpha. *J Immunol*. 2001;167:4008–16.
80. Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Dysregulation of immunoexpression of matrix metalloproteinases in renal chronic allograft injury. *PolJ Pathol*. 2009;60(2):88–93.
81. Zhang J, Jiusong S, J.S. L, Sukhova GK, Sinnamon M, Stevens RL, vd. Mast Cell Tryptase Deficiency Attenuates Mouse Abdominal Aortic Aneurysm Formation. *Circ Res*. 2011;108(11):1316–27.

82. Fajardo I, Pejler G. Human Mast Cell -Tryptase Is a Gelatinase. *J Immunol.* 2003;171(3):1493–9.
83. Patel A, Vasanthan V, Fu W, Fahlman RP, MacTavish D, Jhamandas JH. Histamine induces the production of matrix metalloproteinase-9 in human astrocytic cultures via H1-receptor subtype. *Brain Struct Funct.* 2015;221(4):1845–60.
84. Lees M, Taylor DJ, Woolley DE. Mast cell proteinases activate precursor forms of collagenase and stromelysin, but not of gelatinases A and B. *Eur J Biochem.* 1994;223(1):171–7.
85. Gruber BL, Marchese MJ, Suzuki K, Schwartz LB, Okada Y, Nagase H, vd. Synovial procollagenase activation by human mast cell tryptase dependence upon matrix metalloproteinase 3 activation. *J Clin Invest.* 1989;84(5):1657–62.
86. Di Gennaro A, Wågsäter D, Mäyränpää MI, Gabrielsen A, Swedenborg J, Hamsten A, vd. Increased expression of leukotriene C4 synthase and predominant formation of cysteinyl-leukotrienes in human abdominal aortic aneurysm. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(49):21093–7.
87. Phillips MJ, Meyrick Thomas RH, Moodley I, Davies RJ. A comparison of the in vivo effects of ketotifen, clemastine, chlorpheniramine and sodium cromoglycate on histamine and allergen induced weals in human skin. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;15(3):277–86.
88. Zi-qing H, Xiao-liang G, Pin-jie H, Jing W, Ning S, Wan-ling G. Influence of Ketotifen, Cromolyn Sodium, and Compound 48/80 on the survival rates after intestinal ischemia reperfusion injury in rats. *BMC Gastroenterol.* 2008;8:42.
89. Stevens M, Edwards A, Howell J. Sodium cromoglicate: an ineffective drug or meta-analysis misused? *Pharm Stat.* 2007;(6):123–7.
90. Franzius D, Hoth M, Penner R. Non-specific effects of calcium entry antagonists in mast cells. *Pflugers Arch.* 1994;428(5-6):433–8.
91. Wang J, Shi GP. Mast cell stabilization: Novel medication for obesity and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(8):919–24.

92. Anoush M, Mohammad Khani MR. Evaluating the Anti-nociceptive and Anti-inflammatory Effects of Ketotifen and Fexofenadine in Rats. *Adv Pharm Bull.* 2015;5(2):217–22.
93. Baba A, Tachi M, Ejima Y, Endo Y, Toyama H, Matsubara M, vd. Anti-Allergic Drugs Tranilast and Ketotifen Dose-Dependently Exert Mast Cell-Stabilizing Properties. *Cell Physiol Biochem.* 2016;15–27.
94. Sillesen H, Eldrup N, Hultgren R, Lindeman J, Bredahl K, Thompson M, vd. Randomized clinical trial of mast cell inhibition in patients with a medium-sized abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg.* 2015;102(8):894–901.
95. Anidjar S, Dobrin P, Ceiffec G, Michel J. Experimental study of determinants of aneurysmal expansion of the abdominal aorta. *AnnVascSurg.* 1994;8:127–36.
96. Zaragoza C, Gomez-Guerrero C, Martin-Ventura JL, Blanco-Colio L, Lavin B, Mallavia B, vd. Animal models of cardiovascular diseases. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:497841.
97. Tsui JC. Experimental models of abdominal aortic aneurysms. *Open Cardiovasc Med J.* 2010;4:221–30.
98. Yoo YS, Park HS, Choi GH, Lee T. Recent Advances in the Development of Experimental Animal Models Mimicking Human Aortic Aneurysms. *Vasc Spec Int.* 2015;31(1):1–10.
99. Thompson RW, Curci JA, Ennis TL, Mao D, Pagano MB, Pham CT. Pathophysiology of Abdominal Aortic Aneurysms: Insights from the Elastase-Induced Model in Mice with Different Genetic Backgrounds. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1085(1):59–73.
100. Delbosc S, Rouer M, Alsac JM, Louedec L, Al Shoukr F, Rouzet F, vd. High-density lipoprotein therapy inhibits *Porphyromonas gingivalis*-induced abdominal aortic aneurysm progression. *Thromb Haemost* 2015. 2015;115(4):789–99.
101. Bhamidipati CM, Whatling CA, Mehta GS, Meher AK, Hajzus VA, Su G, vd. 5-Lipoxygenase Pathway In Experimental Abdominal Aortic Aneurysms. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2014;34(12):2669–78.

102. Yu Z, Morimoto K, Yu J, Bao W, Okita Y, Okada K. Endogenous superoxide dismutase activation by oral administration of riboflavin reduces abdominal aortic aneurysm formation in rats. *J Vasc Surg* 2015 Jun 9 pii S0741-5214(15)00436-X doi 101016/j.jvs201503045 [Epub ahead print].
103. Meher AK, Johnston WF, Lu G, Pope NH, Bhamidipati CM, Harmon DB, vd. B2 Cells Suppress Experimental Abdominal Aortic Aneurysms. *Am J Pathol*. 2014;184(11):3130–41.
104. Delbosc S, Rouer M, Alsac J-M, Louedec L, Philippe M, Meilhac O, vd. Elastase inhibitor AZD9668 treatment prevented progression of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2014;5214(14).
105. Tarin C, Fernandez-Laso V, Sastre C, Madrigal-Matute J, Gomez M, Zaragoza C, vd. Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer of Apoptosis or Fn14 Deficiency Reduce Elastase Perfusion-Induced Aortic Abdominal Aneurysm in Mice. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4):e000723–e000723.
106. English SJ and al. Increased 18 F-FDG Uptake Is Predictive of Rupture in a Novel Rat Abdominal Aortic Aneurysm Rupture Model. *Stroke*. 2014;44(12):3516–21.
107. Wang Q, Ren J, Morgan S, Liu Z, Dou C, Liu B. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) regulates macrophage cytotoxicity in abdominal aortic aneurysm. *PLoS One*. 2014;9(3):e92053.
108. Rouer M, Xu BH, Xuan HJ, Tanaka H, Fujimura N, Glover KJ, vd. Rapamycin limits the growth of established experimental abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;47(5):493–500.
109. Xiong F, Zhao J, Zeng G, Huang B, Yuan D, Yang Y. Inhibition of AAA in a rat model by treatment with ACEI perindopril. *J Surg Res*. Elsevier Inc; 2014;189(1):166–73.
110. Johnston WF, Salmon M, Su G, Lu G, Ailawadi G, Upchurch GR. Aromatase is required for female abdominal aortic aneurysm protection. *J Vasc Surg*. 2014;61(6):2015–6.

111. Shang T, Liu Z, Liu CJ. Antioxidant Vitamin C attenuates experimental abdominal aortic aneurysm development in an elastase-induced rat model. *J Surg Res.* Elsevier Inc; 2014;188(1):316–25.
112. Shang T, Ran F, Qiao Q, Liu Z, Liu C-J. Tanshinone IIA attenuates elastase-induced AAA in rats via inhibition of MyD88-dependent TLR-4 signaling. *Vasa.* 2014;43(1):39–46.
113. Lu G, Su G, Zhao Y, Johnston WF, Sherman NE, Rissman EF, vd. Dietary Phytoestrogens Inhibit Experimental Aneurysm Formation in Male Mice. *J Surg Res.* 2014;188(1):326–38.
114. Salmon M, Johnston WF, Woo A, Pope NH, Su GS, Upchurch Jr. GR, vd. KLF4 Regulates Abdominal Aortic Aneurysm Morphology and Deletion Attenuates Aneurysm Formation. *Circulation.* 2013;128(11 01 1):263–174.
115. Tanaka A, Hasegawa T, Morimoto K, Bao W, Yu J, Okita Y, vd. Controlled release of ascorbic acid from gelatin hydrogel attenuates abdominal aortic aneurysm formation in rat experimental abdominal aortic aneurysm model. *J Vasc Surg.* 2014;60(3):749–58.
116. Laser A, Ghosh A, Roleofs K, Sadiq O, McEvoy B, DiMusto P, vd. Increased estrogen receptor alpha expression in experimental aortic aneurysms in females compared with males. *J Surg Res.* 2013;186(1).
117. Bao W, Morimoto K, Hasegawa T, Sasaki N, Yamashita T, Hirata K, vd. Orally administered dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (alogliptin) prevents abdominal aortic aneurysm formation through an antioxidant effect in rats. *J Vasc Surg.* 2014;59(4):1098–108.
118. Houdek K, Molacek J, Treska V, Krizkova V, Eberlova L, Boudova L, vd. Focal histopathological progression of porcine experimental abdominal aortic aneurysm is mitigated by atorvastatin . *Int Angiol.* 2013;32(3):291–306.
119. Johnston WF, Salmon M, Su G, Lu G, Stone ML, Zhao Y, vd. Genetic and pharmacologic disruption of interleukin-1beta signaling inhibits experimental aortic aneurysm formation. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2013;33(2):294–304.

120. Maegdefessel L, Azuma J, Toh R, Deng A, Merk DR, Raiesdana A, vd. MicroRNA-21 Blocks Abdominal Aortic Aneurysm Development and Nicotine-Augmented Expansion. *Sci Transl Med.* 2012;4(122):122ra22–122ra22.
121. DiMusto PD, Lu G, Ghosh A, Roelofs KJ, Sadiq O, McEvoy B, vd. Increased JNK in males compared with females in a rodent model of abdominal aortic aneurysm. *J Surg Res.* 2012;176(2):687–95.
122. Zhang Q, Huang JH, Xia RP, Duan XH, Jiang YB, Jiang Q, vd. Suppression of experimental abdominal aortic aneurysm in a rat model by the phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol. *J Surg Res. Elsevier Inc;* 2011;167(2):e385–93.
123. Morimoto K, Hasegawa T, Tanaka A, Wulan B, Yu J, Morimoto N, vd. Free-radical scavenger edaravone inhibits both formation and development of abdominal aortic aneurysm in rats. *J Vasc Surg.* 2012;55(6):1749–58.
124. Palmieri D, Pane B, Barisione C, Spinella G, Garibaldi S, Ghigliotti G, vd. Resveratrol Counteracts Systemic and Local Inflammation Involved in Early Abdominal Aortic Aneurysm Development. *J Surg Res. Elsevier Inc;* 2011;171(2):e237–46.
125. Shiraya S, Miyake T, Aoki M, Yoshikazu F, Ohgi S, Nishimura M, vd. Inhibition of development of experimental aortic abdominal aneurysm in rat model by atorvastatin through inhibition of macrophage migration. *Atherosclerosis.* 2009;202(1):34–40.
126. Parodi FE, Mao D, Ennis TL, Pagano MB, Thompson RW. Oral administration of diferuloylmethane (curcumin) suppresses proinflammatory cytokines and destructive connective tissue remodeling in experimental abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg.* 2006;20(3):360–8.
127. Parodi FE, Mao D, Ennis TL, Bartoli MA, Thompson RW. Suppression of experimental abdominal aortic aneurysms in mice by treatment with pyrrolidine dithiocarbamate, an antioxidant inhibitor of nuclear factor-kB. *J Vasc Surg.* 2005;41(3):479–89.
128. Eliason JL. Neutrophil Depletion Inhibits Experimental Abdominal Aortic Aneurysm Formation. *Circulation.* 2005;112(2):232–40.

129. Steinmetz EF, Buckley C, Shames ML, Ennis TL, Vanvickle-Chavez SJ, Mao D, vd. Treatment with simvastatin suppresses the development of experimental abdominal aortic aneurysms in normal and hypercholesterolemic mice. *Ann Surg.* 2005;241(1):92–101.
130. Buckley C, Wyble CW, Borhani M, Ennis TL, Kobayashi DK, Curci J a., vd. Accelerated enlargement of experimental abdominal aortic aneurysms in a mouse model of chronic cigarette smoke exposure. *J Am Coll Surg.* 2004;199(6):896–903.
131. Bartoli M a, Parodi FE, Chu J, Pagano MB, Mao D, Baxter BT, vd. Localized administration of doxycycline suppresses aortic dilatation in an experimental mouse model of abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg.* 2006;20(2):228–36.
132. Azuma J, Maegdefessel L, Kitagawa T, Dalman RL, McConnell M V., Tsao PS. Assessment of Elastase-Induced Murine Abdominal Aortic Aneurysms: Comparison of Ultrasound Imaging with In Situ Video Microscopy. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:1–10.
133. Cassis L a, Gupte M, Thayer S, Zhang X, Charnigo R, Howatt D a, vd. ANG II infusion promotes abdominal aortic aneurysms independent of increased blood pressure in hypercholesterolemic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296(5):H1660–5.
134. Carsten CG, Calton WC, Johanning JM, Armstrong PJ, Franklin DP, Carey DJ, vd. Elastase is not sufficient to induce experimental abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2001;33(6):1255–62.
135. Liao S, Miralles M, Kelley BJ, Curci J a., Borhani M, Thompson RW. Suppression of experimental abdominal aortic aneurysms in the rat by treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Vasc Surg.* 2001;33(5):1057–64.
136. Anidjar S, Salzmann JL, Gentric D, Lagneau P, Camilleri JP, Michel JB. Elastase-induced experimental aneurysms in rats. *Circulation.* 1990;82(3):973–81.

137. Yamaguchi T, Yokokawa M, Suzuki M, Higashide S, Katoh Y, Sugiyama S, vd. Morphologic changes in the aorta during elastase infusion in the rat aneurysm model. *J Surg Res.* 2001;95(2):161–6.
138. Yamaguchi T, Yokokawa M, Suzuki M, Higashide S, Katoh Y, Sugiyama S, vd. Shortened elastase infusion time in the elastase-induced rat aneurysm model. *J Surg Res.* 1999;85(1):158–62.
139. Johanning JM, Franklin DP, Han DC, Carey DJ, Elmore JR. Inhibition of inducible nitric oxide synthase limits nitric oxide production and experimental aneurysm expansion. *J Vasc Surg.* 2001;33(3):579–86.
140. Azuma J, Asagami T, Dalman R, Tsao PS. Creation of Murine Experimental Abdominal Aortic Aneurysms with Elastase. *J Vis Exp.* 2009;(29):5–6.
141. Laser A., Lu G., Ghosh A., Roelofs K., McEvoy B., Dimusto P., vd. Differential gender- and species-specific formation of aneurysms using a novel method of inducing abdominal aortic aneurysms. *J Surg Res.* 2012;178(2):1038–45.
142. Bi Y, Zhong H, Xu K, Ni Y, Qi X, Zhang Z, vd. Performance of a modified rabbit model of abdominal aortic aneurysm induced by topical application of porcine elastase: 5-Month follow-up study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;45(2):145–52.
143. Basalyga DM, Simionescu DT, Xiong W, Baxter BT, Starcher BC, Vyavahare NR. Elastin Degradation and Calcification in an Abdominal Role of Matrix Metalloproteinases. *Circulation.* 2004;110:3480–7.
144. Daugherty A, Manning MW, Cassis LA. Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice. *J Clin Invest.* 2000;105(11):1605–12.
145. Bi Y, Xu K, Zhong H, Qi X, Zhang Z, Ni Y. A novel in vivo rabbit model of abdominal aortic aneurysm induced by periarterial incubation of papain. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23(11):1529–36.
146. Acikgoz A, Asci R, Aydin O, Cavus H, Donmez G, buyualpelli recep. The role of ketotifen in the prevention of testicular damage in rats with experimental unilateral undescended testes. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:2089–97.

147. Morrison TM, Choi G, Zarins CK, Taylor CA. Circumferential and longitudinal cyclic strain of the human thoracic aorta: Age-related changes. *J Vasc Surg. The Society for Vascular Surgery*; 2009;49(4):1029–36.
148. Tanaka A, Hasegawa T, Chen Z, Okita Y, Okada K. A novel rat model of abdominal aortic aneurysm using a combination of intraluminal elastase infusion and extraluminal calcium chloride exposure. *J Vasc Surg.* 2009;50(6):1423–32.
149. Pignoli P, Tremoli E, Poli a, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74(6):1399–406.
150. Park HS, Choi GH, S H, Yoo YS, Lee JY, Lee T. Potential role of vascular smooth muscle cell-like progenitor cell therapy in the suppression of experimental abdominal aortic aneurysms. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;431:326–31.
151. Knipp BS, Ailawadi G, Sullivan V V, Roelofs KJ, Henke PK, Stanley JC, vd. Ultrasound measurement of aortic diameters in rodent models of aneurysm disease. *J Surg Res.* 2003;112(1):97–101.
152. Phillips EH, Yrineo A a., Schroeder HD, Wilson KE, Cheng J-X, Goergen CJ. Morphological and Biomechanical Differences in the Elastase and AngII apoE –/– Rodent Models of Abdominal Aortic Aneurysms. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1–12.
153. Goergen CJ, Azuma J, Barr KN, Magdefessel L, Dara Y, Gogineni A, vd. Influences of aortic motion and curvature on vessel expansion in murine experimental aneurysms. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2011;31(2):270–9.
154. El-Shitany N, El-desoky K. Cromoglycate, not ketotifen, ameliorated the injured effect of warm ischemia/reperfusion in rat liver: role of mast cell degranulation, oxidative stress, proinflammatory cytokine, and inducible nitric oxide synthase. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:5237.
155. Sigala F, Papalambros E, Kotsinas a., Andreadou I, Sigalas P, Kremastinos D, vd. Relationship between iNOS expression and aortic cell proliferation and apoptosis in an elastase-induced model of aorta aneurysm and the effect of 1400 W administration. *Surgery.* 2005;137(4):447–56.

156. Upchurch GR, Ford JW, Weiss SJ, Knipp BS, Peterson DA, Thompson RW, vd. Nitric oxide inhibition increases matrix metalloproteinase-9 expression by rat aortic smooth muscle cells in vitro. *J Vasc Surg.* 2001;34(1):76–83.
157. Lu H, Rateri DL, Bruemmer D, Cassis LA, Daugherty A. Novel Mechanisms of Abdominal Aortic Aneurysms. *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14(5):402–12.
158. Sakalihasan N, Delvenne P, Nusgens B V, Limet R, Lapière CM. Activated forms of MMP2 and MMP9 in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1996;24(1):127–33.
159. Mata KM, Prudente PS, Rocha FS, Prado CM, Floriano EM, Elias Jr J, vd. Combining two potential causes of metalloproteinase secretion causes abdominal aortic aneurysms in rats: a new experimental model. *Int J Exp Pathol.* 2011;92(1):26–39.

8. EK

ETİK KURUL KARARI

HİZMETE ÖZEL

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ KOMUTANLIĞI
ANKARA



20 Mart 2015

HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi : 20 Mart 2015
Toplantı Sayısı : 2015-04
Etik Kurul Kayıt Numarası : Etik-2015-27
Karar Numarası : 15/38
Araştırma Yürütücüsü : Doç.Hv.Tbp.Yb.Suat DOĞANCI
Onaylanan Hayvan Türü Ve Sayısı : Rat- 38(2 Adedi Ön Çalışma)
Bilimsel Kurullara Başvuru Süresi : 12 Ay
Etik Onayı Geçerlilik Süresi : 24 Ay





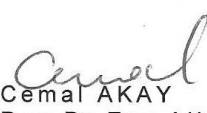
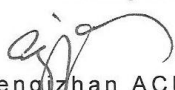

GATA K.İği Kalp Damar Cerrahisi AD Bşk'lığından Doç.Hv.Tbp.Yb.Suat DOĞANCI'nın 17.03.2015 gün ve ETİK-2015/27 no'lu "Mast hücre stabilizatörü Ketotifen'in deneysel abdominal aort anevrizması modelinde anevrizma gelişimi üzerine koruyucu etkinliğinin disodyum kromoglikat ile karşılatırılması" isimli çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesi'ne göre uygun bulunarak oy birliğiyle kabul edilmiştir/kabul edilmiştir.

Ömer AZAL
Prof.Hv.Tbp.Tuğgenaral.
GATA Hayvan Deneyleri Etik Krl.
Başkanı

ÇALIŞMA EKİBİ :

Doç.Hv.Tbp.Yb.Suat DOĞANCI (Yürütücü)
Uzm. Öğc. Tbp. Yzb. Mevlüt KOBUK
Uzm.Tbp.Yzb.İbrahim YAVAN

T.C.
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ KOMUTANLIĞI
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARLARI

(*) ETİK ONAYI GEÇERLİLİK SÜRESİ: 24 Ay	KARAR TARİHİ : 20 Mart 2015	
(**)BİLİMSEL KURULLARA BAŞVURU SÜRESİ: 12 Ay	KARAR SAYISI : 15/38	
<p>GATA K.İği Kalp Damar Cerrahisi AD Bşk'lığından Doç.Hv. Tbp.Yb.Suat DOĞANCI'nın 17.03.2015 gün ve ETİK-2015/27 no'lu "Mast hücre stabilizatörü Ketotifen'in deneysel abdominal aort anevrizması modelinde anevrizma gelişimi üzerine koruyucu etkinliğinin disodyum kromoglikat ile karşılatırılması" başlıklı deneysel araştırma projesinin etik başvurusu değerlendirilmiştir.</p> <p>Araştırmadaki Deneysel Hayvanlarının Tür, Sayı ve kullanım amaçları projenin deney hayvanlarına ilişkin yönlere Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hayvan Deneyleri Etik Kurul Yönergesinin 5 inci maddesinin 3 bendinde belirtilen "Hayvan Deneyleri ile İlgili Etik İlkeler" dikkate alınarak hazırlandığı saptanmıştır. Yönergede belirtilen "Araştırmacının Sorumlulukları" ve "Hayvan Deneyleri ile İlgili İlkeler" ine uygun olarak hazırlanan proje Etik Kurul'un 20 Mart 2015 gün ve 04 sayılı toplantısında değerlendirilmiş ve çalışmanın 38 Adet(2 Adedi Ön Çalışma) Rat/E ile yapılmasının hayvan etiği açısından uygun olduğu oybirliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir/kabul edilmiştir.</p>		
<p style="text-align: center;">Başkan</p>  <p>Ömer AZAL Prof. Hv. Tbp. Tuğgenaral</p>	<p style="text-align: center;">Üye</p>  <p>Engin KURT Yrd. Doç. Tbp. Kd. Alb.</p>	<p style="text-align: center;">Üye</p> <p>(İZİN Lİ)</p> <p>Ahmet KORKMAZ Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb.</p>
<p style="text-align: center;">Üye</p>  <p>Okan Ali AKSOY Dr. Vet. Hekim Alb.</p>	<p style="text-align: center;">Üye</p>  <p>M. İlker YILMAZ Doç. Hv. Tbp. Kd. Alb.</p>	<p style="text-align: center;">Üye</p>  <p>Cemal AKAY Doç. Dr. Ecz. Alb.</p>
<p style="text-align: center;">Üye</p> <p>(KATILMADI)</p> <p>Nail ERSÖZ Doç. Tbp. Alb.</p>	<p style="text-align: center;">Biyoistatistik Danışmanı</p>  <p>Cengizhan AÇIKEL Doç. Tbp. Alb.</p>	<p style="text-align: center;">Üye</p>  <p>Metin ŞENÇİMEN Doç. Diş Tbp. Alb.</p>
<p style="text-align: center;">Svl. Üye</p> <p>(KATILMADI)</p> <p>Zeliha GÖÇGELDI</p>	<p style="text-align: center;">Sivil Toplum Kuruluşu Dernek Üyesi</p> <p>(KATILMADI)</p> <p>Elif BULUT Vet. Hekim</p>	

(*) Hayvan Deneyleri Etik Kurul'u onayı geçerlilik süresi Araştırma Bilimsel Kurul Başkanlığı onay tarihinden itibaren başlamaktadır.
(**) Hayvan Deneyleri Etik Kurul'u onayının alınmasından itibaren 12 ay içerisinde Araştırma Bilimsel Kurul Başkanlığı'ndan onay alınması