

**T. C.  
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ  
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ**

**AORT ANEVRIZMALI HASTALARDA ANTI- ENDOTEL  
HÜCRE ANTIKOR (AEHA) DÜZEYLERİ, SAĞLIKLI VE  
ROMATİZMAL HASTALIKLI KONTROLLERLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Levent EMİRZEOĞLU  
J. Tbp. Yzb.**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL  
2010**

**T.C.  
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ  
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ**

**AORT ANEVRIZMALI HASTALARDA ANTI- ENDOTEL  
HÜCRE ANTIKOR (AEHA) DÜZEYLERİ, SAĞLIKLI VE  
ROMATİZMAL HASTALIKLI KONTROLLERLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Levent EMİRZEOĞLU  
J. Tbp. Yzb.**

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi  
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'nin  
İç Hastalıkları Servisi Programı İçin Öngördüğü  
UZMANLIK TEZİ  
olarak hazırlanmıŐtır.**

**TEZ DANIŞMANI  
Selim NALBANT  
Doç. Tbp. Alb.**

**İSTANBUL  
2010**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'na;

“Aort anevrizmalı hastalarda anti- endotel hücre antikor düzeyleri, sağlıklı ve romatizmal hastalıklı kontrollerle karşılaştırılması ” konulu bu çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç.Tbp. Alb. Selim NALBANT

Üye :

Üye :

Üye :

Üye :

Üye :

ONAY:

J. Tbp. Yzb. Levent EMİRZEOĞLU'nun 04/03/2010 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Dekan

## TEŞEKKÜR

“Aort anevrizmalı hastalarda anti-endotel hücre antikor düzeyleri, sağlıklı ve romatizmal hastalıklı kontrollerle karşılaştırılması” konulu uzmanlık tezi, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servis Şefliği'nin emri ile verilmiş ve çalışmaya Mayıs 2008'de başlanmıştır.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince yetişmemde büyük katkıları ve emekleri olan başta İç Hastalıkları Servis Şefi Prof.Tbp.Kd.Alb.Levent DEMİRTÜRK'e, İç Hastalıkları Kısım Şefi Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb.Çağatay ÖKTENLİ'ye, eğitimimde olduğu kadar tezimin hazırlanmasında da bana yol gösterip, bilgi ve deneyimlerini aktaran, desteğini hiç eksik etmeyen tez sorumlu öğretim üyesi Doç.Tbp.Alb. Selim NALBANT ve değerli hocalarım; Prof.Tbp.Alb.Cihan TOP, Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb.A.Kemal GÜRBÜZ, Prof.Tbp.Kd.Alb. Rifki EVRENKAYA, Prof.Tbp.Kd.Alb.E.Gökhan KANDEMİR, Doç.Tbp.Kd.Alb.Yaşar KÜÇÜKARDALI, Doç.Hv.Tbp.Yb.Emrullah SOLMAZGÜL, Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb.M. Emin ÖNDE, Doç.Tbp.Kd.Alb. A.Melih ÖZEL, Doç.Tbp.Kd.Alb.Yusuf YAZGAN, , Doç.Tbp.Kd.Alb. Arif YÖNEM, Doç.Tbp.Kd.Alb. E.Murat ATASOYU, Doç.Dz.Tbp.Alb. Suat ÜNVER, Doç.Tbp.Alb.Gökhan ÖZİŞİK, Yrd.Doç.Hv.Tbp.Yb.Yalçın ÖNEM, Yrd.Doç.Dz.Tbp.Bnb. Hakan TEREKECİ, Yrd.Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb.Özkan SAYAN, Yrd.Doç.Dz.Tbp.Yb. Sinan ÇAĞLAYAN, Yrd.Doç.Hv.Tbp.Yb.Oğuz BİLGİ, Yrd.Doç.Tbp.Yb.Bülent KARAGÖZ, Yrd.Doç.Dz.Tbp.Yb.Alev ERİKÇİ'ye saygılarımı ve şükranlarımı arz ederim. Eğitim rotasyonlarım sırasında eğitimime olan katkılarından dolayı Prof.Tbp.Kd.Alb. Mustafa GÜLTEPE, Prof.Tbp.Kd.Alb.Levent GÖRENEK, Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. B.Sıtkı CEBECİ ve Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb Zafer KARTALOĞLU'na teşekkürlerimi arz ederim. Aynı ekipte çalışma mutluluğuna eriştiğim Uz.Hv.Tbp.Bnb.Burak ŞAHAN ve tüm uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana her konuda destek olup varlıklarıyla güven veren, huzurlu ve sevgi dolu bir ortam sağlayan sevgili eşim Şermin EMİRZEOĞLU'na, kızım Zehra ve oğlum Efe'ye sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. Levent EMİRZEOĞLU

## ÖZET

### **J.Tbp.Yzb. Levent EMİRZEOĞLU, Aort anevrizmalı hastalarda Anti-Endotel Hücre Antikor (AEHA) düzeyleri, sağlıklı ve romatizmal hastalıklı kontrollerle karşılaştırılması,**

Aort anevrizmaları yüksek mortalite ve morbidite oranları ile önemli kardiyovasküler hastalıklardan biridir. Aort anevrizmalarının görüntülenme ve tedavisi yolunda ilerlemeler olurken etiyopatogenezine ait çalışmalar geride kalmıştır. Ancak son yapılan çalışmalarda aort anevrizmalarının multifaktöriyel nedenlerle oluştuğu kabul edilmektedir. Bu nedenler içinde otoimmüitenin de rol oynayabileceği yönündeki deliller her geçen gün artmaktadır. Biz de bu çalışmamızda otoimmün süreçle bağlantılı olabileceğini düşündüğümüz AEHA'nı aort anevrizmalı hastalarda araştırdık.

Çalışmaya 40 aort anevrizmalı hasta, 40 romatizmal hasta ve 40 sağlam birey alındı. Aort anevrizma grubunu 18 torakal ve 22 abdominal aort anevrizmalı hasta oluşturmaktaydı.

Çalışmamızda kontrol grubu ile kıyaslandığında aort anevrizmalı hastalarda AEHA düzeyini yüksek saptadık. AEHA düzeyleri açısından torakal ve abdominal aort anevrizmaları arasında bir fark tespit etmedik. Aort anevrizmalarındaki AEHA düzeyleri, romatizmal hasta grubundaki kadar, eritrosit sedimentasyon hızı ve serum CRP seviyeleri ile de anlamlı korelasyon göstermekteydi.

Sonuç olarak çalışmamız AEHA ile aort anevrizmaları arasında bir ilişkinin olabileceği yolunda önemli bulgulara ulaşmıştır. Ancak, çalışmamız daha ileri çalışmalarla desteklenmeye ihtiyaç göstermektedir.

**Anahtar kelimeler** : Aort anevrizması, AEHA, CRP, Sedimentasyon

**Destekleyen Kurumlar** : Çalışmayı destekleyen kuruluş yoktur.

**Yazar Adı** : J. Tbp. Yzb. Levent EMİRZEOĞLU

**Danışman** : Doç. Tbp. Alb. Selim NALBANT

## SUMMARY

**Captain Levent EMİRZEOĞLU, M.D. , The Anti-Endothelial Cell Antibodies (AECA) levels at patients with aortic aneurysm and the comparison of these levels with healthy and rheumatic disease suffering patients.**

Aortic aneurysm are one of the most important cardiovascular diseases with high mortality and morbidity ratios. While the imaging and threatening options of this disease is progressing, the studies related to etiopathogenesis haven't progressed enough.

However, at the recent studies it is suggested that aortic aneurysms are developing with multifactorial reasons. The evidence showing that the autoimmunity may be playing a role in these multifactorial reasons are improving day by day. In this study we have investigated AECA levels which can be related with autoimmün process at the patients who have aortic aneurysm.

We have included 40 aortic aneurysm patients, 40 rheumatic disease patients and 40 healthy controls. Aortic aneurysm group consisted of 18 thoracic and 22 abdominal aortic aneurysms.

In our study we have found higher AECA levels at aortic aneurysms patients when compared with controls. We haven't found any significant difference about the levels of AECA with the patient who had thoracic or abdominal aortic aneurysm. The AECA levels at the aortic aneurysm group was as high as in the rheumatic disease group and it was corraleted with sedimentation and CRP levels.

In conclusion, our study demonstrates that there can be a correlation with AECA and aortic aneurysms. However, further studies are needed to suffer our study.

**Key Words** : Aortic aneurysm, AECA, Sedimentation, CRP  
**Supported by** : There is no supporting company  
**Author** : Captain Levent EMİRZEOĞLU, M.D.  
**Counsellor** : Colonel Associate Professor Selim NALBANT, M.D.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>ONAY SAYFASI</b> .....	iii
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	iv
<b>ÖZET</b> .....	v
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b> .....	vi
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	vii
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	viii
<b>ŞEKİLLER</b> .....	ix
<b>TABLolar</b> .....	x
<b>GİRİŞ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Aort Anevrizmaları.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Normal Aort.....	3
2.1.3. Endotel Hücreleri.....	4
2.1.4. Sınıflama ve Genel Özellikler.....	5
2.1.5. Epidemyoloji.....	8
2.1.6. Etiyopatogenez.....	8
2.1.6.1. Risk Faktörleri.....	11
2.1.6.2. AAA ve Yapısal Faktörler.....	11
2.1.6.3. AAA ve İnflamasyon.....	12
2.1.6.4. AAA ve Otoimmünite.....	16
2.2. Anti Endotel Hücre Antikorları.....	17
2.2.1. AEHA ve Hedef Antijenler.....	19
2.2.2. AEHA'nın Patojenik Özellikleri.....	21
2.2.3. AEHA ve Otoimmün Hastalıklar.....	23
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	27
3.1. Kan Alımı ve Laboratuvar İncelemesi.....	27
3.2. Araştırmanın Olanakları.....	28
3.3. İstatistik.....	28
<b>BULGULAR</b> .....	29
<b>TARTIŞMA</b> .....	44
<b>KAYNAKLAR</b> .....	49

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	: Abdominal Aort Anevrizması
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AEHA	: Anti Endotel Hücre Antikorları
AFS	: Anti- Fosfolipid Sendrom
ANCA	: Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor
CRP	: C-Reaktif Protein
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ENA	: Ekstrakte Edilebilir Nükleer Antijen
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
HUVEC	: Human Umbilical Vein Endothelial Cells
HUS	: Hemolitik Üremik Sendrom
ICAM	: İntersellüler Adezyon Molekülü
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
MCP -1	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
MICA	: MHC-klas 1 İlişkili Antijen A
MIP-1	: Makrofaj İnflamatuar Protein-1
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MPA	: Mikroskobik Poliarteritis
SLE	: Sistemik Lupus Eritematosus
SS	: Sistemik Skleroz
TAA	: Torakal Aort Anevrizması
TA	: Takayasu Arteriti
TGF	: Transforming Growth Factor
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
VAP	: Vasküler Adezyon Protein
VCAM	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
WG	: Wegener Granulomatozisi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Aort duvarı histolojik yapısı.....	4
2.2. Torakoabdominal aort anevrizmalarının sınıflaması.....	6
2.3. Anevrizmaların duvar yapısı.....	7
2.4. AEHA ve endotel aktivasyonu.....	21
2.5. AEHA ve hücrel parçalanma.....	22
2.6. AEHA ve apoptozis.....	22
4.1. Grupların yaş ortalamalarının dağılımı.....	33
4.2. Grupların cinsiyet dağılımı.....	33
4.3. Grupların anti-endotel antikor düzeylerinin dağılımı.....	34
4.4. Grupların sedim düzeylerinin dağılımı.....	35
4.5. Grupların CRP düzeylerinin dağılımı.....	36
4.6. Grupların AEHA düzeyi ilişki grafiği.....	37
4.7. Grupların AEHA ve CRP düzeylerinin ilişki grafiği.....	38
4.8. Grupların AEHA ve sedim düzeylerinin ilişki grafiği.....	40
4.9. Romatizmal grupta cinsiyete göre AEHA dağılımı.....	41

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. Aort anevrizmasında etyolojik faktörler.....	10
2.2. AAA yer alan inflamatuvar hücreler.....	14
2.3. AAA patogenezinde önemli mediatörler.....	15
2.4. Sistemik hastalıklar ve AEHA yaygınlığı.....	18
2.5. AEHA tarafından tanınan endotelial antijenler.....	20
4.1. Grupların demografik özelliklerinin değerlendirilmesi.....	29
4.2. Anevrizma grubu demografik ve biyokimyasal özellikleri.....	30
4.3. Romatizmal grup demografik ve biyokimyasal özellikleri.....	31
4.4. Kontrol grubu demografik ve biyokimyasal özellikleri.....	32
4.5. Grupların AEHA, sedim ve CRP düzeylerinin değerlendirilmesi.....	34
4.6. Grupların anti-endotel antikor düzeyleri arasındaki ilişki.....	36
4.7. Gruplarda anti endotel antikor ve CRP düzeyleri arasındaki ilişki.....	37
4.8. Gruplarda anti-endotel antikor ve sedim düzeyleri arasındaki ilişki.....	39
4.9. Gruplarda anti-endotel antikor ve yaş arasındaki ilişki.....	39
4.10. Gruplarda cinsiyete göre AEHA düzeyinin değerlendirilmesi.....	41
4.11. Torakal ve abdominal gruplarının demografik özellikleri.....	42
4.12. Anevrizmal grupların AEHA, sedim ve CRP düzeyleri.....	42
4.13. Grupların AEHA değerlendirilmesi.....	43

## I- GİRİŞ

Aort anevrizmaları, yüksek mortalite ve morbidite oranlarından dolayı önemli bir sağlık sorunudur. Aort anevrizmaları Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ölüm nedenleri arasında onüçüncü sırada yer almaktadır (78,34,45,3).

Aort anevrizmalarının sıklığı, tanı yöntemlerindeki gelişmelerle ve yaşlı populasyon oranındaki artışa paralel olarak son 20 yılda artış göstermiştir. Bu artışla birlikte aort anevrizmalarının patogenezi ile ilgili bilinen etyolojik faktörlerde de çeşitli gelişmeler olmuştur. Günümüzde kabul edilen ortak görüş anevrizmaların etyolojisinin multifaktöriyel olduğudur. Aort anevrizmalarının patogenezinde; genetik yatkınlık, otoimmünite, inflamasyon, aortik duvarın yapısında meydana gelen akkiz biyokimyasal değişiklikler ve hemodinamik mekanik değişiklikleri içeren çok sayıda faktör rol oynamaktadır.

Otoimmünitenin anevrizma oluşumunda önemli rol oynayabileceği yönündeki deliller her geçen gün artmaktadır. Aort anevrizması doku örneklerinin çok miktarda IgG içerdikleri görülmüş ve daha ileri çalışmalarda IgG'lerin anevrizmal aort duvarındaki çeşitli proteinlerle reaksiyona girdiği ortaya çıkarılmıştır (37).

Takayasu Hastalığı, Dev Hücreli Arterit, Behçet Hastalığı, Kawasaki Hastalığı, Sarkoidoz, Sistemik Lupus Eritematozus, Sjögren Sendromu, Ankilozan Spondilit, Romatoid Artrit, Tekrarlayan Polikondrit ve inflamatuvar barsak hastalıklarında değişen derecelerde aortit ve hastaların bir kısmında anevrizmal aort hastalığı görülebilmektedir. Takayasu hastalarının %45.2' sinde aortik anevrizma tespit edilmiştir (94). Ayrıca anevrizma gelişimi Takayasu hastalığındaki en sık ölümcül komplikasyondur (46). Dev Hücreli Arterit tipik olarak temporal arter ya da kranial arterleri etkilemekle birlikte aorta duvarında güçsüzlük ve anevrizma oluşumuna neden olabilir (65). Dev hücreli arterit yaşlılarda aortite ve aortitin neden olduğu çıkan aort anevrizmalarına neden olan en sık otoimmün hastalıktır (16). Yapılan bir çalışmada temporal arteritte torakal aort anevrizması gelişme riskinin 17 kat arttığı gösterilmiştir (31).

Antiendotel hücre antikorları (AEHA) endotel hücreleri üzerindeki çeşitli antijenik determinantlara karşı oluşmuş heterojen yapıda antikor grubudur. AEHA heterojen bir grup hastalıkta saptanırlar ve bu hastalıkların ortak özelliği endotel hasarındır. AEHA gerek primer otoimmün vaskülitler gerekse sistemik otoimmün hastalıklara eşlik eden vaskülitlerde değişen sıklıklarda rapor edilmişlerdir. AEHA'nın endotel hücrelerinde proinflamatuvar sitokin yapımını ve hücre adezyon moleküllerini arttırdığı, hücreyi parçalanma veya apoptozise götürebildiği ve prokuagülan bir ortam oluşturduğu yapılan çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Takayasu Arteritine sahip hastalarda, aortik endotel hücrelerine karşı antikor geliştiği saptanmış ve aynı etki mekanizmaları ile bu antikorların, aortik endotelde hasar yapıcı özellikleri gösterilmiştir (21).

Çeşitli hastalıklarda daha önce çalışılmış olan AEHA'nı biz de bu çalışmamızda otoimmün ya da inflamatuvar etkilenmenin varlığından şüphe edilen aort anevrizmalı olgularda araştırdık. Sonuçlarımızı sağlıklı ve çeşitli romatizmal hastalığa sahip olgulardan oluşan kontrol gruplarıyla karşılaştırdık.

## II- GENEL BİLGİLER

### 2.1. AORT ANEVİZMALARI

#### 2.1.1. Tanım

Anevrizma herhangi bir damarın lokalize, geri dönüşümsüz anormal genişlemesidir. Herhangi bir arterin çapı, kendi normal çapının 1,5 katı ya da daha fazlasına çıktığında, genişleyen segment anevrizma olarak kabul edilir. Örneğin abdominal aort anevrizması tanımlaması için aort çapının 3 cm den büyük olması gerekmektedir (78,51). Ektazi ise, arter çapının kendi normal çapının 1.5 katından daha az genişlemesidir (78,51). Bununla birlikte, bir arterin normal çapı hastanın yaşı, cinsiyeti, boyu ve kilosu ile değişkenlik gösterebilir (2). Anevrizmalar, vücutta en sık aortada olmak üzere herhangi bir arter ya da vena oluşabilirler (84).

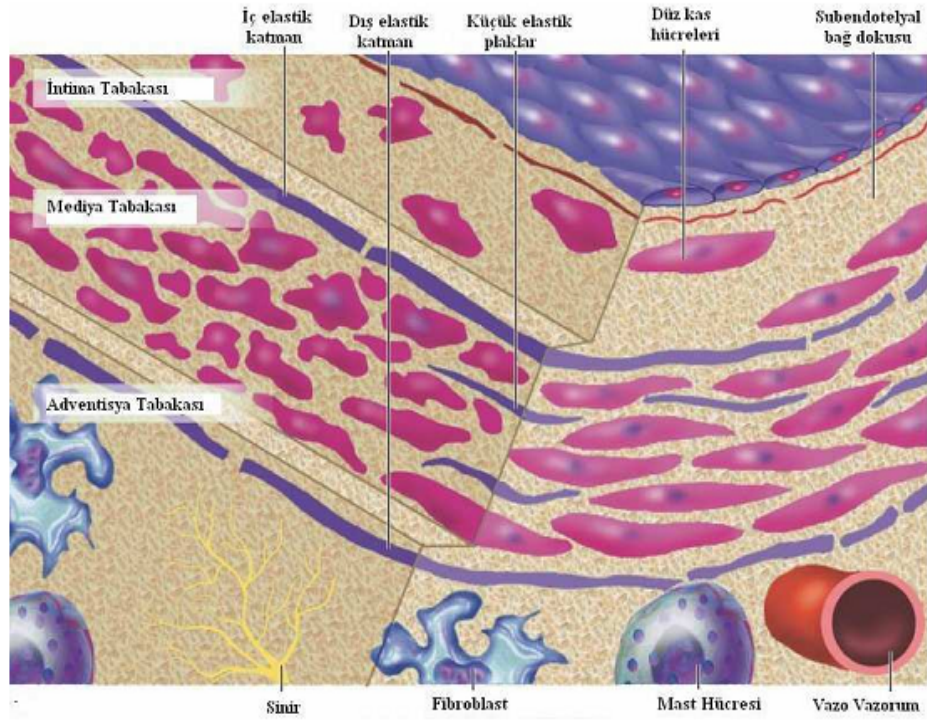
#### 2.1.2 Normal Aort

Aort, yaşam boyu yaklaşık 200 milyon litre kanı sistemik dolaşıma taşıyan, vücudun en sağlam ve büyük arteridir.

Anatomik açıdan aort, torakal ve abdominal aort olmak üzere ikiye ayrılır. Torakal aort daha ileri olarak çıkan, kavis ve inen segmentlere ve abdominal aort ise suprarenal ve infrarenal segmentlere ayrılmıştır. Çıkan aort yaklaşık 5 cm boyunda olup, 3.sol kostal kartilaj seviyesinde sol ventrikül tabanından çıkar. Çıkan aortun başlangıç kısmına aort kökü denir. Aort kökü, aortun en geniş bölümü olup yaklaşık 3,5 cm çapındadır. Çıkan aort, oblik olarak yukarı ve sağa yönelir ve 2.sağ kostal kartilaj seviyesine ulaşarak arkus aorta olarak devam eder. Arkus aorta 2.sağ sternokostal eklemün üst kenarından başlar. Önde angulus sterni, arkada 4. ve 5. vertebralar arasındaki intervertebral disk hizasından sonra inen aorta olarak devam eder. İnen aorta 4.torakal vertebra korpusunun sol alt kenar hizasından başlayarak vertebral kolonun sol ön yanında aşağıya doğru uzanır. 12.torakal vertebranın alt sınırı seviyesindeki diyafragmanın aort açıklığından geçerek abdomene girer ve abdominal aorta olarak devam eder. Abdominal aorta

peritonun arkasında ve lumbal vertebraların ön yüzlerinde seyrederek, 4.lumbar vertebra seviyesindeki iliyak bifurkasyona kadar devam eder. Abdominal aorta çölyak arter ile renal arterler arasında yer alan suprarenal segment ve renal arterler ile aort bifürkasyonu arasında yer alan infrarenal segment olarak ikiye ayrılır (25).

Histolojik olarak aort içten dışa tunika intima, tunika medya ve tunika adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşur (şekil 2.1). Tunika medyadaki elastin lamellerinin zenginliği nedeniyle elastik arter olarak isimlendirilir. Aort en fazla sayıda elastin lameline sahip arterdir.



Şekil 2.1. Aort duvarı histolojik yapısı

### 2.1.3. Endotel Hücreleri

Damarsal endotel, arter duvarı ile kan elemanları arasında tek sıra dizilmiş hücrelerden oluşan, vücudun en önemli sekretuar organlarından biridir. Endotel hücre tabakasının bütünlüğü, normal damarsal fizyoloji için

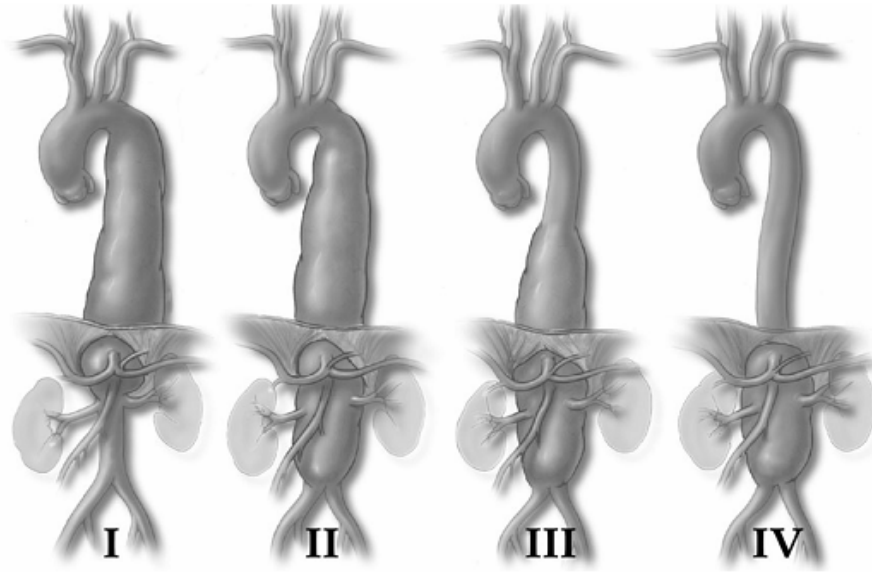
önemlidir. Çünkü endotel fonksiyon bozukluğu damarsal patolojilerde kritik bir faktördür (9). Endotel hücreleri yüksek bir sentez kapasitesine sahiptir.

Normal hemostatik koşullarda endotel hücreleri yalnızca fonksiyonel bir bariyer değil, aynı zamanda trombozist bir yüzey sağlar. Ayrıca koagülasyon kaskadında major rol oynayan pek çok vazoaktif madde ile bağ dokusu yapılarının sentezinden sorumlu, metabolik olarak aktif bir dokudur. Hasarlanmamış endotel yüzeyi, heparan sülfatla kaplı olması ve salgıladığı prostasiklin (PGI<sub>2</sub>), nitrik oksit (NO), doku plazminojen aktivatör (tPA) gibi anti-trombotik ve fibrinolitik faktörler ile bu fizyolojik fonksiyonlarını yerine getirmektedir (74). Endotel fonksiyon bozukluğu, plazmadaki lipoproteinlerin subendotele geçişi ve lökositlerin adezyon artışı ile sonuçlanmaktadır. Bunlara ek olarak lokal pro-trombotik ile anti-trombotik faktörlerin, büyüme faktörleri ile inhibitörlerinin ve vazoaktif (dilatatör ve konstriktör) maddelerin aralarında da dengesizlik oluşmaktadır. Ayrıca endotel hücreleri aterogeneizde rol oynayan çok sayıda maddenin ve bağ dokusu elemanlarının sentezinden sorumludur. Bunların arasında endotelin, anjiyotensin dönüştürücü enzim gibi vazoaktif aminler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü gibi büyüme faktörleri, tümör nekrozan faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-1 (IL-1) gibi endotel proliferasyonunu inhibe eden moleküller bulunmaktadır. (74).

#### **2.1.4. Sınıflama ve Genel Özellikler**

Anevrizmalar lokalizasyonlarına, büyüklüklerine, histolojik ve morfolojik özellikleri ile etyolojik faktörlere göre sınıflanabilmektedir (76). Aort anevrizmalarının lokalizasyona göre sınıflandırılması, anevrizmanın bulunduğu aort segmentine göre yapılmaktadır. Aort anatomik açıdan torasik ve abdominal komponentlere ayrılmıştır. Torasik aorta daha ileri olarak çıkan, kavis ve inen segmentlere ve abdominal aort ise suprarenal ve infrarenal segmentlere ayrılmıştır. Aort anevrizmaları yukarıda sayılan segmentlerin herhangi birinde gelişebilmektedir. Ayrıca inen torakal ve abdominal aortayı birlikte farklı oranlarda tutabilen anevrizmalara torakoabdominal aort anevrizmaları adı verilmektedir (75,47).

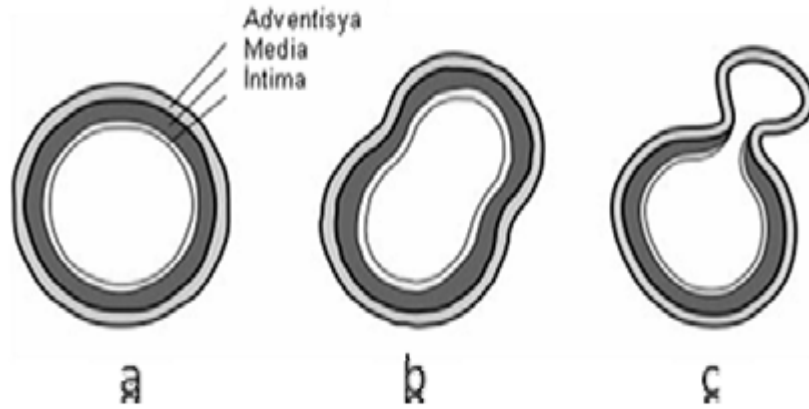
Torakoabdominal aorta anevrizmalarında (TAAA), diyafragmatik hiatusu da içine alan anevrizma, toraks ve abdomene ilerler. *Crawford sınıflaması*, anevrizmanın torakoabdominal aortadaki yayılımını temel alır ve risk değerlendirilmesi, uygun tedavi yönteminin seçilmesi, morbidite-mortalitenin değerlendirilmesinde yararlıdır. Crawford sınıflamasına göre torakoabdominal aorta anevrizmaları dörde ayrılır: I- İnen torakal aortanın tamamı ya da büyük kısmının ve abdominal aortanın suprarenal segmentini etkilediği anevrizmalar; II- İnen torakal aortanın tamamı ya da büyük kısmının ve infrarenal abdominal aortanın etkilediği anevrizmalar; III- Torakal aortanın distal yarısının ve abdominal aortanın değişen oranlarda etkilediği anevrizmalar; IV- Abdominal aortanın tamamı ya da büyük çoğunluğunun etkilediği anevrizmalardır (şekil 2.2).



**Şekil 2.2.** Torakoabdominal aort anevrizmalarının sınıflaması (6).

Aort anevrizmaları çaplarına göre sınıflandırılabilir. Buna göre çapı 3.0-3.9 cm arasındakiler küçük çaplı anevrizmalar, 4.0-5.4 cm arasındakiler orta çaplı anevrizmalar ve 5.5 cm ve üzerindeki anevrizmalar da büyük anevrizmalar olarak belirtilmektedir.

Histolojik olarak anevrizmalar gerçek ve yalancı anevrizmalar olarak sınıflandırılırlar (şekil 2.3). Gerçek anevrizmalarda, anevrizma duvarı arterin her üç tabakasını da (intima, media, adventisya) içerir. Damar duvarı komponentlerinin yapısında nitelik ya da nicelik olarak değişim vardır. Gerçek anevrizmaların en sık nedenleri ateroskleroz ve kistik medial dejenerasyondur. Yalancı anevrizmalar (pseudoanevrizma) intravasküler boşlukla ilişkisi olan ekstravasküler hematolardır. Kanın intima tabakasındaki bir delikten lümen dışına çıkması sonucu oluşurlar. Yalancı anevrizma duvarı, arterin sadece dış tabakasından (adventisya) ya da trombus ve arter çevresindeki dokulardan oluşur (78,84,75).



**Şekil 2.3.** Anevrizmaların duvar yapısı. (a) normal damar, (b) gerçek anevrizma, (c) yalancı anevrizmanın kesitsel görünümü

Morfolojik olarak anevrizmalar sıklıkla makroskopik şekil ve büyüklüklerine göre sınıflandırılırlar. Berry anevrizmalar; küçük, sferik, çapları en fazla 1-1,5 cm'ye ulaşan anevrizmalar olup sıklıkla beyinde bulunurlar. Sakküler anevrizmalar, anevrizmatik değişikliğin damar duvarının sadece bir kısmını kapsadığı sferik konturlu anevrizmalardır. Fusiform anevrizma damarın tüm çevresinin progresif olarak genişlemesidir (78,84,75).

### 2.1.5. Epidemiyoloji

Aort anevrizmalarının sıklığı, tanı yöntemlerindeki gelişmeler, tarama programları ve yaşlı populasyon oranındaki artışa paralel olarak son 20 yılda artış göstermiştir. Erkeklerde daha sık izlenmektedir. Erkeklerde yaygınlığı %3-8 arasında iken, kadınlarda %1-3 arasında değişmektedir (78).

Aort anevrizmaları Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ölüm nedenleri arasında onüçüncü sırada yer almaktadır (78,34,45,3). Bayan ve erkekleri içeren geniş bir otopsi çalışmasında Abdominal Aort Anevrizması (AAA) sıklığı erkeklerde % 4.7, kadınlarda % 3 olarak saptanmıştır (8). Abdominal aort için çap kriteri 29 mm olarak alındığında küçük AAA'ların yaygınlığı %2.9 ile %7.9 arasında değişmektedir (100). AAA beyazlarda siyahlara göre 3 kat daha fazla görülmektedir (49). Erkeklerde AAA yaygınlığı 55 yaşından sonra artar ve 80 yaşından sonra % 5.9'a ulaşır (3). Aortik anevrizma rüptürü nedeniyle ABD'de her yıl yaklaşık 15000 birey ölmektedir. İnfrarenal abdominal aort anevrizması bütün aortik anevrizmaların % 80'den fazlasını oluşturur. Aort anevrizmaları ABD'de önemli bir sağlık problemidir ve yılda yaklaşık 150000 hastane müracaatı ile 40000 tamir operasyonuna neden olmaktadır (3). Çoğu aort anevrizması rüptür gelişene kadar sessiz kalma eğilimindedir ancak rüptür geliştiğinde ölüm oranı %60'dan fazladır. (47,34,6,3).

### 2.1.6. Etiyopatogenez

Aort anevrizmalarının patogenezi ile ilgili bilinen etyolojik faktörlerde son yirmi yılda çeşitli gelişmeler olmuştur. 1990'lı yıllarda önemli patoloji kitaplarında aort anevrizmasının en sık nedeninin ateroskleroz olduğu belirtilirken takip eden yıllarda önemli cerrahi kitaplarında aort anevrizmalarının %95 nedeninin ateroskleroz olduğu belirtilmekteydi (97,77,40). Günümüzde çoğu araştırmacı ve otör tarafından anevrizmaların multifaktöriyel nedenlerle oluştuğu kabul edilmektedir. Multifaktöriyel nedenler olduğunu savunan son bulgularla birlikte aterosklerozisin tek neden olduğu hakkında çok az destek vardır. Dolayısıyla çoğu anevrizmaların non-

spesifik olarak tanımlanması konusunda görüş birliği oluşmuştur. Aort anevrizmalarının patogenezinde genetik predispozisyon, otoimmünite, inflamasyon, aortik duvarın yapısında meydana gelen akkiz biyokimyasal değişiklikler ve hemodinamik mekanik değişiklikleri içeren çok sayıda faktör rol oynamaktadır.

Aort anevrizması gelişimi için en büyük ve önlenebilir iki risk faktörü hastaların yaklaşık % 85'inde var olan sigara içimi ve yaklaşık % 60'ında saptanan hipertansiyondur. Diğer risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, aile hikayesi ve diğer vasküler yatakların aterosklerozu olarak belirlenmiştir (3,76,77,40,52). AAA'ından ölüm ve kolesterol seviyeleri arasında kanıtlanmış bir ilişki yoktur (3). Dişi cinsiyet anevrizma gelişiminden koruyucu olarak görünmektedir. Sinha ve arkadaşları deneysel rat anevrizma modelinde erkek ratlarla kıyaslandığında, dişi rat aortunda bir çok sitokin ve kemokinin azalmış ekspresyonunu ve lökosit trafiğinin daha az olduğunu göstermişlerdir (91).

Etiyopatogenetik olarak Torakal Aort Anevrizmaları (TAA) ve AAA arasında birtakım farklılıklar mevcuttur. TAA'ında ortalama başlangıç yaşı 65 iken AAA ortalama olarak 75 yaşında başlar. AAA sıklıkla beyaz erkeklerde izlenir ve erkek/kadın oranı 6:1 iken, TAA'ında bu oran 1.7/1 dir (52). AAA aortik duvarda lokal kronik inflamasyonla karakterizedir. Media tabakasındaki düz kas hücre sayısında azalma ve ekstra sellüler matriks elemanlarında parçalanma ile birlikte, proinflamatuvar sitokin ve matrix metalloproteinazların arttığı gösterilmiştir (96). TAA, "Erdheim Kistik Medial Nekrozu" olarak adlandırılan medial nekroz ile karakterizedir. Son zamanlarda medial nekroz terimi yerine, aort duvarında oluşan elastin yıkımı, düz kas hücrelerinde apoptozis mukoid infiltrasyon ve kist formasyonunu içeren bu değişikliklerin tümü, medial dejenerasyon şeklinde tanımlanmaktadır (52).

Anevrizmalardaki genel etyolojik faktörler tablo 2.1.'de sunulmuştur.

**Tablo 2.1.** Aort Anevrizmalarında Etiyolojik Faktörler (76)

Konjenital	İdyopatik Tuberoskleroz Turner sendromu Menkes sendromu
Konnektif Bağ Dokusu Bozukluğu	Marfan sendromu Ehlers-Danlos sendromu Kistik medial nekroz Berry (serebral)
Dejeneratif	Nonspesifik (aterosklerozis) Fibromuskuler displazi
Enfeksiyöz	Bakteriyel, fungal, sifiliz
İnflamatuar Arterit	Takayasu Arteriti Behçet Hastalığı Kawasaki Hastalığı Poliarteritis Nodosa Dev Hücreli Arterit
Post Diseksiyon	İdyopatik, kistik medial nekroz, travma
Post Stenotik	Torasik çıkış sendromu, Koarktasyon
Pseudoanevrizma	Travma, Anastomotik distrupsiyon
Diğer	Gebelikle ilişkili

### **2.1.6.1 Risk Faktörleri**

AAA etyolojisinde rol oynayan çeşitli risk faktörlerini saptamak üzere yapılmış olan geniş ölçekli çalışmalardan elde edilen verilere göre, erkek cinsiyet ve ileri yaş değiştirilemez risk faktörleridir. Aile öyküsü hastaların %1-5'inde pozitifdir (53,48). AAA hastalarının birinci derece yakınlarında AAA görülme sıklığı %15-29 arasında değişmektedir. AAA, Kuzey Avrupalılarda, Asya ve Afrika kökenlilere oranla daha sık görülür. Sigara kullanımı, AAA gelişimi ile ilişkili en önemli risk faktörüdür (2,47). Sigara kullanımının devam etmesi aynı zamanda rüptür riskini artırır ve prognozu kötüleştirir (36). Plazma kolesterol seviyeleri yüksek olanlarda ya da bu nedenle tedavi görenlerde AAA gelişme riski artar. Obesite ve serumda artmış adipokinlerin (rezistin, leptin), AAA gelişmesinde risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (35). AAA için üç ana negatif risk faktörü şeker hastalığı, dişi cinsiyet ve Afrika kökenli Amerikalı olmaktır. Bunların hepsi genetik yapı tarafından belirlenmektedir.

### **2.1.6.2. AAA ve Yapısal Faktörler**

AAA ile ilgili yapısal faktörler de anevrizma gelişiminde önemlidir. Diyafram altında aortun elastin içeriği önemli miktarda azalmaktadır. Abdominal aort daha fazla kollajen:elastin oranına sahip olduğundan torakal aorta göre daha serttir. Bu faktörler aortun bu bölümünü daha fazla basınç ve strese maruz bırakarak yapısal bozulmaya eğilimli hale getirir (29). Kollajen:elastin oranı normal insanda 1,9:1 iken, AAA durumunda 7,9:1 olmaktadır. Elastin ve kollajenin her ikisi de AAA oluşumuna giden olaylar dizisinde asli işlevlerini yapamaz hale gelirler. Dobrin ve arkadaşları bu ifadeyi destekleyen bir invitro çalışmayı insan iliak arterler üzerinde yapmışlardır. İnternal iliak arterler önce elastinaz ve ardından kollajenaza maruz bırakıldığında belirgin anevrizma ve rüptür meydana gelmiştir. Bu sonuçlar elastinazın anevrizmaya ve kollajenazın yırtılmaya neden olduğu genel kanısının oluşmasına neden olmuştur. Bunun üzerine Dobrin ve arkadaşları yaptıkları bir dizi çalışma sonrasında kollajenin ana özelliğini yitirmesinin anevrizmanın ana nedeni olduğunu tespit etmişlerdir (28).

### 2.1.6.3. AAA ve İnflamasyon

Bir çok immün hücre ve ekstra sellüler matriks yıkım proteini gibi moleküler mediatörler, anevrizmal hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur (tablo 2.4.). Çoğu yeni çalışma, matriks metalloproteinazların (MMP) anevrizmatik hastalığın enzimatik mediyatörleri olarak rolüne, MMP-2 ve MMP-9'a özel vurgu yaparak odaklanmıştır. MMP'ların elastolitik ve kollajenolitik özellikleri vardır. Hem insan hem de deneysel AAA'da MMP'ların aşırı üretimi gösterilmiştir. Aortik anevrizma duvarındaki artmış Tip 1 kollajen yıkım ürünlerinden kaynaklanan kanıtla, AAA gelişimi ve rüptürünün artmış kollajen döngüsünden oluştuğu gösterilmiştir (1). AAA'nın patofizyolojisini anlamak için çeşitli hayvan modelleri oluşturulmuştur. Spontan anevrizma formasyonu, farmakolojik ve cerrahi olarak anevrizma oluşturulması, genetik manipülasyon, kimyasal uyarım ve diyet modellerini içeren bir çok yaklaşım hayvan çalışmalarında insan hastalık sürecini taklit etmek için kullanılmıştır (26). Kimyasal metotlar; elastazın intralüminal infüzyonu, kalsiyum kloridin periaortik inkübasyonunu ve anjiotensin II'nin subkutan infüzyonunu içerir. Genetik yaklaşımlar; transgenik ve knockout farede ekstrasellüler matriks maturasyonunu, elastin ve kollajenin artmış yıkımını, bozulmuş kolesterol dengesini, anjiotensin peptidlerinin artmış üretimini taklit eden, spontan ve müdahale edilmiş mutasyonlardan oluşur. Faredeki hedeflenmiş genlerin yok edilmesi ile oluşturulan araştırmalar gen spesifik anevrizma gelişimi ile ilgili çok iyi bir yaklaşım oluşturmaktadır (95). Anevrizma oluşturulması için ratlar üzerindeki bir çok araştırmada, abdominal aortun domuz pankreatik elastaz ile geçici perfüzyonu kullanılmıştır. Bu metot üretilebilen ve insan anevrizma sürecini taklit edebilen bir model olabileceğini kanıtlamıştır (95,99). Bu modeli kullanarak Sigala ve arkadaşları aortik duvardaki indüklenebilen nitrik oksit sentazın (iNOS) ekspresyonunu ve hücrel proliferasyon ve apoptozisle olan ilişkisini araştırmışlar ve İNOS'tan elde edilen nitrik oksitin hücrel büyüme parametreleri ile ilişkili olduğunu, bu ilişkinin özellikle vasküler düz kas hücrelerinde baskın olduğunu göstermişler ve selektif iNOS blokajının AAA'daki hücrel yeniden yapılanmaya yardımcı olduğunu belirtmişlerdir (90). Cassis ve arkadaşları LDL ve apolipoprotein eksikliği oluşturulmuş

farede anjiotensin II verilmesinin ateroskleroz ve anevrizma formasyonu üzerindeki etkilerini tanımlamışlardır. Anjiotensin II'nin subkutan olarak implante edilmiş mini pompalarla verilmesi suprarenal bölgede AAA gelişimine yol açmıştır. Anjiotensin II infüzyonunu takip eden günlerde elastin bozulmasına neden olan medial makrofaj akümüasyonu oluşmuş yaklaşık 1 hafta sonra belirgin vasküler hematoma ve tromboza yol açan büyük diseksiyonlar ve ileri evrede anevrizmalar ortaya çıkmıştır (17). Transgenik teknikler ve gen transfer modelleri gen aşırı ekspresyonunun çalışılmasında kullanılmıştır. Bir çok çalışmada COX-2, MMP-2, MMP-9, IL-6 ve anjiotensin I ve II gibi genlerin ekspresyonunun tespiti hedef alınmıştır. Gitlin ve arkadaşları 28 günlük anjiotensin II infüzyonundan sonra, normal farelerde AAA sıklığını %54 olarak bulurken, COX 2 eksikliği oluşturulmuş farelerde ise AAA gelişimini saptamamışlardır (33). Shimizu ve arkadaşları IFN- $\gamma$  reseptörü olmayan allogreftlerde, MMP-9 ve MMP-12'nin artmış düzeyleri ile ilişkili olan ciddi AAA oluşturmuşlardır (89).

Normal aort duvarında çok az inflamatuvar hücre mevcuttur. AAA doku örneklerinde en çok saptanan mononükleer hücre CD3+ T hücreleridir (64). AAA doku örneklerinden en sık izole edilen T lenfosit subtipleri CD8+ sitotoksik T hücreleri, tip 1 ve 2 yardımcı T hücreleri (TH1, TH2), doğal öldürücü T hücreleri (NKT) ve gama-delta T hücreleridir (52,73). Anevrizma dokusunda lenfositlerin %66'sı adventisyada tabakasında bulunurken, medya tabakası poliklonal B lenfositlerce zengindir. AAA doku örneklerinde IgG düzeyleri yüksektir. Yapılan bir çalışmada 156 AAA rezeksiyon materyalinin retrospektif incelemesinde vakaların %68'inde inflamatuvar infiltrasyon izlenmiştir (5). Makrofajlar da AAA doku örneklerinde bulunmaktadır. Adventisyal ve intimal olmak üzere iki tip makrofaj izlenmektedir. Adventisyal makrofajlar AAA patogenezinin sorumludur, 5 lipooksijenaz pozitif fakat CD11 negatiflerdir. İntimal makrofajlar ateroskleroz patogenezinde yer alırlar, CD11 pozitif fakat 5 lipooksijenaz negatiflerdir (106). AAA doku örneklerinde mast hücreleri, polimorfonükleer lökositler, fibroblastlar ve vasküler düz kas hücreleri de var olan inflamatuvar süreçte yer almaktadır (tablo 2.2.). İntimal hücreler ve aortadaki düz kas hücreleri

tarafından salgılanan sitokinlerin başlıcaları IL-1, IL-6, IL-8, monosit kemoatraktant protein (MCP-1), TNF ve IFN'dur. Bu sitokinler MMP oluşumuna, doku metalloproteinaz inhibitörlerinin azalmasına, lenfosit çoğalmasına ve kemotaksise neden olmaktadır (tablo 2.3.).

**Tablo 2.2.** AAA'ında yer alan inflamatuvar hücreler (73)

HÜCRELER	MEDİATÖRLER
Makrofajlar	MMP-12, MMP- 9, MMP-3 MIP-1 $\alpha$ IL-8, TGF- $\beta$ Katepsinler
Mast Hücreleri	Kimaz, Triptaz
TH Lenfositler	IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ IL-4, IL-17
NKT Hücreleri	IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , IL-4
B Lenfositler	İmmünoglobulinler
Nötrofiller	Katepsinler, Elastaz, MMP-8
Fibroblastlar	VEGF, MCP-1
Vasküler düz kas h.	MCP-1, MMP-2

**Tablo 2.3. AAA Patogenezinde Önemli Mediatorler (73)**

Mediator	Orjin	Fonksiyon
MMP-1	Fibroblast	Kollagenaz, AAA rüptürü
MMP-2	VDKH, fibroblast	Elastin yıkımı, ekstra sellüler matriksten TGF- $\beta$ salınımı
MMP-3	Makrofaj	Elastin ve kollagen yıkımı, ekstra sellüler matriksten VEGF salınımı
MMP-8	Nötrofil	Kollagenaz
MMP-9	Makrofaj, nötrofil	Elastin ve kollagen yıkımı, TGF- $\beta$ ve VEGF salınımı
MMP-12	Makrofaj	En yüksek elastolitik aktivite
Katepsinler		
- Hücre içi	Tüm hücreler	Apoptozis
- Hücre dışı	Makrofaj, nötrofil	Ekstrasellüler matriks yıkımı, angiogenesis
Kimazlar	Mast hücreleri	VDKH apoptozisi, proMMP-1 ve proMMP-3 aktivasyonu
MCP-1	Vasküler düz kas hücreleri, fibroblast	Monosit kemotaksisi
MIP-1 alfa	Makrofaj	T hücre kemotaksisi
IL-8	Makrofaj	Nötrofil kemotaksisi
LTD4	Adventisyal makrofaj, mast h.	MIP-1 alfa üretimi
IL-4	TH2 hücreleri, NKT hücreleri	TH2 hücrelerin farklılaşması
IFN-gama	TH1 hücreleri, NKT hücreleri	TH1 hücrelerin farklılaşması
IL-17	Th17 hücreleri	Doğal ve kazanılmış immünite arasında ilişki kurmak
TGF-beta	Makrofaj, T lenfositler	Anjiogenesis, MMP-2, MMP-9, kimaz ve triptaz düzeylerinin artırılması, fibroblast – myofibroblast dönüşümü, IL-6 ve IL-21 ile birlikte TH17 oluşumunun sağlanması
VEGF	Fibroblast	Anjiogenesis

#### 2.1.6.4. AAA ve Otoimmünite

Otoimmünitenin anevrizma oluşumunda önemli rol oynayabileceği yönündeki deliller her geçen gün artmaktadır. Aortik anevrizma örneklerinin çok miktarda IgG içerdikleri görülmüş ve daha ileri çalışmalarda IgG'lerin anevrizmal aort duvarındaki çeşitli proteinlerle reaksiyona girdiği ortaya çıkarılmıştır. Saptanan başlangıç otoantijenlerinden ilki aortik anevrizma ile ilişkili protein 40 (AAAP-40) şeklinde adlandırılmıştır. AAAP-40 antijeni, AAA IgG örneklerinin %79 ve kontrol grubunun %11 ile reaksiyona girmiştir (37). AAAP-40 eksternal iliak arter hariç tüm damarlarda mevcuttur. Saptanan otoantijenlerden bazılarının eksternal iliak arterlerde olmadığı görülmüştür ve bu durum belki de bu damarların neden nadiren anevrizmaya yakalandığını açıklamaktadır (22,15). Adventisyadaki kollajen mikrofibrilleri ile ilişkili matriks hücre adezyon molekülleri (MatCAMs) tespit edilmiştir. AAA'daki fibroblastların bu antijenleri yaptığı gösterilmiştir (37). Bu antijenlere karşı oluşan antikörlerin, AAA hastaların adventisyalarında immün reaksiyona yol açtıkları gösterilmiştir.

Moleküler taklit sonucu da otoimmünite harekete geçebilmektedir. Sitomegalovirüs ve adventisyada yer alan kollajen mikrofibrilleri arasında moleküler benzerlik olabilir (67). Treponema pallidum ve Herpes Simplex'e karşı oluşan tavşan antikörlerinin adventisyadaki elastin ile ilişkili mikrofibrillere bağlandığı gösterilmiştir. Ayrıca varsayılan AAAP-40 otoantijeninin Treponema pallidum ve Herpes Simplex virüsü ile benzer antijenik yapılar içerdiği gösterilmiştir (68). Klamidya enfeksiyonu moleküler taklit ve direkt infiltrasyon ile aort dokusunda hasara neden olabilir (73). Klamidya pnömoni AAA'da makrofajlar ve düz kas hücreleri içinde saptanmıştır. AAA'da hem canlı Klamidya, hem de çeşitli bakteriyel antijenik proteinler gösterilmiştir (50,57). Yapılan bir çalışmada 100 AAA hastasında Klamidya enfeksiyonuna ait yüksek antikör titreleri ile bu yüksek IgG ve IgA titrelerinin hızlı büyüyen anevrizmalarla korelasyon gösterdiği bulunmuştur (54).

Sonuç olarak; hastalığın patogenezinde altta yatan problem aort duvarının güçsüzleşmesi olup, ilerleyici dilatasyona ve tedavi edilmezse aort

rüptürüne neden olmaktadır (36). İlerleyen yaş ve çeşitli etiyopatogenetik faktörler nedeniyle aorta duvarı media tabakasında ekstrasellüler matriks proteinlerinin dağılımı değişir (2). Anevrizmalardaki en önemli histolojik bulgu, kronik adventisyal ve medial inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve elastin fragmentasyonudur. Kollajen sentezi anevrizmanın erken dönemlerinde artar. Ancak, ilerleyen dönemlerde kollajen yıkımı, sentezini aşmaktadır. Elastinin azalması aort duvarında genişlemeye, kolajen yıkımı ise duvarda rüptüre neden olmaktadır (88).

AAA'da inflamatuvar hücreler luminal trombusta ve aorta duvarında bulunarak sitokin, kemokin, reaktif oksijen molekülleri gibi inflamatuvar faktörler ve aktif proteazlar salgılayarak aorta duvarında yıkıma neden olurlar. Medial neovaskülarizasyon ve azalmış düz kas hücresi AAA'da karakteristiktir. AAA' da görülebilen intraluminal trombus intima ve media tabakalarında hipoksiye ve bunun sonucu olarak neovaskülarizasyon ve inflamasyona neden olur (88).

## **2.2. ANTİ-ENDOTEL HÜCRE ANTİKORLARI**

Antiendotel hücre antikoru (AEHA), endotel hücreleri üzerindeki çeşitli antijenik determinantlara karşı oluşmuş heterojen yapıda antikor grubudur. AEHA ilk olarak 1971 yılında fare böbrek kesitlerinin immunoflorasan incelenmesi sırasında Lindquist ve Osterland tarafından rapor edilmiştir (55). Son yirmi yılda primer otoimmün vaskülit ve sistemik otoimmün hastalıklarda AEHA araştırılabilmesi için primer insan endotel hücre kültürü ve ilgili teknik gelişmeler sağlanmıştır. AEHA'nın primer otoimmün vaskülitler, sistemik lupus eritematosus (SLE), skleroderma (SS), ekstraartiküler yayımlı romatoid artrit ve anti fosfolipid sendrom (AFS) vaskulopatisinde yaygınlığının yüksek olduğu rapor edilmiştir. AEHA şimdiye kadar Wegener Granülomatozisi, Kawasaki Hastalığı, Hemolitik Üremik Sendrom, Trombotik Trombositopenik Purpura, Churg Strauss Hastalığı, Behçet Hastalığı, İdyopatik Retinal Vaskülit, Takayasu Arteriti, IgA nefropatisi, SLE, AFS, RA, Mikst Konnektif Bağ Dokusu Hastalığı, SS,

Polimyozit ve Dermatomyozit, Dev Hücreli Arterit, Kalp ve Böbrek transplant hastalarında ve daha nadir olmak üzere Tromboanjitis Obliterans, Heparin ilişkili Trombositopeni, İnflamatuvar Barsak Hastalığı, Multipl Skleroz, Akut Preeklampsi, Otoimmün Hipoparatroidizm, Kronik Astım, Viral Enfeksiyon ve Şeker Hastalığında değişen sıklıkla rapor edilmiştir (18, tablo 2.4.).

AEHA, Anti-nötrofil sitoplazmik antikor, anti-dsDNA, ENA ve anti-fosfolipid antikor gibi serolojik belirleyiciler ile birlikte bulunabilirler. Fakat AEHA'nın diğer antikor popülasyonundan farklı özellikler gösterdiği yönünde kanıtlar mevcuttur. Primer ve sekonder vaskülitlerde vasküler organ tutulumu ve hastalık aktivitesi ile AEHA titresini arasındaki ilişki çoğu çalışmada tespit edilmiştir (59,60,7,39).

**Tablo 2.4.** Sistemik hastalıklarda AEHA yaygınlığı (98, 105)

Hastalık	serum pozitifliği (%)
Sistemik Lupus Eritematosus	15-85
Romatooid Artrit	0-87
Sistemik Skleroz	1-84
Mikst Konnektif Bağ Dokusu Hastalığı	45
Poliarteritis Nodosa	56
Polimyozit	44
Mikroskobik Poliarteritis	2-60
Wegener Granulomatozisi	19-80
Behçet Hastalığı	18-80
Takayasu Arteriti	95
Anti-Fosfolipid Sendrom	60-63
Kawasaki Sendromu	65
Churg-Strauss Sendromu	69
Trombotik Trombositopenik purpura	13-100
Hemolitik Üremik Sendrom	93
Tip 1 Diabet	35

AEHA saptanmasında altın standart bir test henüz yoktur. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda AEHA'nın gerçek yaygınlık ve sıklığını tanımlamadaki zorluk bu antikolar için mevcut ölçüm tekniklerindeki standardizasyon eksikliğinden kaynaklanmaktadır (30). İnsan umbilikal ven endotel hücreleri (HUVEC) kullanılarak yapılan ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) en sık kullanılan yöntem olmasına rağmen sitoflorometrinin daha faydalı bir teknik olduğu belirtilmektedir. Diğer ölçüm teknikleri arasında *indirekt immunofloresan* ve *Western blotting* yer almaktadır. Ancak bu testlerin spesifitesi daha düşüktür (104,103).

### **2.2.1. AEHA ve Hedef Antijenler**

AEHA endotel hücre membranındaki farklı antijenik yapılara F(ab)2 bölgesi ile bağlanmaktadır. IgG, IgM ve IgA izotipleri rapor edilmiştir. Ancak büyük çoğunluğu IgG şeklindedir. AEHA tarafından tanınan antijenik yapılar çok çeşitlidir ve yapılan çalışmalardaki birtakım uyumsuzluklar antijenik hedeflerin tam olarak tanımlanmamasıyla ilişkilidir. Bu nedenle antijenlerin tanımlanması bir çok yeni tarihli çalışmanın hedefini oluşturmaktadır (58). Endotel hücre yüzeyinde yapısal olarak bulunan moleküller, nukleus ve sitoplazmaya ait olan ve hücre yüzeyine eksprese edilen çeşitli moleküller ve bazen de ekilmiş antijen şeklinde endotel hücrelerine yapışmış moleküller, AEHA için antijenik determinant özelliği kazanabilirler. Sistemik otoimmün hastalıkların aktif fazında endotel hücre yüzeyinde tespit edilen ve daha sonra kaybolabilen çeşitli antijenik hücre yüzey proteinleri gösterilmiştir (7,39, tablo 2.5.).

**Tablo 2.5.** AEHA Tarafından Tanınan Endotelial Antijenler (58,18)

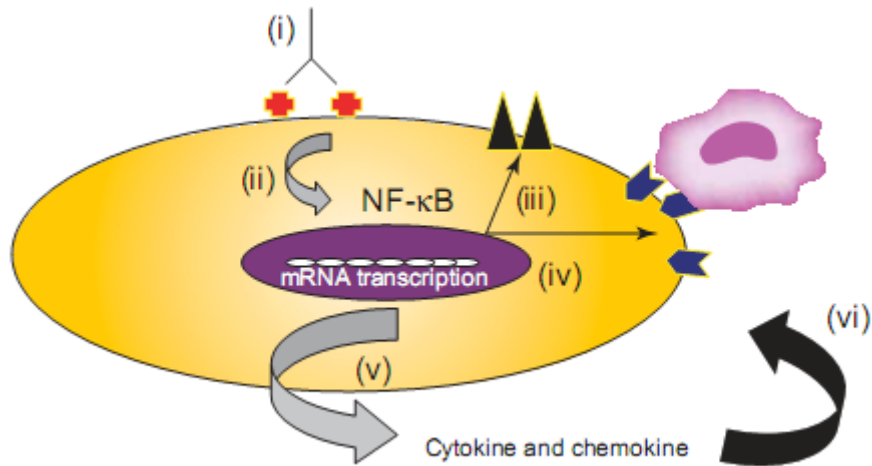
Hastalık	Endotelial Antijen	Patojenik Mekanizma
WG ve MPA	Yapısal yüzey proteinleri. Özellikle 120 kDa molekül spesifik. Diğer moleküller 25-200 kDa.	Kompleman fiksasyonu, ABHH, EH aktivasyonu
SLE	25-200 Da yüzey molekülleri, heparin benzeri moleküller.Yapışmış DNA-histon kompleksi, nükleer antijenler ve ısı şok proteini.	KBHH, ABHH, EH aktivasyonu
APS	25-200 kDa yüzey proteinleri. Büyük bölümü hücre yüzeyine bağlanmış $\beta$ 2GPI'e karşı oluşur.	EH aktivasyonu, apoptozis
Takayasu Arteriti	Makrovasküler endotel hücrelerine yüksek reaksiyon	EH aktivasyonu, KBHH
Skleroderma	16-200 kDa yapısal moleküller.	Kompleman fiksasyonu, ABHH, EH aktivasyonu, apoptozis
Behçet Hastalığı	Mikrovasküler endotel hücreleri ile yüksek reaksiyon	Veri yok
Romatoid Vaskülit	16-68 kDa yapısal moleküller	Veri yok
Kawasaki H.	IFN-gama, TNF-alfa ve IL-1 indükler	KBHH
HUS	43 kDa sitozolik ve nükleer protein	KBHH
TTP	43 kDa sitozolik ve nükleer protein	KBHH çoğunluğu immun kompleks birikimi sonucu oluşur
Transplant	54-110 kDa yapısal moleküller	ABHH, KBHH

WG: Wegener granulomatosisi, MPA: Mikroskopik Polianjitis, SLE:Sistemik Lupus Eritematosus, APS: Anti fosfolipid sendrom, HUS: Hemolitik üremik sendrom, TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura, EH:Endotel Hücresi, ABHH: Antikor Bağımlı Hücresel Hasar, KBHH: Kompleman Bağımlı Hücresel Hasar

Hücre zarı üzerindeki yapısal antijenlere ek olarak bazı AEHA hücre membranına yapışan molekülleri tanıyabilirler. Bu antijenik moleküllere karşı oluşan AEHA'nın çoğu spesifik bir hastalık ve patogenetik mekanizma ile ilişkilidir. SLE hastalarında DNA, histonlar, DNA-histon kompleksleri, Wegener Granulomatosisinde degranüle polimorfo nükleer lökositlerce salınan proteinaz-3, anti fosfolipid sendromundaki  $\beta$ 2-glikoprotein-1, hücre membranına yapışan ve AEHA için antijenik özellik oluşturan moleküllere örnektir (30,58). Yine SLE ve vaskülitlerde trombomodulin, antifosfolipid sendromu ve SLE'de heparan sülfat, Takayasu Arteritinde annexin-V, koroner arter hastalığında vimentin, Mikst Konnektif Bağ Dokusu hastalığında ribozomal P protein ve heparine bağlı trombositopenide platelet faktör 4, AEHA için hücre yüzeyindeki hedef moleküller olarak bulunmuştur.

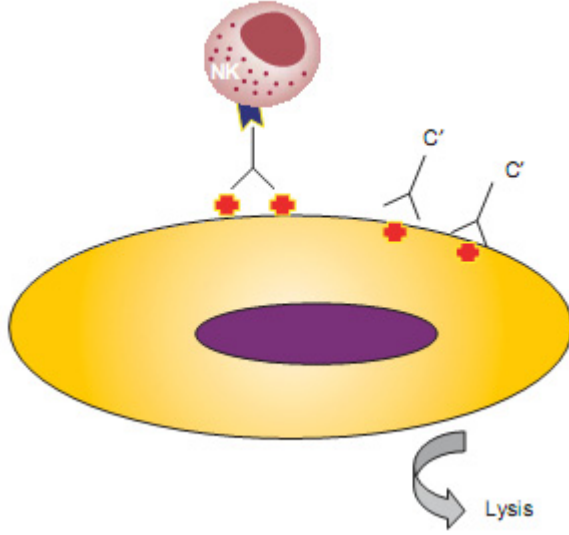
### 2.2.2. AEHA'nın Patojenik Özellikleri

AEHA'nın endotel hücrelerine bağlanması, endotel hücresinin aktivasyonuna yol açar. Endotel hücresi aktive olduğunda; IL-1, IL-6, IL-8 ve monosit kemotaktik protein 1 gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımı ve E-selektin, ICAM-1, VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar (30,58,18,71, şekil 2.4.)



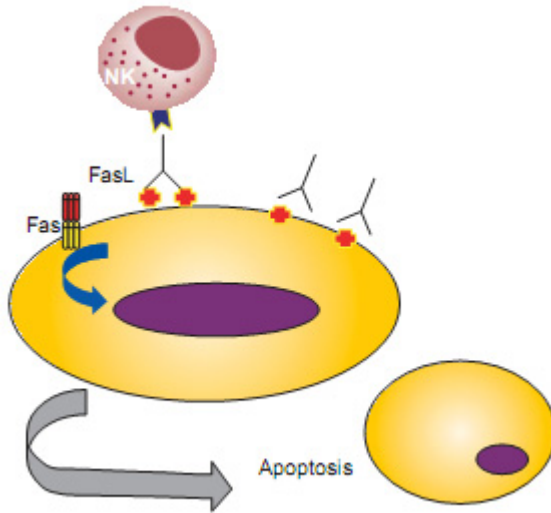
**Şekil 2.4.** AEHA ve endotel aktivasyonu (58). (i) AEHA antijene bağlanması, (ii) sitoplazmadan nukleusa NF- $\kappa$ B translokasyonu, (iii) doku faktör gen ekspresyonu, (iv) adezyon moleküllerinin ekspresyonu, (v) sitokin ve kemokinlerinsentez ve sekresyonu, (vi) hücre aktivasyonunu arttıran otokrin etki

AEHA'nın, hem kompleman aktivasyonu ve kompleman bağımlı hücresel sitotoksisite hem de NK hücrelerinin aracılık ettiği antikor bağımlı hücresel sitotoksisite ile endotel hücrelerinde lizise yol açabildiği gösterilmiştir (39,30,58, şekil 2.5.).



Şekil 2.5. AEHA ve hücresel parçalanma (58).

AEHA, hem kendi başlarına hem de NK hücreleri ile birlikte endotel hücrelerinde apoptozisi başlatabilirler (39,30,58, şekil 2.6.).



Şekil 2.6. AEHA ve apoptozis (58).

### 2.2.3. AEHA ve Otoimmün Hastalıklar

AEHA, heterojen bir grup hastalıkta saptanırlar ve bu hastalıkların ortak özelliği endotel hasarıdır. AEHA varlığı, en çok anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitif vaskülitler ve SLE ile ilişkili vaskülitlerde dökümante edilmiştir. AEHA'nın otoimmün hastalıklardaki yaygınlığı çok sayıda iyi tanımlanmış hastaların kullanıldığı bir çok çalışma ile doğrulanmıştır (61,23).

ANCA ilişkili vaskülitler ve AEHA arasındaki ilişki incelendiğinde çalışmaların göstermiş olduğu kanıtlara bağlı olarak Wegener's Granulomatosisinde (WG) % 19-81 ve Mikroskobik Polianjitide %2 oranında AEHA saptanmıştır (85). Holmen ve arkadaşları aktif 28 WG hastasında AEHA reaktivite insidansını insan böbrek endotel hücrelerinde %71, pulmoner mikrovasküler endotel hücrelerinde %25, nasal endotel hücrelerinde %61 olarak bulmuşlardır. Yine hücre kaynak olarak HUVEC kullanıldığında hastaların sadece %7' sinde AEHA reaktivitesi saptanmıştır. Bu bulgular aktif WG de, AEHA'nın temel olarak etkilenmiş organlardaki endotel hücrelerine artmış bağlanmalarının olduğunu göstermiştir (42). Yine bu çalışmada AEHA, MCP-1 kemokininin sekresyonu ile ilişkili bulunmuştur. Aktif WG hastalarında AEHA, MHC-klas 1 ilişkili antijen A (MICA) ve vasküler adezyon protein-1 (VAP-1) düzeylerinin artırılmasından sorumlu bulunmuştur (44). VAP-1, hidrojen peroksit, aldehit ve amonyum gibi osidatif stres moleküllerinin oluşumunu sağlayan ve kemotaksise neden olan bir endotel adezyon molekülüdür. MICA, NK hücreleri ve CD8+ T hücrelerince eksprese edilen NKG2D reseptörleri için liganddır. NKG2D reseptörü T hücre reseptör aktivitesini arttıran bir molekülüdür ve NK hücrelerinin hücre sitotoksitesini aktive eder. Aktif WG hastalarının böbrek biopsilerinde NK ve CD8+ T hücre infiltrasyonu gösterilmiştir. Bu inflamatuvar hücreler, MICA ve VAP-1 üzerinden ANCA ilişkili vaskülitlerde glomeruler endotelial lezyonlara yol açabilmektedirler. Endotel hücre aktivasyonu, AEHA birikimi sonucunda hücre membranı bütünlüğünün bozulması ile de olabilmektedir (79,80,101,38,92,43). AEHA seviyeleri klinik olarak remisyonundaki hastalarda düşmüş, relaps oluşan hastalarda ise

yükselmiştir. Bu nedenle AEHA pozitifliğinin devam etmesi, remisyon boyunca ANCA negatif olan hastalarda bile takip eden relaps riskinin bir belirteci olabilir (20).

Sistemik lupus eritematosus (SLE) hastalarının % 15-85'inde AEHA tespit edilmiştir. SLE, AEHA'nın gösterildiği ilk hastalıktır (24). Çeşitli çalışmalarda SLE hastalarında antikardiolipin antikör ve trombozis, pulmoner hipertansiyon, nefrit ve vasküler hasar ile AEHA arasındaki korelasyon gösterilmiştir. AEHA'nın aktif hastalığı gösteren iyi bir belirteç olduğu ve vaskülitin klinik bulguları ortadan kalktığında AEHA düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır (63,11,41,70). SLE hastalarında AEHA, kompleman aktivasyonu, hücre adezyon moleküllerinin artırılması ve lökosit adezyonunun artmasını sağlar. AEHA tarafından oluşan endotel hücre aktivasyonu E-selektin ve ICAM-1 ekspresyonunun artırılması, IL-1 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar moleküllerin sekresyon artışı ile karakterizedir (30,71). Ayrıca SLE hastalarında AEHA'nın in vitro olarak endotel hücresi apoptozisini başlattığı gösterilmiştir (27,14).

Antifosfolipid sendromunda, otoimmün antifosfolipid antikörleri, fosfolipidleri antijenik olarak tanıyabilmek için, bu fosfolipidlere bağlanan plasma proteinlerine ihtiyaç duymaktadırlar. Bu plasma proteinlerinden en önemlisi ve dikkat çeken beta2-glikoprotein-1 (beta2-GP1) dir. Bu glikoprotein endotel hücre membranındaki negatif yüklenmiş fosfolipidlere bağlanır ve fosfolipidlerin yoğunluğunu değiştirerek antifosfolipid antikörlerin bağlanmasını sağlayan bir epitop çıkarmalarına neden olur. Ancak endotel membranındaki fosfolipidler, beta2-GP1 ve takiben antifosfolipid antikörlerin direkt erişimine açık değildir. İnsan endotel hücreleri ve maymun monoklonal AEHA inkübasyonu ile yapılan bir çalışmada, AEHA'nın, fosfatidil serin gibi fosfolipidlerin hücre iç yüzeyinden hücre zarının dış lipid bölümüne translokasyonuna neden oldukları gösterilmiştir (12). Bu olay beta2-GP1 bağımlı antifosfolipid antikörlerin, hedef antijenlere erişimine olanak sağlamaktadır. Bu nedenle AEHA, antifosfolipid antikörlerin üretimini artırma kapasitesine sahiptir. Ayrıca anti-beta2-GP1 antikörleri kendileri de endotel

hücrelerini aktive edebilme yeteneğine sahiptir ve bu nedenle bu antikorlar da anti endotelial antikorlardır (30). AEHA'nın trombojenik özelliklerini anlamaya çalışan başka bir çalışmada, Takayasu Arteritli hastalardan alınan AEHA'nın, kuagülasyon sisteminin en potent aktivatörü olan doku faktörü yapımını arttırdığı gösterilmiştir (69). Ayrıca endotel hücrelerine bağlanan AEHA, endotel yüzeyinden heparan sülfatın salınmasına neden olur. Bu durum, antifosfolipid antikor sendromlu hastalarda prokuagülan, proinflatuar bir ortam yaratır ve apoptozisi indükler. İlave olarak heparan sülfata yönelmiş olan bu antikorlar, antitrombin-III-trombin kompleksi oluşumunu inhibe etme yeteneğine sahiptir ve bu nedenle AEHA vasküler tromboz sürecinde de yer almaktadır (87).

Sistemik sklerozda (SS) AEHA yaygınlığı %28 ile %85 arasında değişmektedir (72). Bordron ve arkadaşları AEHA'nın bazı SS hastalarında hücrel apoptozisi indüklemeye yeteneğine sahip olduğu ile ilgili ilk kanıtı rapor etmişlerdir. Daha sonra yapılan araştırmalarda apoptozisin SS patogeneziindeki önemi belirtilmiş ve AEHA'nın bu yeteneği daha da önem kazanmıştır (13,86). Yapılan bir çalışmada hastalığın vasküler tutulumunun genişliği ile AEHA düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur. AEHA pozitiflik oranı primer Raynaud Fenomenli hastaların %23'ünde, Sınırlı Skleroderma hastalarının %44'ünde ve Difüz Skleroderma hastalarının da %84'ünde saptanmıştır (81). SS'lu hastalarda, AEHA hastalık aktivasyonunun önemli belirteçleridir. AEHA saptanan SS hastalarında dijital infarkt, gangren ve pulmoner hipertansiyon gelişimi daha sıktır (64).

Romatoid Artritte hastalık aktivitesinin spesifik belirteci olmamasına rağmen, AEHA vaskülitte komplike olan hastalarda bulunmaktadır. Romatoid artritte klinik olarak vaskülit iyileştiğinde ortadan kaybolan 44-kDa bir molekül AEHA için hedef antijen olarak tanımlanmıştır (30).

Behçet Hastalığında AEHA yaygınlığı %18.1 ile %50 arasında değişmektedir (93). Behçet Hastalığında santral sinir sistemi tutulumu ve retinal vaskülitte de içeren klinik bulgular ile AEHA arasında bazı ilişkiler gözlemlenmiştir. Serebrospinal sıvıda AEHA IgM ve IgA bulunmasının

Behçet Hastalığında akut nörolojik hasarın belirteci olduğu gösterilmiştir. AEHA pozitif Behçet Hastalarında, daha sık ve ciddi oküler lezyonlar ve trombozis olduğu saptanmıştır (19). Bu bulgular en azından endotel aktivasyonunun Behçet Hastalığının santral sinir sistemi bulgularında rol oynadığının ve daha ciddi hastalık ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

HUVEC kullanılarak yapılan çalışmalara göre aktif Takayasu Arteritli hastaların yaklaşık %95'inde AEHA saptanmıştır (98,105). Yapılan daha yeni bir çalışmada aortik endotel hücreleri kullanılmış ve hastaların %86'sında aort endoteline karşı oluşmuş antikorlar saptanmıştır (21). Bu çalışmada aortik antiendotelyal hücre antikorlarının (AAEHA), 18-200 kDa ağırlığında değişen dokuz aortik endotelyal antijen arasından en sık 60-65 kDa ağırlığındaki antijenik yapıya karşı reaktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Aortik endotel hücrelerinde IL-4, IL-6 ve IL-8 yapımının arttığı, E-selektin ve VCAM-1 gibi hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunun arttığı ve AAEHA ları tarafından apoptozisin indüklendiği tespit edilmiştir (21).

### III- GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 2008 – Haziran 2009 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğinde izlenen romatizmal hastalar ile Kalp ve Damar Cerrahisi Polikliniğinde izlenen aort anevrizmalı hastalarda yapılmıştır. Her hasta için bilgilendirilmiş onam formu hazırlanmış ve kayıt altına alınmıştır.

Çalışmaya, yaşları 20 ile 90 arasında değişmekte olan aort anevrizmalı 40 hasta ile çeşitli romatizmal hastalığı olan 40 hasta ve 40 sağlam birey alındı. Tüm olguların yaş ortalaması  $56.97 \pm 19.75$  yıl idi.

Çalışmaya alınan hastalar öncelikle anemnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilmiştir. Yaş, kilo, boy, sigara içme durumu, aile hikayesi, şeker hastalığı, hipertansiyon, daha önce operasyon geçirip geçirmediği, kullandığı ilaçlar sorgulanmış ve kayıt altına alınmıştır.

#### Çalışma dışlama kriterleri:

1. Kan örneklenmesi sırasında akut enfeksiyon geçirenler
2. Romatizmal hastalık tanısı olan anevrizmalı hastalar
3. Diyabetik hastalar
4. Malignitesi olan hastalar
5. Alkol ve ilaç bağımlıları
6. Tıbbi tedavi gerektiren psikiyatrik hastalığı olanlar
7. Kognitif fonksiyonları bozuk olan hastalar
8. Çalışmayı kabul etmeyen hastalar

#### **3.1. KAN ALIMI VE LABORATUVAR İNCELEMESİ**

Çalışmanın bütün biyokimyasal incelemeleri GATA H.E.H. Biyokimya Laboratuvarında yapılmıştır. Hastalardan 8 saat açlık sonrası tam kan, açlık kan şekeri, sedimentasyon, C-reaktif protein, romatoid faktör, anti nükleer antikor, lipid profili ( total kolesterol, LDL-K, HDL-K, VLDL-K, trigliserid ) ve diğer rutin biyokimya testleri için kan örnekleme yapılmıştır.

Alınan kan örnekleri GATA H.E.H Biyokimya laboratuvarlarında 5000 G de 5 dakika santrifüj edildikten sonra eppendorf tüplerinde -40 °C de saklanmıştır. AEHA serum düzeyleri *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) yöntemi kullanılarak saptanmıştır (*USCN Life Science, Wuhan, P.R.China*). CRP düzeyleri nefelometrik yöntemle ölçülmüştür (AssayPro, Missouri, USA). Eritrosit sedimantasyon hızı *Vacurette SRS 100/II* analizörü ile değerlendirilmiştir.

### **3.2. ARAŞTIRMANIN OLANAKLARI**

Çalışmaya alınan hastalar GATA H.E.H İç Hastalıkları ve Kalp-Damar Cerrahisi polikliniklerinde takip edilen hastalardır. Çalışma için kullanılan test parametresi belirtilen kit kullanılarak GATA H.E.H Biyokimya Laboratuvarında ELISA yöntemiyle çalışılmıştır.

### **3.3. İSTATİSTİK**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için *NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA)* programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında *Oneway Anova* testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde *Tukey HDS* testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında *Kruskal Wallis testi* ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde *Mann Whitney U test* kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında *Student t test*, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında *Mann Whitney U test* kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise *Ki-Kare testi* kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde *Spearman's rho korelasyon analizi* kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  ve  $r$  düzeyinde değerlendirildi. Kontrol grubu AEHA düzeyinin cut-off değeri hesaplamasında *Box Plot yöntemi* kullanıldı.



**Tablo 4.2. Anevrizma grubu demografik ve biyokimyasal özellikleri**

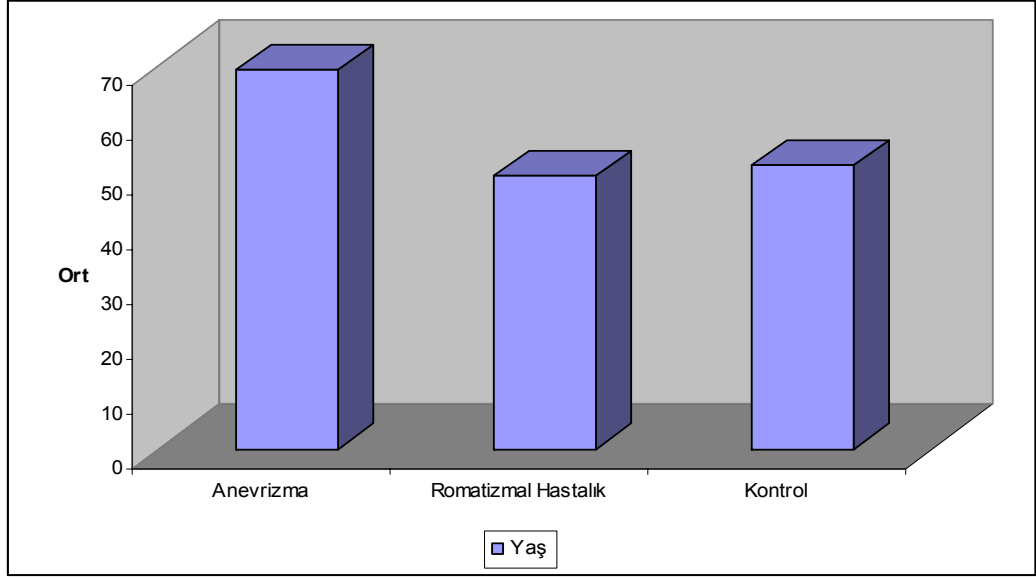
Sıra	Ad-soyad	Cinsiyet	Yaş	Anevrizma tipi	AEHA ng/mL	Sedim mm/h	CRP mg/L
1	U.K	E	71	Abdominal	22,31	16	8
2	H.U	K	75	Torakal	11,58	22	11,2
3	H.S	E	69	Abdominal	11,03	10	3,14
4	E.S	K	79	Torakal	8,96	18	11,7
5	G.Ö	K	77	Torakal	82,96	23	1,26
6	T.İ	E	69	Abdominal	4,50	5	2,21
7	M.Y.A	E	72	Torakal	4,37	9	3
8	F.B	K	53	Abdominal	2,39	6	1,17
9	F.F	K	48	Abdominal	28,87	22	4,22
10	S.S.M	E	81	Torakal	10,95	16	13
11	A.C	E	60	Torakal	12,17	10	15,6
12	H.T.G	E	56	Abdominal	33,49	16	5,25
13	R.G	E	21	Torakal	5,83	2	3,78
14	E.O	E	21	Torakal	5,46	4	1,43
15	İ.B	E	82	Abdominal	5,56	12	12,2
16	H.E	E	84	Torakal	5,46	2	1,18
17	G.U	K	54	Torakal	26,34	34	8,83
18	S.A	E	79	Abdominal	37,65	36	65,2
19	Y.B	E	61	Abdominal	9,94	7	3,25
20	Y.Ç	E	79	Abdominal	6,06	20	8,17
21	M.B	K	87	Torakal	72,89	33	7,56
22	M.C	E	70	Torakal	5,06	36	10,7
23	N.Y	E	84	Abdominal	5,35	8	1,42
24	N.K	K	76	Abdominal	3,75	10	2,43
25	K.G	E	75	Abdominal	78,65	22	11,7
26	G.T	E	75	Abdominal	73,08	36	12,8
27	E.Y	K	80	Torakal	76,03	19	2,89
28	A.K	E	75	Abdominal	5,40	2	1,13
29	B.E	E	70	Abdominal	8,82	10	8,07
30	H.T.G	K	76	Torakal	40,26	8	7,51
31	A.C	K	63	Torakal	4,01	10	2,6
32	J.Y	E	82	Abdominal	3,90	3	3,1
33	G.Ç	K	78	Abdominal	29,11	24	12,8
34	İ.B	E	42	Torakal	12,01	13	3,66
35	A.E	E	64	Torakal	11,18	7	2,56
36	O.G	E	76	Abdominal	6,10	4	1,18
37	Y.B	E	74	Abdominal	5,72	20	9,18
38	İ.M	E	73	Abdominal	5,25	23	6,32
39	F.G	E	80	Abdominal	4,19	14	8,8
40	C.K	E	77	Abdominal	3,22	10	4,16

**Tablo 4.3. Romatizmal grup demografik ve biyokimyasal özellikleri**

Sıra	Ad-soyad	Cinsiyet	Yaş	Tanı	AEHA ng/mL	Sedim mm/h	CRP mg/L
1	S.E	K	78	Takayasu arteriti	30,66	123	50,7
2	M.B	K	55	Romatoid artrit	9,24	35	12
3	Ş.D	K	65	Romatoid artrit	7,98	24	13,9
4	S.O	K	20	Sjögren sendromu	5,34	12	8,75
5	T.B	E	21	Behçet hastalığı	6,17	5	3,98
6	M.A	E	21	Behçet hastalığı	4,50	2	4,13
7	M.S	E	21	Behçet hastalığı	3,82	6	6,01
8	E.G	E	21	Behçet hastalığı	3,23	26	22
9	C.K	E	21	Behçet hastalığı	17,77	5	9,56
10	E.Y	K	50	Romatoid artrit	12,25	28	7,94
11	Z.G	K	49	Skleroderma	11,36	34	10,5
12	H.K	K	45	Skleroderma	6,83	42	8,42
13	Z.T	K	43	Skleroderma	6,93	20	6,07
14	B.S	K	83	SLE	12,30	12	6
15	S.A	K	21	SLE	47,42	18	5,8
16	N.E	K	48	Romatoid artrit	3,55	14	6,26
17	H.Ö	K	42	Behçet hastalığı	10,55	38	12,7
18	H.G	K	37	Sjögren sendromu	6,07	17	2,34
19	S.Y	K	30	MKDH	6,81	12	1
20	S.A	K	38	Skleroderma	99,53	10	2,25
21	M.A	K	62	Psöriatik artrit	48,45	22	3,52
22	Ü.Ü	K	75	SLE	11,27	23	11,8
23	S.E	K	62	SLE	90,02	72	349
24	K.T	K	33	SLE	2,54	10	5,68
25	F.K	K	34	SLE	31,77	34	11,8
26	H.H.B	E	45	Skleroderma	21,24	25	11,2
27	H.B	K	37	SLE	92,59	34	2,06
28	Ş.Ö	E	30	Dermatomyozit+SLE	5,79	6	3,37
29	B.U	K	39	SLE+APS	97,09	23	8,09
30	M.Y	K	62	MKDH	4,93	13	9,79
31	A.C	K	63	Behçet h.+APS	33,77	6	4,07
32	J.Y	E	82	Temporal arterit	12,66	34	23,6
33	G.Ç	K	78	Wegener G.	7,41	83	34,4
34	İ.B	E	42	SLE	11	55	24,9
35	A.E	E	64	Poliarteritis nodosa	6,19	7	8
36	O.G	E	76	Behçet hastalığı	5,39	5	4,05
37	Y.B	E	74	Temporal arterit	14,71	19	10,8
38	İ.M	E	73	Sjögren sendromu	4,06	105	4
39	F.G	E	80	Wegener G.	3,98	10	3,36
40	C.K	E	77	Psöriatik artrit	3,36	8	1

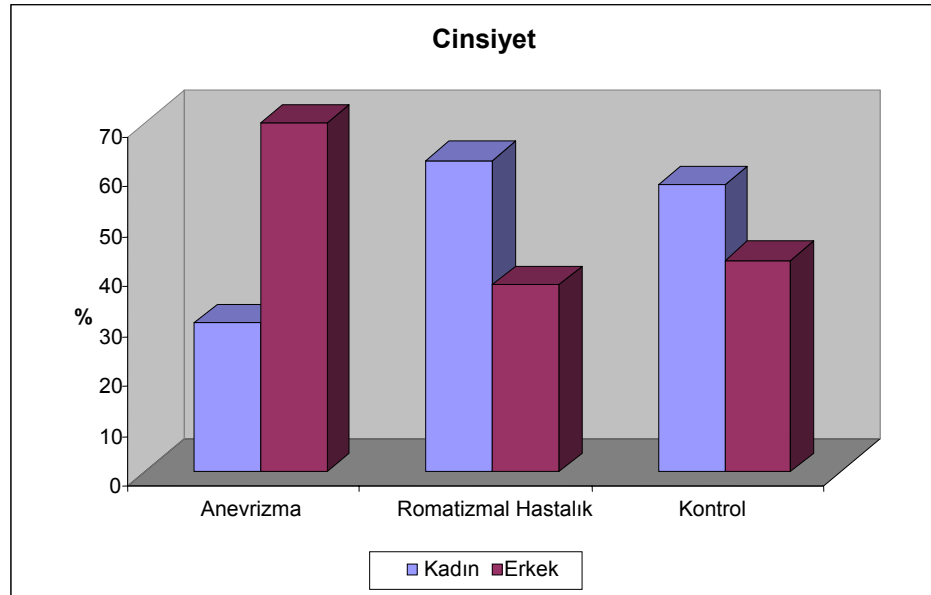
**Tablo 4.4.** Kontrol grubu demografik ve biyokimyasal özellikleri

Sıra	Ad- soyad	Cinsiyet	Yaş	AEHA ng/mL	Sedim mm/h	CRP mg/L
1	E.Ö	E	27	9,14	3	3,48
2	Z.A	E	63	6,47	5	1,33
3	G.K	E	67	45,53	5	2,99
4	B.P	K	51	4,05	23	2,78
5	Ö.Ö	K	34	3,91	19	11,4
6	S.D	K	31	2,83	7	1
7	H.O	K	30	2,35	10	2,94
8	A.E	K	47	1,68	7	1
9	A.Y	E	65	10,54	6	4,28
10	O.B	K	58	6,95	2	1,26
11	E.Ü	E	37	7,11	2	1,93
12	A.D	K	42	3,95	24	5,96
13	T.G.Ş	K	34	3,66	9	1,86
14	A.Ş	K	32	3,55	7	3,73
15	N.O	K	70	4,22	10	4,15
16	N.G	K	52	1,65	16	20,9
17	M.Y	E	56	10	2	2,69
18	Ş.Y	E	56	6,82	6	3,68
19	K.G	K	38	9,98	40	10
20	M.G	E	70	3,88	20	11,7
21	T.D	K	45	3,92	4	7,99
22	N.G	K	35	3,42	20	2,64
23	E.A	K	73	2,25	8	11,8
24	E.K	K	31	1,13	9	1,58
25	P.S	K	31	8,71	3	1
26	B.O	K	54	7,42	34	19,1
27	T.E	E	74	15,51	2	1
28	F.K	K	45	10,12	20	9,33
29	H.H.G	E	88	4,36	10	4,42
30	N.K	K	46	2,69	4	3,19
31	N.A	K	51	2,30	5	4,53
32	R.A.Ö	K	25	11,21	8	2,84
33	A.E.Ş	E	56	6,18	3	3,45
34	G.G	E	52	6,12	5	9,96
35	S.T	K	81	5,09	1	12,4
36	R.B	E	64	3,68	6	2,76
37	M.C	E	47	3,62	20	16,1
38	M.T.A	E	52	3,23	2	2,86
39	M.M.Ö	E	90	2,03	8	1
40	Ş.B	E	72	2,22	6	1



**Şekil 4.1. Grupların yaş ortalamalarının dağılımı**

Gruplara göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.01$ ). Anevrizma grubundaki erkek olgu oranı, Romatizmal Hastalık ( $p:0.004$ ;  $p < 0.01$ ) ve Kontrol Grubundaki ( $p:0.013$ ;  $p < 0.05$ ) erkek olgu oranından anlamlı şekilde yüksektir. Romatizmal Hastalık ve Kontrol Grubu olgularının cinsiyet dağılımları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p:0.648$ ;  $p > 0.05$ ).



**Şekil 4.2. Grupların cinsiyet dağılımı**

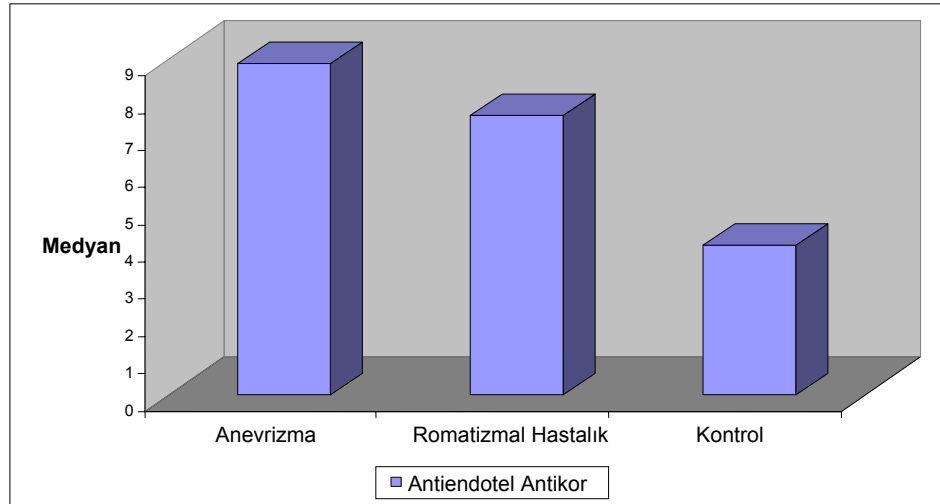
**Tablo 4.5.** Grupların antiendotel antikor, sedim, CRP düzeylerinin değerlendirilmesi

	Romatizmal			p
	Anevrizma	Hastalık	Kontrol	
AEHA (ng/mL)	19,75±23,99	20,07±27,58	6,34±7,13	<b>0,001**</b>
Sedim (mm/h)	15,05±10,05	26,92±26,93	10,02±9,03	<b>0,001**</b>
CRP (mg/L)	7,61±10,25	10,52±10,39	5,45±5,15	<b>0,001**</b>

Kruskal Wallis Test

\*\* p<0.01

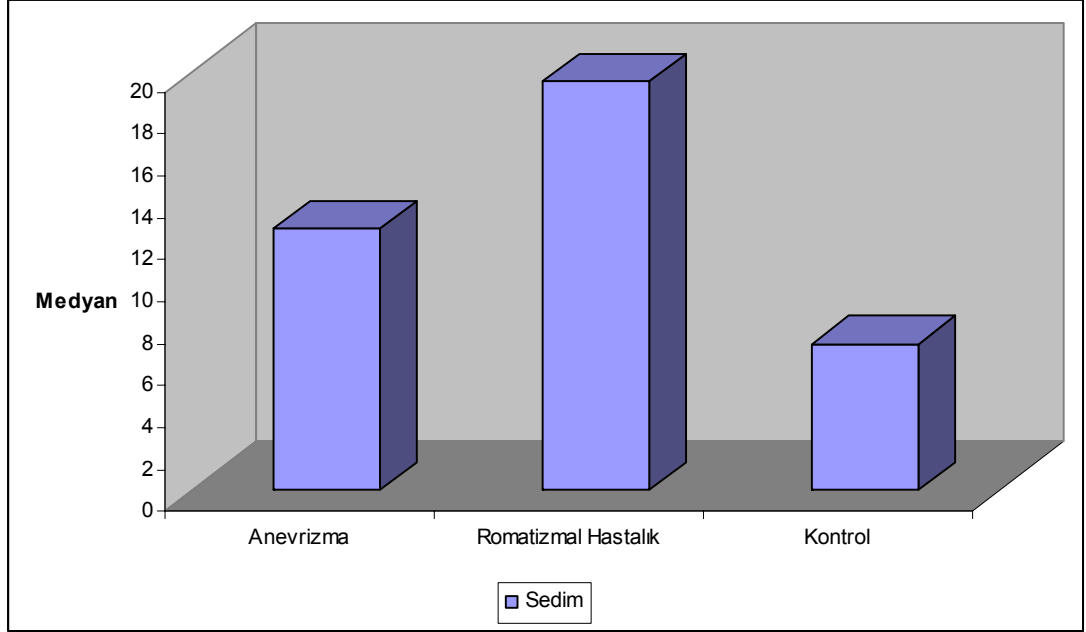
Gruplara göre olguların antiendotel antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Kontrol grubu olgularının antiendotel antikor düzeyleri, Anevrizma (p:0.001; p<0.01) ve Romatizmal Hastalık (p:0.001; p<0.01) grubu olgularının antiendotel antikor düzeylerinden anlamlı şekilde düşüktür. Romatizmal Hastalık ve Anevrizma Grubu olgularının antiendotel antikor düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0.981; p>0.05).



**Şekil 4.3.** Grupların Antiendotel antikor düzeylerinin dağılımı

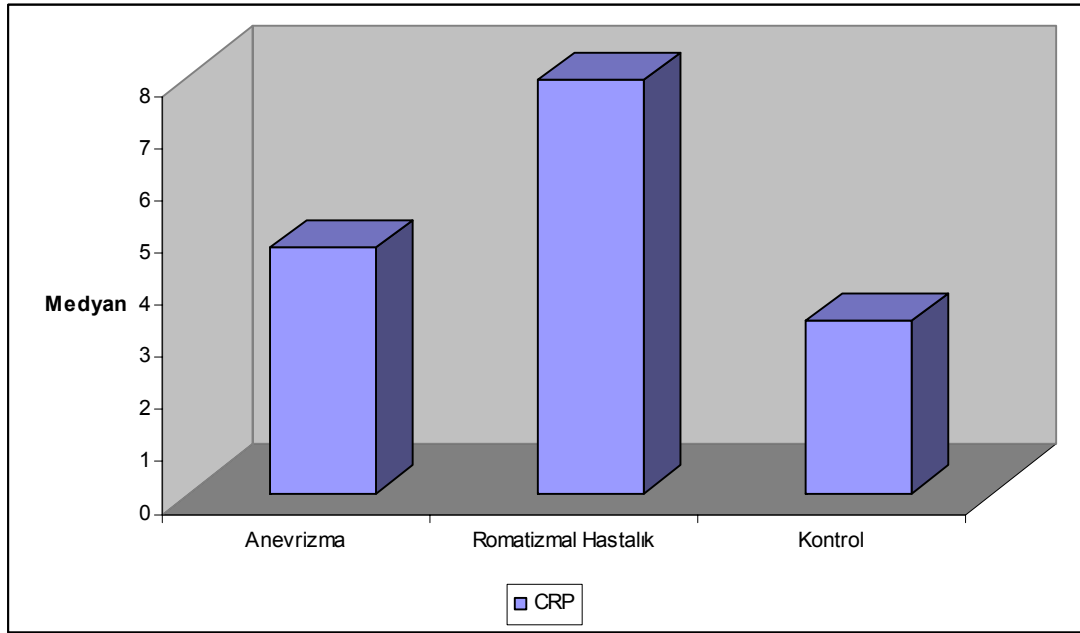
Gruplara göre olguların sedim düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Beklendiği gibi kontrol grubu olgularının sedim düzeyleri, Anevrizma (p:0.008; p<0.01) ve Romatizmal Hastalık (p:0.001; p<0.01) grubu olgularının sedim

düzeylerinden anlamlı şekilde düşüktür. Romatizmal Hastalık grubu olgularının sedim düzeyleri, Anevrizma Grubu olgularının sedim düzeylerinden anlamlı yüksektir ( $p:0.037$ ;  $p<0.05$ ).



**Şekil 4.4.** Grupların sedim düzeylerinin dağılımı

Gruplara göre olguların CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Romatizmal Hastalık grubu olgularının CRP düzeyleri, Kontrol grubu olgularının CRP düzeylerinden anlamlı şekilde yüksektir ( $p:0.002$ ;  $p<0.01$ ). Anevrizma ve Romatizmal Hastalık grubu olgularının CRP düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p:0.090$ ;  $p>0.05$ ). Anevrizma ve Kontrol grubu olgularının CRP düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p:0.195$ ;  $p>0.05$ ).



**Şekil 4.5.** Grupların CRP düzeylerinin dağılımı

**Tablo 4.6.** Grupların anti-endotel antikor düzeyleri arasındaki ilişki

	Antiendotel Antikor	
	r	p
<b>Aneurizma- Romatizmal Hastalık</b>	0,573	0,001**
<b>Aneurizma- Kontrol Grubu</b>	0,596	0,001**
<b>Romatizmal Hastalık- Kontrol Grubu</b>	0,498	0,001**

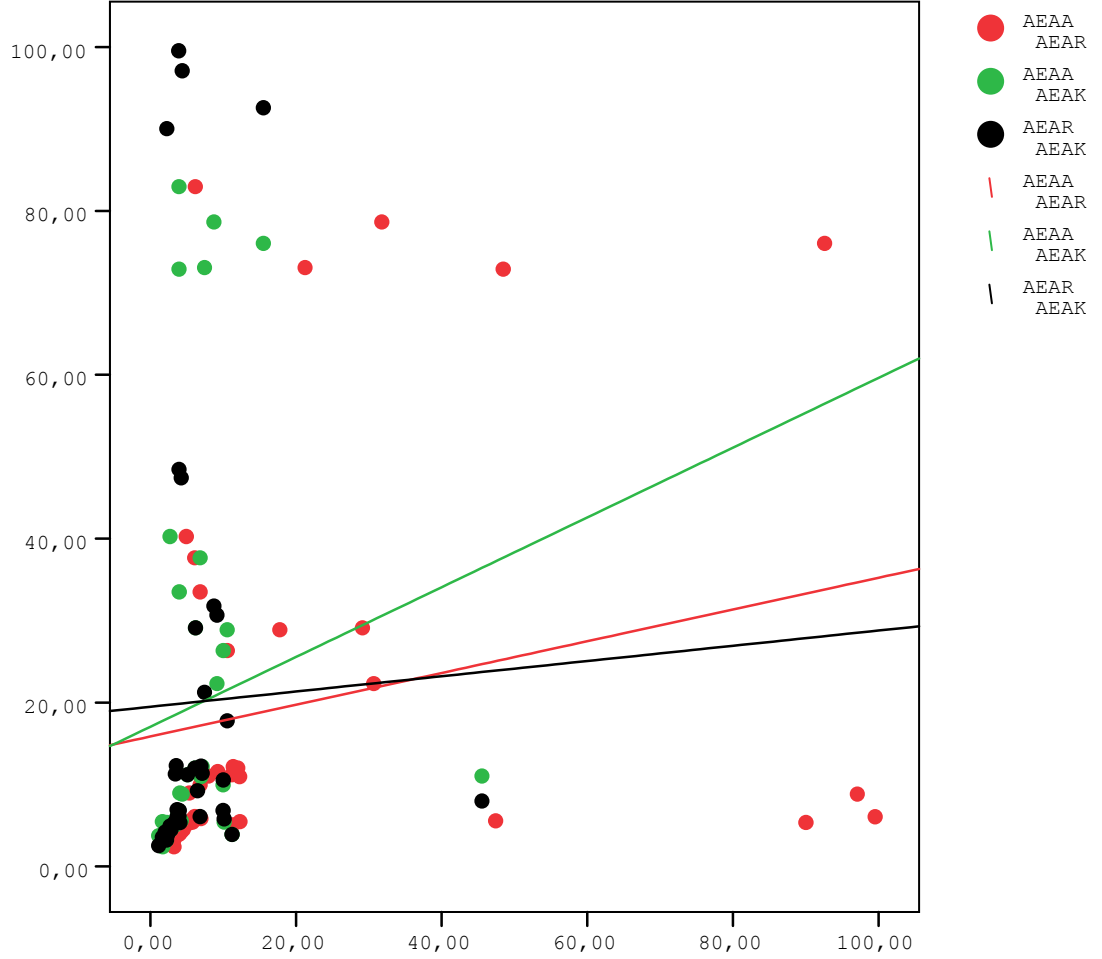
*Spearman's Rho korelasyon testi*

\*\* p<0.01

Aneurizma ve Romatizmal hastalık grubu olgularının antiendotel antikor düzeyleri arasında pozitif yönde, %57.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r:0.573;p<0.01).

Aneurizma ve Kontrol grubu olgularının antiendotel antikor düzeyleri arasında pozitif yönde, %59.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r:0.596;p<0.01).

Romatizmal Hastalık ve Kontrol grubu olgularının antiendotel antikor düzeyleri arasında pozitif yönde, %49.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r:0.498;p<0.01$ ).



Şekil 4.6. Grupların antiendotel antikor düzeylerinin ilişki grafiği

Tablo 4.7. Gruplarda antiendotel antikor ve CRP düzeyleri arasındaki ilişki

	Antiendotel Antikor -CRP	
	r	p
Anevrizma	0,400	0,011*
Romatizmal Hastalık	0,388	0,013*
Kontrol Grubu	0,060	0,715

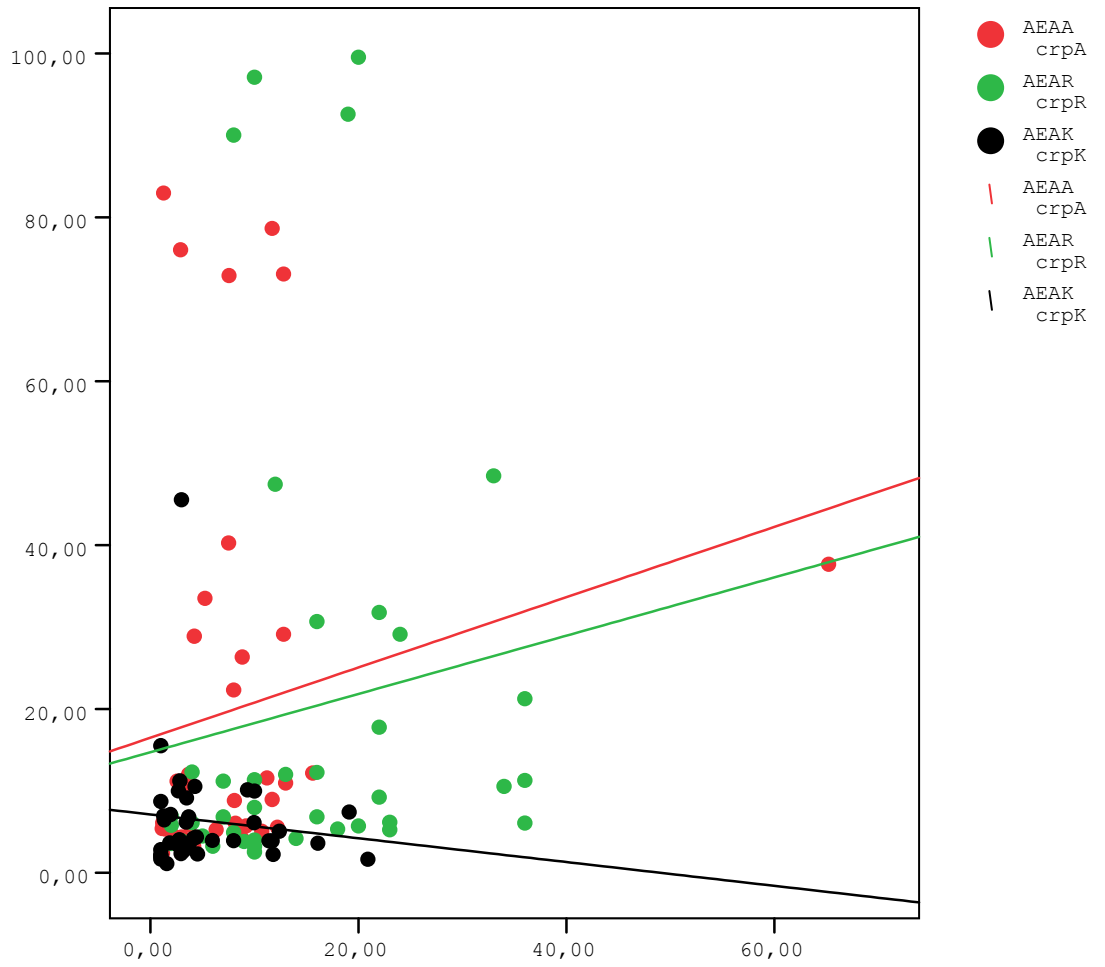
Spearman's Rho korelasyon testi

\*  $p<0.05$

Anevrizma Grubunda; antiendotel antikor düzeyi ile CRP düzeyi arasında pozitif yönde, %40 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r:0.400;p<0.05$ ).

Romatizmal Hastalık Grubunda; antiendotel antikor düzeyi ile CRP düzeyi arasında pozitif yönde, %38.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r:0.388;p<0.05$ ).

Kontrol Grubunda; antiendotel antikor düzeyi ile CRP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $r:0.060;p>0.05$ ).



**Şekil 4.7:** Grupların antiendotel antikor ve CRP düzeylerinin ilişki grafiği

**Tablo 4.8.** Gruplarda antiendotel antikor ve sedim düzeyleri arasındaki ilişki

	Antiendotel Antikor -Sedim	
	r	p
<b>Anevrizma</b>	0,532	0,001**
<b>Romatizmal Hastalık</b>	0,395	0,012*
<b>Kontrol Grubu</b>	-0,229	0,155

*Spearman's Rho korelasyon testi* \*  $p < 0.05$  \*\*  $p < 0.01$

*Anevrizma Grubunda;* antiendotel antikor düzeyi ile sedim düzeyi arasında pozitif yönde, %53.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r:0.532;p<0.01).

*Romatizmal Hastalık Grubunda;* antiendotel antikor düzeyi ile sedim düzeyi arasında pozitif yönde, %39.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r:0.395;p<0.05).

*Kontrol Grubunda;* antiendotel antikor düzeyi ile sedim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (r:-0.229;p>0.05).

**Tablo 4.9.** Gruplarda antiendotel antikor ve yaş arasındaki ilişki

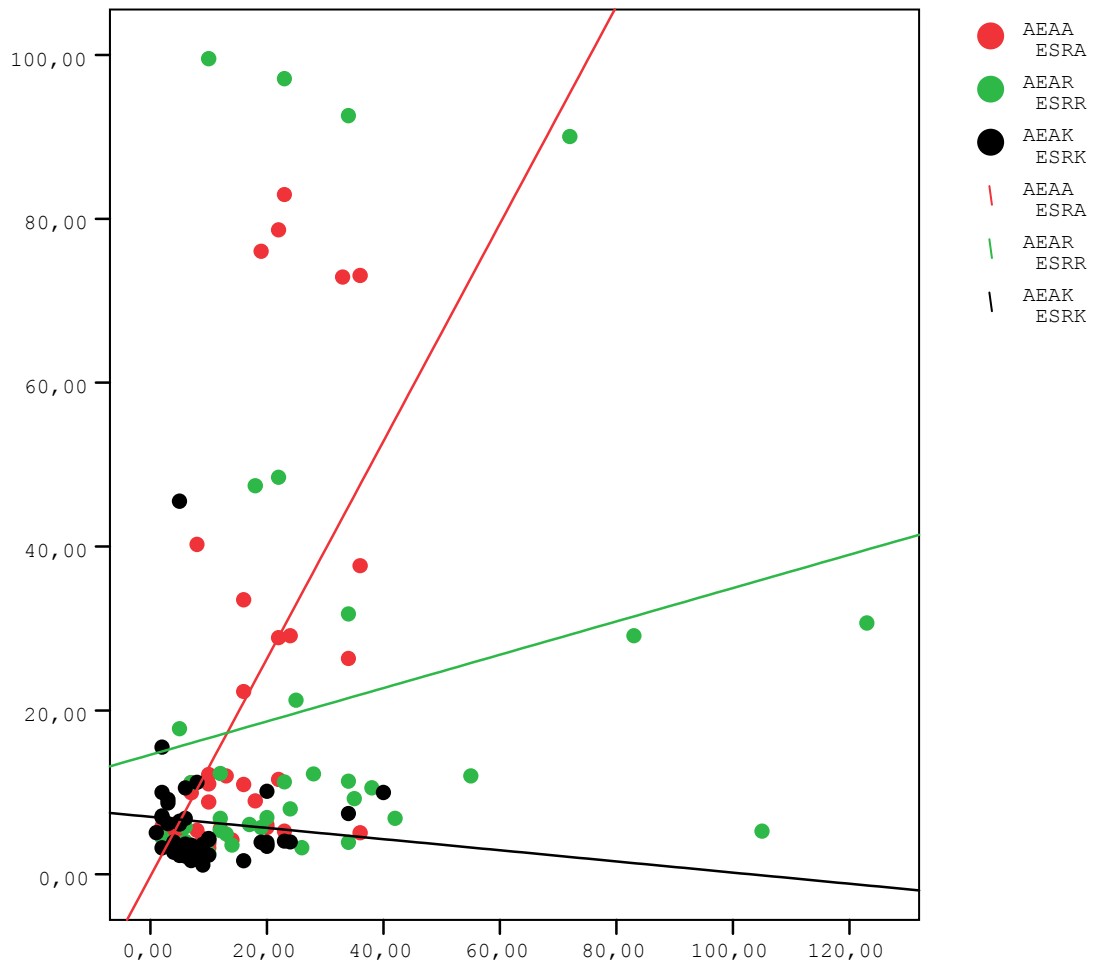
	Antiendotel Antikor -Yaş	
	r	p
<b>Anevrizma</b>	0,013	0,937
<b>Romatizmal Hastalık</b>	0,009	0,958
<b>Kontrol Grubu</b>	0,059	0,716

*Spearman's Rho korelasyon testi*

*Anevrizma Grubunda;* antiendotel antikor düzeyi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (r:0.013;p>0.05).

Romatizmal Hastalık Grubunda; antiendotel antikor düzeyi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (r:0.009;p>0.05).

Kontrol Grubunda; antiendotel antikor düzeyi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (r:0.059;p>0.05).



**Şekil 4.8:** Grupların antiendotel antikor ve sedim düzeylerinin ilişki grafiği

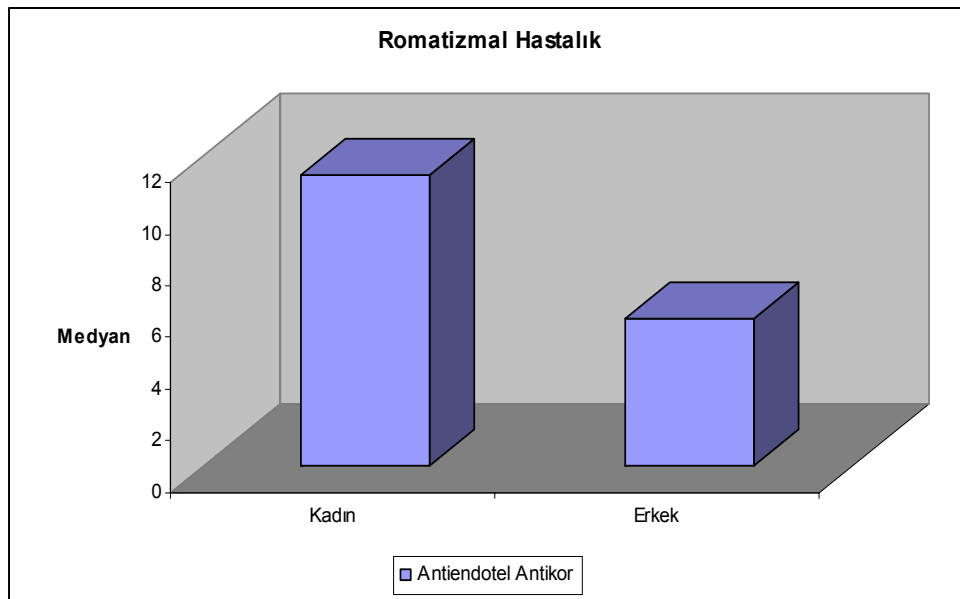
**Tablo 4.10.** Gruplarda cinsiyete göre antiendotel antikor düzeyinin değerlendirilmesi

		Antiendotel Antikor (ng/mL)	p
Anevrizma	Kadın	32,26±29,74	0,125
	Erkek	14,38±19,27	
Romatizmal Hastalık	Kadın	27,55±32,60	0,011*
	Erkek	7,61±5,51	
Kontrol Grubu	Kadın	4,66±2,94	0,092
	Erkek	8,62±10,13	

Mann Whitney U test kullanıldı

\* p<0.05

Anevrizma Grubunda; kadın olguların antiendotel antikor düzeyleri, erkek olguların antiendotel antikor düzeylerinden daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Romatizmal Hastalık Grubunda; kadın olguların antiendotel antikor düzeyleri, erkek olguların antiendotel antikor düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0.05).



**Şekil 4.9.** Romatizmal hastalık grubunda cinsiyete göre antiendotel antikor düzeylerinin dağılımı

Kontrol Grubunda; kadın olguların antiendotel antikor düzeyleri, erkek olguların antiendotel antikor düzeylerinden daha düşük olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.11. Torakal ve Abdominal Gruplarının Demografik Özellikleri**

	Torakal	Abdominal	<i>p</i>
<sup>+</sup> Yaş	65,61±19,71	72,13±9,65	<b>0,212</b>
<sup>++</sup> Cinsiyet	n (%)	n (%)	
Kadın	8 (%44,4)	4 (%18,2)	<b>0,071</b>
Erkek	10 (%55,6)	18 (%81,8)	

<sup>+</sup> Student t Test                      <sup>++</sup> Ki-kare test

Torakal ve Abdominal gruplarındaki olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Torakal ve Abdominal gruplarındaki olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.12. Anevrizmal Grupların AEHA, Sedim ve CRP düzeyleri**

	Torakal	Abdominal	<i>p</i>
AEHA (ng/mL)	22,27±26,89	17,68±21,76	<b>0,314</b>
Sedim (mm/h)	13,89±11,14	15,18±9,37	<b>0,383</b>
CRP (mg/L)	6,14±4,66	8,85±13,17	<b>0,577</b>

Mann Whitney U Test

Torakal ve Abdominal gruplarındaki olguların antiendotel antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Torakal ve Abdominal gruplarındaki olguların sedim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Torakal ve Abdominal gruplarındaki olguların CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Kontrol grubunda AEHA değeri için cut off noktası 14 ng/ml'dir.

**Tablo 4.13.** Grupların AEHA değerlendirilmesi

	Anevrizma	Romatizmal Hastalık	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	
AEHA (ng/mL)			
<14 (Normal)	28 (%70)	29 (%72,5)	<b>0,805</b>
≥14 (Anormal)	12 (%30)	11 (%27,5)	

*Ki-kare test kullanıldı*

Anevrizma grubundaki olguların %30'unun ve Romatizmal Hastalık grubundaki olguların %27.5'inin antiendotel antikor düzeyi anormaldir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

## V- TARTIŞMA

Vasküler olayları otoimmün ya da inflamatuvar mekanizmalarla açıklama çabaları son 30 yıldır önemli bir mesafe kaydetmiştir. Bu çalışmaların aslında çok geçerli nedenleri vardır. Bunlardan belki de en önemlisi normalde de dolaşan, blokan özelliği ya da fonksiyonel özelliği olan/olmayan antikörlerin varlığıdır.

AEHA, bu antikörler içerisinde çok heterojen olan ancak son zamanlarda dikkati çeken bir antikördür. ELISA ve benzeri yöntemlerle saptanabilen AEHA, sağlıklı tüm bireylerde mevcuttur. Sağlıklı bireylerde mevcut olan bu AEHA'nın antijenik yapılara daha düşük afinite ile bağlandıkları ve bir takım fizyolojik fonksiyonlarda rol alabildikleri de düşünülmektedir (111).

Bu antikörler beklenildiği gibi bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda da saptanmıştır. Kontrol grubu hastalarından 2 tanesinde AEHA düzeyini, saptadığımız *cut off* değerinin üzerinde bulduk. Bu antikörlerin sağlıklı bireylerde saptanması geçmişteki anlayışa göre bireyin otoimmün hastalıklara yatkın olduğu ya da yaşla birlikte ortaya çıkan non-selektif otoimmün cevabın bir parçası olarak değerlendirilirdi. Bizim çalışmamızda da saptadığımız gibi günümüzde bu tip otoantikörlerin sağlıklı bireylerdeki varlığı "doğal otoantikörler" olarak değerlendirilmektedir. Kontrol grubunu oluşturan olgular arasında yaptığımız incelemede cinsiyet ve yaş değerleri ile AEHA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit etmedik. Ayrıca kontrol grubu hastalarda AEHA düzeyleri ile inflamatuvar parametreler olan CRP ve sedimentasyon değerleri arasında da anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu bulgular da kontrol grubundaki bu antikörlerin doğal otoantikörler olduğunu destekler niteliktedir.

Çalışmamızda kontrol grubu ile kıyaslandığında, tüm aort anevrizmalı olguların %30'unda AEHA düzeyini anlamlı olarak yüksek bulduk. Aort anevrizmalarında AEHA düzeyleri açısından saptadığımız bu pozitiflik oranının literatüre bakıldığında oldukça çarpıcı bir sonuç olduğunu

düşünmekteyiz. Çünkü literatürde buna benzer doğrudan bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak aort anevrizmalarında otoimmün inflamatuvar yanıt ile ilişkili olan ve çalışmamızı destekler nitelikte dolaylı çalışmalar vardır. Bunlardan en ilginç olanı anevrizma doku örneklerinde B lenfosit ve plasma hücre sayılarının aynı hastanın periferik kanındaki değerler ile kıyaslandığında çok daha yüksek oranda olduğunun görüldüğü Ocana ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. (85). Bir diğer çalışmada ise AAA doku örneklerinde immüoglobulinler saptanmış ve bunların adventisyadaki elastin ve kollajen ile ilişkili mikrofibrillerle reaksiyona girdiği gösterilmiştir (42). Belki de bu konudaki en önemli çalışma Tilson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada aort anevrizması doku örneklerinde 40kDa molekül ağırlığında bir protein, anevrizma ilişkili antijenik protein (AAP-40) olarak adlandırılmıştır. Bu antijenik proteinin AAA hastalarından elde edilen immüoglobulinlerin %79'u ile ve kontrol grubundaki immüoglobulinlerin ise %11'i ile reaksiyona girdiği tespit edilmiştir (146). AAP-40 eksternal iliak damarlar dışındaki tüm damarlarda mevcuttur ve belkide bu durum eksternal iliak damarlarda nadiren anevrizma oluşumunu açıklamaktadır. Tilson ve arkadaşları tarafından yapılan diğer çalışmalarda ise anevrizma dokusundaki fibroblastlar tarafından üretilen matriks hücre adezyon molekülleri tespit edilmiş ve bu moleküllere karşı oluşan antikörlerin AAA'na sahip hastaların adventisyasında immün reaksiyona sebep olduğu gösterilmiştir (4). Yapılan bu çalışmalar aort anevrizmalarının patogenezinde otoimmüitenin rol oynadığını gösterir niteliktedirler.

Otoinflamatuvar ve otoimmün olaylarda en çok suçlanan etken mikroorganizmaların varlığı veya reaktivite oluşturmalarıdır. Kesin olarak kanıtlanamasa da bu düşünce günümüzde her zaman araştırmacılar da bir "bias" olarak mevcuttur. Biz de antijenik reaktivite oluşturmaları açısından intraabdominal ortamın barsak florasının varlığından dolayı daha yoğun olacağını, dolayısıyla da abdominal aorta anevrizması olan olgularda daha yüksek oranda AEHA saptayacağımızı düşünmüştük. Ancak AEHA düzeyleri açısından torakal ve abdominal aort anevrizmalı hastalar arasında bir farklılık tespit etmedik. Ayrıca anevrizma grubunu oluşturan hastaların yaşları, kontrol

ve romatizmal hasta grubuna göre yüksek olmasına rağmen, grupların hepsinde yaş ile AEHA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit etmedik. Benzer şekilde hem torakal hemde abdominal aort anevrizmalı hasta grubunda erkek cinsiyet oranı daha fazla olmasına rağmen, cinsiyet ile AEHA düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki belirlemedik. Genelde otoimmün vasküler kökenli olaylarda kadın cinsiyeti daha belirleyici olmasına rağmen bizim çalışmamızda cinsiyet açısından bir fark tespit edilmedi. Bunun sebebi muhtemelen buradaki inflamatuvar hadisenin tek belirleyici olmamasından kaynaklanıyordu.

Diğer taraftan çalışma grubundaki AEHA serum seviyesi ile inflamatuvar belirteçler arasındaki korelasyon, romatizmal hastalık grubunda olduğu kadar anlamlıydı. AEHA ile inflamatuvar belirteçler arasında bu kadar yakın ilişki bulunması bizim için beklenmedik bir sonuç oldu. Bu sonucun tartışılması çalışmamızda olduğu gibi sınırlı olgu sayısı olan bir çalışmada son derece zordur. Çünkü geneline bakıldığında aslında sedimantasyon ve CRP seviyeleri olgularda normal sınırlardadır. Ancak istatistiki olarak yine de aralarında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu sonucun çalışmamızda tartışılmasını zorlaştıran bir başka sınırlayıcı faktör de çalışmaya katılan olgulara bilinen diğer otoantikörlerin ve pro-inflamatuvar sitokinlerin çalışılmamış olmasıdır. Buna rağmen beklenmedik şekilde AEHA'nın bu olgularda yüksek bulunması ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca torakal ve abdominal aort anevrizma grupları arasında yaptığımız karşılaştırmada ise CRP ve sedimantasyon değerleri arasında da anlamlı bir farklılık tespit etmedik.

Çalışmamız ve yapılan diğer çalışmalar aort anevrizmalarının patogenezinde otoimmünitenin de rol oynayabileceğini göstermektedir. AEHA da aort anevrizmalarının patogenezinde diğer bağışıklık yanıt hücre ve olayları ile birlikte rol oynuyor olabilir. Yapılan bir çalışmada vaskülitik farelerin serumlarında oluşan otoantikörlerin düz kas hücreleri ve AEHA ile çapraz reaksiyona girerek düz kas hücre hasarı oluşturdukları ve düz kas hücre hasarı sonrasında anevrizma gelişiminin izlendiği gösterilmiştir (4).

Başka bir çalışmada Takayasu Arteritli hastalarda aortik endotel hücrelerine karşı antikolar araştırılmış ve hastaların %86'sında aortik endotel hücre antikoları tespit edilmiştir. Saptanan bu antikoların aort endotel yüzeyinde özellikle 60-65 kDa moleküller ile reaksiyona girdiği ve sonuçta aort endotel hücresinin aktivasyonuna yol açarak IL-4, IL-6,IL-8 yapımını arttırdıkları, E-selektin ve VCAM-1 gibi hücre adezyon moleküllerinin sunulmasını sağladıkları ayrıca endotel hücrelerinde apoptozisi başlattıkları gösterilmiştir (24).

AEHA, şimdiye kadar sistemik otoimmün hastalıklar ile vaskülitlerde değişen sıklıklarda rapor edilmiştir. Çalışmamızda kontrol grubu ile kıyaslandığında romatizmal grup olgularımızın %27.5'inde AEHA düzeyini yüksek olarak bulduk. Yapılan çalışmalarda AEHA düzeylerinin özellikle primer otoimmün vaskülit, SLE, skleroderma ve antifosfolipid sendrom vaskülopatisinde yüksek olduğu rapor edilmiştir (21,137,151). Çalışmamızdaki romatizmal grubu oluşturan hastalar, AEHA düzeyleri açısından incelendiğinde, yüksek değerlere sahip hastaların da benzer şekilde SLE, skleroderma, antifosfolipid sendrom ve Takayasu Arterit tanılı hastalar tarafından oluşturulduğunu tespit ettik. Çalışma grubuna benzer şekilde romatizmal hasta grubunda da AEHA düzeyleri ile CRP ve sedimentasyon değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik.

AEHA endotel hücreleri üzerindeki çeşitli antijenik yapılara karşı oluşan heterojen bir antikor grubudur (34,72,21,137). AEHA'nın endotelial hasarla seyreden heterojen bir grup hastalıkta keşfine rağmen patojenik rolleri halen tartışmalıdır. Deneysel invitro modeller AEHA'nın endotel hücrelerinde hasar oluşturabileceği veya halen tanımlanmamış yüzey molekülleri ile reaksiyona girerek endotel hücre aktivasyonuna neden olabildiklerini göstermektedir. Ancak AEHA endotel hasarın bir nedeni olmaktan ziyade hasarlanmış endotel sonrası açığa çıkan antijenik yapılara karşı oluşan bağışıklık yanıtının bir sonucu olabilirler. Endotel hasarı sonucu oluşan AEHA üretimi hipotezi tüm koşullar incelendiğinde bu antikoların varlığını açıklamaya yetmemektedir (72).

Sonuç olarak çalışmamız aort anevrizmalı hasta serum örneklerinde AEHA düzeylerinin araştırıldığı ilk çalışma olma özelliğindedir. Çalışmamızda aort anevrizmalı hastalarda AEHA'nın yüksek bulunması ve bu otoantikorların düzeyleri ile sedimentasyon ve CRP arasında da pozitif yönde bir ilişki olduğunun gösterilmesinin çalışma sonuçlarını oldukça çarpıcı hale getirdiğini düşünmekteyiz. Ancak olgu sayılarımızın yetersiz olması gibi nedenler çalışmanın etkin sonuçlara varmasını engellediğinden daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## VI- KAYNAKLAR

1. Abdul-Hussien, H., Soekhoe, RG., Weber, E., et al., Collagen degradation in the abdominal aneurysm: a conspiracy of matrix metalloproteinase and cysteine collagenases, *Am J Pathol.*, 170, 809-817, 2007.
2. Almahameed, A., Latif, AA., Graham, LM., Managing abdominal aortic aneurysms: Treat the aneurysm and the risk factors, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 72 (10), 877-888, 2005.
3. Annambhotla, S., Bourgeois, S., Wang, X., Lin, PH., Yao, Q., Chen, C., Recent advances in molecular mechanisms of abdominal aortic aneurysm formation, *World J Surg.*, Jun;32(6), 976-86, 2008.
4. Baiu, DC., Barger, B., Sandor, M., Fabry, Z., Hart, MN., Autoantibodies to vascular smooth muscle are pathogenic for vasculitis, *Am. J. Pathol.*, 166, 1851-60, 2005.
5. Beckman, EN., Plasma cell infiltrates in atherosclerotic in abdominal aortic aneurysms, *Am J Clin Pathol.*, 85, 21-24, 1986.
6. Beckman, JA., Aortic aneurysms pathophysiology, epidemiology, and prognosis, In, Reager, MA., Dzau, VJ., Loscalzo, J., eds., *Vascular Medicine*, 2006.
7. Belizna, C., Tervaert, JW., Specificity, pathogenecity, and clinical value of antiendothelial cell antibodies, *Seminars in Arthritis & Rheumatism*, 27(2), 98-109, 1997.
8. Bengtsson, H., Bergqvist, D., Sternby, NH., Increasing prevalence of abdominal aortic aneurysms, A necropsy study, *Eur J Surg.*, 158,19-23, 2002.
9. Bonetti, PO., Lerman, LO., Lerman, A., Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 23(2), 168-75, 2003.

10. Boosma, M.M., et al., Plasma levels of soluble endothelial cell protein C receptor in patient with Wegener's granulomatosis, *Clin. Exp. Immunol.*, 128, 187-194, 2002.
11. Bootsma, H., Spronk, P.E., Ter Borg, E.J., et al., The predictive value of fluctuations in IgM and IgG class anti-dsDNA antibodies for relapses in systemic lupus erythematosus, A prospective longterm observation, *Ann Rheum Dis.*, 56, 661–666, 1997.
12. Bordron, A., Dueymes, M., Levy, Y., et al., Anti-endothelial cell antibody binding makes negatively charged phospholipids accessible to antiphospholipid antibodies, *Arthritis Rheum.*, 41, 1738–1747, 1998.
13. Bordron, A., Dueymes, M., Levy, Y., et al., The binding of some human antiendothelial cell antibodies induces endothelial cell apoptosis, *J Clin Invest.*, 101, 2029–2035, 1998.
14. Bordron, A., Revelen, R., D'arbonneau, F., et al., Functional heterogeneity of anti-endothelial cell antibodies, *Clin Exp Immunol.*, 124, 492–501, 2001.
15. Borreomeo, R.J., Koshy, N., et al., Regional distribution in the mouse of protein homologous to artery-specific antigenic proteins (ASAPs), *J Surg Res.*, 85, 217-24, 1999.
16. Burke, A.P., Tavora, F., Narula, N., Tomaszewski, J.E., Virmani, R., Aortitis and ascending aortic aneurysm: description of 52 cases and proposal of a histologic classification, *Hum Pathol.*, Apr;39(4), 514-26, 2008.
17. Cassis, L.A., Helton, M.J., Howatt, D.A., et al., Aldosterone does not mediate angiotensin II-induced atherosclerosis and abdominal aortic aneurysms, *Br J Pharmacol.*, 144, 443-448, 2005.
18. Catelli, L., Luzzana, C., Riboldi, P., Meroni, P.L., Antiendothelial cell antibodies in vascular inflammation, *Clinical and Applied Immunology*, 135–146, 2001.

19. Cervera, R., Navarro, M., Lopez-Soto, A., Cid, MC., Font, J., Esparza, J., et al., Antibodies to endothelial cells in Behçet's disease: cell-binding heterogeneity and association with clinical activity, *Ann Rheum Dis.*, 53, 265–7, 1994.
20. Chan, TM., Frampton, G., Jayne, DR., et al., Clinical significance of anti-endothelial cell antibodies in systemic vasculitis: a longitudinal study comparing anti-endothelial cell antibodies and anti-neutrophil cytoplasm antibodies, *Am J Kidney Dis.*, 22, 387–392, 1993.
21. Chauhan, SK., Tripathy, NK., Nityanand, S., Antigenic targets and pathogenicity of anti-aortic endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis, *Arthritis Rheum.*, Jul;54(7), 2326-33, 2006.
22. Chew, DKW., Knoetgen, J III., et al., Regional distribution in human of a novel aortic collagen-associated microfibrillar protein, *Exp Mol Pathol.*, 66, 59-65, 1999.
23. Cid, M.C., et al., Endothelial cells, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and cytokines in the pathogenesis of systemic vasculitis, *Curr. Rheumatol.*, Rep. 6, 184–194, 2006.
24. Cines, DB., Lyss, A., Reeber, M., Bina, M., DeHoratius, RJ., Presence of complement-fixing anti-endothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum.*, 73, 611–625, 1984.
25. Cohn, LH., *Cardiac Surgery in the Adult* 3rd ed., McGraw-Hill, 2008.
26. Daugherty, A., Cassis, LA., Mouse models of abdominal aortic aneurysms, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 24, 429-434, 2004.
27. Del Papa, ND., Raschi, E., Moroni, G., et al., Anti-endothelial cell IgG fractions from systemic lupus erythematosus patients bind to human endothelial cells and induce a pro-adhesive and a proinflammatory phenotype in vitro, *Lupus*, 8, 423–429, 1999.

28. Dobrin, PB., Mrkvicka, R., Failure of elastin or collagen as possible critical connective tissue alterations underlying aneurysmal dilation, *Cardiovasc Surg.*, 2, 484—488, 1994.
29. Dobrin, PB., Pathophysiology and pathogenesis of aortic aneurysms, *Surg Clin N Am.*, 69, 687-703, 1989.
30. Domiciano, DS., Carvalho, JF., Shoenfeld, Y., Pathogenic role of anti - endothelial cell antibodies in autoimmune rheumatic diseases, *Lupus*, Nov;18(13), 1233-8, 2009.
31. Evans, JM., O'Fallon, WM., Hunder, GG., Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis, A population-based study, *Ann Intern Med.*, 122(7), 502-507, 1995.
32. Gefen, JY., Ewing, DR., Tilson, MD., Differential expression of microfibrillar glycoproteins in cultured aorta and skin fibroblast, Presented at Society for Vascular Surgeons/American Society of Vascular Surgeons Combined Annual Spring Meeting June, 2001.
33. Gitlin, JM., Trivedi, DB., Langenbach, R., et al., Genetic deficiency of cyclooxygenase-2 attenuates abdominal aortic aneurysm formation in mice, *Cardiovasc Res.*, 73, 227-236, 2007.
34. Gloviczki, P., Ricotta, JJ., Townsend, CM., Beauchamp, DR., Evers, MB., et al., Abdominal aortic aneurysms, *Sabiston Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practice*, Philadelphia, PA:W.B. Saunders Co, 1911–1932, 2007.
35. Golledge, J., Clancy, P., Jamrozik, K., Norman, PE., Obesity, adipokines, and abdominal aortic aneurysm: Health in Men study, *Circulation*, 116(20), 2275-2279, 2007.
36. Golledge, J., Muller, J., Daugherty, A., Norman, P., Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 26, 2605–2613, 2006.

37. Gregory, AK., Yin, NX., et al., Feature of autoimmunity in the abdominal aortic aneurysm, *Arch Surg.*, 13, 85-88, 1996.
38. Groh, V., Rhinehart, R., Randolph-Habecker, J., Topp, MS., Riddell, SR., Spies, T., Costimulation of CD8alphabeta T cells by NKG2D via engagement by MIC induced on virus-infected cells, *Nat Immunol.*, 2, 255–260, 2001.
39. Guilpain, P., Mouthon, L., Antiendothelial cells autoantibodies in vasculitis-associated systemic diseases, *Clin Rev Allergy Immunol.*, Oct;35(1-2), 59-65, 2008.
40. Haimovici, H., Ascher, E., Abdominal aortic aneurysm, Haimovici's vascular surgery, 5th ed., Blackwell publishing, Massachusetts, p., 703-735, 2004.
41. Hill, MB., Phipps, JL., Milford-Ward, A., et al., Further characterization of anti-endothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus by controlled immunoblotting, *Br J Rheumatol.*, 35, 1231–1238, 1996.
42. Holmén, C., Christensson, M., Pettersson, E., Bratt, J., Stjärne, P., Karrar, A., Sumitran-Holgersson, S., Wegener's granulomatosis is associated with organ-specific antiendothelial cell antibodies, *Kidney Int.*, Sep;66(3), 1049-60, 2004.
43. Holmen, C., Elsheikh, E., Christensson, M., et al., Anti-endothelial cell autoantibodies selectively activate SAPK/JNK signalling in Wegener's granulomatosis, *J Am Soc Nephrol.*, 18, 2497–2508, 2007.
44. Holmen, C., Elsheikh, E., Stenvinkel, P., et al., Circulating inflammatory endothelial cells contribute to endothelial progenitor cell dysfunction in patients with vasculitis and kidney involvement, *J Am Soc Nephrol.*, 16, 3110–3120, 2005.
45. Huber, TS., Lee, AW., Ozaki, KC., et al., Abdominal aortic aneurysms, Mulholland, MW., Lillemoe, KD., Doherty, GM., et al., eds., *Greenfield's Surgery, Scientific Principles and Practice*, Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 1711–1714, 2005.

46. Ishikawa, K., Maetani, S., Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease: clinical and statistical analyses of related prognosis factors, *Circulation*, 90, 1855–1860, 1994.
47. Isselbacher, EM., Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms, *Circulation*, 111, 816- 828, 2005.
48. Jamrozik, K., Norman, PE., Spencer, CA., Parsons, RW., Tuohy, R., Lawrence-Brown, MM., Dickinson ,JA., Screening for abdominal aortic aneurysm: lessons from a population-based study, *Med J Aust.*, 173, 345–350, 2000.
49. Johnson, G., Avery, A., et al., Aneurysms of the abdominal aorta: incidence in blacks and whites in North Carolina, *Arch Surg.*, 120, 1138-40, 1985.
50. Karlsson, L., Gnarpe, J., Naas, J., et al., Detection of viable *Chlamydia pneumoniae* in abdominal aortic aneurysms, *Eur J Vasc Endovasc Surg.*, 19, 630–635, 2000.
51. Koichi, S., Richard, N., Libby, MP., Inflammation and Cellular Immune Responses in Abdominal Aortic Aneurysms, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 26, 987-994, 2006.
52. Kuivaniemi, H., Platsoucas, CD., Tilson, MD., Aortic aneurysms: an immune disease with a strong genetic component, *Circulation*, Jan 15, 117(2), 242-52, 2008.
53. Lederle, FA., Johnson, GR., Wilson, SE., Chute, EP., Littooy, FN., Bandyk, D., Krupski, C., Barone, GW., Acher, CW., Ballard, DJ., Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening, Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group, *Ann Intern Med.*, 126, 441–449, 1997.

54. Lindholt, JS., Ashton, HA., Scott, AP., Indicators of infection with the *Chlamydia pneumoniae* are associated with expansion of abdominal aortic aneurysms, *J Vase Surg.*, 34, 212-15, 2001.
55. Lindquist, K., J., Osterland, CK., Human antibodies to vascular endothelium, *Clin Exp Immunol.*, 9, 753-60, 1971.
56. Marie, I., Proux, A., Duhaut, P., Primard, E., Lahaxe, L., Girszyn, N., Louvel, JP., Levesque, H., Long-term follow-up of aortic involvement in giant cell arteritis: a series of 48 patients, *Medicine (Baltimore)*, May;88(3), 182-92, 2009.
57. Meijer, A., van Der Vliet, JA., Roholl, PJ., et al., *Chlamydia pneumoniae* in abdominal aortic aneurysms: abundance of membrane components in the absence of heat shock protein 60 and DNA, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 19, 2680–2686, 1999.
58. Meroni, P., Ronda, N., Raschi, E., Borghi, MO., Humoral autoimmunity against endothelium: theory or reality?, *Trends Immunol.*, May;26(5), 275-81, 2005.
59. Meroni, PL., D’Cruz, D., Khamashta, M., Youinou, P., Hughes, GR., Anti-endothelial cell antibodies: only for scientists or for clinicians too?, *Clin Exper Immunol.*, 104(2), 199–202, 1996.
60. Meroni, PL., et al., Antiendothelial cell antibodies (AECA): from a laboratory curiosity to another useful autoantibody, In: Shoenfeld, Y., editor., *The decade of Autoimmunity*, Elsevier Science, p. 227–31, 1998.
61. Meroni, PL., et al., Functional heterogeneity of pathogenic anti-endothelial cell antibodies, In *Atherosclerosis and Autoimmunity* (Shoenfeld, Y., Harats, D. and Wiik, G., eds), 211–220, 2001.
62. Moroni, G., et al., Anti-C1q antibodies may help in diagnosing a renal flare in lupus nephritis, *Am.J. Kidney Dis.*, 37, 490-498, 2001.
63. Navarro, M., Cervera, R., Font, J., et al., Anti-endothelial cell antibodies in systemic autoimmune diseases: prevalence and clinical significance, *Lupus*, 6, 521–526, 1997.

64. Negi, VS., Tripathy, NK., Misra, R., Nityanand, S., Antiendothelial cell antibodies in scleroderma correlate with severe digital ischemia and pulmonary arterial hypertension, *J Rheumatol.*, 25, 462–466, 1998.
65. Nuenninghoff, DM., Hunder, GG., Christianson, TJ., McClelland, RL., Matteson, EL., Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years, *Arthritis Rheum.*, 48(12), 3522-3531, 2003.
66. Ocana, E., Bohorquez, JC., Perez-Requena, J., Brieva, JA., Rodriguez, C., Characterisation of T and B lymphocytes infiltrating abdominal aortic aneurysms, *Atherosclerosis*, 170, 39–48, 2003.
67. Ozsvath, KJ., Hirose, H., et al., Expression of two novel recombinant proteins from aortic adventitia (kappafibs) sharing amino acid sequences with cytomegalovirus, *JSurg Res.*, 69, 277-282, 1997.
68. Ozsvath, KJ., Hirose, SX., Tilson, MD., Molecular mimicry in human aortic aneurysmal Disease, *Ann NY Acad Sci.*, 16, 1-6, 1996.
69. Patton, WA., Granzow, CA., Getts, LA., et al., Identification of a heparin-binding protein using monoclonal antibodies that block heparin binding to porcine aortic endothelial cells, *Biochem J.*, 311, 461–469, 1995.
70. Perry, GJ., Elston, T., Khouri, NA., et al., Antiendothelial cell antibodies in lupus: correlations with renal injury and circulating markers of endothelial damage, *Q J Med.*, 86, 727–734, 1993.
71. Renaudineau, Y., Dugué, C., Dueymes, M., Youinou, P., Antiendothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus, *Autoimmun Rev.*, Dec;1(6), 365-72, 2002.
72. Renaudineau, Y., Revelen, R., Levy, Y., Gilburd, B., Shoenfeld, Y., Youinou, P., Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis, *Clin Dia Lab Immunol.*, 6, 150–160, 1999.

73. Rizas, KD., Ippagunta, N., Tilson, MD 3rd., Immune cells and molecular mediators in the pathogenesis of the abdominal aortic aneurysm, *Cardiol Rev.*, Sep-Oct;17(5), 201-10, 2009.
74. Ross, R., Atherosclerosis- an inflammatory disease, *N Engl J Med.*, 340, 115-216, 1999.
75. Rubin, GD., MDCT imaging of the aorta and peripheral vessels, *Eur J Radiol.*, 45 (Suppl 1), 42-49, 2003.
76. Rutherford, RB., Rutherford vascular surgery, 6th ed., B.Saunders Company, Philadelphia, p.1403-1453, 2005.
77. Sabiston, DC., Jr., Aortic abdominal aneurysms, In *Textbook of surgery*, 14th end., ed., DC Sabiston, Jr., W., B.Saunders Company, Philadelphia, p.1566, 1991.
78. Sakalihasan, N., Limet, R., Defawe, OD., Abdominal aortic aneurysm, *Lancet*, 365(9470), 1577- 89, 2005.
79. Salmi, M., Jalkanen, S., Cell-surface enzymes in control of leukocyte trafficking, *Nat Rev Immunol.*, 5, 760–771, 2005.
80. Salmi, M., Kalimo, K., Jalkanen, S., Induction and function of vascular adhesion protein-1 at sites of inflammation, *J Exp Med.*, 178, 2255–2260, 1993.
81. Salojin, KV., Le Tonque `ze, M., Saraux, A., et al., Antiendothelial cell antibodies: useful markers of systemic sclerosis, *Am J Med.*, 102, 178–185, 1997.
82. Servettaz, A., Guilpain, P., Tamas, N., Kaveri, VS., Camoin, L., Mouthon, L., Naturel anti-endothelial cell antibodies, *Autoimmunity Reviews*, 7, 426-430, 2008.
83. Schirmer, M., Duftner, C., Seiler, R., Dejaco, C., Fraedrich, G., Abdominal aortic aneurysms: an underestimated type of immune-mediated large vessel arteritis?, *Curr Opin Rheumatol.*, Jan;18(1), 48-53, 2006.

84. Schoen, FJ., Kumar, V., Abbas, AK., Fausto, N., Robbins and Cotran's Pathologic Basis of Disease, The blood vessels, 7th ed, Philadelphia, PA: W.B.Saunders Co., 531–532, 2004.
85. Sebastian, JK., Mahr, AD., Ahmed, SS., et al., Antiendothelial cell antibodies in patients with Wegener's granulomatosis: Prevalence and correlation with disease activity and manifestations, *J Rheumatol.*, 34, 1027–1031, 2007.
86. Sgonc, R., Gruschwitz, MS., Dietrich, H., Recheis, H., Gershwin, ME., Wick, G., Endothelial cell apoptosis is a primary pathogenetic event underlying skin lesions in avian and human scleroderma, *J Clin Invest.*, 98, 785–792, 1996.
87. Shibata, S., Harpel, PC., Gharavi, A., Rand, J., Fillit, H., Autoantibodies to heparin from patients with antiphospholipid antibody syndrome inhibit formation of antithrombin III-thrombin complexes, *Blood*, 83, 2532–2540, 1994.
88. Shimizu, K., Mitchell, RN., Libby, P., Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, May;26(5), 987-94, 2006.
89. Shimizu, K., Shichiri, M., Libby, P., et al., Th2-predominant inflammation and blockade of IFN-gamma signaling induce aneurysms in allografted aortas, *J Clin Invest.*, 114, 300-308, 2004.
90. Sigala, F., Papalambros, E., Kotsinas, A., et al., 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*, 137, 447-456, 2005.
91. Sinha, I., Cho, BS., Roelofs, KJ., et al., Female gender attenuates cytokine and chemokine expression and leukocyte recruitment in experimental rodent abdominal aortic aneurysms, *Ann N Y Acad Sci.*, 1085, 367-379, 2006.

92. Snyder, MR., Weyand, CM., Goronzy, JJ., The double life of NK receptors: Stimulation or co-stimulation?, *Trends Immunol.*, 25, 25–32, 2004.
93. Souza, RC., Lage, L., Schainberg-Goldenstein, C., Macedo, AR., Carrasco, S., Gonçalves, CR., Anti-endothelial cell antibodies and central nervous system involvement in Behçet's disease, *Clinics*, 62, 685–690, 2007.
94. Sueyoshi, E., Sakamoto, I., Hayashi, K., Aortic aneurysms in patients with Takayasu's arteritis: CT evaluation, *AJR Am J Roentgenol.*, Dec;175(6), 1727-33, 2000.
95. Thompson, RW., Curci, JA., Ennis, TL., et al., Pathophysiology of abdominal aortic aneurysms: insights from the elastase induced model in mice with different genetic backgrounds, *Ann N Y Acad Sci.*, 1085, 59-73, 2006.
96. Thompson, RW., Reflections on the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms, *Cardiovasc Surg.*, 10, 389–394, 2002.
97. Titus, JL., Kim, HS., Blood vessels and lymphatics, *Anderson's pathology*, 9th edn, ed., Kissane, JM., C.V.Mosby Company, St. Louis, 778, 1990.
98. Tobón, GJ., Alard, JE., Youinou, P., Jamin, C., Are autoantibodies triggering endothelial cell apoptosis really pathogenic?, *Autoimmun Rev.*, Jun;8(7), 605-10, 2009.
99. Wills, A., Thompson, MM., Crowther, M., et al., Elastase induced matrix degradation in arterial organ cultures: an in vitro model of aneurysmal disease, *J Vasc Surg.*, 24, 667-679, 1996.
100. Wilmink, ABM., Quick, CRG., Epidemiology and potential for prevention of abdominal aortic aneurysm, *Br J Surg.*, 85, 155-162, 1998.
101. Wu, J., Groh, V., Spies, T., T cell antigen receptor engagement and specificity in the recognition of stress-inducible MHC class I-related

chains by human epithelial gamma delta T cells, *J Immunol.*, 169, 1236–1240, 2002.

102. Xia, S., Ozsvath, K., Hirose, H., Tilson, MD., Partial amino acid sequence of a novel 40-kDa human aortic protein, with vitronectin-like, fibrinogen-like, and calcium binding domains: aortic aneurysm associated protein-40 (AAAP-40) [human MAGP-3, proposed], *Biochem.Biophys Res. Commun.*, 219, 36 –39, 1996.

103. Youinou, P., Le Dantec, C., Bendaoud, B., Renaudineau, Y., Pers, JO., Jamin, C., Endothelium, a target for immune-mediated assault in connective tissue disease, *Autoimmun Rev.*, 5, 222–228, 2006.

104. Youinou, P., Meroni, PL., Khamashta, MA., Shoenfeld, Y., A need for standardization of the anti-endothelial-cell antibody test, *Immunol Today*, 16, 363–364, 1995.

105. Youinou, P., New target antigens for antiendothelial cell antibodies, *Immunobiology*, 210, 789-797, 2005.

106. Zhao, L., Moos, MP., Grabner, R., et al., The 5-lipoxygenase pathway promotes pathogenesis of hyperlipidemia-dependent aortic aneurysm, *Nat Med.*, 10, 966–973, 2004.