

Kemokin reseptör 5 Δ32 gen polimorfizmi ve abdominal aort anevrizmaları

Chemokine receptor 5 Δ32 gene polymorphism and abdominal aortic aneurysms

Murat Aydın,¹ Nurkay Katrancıoğlu,¹ Şinasi Manduz,¹ Erhan Atahan,¹
Oğuz Karahan,¹ Öztürk Özdemir,² Öcal Berkan¹

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, ²Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Sivas

Amaç: Bu çalışmada abdominal aort anevrizması (AAA) ve kemokin reseptör 5 Δ32 (CCR5) gen polimorfizmi arasındaki ilişki, bir risk faktörü olarak araştırıldı.

Çalışma planı: Mayıs 2008 - Mart 2009 tarihleri arasında kliniğimizde AAA tanısı ile ameliyat edilen 58 hasta (41 erkek, 17 kadın; ort. yaş 62.9±6.5 yıl; dağılım 45-78 yıl) ile abdominal bilgisayarlı tomografide aort çapları normal olarak ölçülen 58 sağlıklı gönüllü (38 erkek, 20 kadın; ort. yaş 58.8±11.6; dağılım 30-79 yıl) çalışmaya alındı. Periferik kan dokularından olgulara ait genomik DNA'lar elde edilerek CCR5 geninde 32 baz p delesyonu tarandı.

Bulgular: Abdominal aort anevrizması gelişimi için predispozan risk faktörleri yönünden karşılaştırıldıklarında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanamadı (p>0.05). Abdominal aort anevrizmalı grupta 11 hastada (%19.0) heterozigot CCR5 gen mutasyonu varken kontrol grubunda sadece bir bireyde (%1.7) heterozigot CCR5 gen mutasyonu saptandı. Hastaların 47'sinde (%81.0) CCR5 homozigot normal iken, kontrol grubundaki gönüllü bireylerin 57'sinde (%98.3) CCR5 homozigot normaldi. Kemokin reseptör 5 Δ32 heterozigot gen mutasyonu AAA grubunda anlamlı derecede yüksek idi (p=0.004).

Sonuç: Sonuç olarak, bu çalışmada CCR5 gen polimorfizmi ile AAA arasında bir ilişki olduğu gösterildi. Abdominal aort anevrizması gelişimine neden olan değiştirilemeyen etyolojik faktörler arasında genetik faktörlerin olduğunu düşünüyor ve genetik yatkınlığı olan kişilerde daha sık yapılacak kontrollerle AAA'nın ciddi komplikasyonları ortaya çıkmadan tedavilerinin yapılabileceğine inanıyoruz.

Anahtar sözcükler: Abdominal aort anevrizması; CCR5; kemokin; gen polimorfizmi; 32 baz p delesyonu.

Background: In this study, we aimed to investigate the relationship between abdominal aortic aneurysm (AAA) and chemokine receptor 5 Δ32 (CCR5) gene polymorphism as a risk factor.

Methods: Fifty-eight patients (41 males, 17 females; mean age 62.9±6.5 years; range 45 to 78 years) operated on our clinic between May 2008 and March 2009 with the diagnosis of AAA, and 58 healthy volunteers (38 males, 20 females; mean age 58.8±11.6 years; range 30 to 79 years) with normal aortic diameters measured by computed tomography were included in this study. Thirty-two base p deletions in the CCR5 gene were screened after obtaining genomic DNAs from peripheral blood samples of the patients.

Results: When the groups were compared with the predisposing risk factors for the development of AAA, no significant difference was observed (p>0.05). Eleven patients (19.0%) had heterozygote CCR5 gene mutation in the AAA group, however, only one patient (1.7%) had heterozygote CCR5 gene mutation in the control group. While the CCR5 homozygote was normal in 47 (81.0%) patients, the CCR5 homozygote was normal in 57 (98.3%) volunteers in the control group. Chemokine receptor 5 Δ32 heterozygote gene mutation was significantly higher in the AAA group. (p=0.004).

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

Key words: Abdominal aortic aneurysm; CCR5; chemokine; gene polymorphism; 32 base p deletion.

Abdominal aort anevrizması (AAA) subdiyafrenatik aortun normal yapısını kaybetmesi sonucunda beklenen çapının anormal bir şekilde 1.5-2 kat daha fazla genişlemesi ile kendini gösteren ilerleyici bir damar hastalığıdır.^[1] Abdominal aort anevrizması 60 yaşın üzerindeki nüfusta %4-11 sıklıkla görülen, tedavisi çoğunlukla cerrahi olarak yapılan ve tedavisi zamanında yapılmadığı takdirde yüksek oranlarda mortaliteye neden

olan bir hastalıktır.^[2,3] Toplumda 13. en sık ölüm nedenidir ve 55 yaş üzeri ölümlerin %1.5'i AAA rüptürüne bağlıdır. Çapı 3 cm'nin üzerinde AAA, 50 yaş ve üstü hastalarda %3-10 oranında, 80 yaş ve üstü hastalarda ise daha yüksek oranlarda görülmektedir. Erkek/kadın oranı 4/1'dir. Görülme sıklığı beyaz ırkta 3.5 kat daha fazladır.^[1]

Abdominal aort anevrizmasının patogenezi tam olarak açıklanamamış değildir. Ancak son yıllarda kronik inflamatuvar olayların etkisinden söz edilmektedir. Özellikle matriks metalloproteinazlar tarafından matriks dönüşümü ile birlikte sitokin yolundaki upregulasyonun etkili olduğu ve genetik polimorfizmin bu inflamatuvar yol üzerinde etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

Genetik ile AAA arasında bir ilişki bahsedilse de şu ana kadar yapılmış çalışmalarda CCR5 gen polimorfizmi ile aort anevrizmaları arasındaki ilişki henüz tam açıklanamamış değildir. Prospektif kontrollü olarak planlanan bu çalışmada, AAA oluşumunda genetik zeminin aydınlatılmasına katkıda bulunabilmek amacıyla, AAA gelişimine risk oluşturabileceğini düşündüğümüz CCR5 gen polimorfizmi ile AAA arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışma kliniğimizde Mayıs 2008 - Mart 2009 yılları arasında yapıldı. Çalışmaya alınacak birey sayıları alfa (α) hatası 0.05, beta (β) hatası 0.20 olacak şekilde hesaplandı ve her gruba 58 bireyin alınması gerektiği bulundu. Aort anevrizmalı 58 hasta (41 erkek, 17 kadın; ort yaş 62.9±6.5 yıl; dağılım 45-78 yıl) çalışma grubu, sağlıklı 58 birey (38 erkek, 20 kadın; ort yaş 58.8±11.6 yıl; dağılım 30-79 yıl) ise kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Çalışmadaki hastaların abdominal aort çapları kontrastlı bilgisayarlı tomografi kullanılarak ölçüldü (Şekil 1). Gruplardaki hastalar hipertansiyon, sigara içiciliği, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi AAA oluşumuna katkıda bulunacak etkenler açısından araştırıldı. Çalışma grubundaki hastalar ve kontrol grubundaki bireylerden alınan periferik kan dokuları 1 ml ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) içeren tüplerde biriktirilerek -20 °C'de toplandı. Periferik kan dokularından olgulara ait genomik DNA'lar elde edilerek CCR5 geninde 32 baz p delesyonu tarandı. Çalışma ve kontrol gruplarından elde edilen bulgular istatistiksel olarak değerlendirildi.

Mutasyon analizi

Çalışma ve kontrol grubundaki bireylerden toplanan 100µl periferik kan dokusundan, Invitex kit extraction tekniği ile (Invitex, Invisorb spin blood, Germany) total genomik DNA elde edildi. Kontrol grubundaki bireylerden ve AAA hastalarından eş zamanlı ola-

rak biotin-labelled single multiplex amplification reaction (Viennelab, PGX-HIV StripAssay, Austria) tekniği ile CCR5 kemokin reseptör geni amplifiye edildi ve 32 baz p delesyonu açısından değerlendirildi. Perkin Elmer 9600 (PCR machine, Perkin. Elmer, Foster City, CA, USA) ile polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) çalışıldı. Başlangıç olarak 94 °C'de iki dakika erime evresi ile protokol oluşturularak; 35 devirde 94 °C'de 15 saniye, 58 °C'de 30 saniye, 72 °C'de 30 saniye ve 72 °C'de 3 dakika final elongasyon evresinde izlendi.

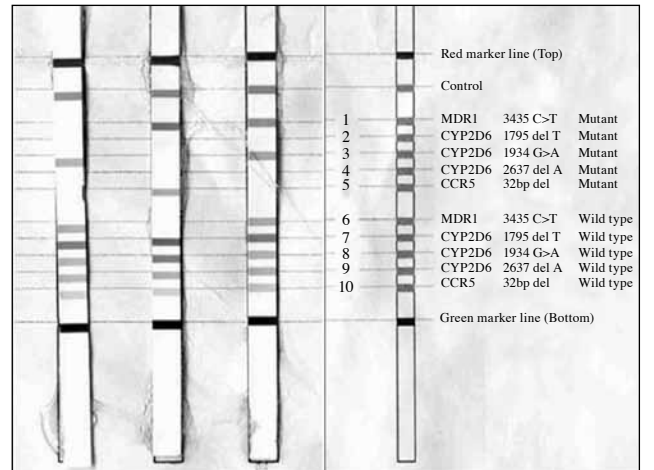
Otomatik revers-hibridizasyon prensibi temeline dayanan StripAssay tekniği (Vienna Lab, PGX-HIV StripAssay GmbH, Austria) ile mutasyon analizi çalışıldı. Tüm genler için normal, heterozigot ve homozigot mutant/non-mutant genotip profilleri ek Collector™ sheet kullanılarak tüm olgularda tarandı.

İstatistiksel analiz

Çalışmamızın verileri Windows için SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) 15.0 versiyon paket programına yüklendi. Çalışmada elde edilen veriler ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verildi. Hastaların yaş ve aort çapları T-testi kullanılarak değerlendirildi. Cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara içiciliği, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve CCR5 gen mutasyonu ile AAA arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildi. Abdominal aort anevrizması ile genetik varyasyon arasındaki ilişki multivariate regresyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak p<0.05 değerler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri tablo 1'de verilmiştir. Çalışma grubundaki hastaların 33'ünde (%56.9) hipertansiyon, 21'inde (%36.2) koroner arter hastalığı, 10'unda (%17.2) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sekizinde (%13.8) hiperlipidemi, yedisinde (%12.1)



Şekil 1. StripAssay tekniği ile CCR5 heterozigot gen mutasyonu saptanması.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda klinik parametrelerin dağılımı

Değişken	Hasta grubu (n=58)			Kontrol grubu (n=58)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş (yıl)			62.9±6.5			58.8±11.6	0.62
Erkek	41	70.7		38	65.5		0.55
Sigara kullanım öyküsü	21	36.2		19	32.8		0.69
Hipertansiyon	33	56.9		31	53.4		0.71
Hiperlipidemi	8	13.8		9	15.5		0.79
Diyabetes mellitus	7	12.1		7	12.1		1.0
Koroner arter hastalığı	21	36.2		21	36.2		1.0
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	10	17.2		6	10.3		0.028

Aynı hastada birden çok özellik bulunmaktadır; Ort.±SS: Ortalama standart sapma.

diyabetes mellitus, 21'inde (%36.2) ise sigara kullanımı öyküsü vardı (Tablo 1). Kontrol grubunda ise bireylerin 31'inde (%53.4) hipertansiyon, altısında (%10.3) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, dokuzunda (%15.5) hiperlipidemi, yedisinde (%12.1) diyabetes mellitus, 19'unda (%32.8) ise sigara kullanımı öyküsü vardı. Gruplar anevrizma gelişimine zemin hazırlayan predispozan faktörlerden hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara içiciliği ve koroner arter hastalığı yönünden karşılaştırıldıklarında aralarındaki fark anlamlı bulunmadı (p>0.05; Tablo 1).

Çalışmaya alınan olgular aort çapları yönünden değerlendirildiğinde; kontrol grubunda bulunan bireylerin ortalama aort çapları 26.4±2.9 mm, çalışma grubundaki hastaların ortalama aort çapı 54.9±8.6 mm olarak bulundu. Gruplar aort çapları yönünden karşılaştırıldıklarında aralarındaki fark ileri derecede anlamlı bulundu (p=0,001; Tablo 2).

Abdominal aort anevrizma hastalarında ve kontrol grubu arasında CCR5 CC (wild-type allele), CT (heterozigot) ve TT (homozigot) gen mutasyonları karşılaştırıldı. Heterozigot CCR5 gen mutasyonu, AAA hastalarının 11'inde (%19.0) saptanırken, kontrol grubunda sadece bir bireyde (%1.7) saptandı (Şekil 1). CCR5 gen mutasyonu, AAA hastalarının 47'sinde (%81,0) yok iken, kontrol grubundaki bireylerin de 57'sinde (%98.3) yok idi. Heterozigot gen mutasyonu yönünden gruplar değerlendirildiğinde; CCR5 heterozigot gen mutasyonunun AAA'lı hastalarda anlamlı derecede fazla olduğu görüldü (p=0.004; Tablo 3).

Gruplar; yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara içiciliği, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve CCR5 gen

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda aort çap dağılımı

Gruplar	Sayı	Ort.±SS	p
Kontrol	58	26.4±2.9	0.001
Hasta	58	54.9±8.6	0.001

Ort.±SS: Ortalama standart sapma.

polimorfizmi ile AAA arasındaki ilişki değerlendirildiğinde yalnızca CCR5 gen polimorfizmi ile AAA arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.006; Tablo 4).

CCR5 heterozigot gen mutasyonu bulunan hastalarda mutasyon olmayan bireylere göre AAA görülme sıklığının 25.95 kat fazla olduğu bulundu (OR:25.95, %95 CI=2.49-270,36; Tablo 4).

TARTIŞMA

Abdominal aort anevrizması sanayileşmiş ülkelerde tüm nüfusun yaklaşık %1-6'sını etkileyen bir hastalıktır.^[4] Ülkemizdeki AAA nedeniyle ölenlerin sayısı tam bilinmemekle birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 15 bin kişi rüptüre AAA nedeniyle hayatını kaybetmektedir.^[4,5] Yıllar içinde cerrahi tekniklerde sağlanan gelişmelere karşın halen rüptüre AAA'larda mortalite yüksek seyretmektedir.^[4] Bu nedenle AAA riskinin önceden belirlenebilmesi ve erken tanınabilmesi bu hastalığın seyrindeki en büyük ilerlemeyi sağlayacaktır. Günümüzde kullanılan tanı yöntemleri ile var olan AAA kolaylıkla tanınabilmektedir, ancak mevcut yöntemler ile ileride gelişebilecek AAA için hastalığı önlemeye yönelik risk tahmini yapmak mümkün olamamaktadır. Abdominal aort anevrizması gelişimi için riskin belirlenebilmesi, birçok hayatın kurtarılabilmesine ve sağlık harcamalarında önemli kazançlar sağlanmasına olanak tanıyacaktır. Abdominal aort anevrizması gelişimine zemin hazırlayan şüpheli genin bulunması, basit bir DNA testi ile kişisel riskin hesaplanmasına yardımcı olabilir.

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunda Δ32 gen polimorfizminin dağılımı

Genotip	Hasta grubu (n=58)		Kontrol grubu (n=58)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
WT/WT	47	81.0	57	98.3	
WT/Δ32	11	19.0	1	1.7	0.004
Δ32/Δ32	0	0	0	0	–

WT/WT: Normal; WT/Δ32: Heterozigot mutasyon; Δ32/Δ32: Homozigot mutasyon.

Tablo 4. Abdominal aort anevrizması ile genetik varyasyon arasındaki ilişkinin multivariyet regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Multivariyet	β	OR (95% CI)	p
Yaş	0.048	1.049 (0.98-1.10)	0.068
Cinsiyet	0.503	0.605 (0.22-1.7)	0.338
Hipertansiyon	0.333	0.717 (0.26-2.0)	0.521
Diyabetes mellitus	0.308	0.735 (0.21-2.51)	0.623
Dislipidemi	1.316	0.268 (0.06-1.18)	0.082
Sigara kullanım öyküsü	0.161	1.175 (0.41-3.40)	0.767
Koroner arter hastalığı	0.506	1.658 (0.59-4.70)	0.341
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	0.674	1.963 (0.46-8.40)	0.363
Kemokin reseptör 5	3.256	25.951 (2.50-270.37)	0.006

OR: Odds ratio.

Abdominal aort anevrizması multifaktöryel bir hastalıktır, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir.^[6] Abdominal aort anevrizmasının etiyojisini belirlemek için yapılan ve ayırım çalışması olarak adlandırılan iki istatistiksel çalışma AAA'nın majör gen etkisi ile ortaya çıkabileceğini bildirmektedir.^[7] Benzer şekilde Shibamura ve ark.^[8] da 233 aile üzerinde yaptıkları çalışmada AAA ile iki gen (19q13 ve 4q31) arasında ilişki olabileceğini bildirmişlerdir.

Abdominal aort anevrizması patogenezindeki genetik komponentin ortaya konabilmesi için birçok araştırmacı, aday gen kavramını, benimsemiştir. Bu yaklaşım asıl olarak anevrizma formasyonunda ve inflamatuvar yanıtta rol oynayan anahtar enzimleri kodlayan genleri içerir. Bu konuda literatürdeki araştırmalara bakıldığında aday gen olarak; elastin ve elastaz (MMP-2,-7,-9-12), kollojen ve kollojenaz (Matriks metalloproteinaz (MMP)-1,-8&-13), metalloproteinaz doku inhibitörleri, plazminojen aktivatör inhibitör-1, interlökinler, anjiyotensin konverting enzim, metilen tetra hidro folat reduktaz, nitrik oksit sentaz, platelet aktifleştirici faktör, human lökosit antijenleri, ve inflamatuvar reseptörlerin araştırıldıkları görülmektedir. Bu araştırmalar incelendiğinde, Jones ve ark.^[9] matriks metalloproteinaz-9 polimorfizmi (C-1562T) araştırdıkları 414 AAA'lı, 172 periferik vasküler hastalıklı ve 203 sağlıklı kontrolde anevrizmalı grupta T alelinin anlamlı derecede fazla olduğunu bildirmişlerdir. Yine MMP'nin doku inhibitörleri (TIMP) üzerine yapılan iki çalışmada AAA'lı hastaların alel frekansının kontrol grubundan anlamlı olarak farklı olduğu bildirilmiştir.^[10,11] Bizde çalışmamızda inflamatuvar reseptörlerden CCR5 ile AAA arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Abdominal aort anevrizması gelişimine risk oluşturabileceğini düşündüğümüz CCR5 gen polimorfizmi ile AAA arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladığımız bu çalışmada AAA'lı hastalarda CCR5 heterozigot gen polimorfizminin normal nüfusa göre anlamlı dere-

cede fazla olduğunu bulduk. Ancak AAA multifaktöryel bir hastalıktır, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir.^[6] Bu nedenle AAA gelişimine zemin hazırlayabilecek diğer risk faktörleri de göz önüne alınarak yapılan istatistiksel çalışmada, CCR5 gen mutasyonunun diğer faktörlerden bağımsız olarak AAA ile ilişkili olduğu görüldü.

Aterosklerozis multifaktöryel ilerleyici bir vasküler hastalıktır. Makrofajların, T-lenfositlerin ve vasküler dendritik hücrelerin arteriyel duvarda erken dönemde ve ısrarlı olarak bulunmalarıyla karakterizedir.^[12] Bu hücre topluluğu aterosklerozis patogenezinde rol oynayan kronik inflamatuvar olaylarda da rol alır. Abdominal aort anevrizması duvarının kronik inflamatuvar hücreler tarafından infiltre edildiği bilinmektedir.^[13] Ateroskleroz asıl olarak damarın iç tabakalarını intima ve mediayı içerirken AAA tipik olarak damarın dış tabakalarının media ve adventisyanın değişikliklerinden etkilenir. Ancak her iki durumda patogenezi ortak mekanizma ile açıklanabilir. Makrofaj ve lenfositlerin inflamatuvar infiltrasyonu AAA ve aterosklerozun patogenezinde alta yatan ortak mekanizmadır. Her iki durumda da damar duvarında bir inceleme söz konusudur.^[14]

Arteriyel damar duvarının inflamatuvar hücrelerce infiltrasyonu bir dizi enzimi aktive eder. Kemokinler ekstraselüler matriksin yeniden modellenmesi ve metabolizmasında rol oynayan özellikle matriks metalloproteinazları ve onların inhibitörlerini de içeren birçok enzimin indüksiyonu, ekspresyonu ve aktivasyonu için anahtar rol oynar. Kemokin reseptörlerinin inflamasyonda önemli modülatör rolleri vardır.

Kemokinler arter duvarındaki hasara erken yanıtta etkilidirler. Kemokin reseptör 5 genindeki delesyon reseptör ekspresyonunu azaltır, lökosit göçünü inhibe eder ve inflamatuvar infiltrasyonu azaltır.^[15] Ghilardi ve ark.^[16] CCR5 32 bp delesyonu ile AAA arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Kemokin reseptör 5

polimorfizmi sonucunda Th1 yanıtında azalma, Th2 yanıtında artış meydana gelir. Th1 ve Th2 lökositler arasındaki bu farklılaşmanın aterosklerotik olayın anevrizmal ya da tıkaçıcı damar hastalığının gelişiminde belirleyici olduğu düşünülmektedir.^[17]

Ocaña ve ark.^[18] AAA'lı hastaların periferik kan dokusunda ve AAA'yı infiltre eden T hücrelerinin yaklaşık %40'ının CCR5 ve CXCR3 pozitif olduğunu bildirmektedir. Kemokin reseptör 5 ve CXCR3 inflamatuvar sitokinler için reseptör görevi yaparlar, inflamatuvar sitokinleri üreten lökositlerin inflamatuvar olmayan dokuya göçü için düzenleyici rol oynarlar.^[19,20] Ayrıca AAA'yı infiltre eden T-lenfositler fonksiyonel olarak proinflamatuvar hücrelerdir, IFN-γ üretirler ve büyük miktarda serin proteaz granzim A salınımına neden olurlarlar.^[21] İlginç olarak, damar duvarının benzer proinflamatuvar ve sitotoksik yanıtı ateroskleroz ve kardiyak allograft vaskülopatilerinde de gösterilmiştir.^[22]

Çalışmamızda bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Birincisi, bu çalışmada 58 AAA hastası bulunmaktadır. Bu örneklem sayısı bu tip çalışmalar için göreceli olarak az bir sayıdır. Bununla birlikte AAA hastalarında %19.0 ve kontrol olgularında %1.7 bulunan heterozigot oranları için post-hoc power analiz uyguladığımızda olgu sayısına göre power değeri %88.15 olarak bulundu. Daha yüksek power değeri elde etmek için daha geniş ölçekli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır. İkincisi, AAA kompleks bir hastalıktır. Bu nedenle birçok çevresel faktörden etkilenen kompleks bir hastalığa bir genin etkisini nüfus çalışmaları ile ortaya koymak zor olabilmektedir. Buna rağmen çalışmamızda CCR5 gen polimorfizmi ile AAA arasındaki ilişki diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak gösterildi.

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

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanmasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Sayın AG. Abdominal aort anevrizmalarına genel bakış İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi No: 52 Ekim 2006; s. 135-48.
2. Siegel CL, Cohan RH. CT of abdominal aortic aneurysms. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163:17-29.
3. Budden J, Hollier LH. Management of aneurysms that involve the juxtarenal or suprarenal aorta. *Surg Clin North Am* 1989;69:837-44.
4. Ernst CB. Abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 1993;328:1167-72.
5. Kochanek KD, Smith BL. Deaths: preliminary data for 2002. *Natl Vital Stat Rep* 2004;52:1-47.
6. Majumder PP, St Jean PL, Ferrell RE, Webster MW, Steed DL. On the inheritance of abdominal aortic aneurysm. *Am J Hum Genet* 1991;48:164-70.
7. Verloes A, Sakalihan N, Koulischer L, Limet R. Aneurysms of the abdominal aorta: familial and genetic aspects in three hundred thirteen pedigrees. *J Vasc Surg* 1995;21:646-55.
8. Shibamura H, Olson JM, van Vlijmen-Van Keulen C, Buxbaum SG, Dudek DM, Tromp G, et al. Genome scan for familial abdominal aortic aneurysm using sex and family history as covariates suggests genetic heterogeneity and identifies linkage to chromosome 19q13. *Circulation* 2004;109:2103-8.
9. Jones GT, Phillips VL, Harris EL, Rossak JI, van Rij AM. Functional matrix metalloproteinase-9 polymorphism (C-1562T) associated with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2003;38:1363-7.
10. Ogata T, Shibamura H, Tromp G, Sinha M, Goddard KA, Sakalihan N, et al. Genetic analysis of polymorphisms in biologically relevant candidate genes in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2005;41:1036-42.
11. Wang X, Tromp G, Cole CW, Verloes A, Sakalihan N, Yoon S, et al. Analysis of coding sequences for tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP1) and 2 (TIMP2) in patients with aneurysms. *Matrix Biol* 1999;18:121-4.
12. Juvonen J, Surcel HM, Satta J, Teppo AM, Bloigu A, Syrjäälä H, et al. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines in patients with abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2843-7.
13. Shimizu K, Mitchell RN, Libby P. Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:987-94.
14. Anidjar S, Dobrin PB, Eichorst M, Graham GP, Chejfec G. Correlation of inflammatory infiltrate with the enlargement of experimental aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1992;16:139-47.
15. Smith MW, Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Lomb DA, et al. Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. Hemophilia Growth and Development Study (HGDS), Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), Multicenter Hemophilia Cohort Study (MHCS), San Francisco City Cohort (SFCC), ALIVE Study. *Science* 1997;277:959-65.
16. Ghilardi G, Biondi ML, Battaglioli L, Zambon A, Guagnellini E, Scorza R. Genetic risk factor characterizes abdominal aortic aneurysm from arterial occlusive disease in human beings: CCR5 Delta 32 deletion. *J Vasc Surg* 2004;40:995-1000.

17. Thompson RW. Reflections on the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Cardiovasc Surg* 2002;10:389-94.
18. Ocaña E, Pérez-Requena J, Bohórquez JC, Brieva JA, Rodríguez C. Chemokine receptor expression on infiltrating lymphocytes from abdominal aortic aneurysms: role of CXCR4-CXCL12 in lymphoid recruitment. *Atherosclerosis* 2008;200:264-70.
19. Olson TS, Ley K. Chemokines and chemokine receptors in leukocyte trafficking. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:R7-28.
20. Bonecchi R, Bianchi G, Bordignon PP, D'Ambrosio D, Lang R, Borsatti A, et al. Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s. *J Exp Med* 1998;187:129-34.
21. Duftner C, Seiler R, Klein-Weigel P, Göbel H, Goldberger C, Ihling C, et al. High prevalence of circulating CD4+CD28-T-cells in patients with small abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1347-52.
22. van Loosdregt J, van Oosterhout MF, Bruggink AH, van Wichen DF, van Kuik J, de Koning E, et al. The chemokine and chemokine receptor profile of infiltrating cells in the wall of arteries with cardiac allograft vasculopathy is indicative of a memory T-helper 1 response. *Circulation* 2006;114:1599-607.