

İntrakraniyal Anevrizma Patofizyolojisi ve Genetiği

Pathophysiology and Genetics of Intracranial Aneurysms

Çetin EVLİYAĞLU

Özel Balat Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi: Çetin EVLİYAĞLU / E-posta: cevliyaoglu@hotmail.com

ÖZ

İntrakraniyal anevrizma genel toplumun %5 ile 10 unu etkileyen mortalite ve morbiditesi yüksek bir sağlık problemidir. Hipertansiyon, sigara, fazla alkol tüketimi gibi çeşitli risk faktörleri subaraknoid kanama ile ilişkili bulunmuştur. Hemodinamik stres ve damar duvarı yapısal bozukluğu patogenezi ana etkidir. Moleküler patogenezi multifaktöryel etkilerin rol oynadığı komplike ve pek çok lokalizasyonda pek çok genin etkileşimi ile oluştuğu düşünülmektedir. Yaygın genom bağlantı çalışmaları ile anevrizma gelişiminden sorumlu bir veya birden fazla gen içeren çeşitli kromozom lokalizasyonları saptanmıştır. Bu sorumlu genlerin belirlenmesi ile anevrizma oluşum ve rüptür mekanizmaları iyice belirlenebilecek ve buna uygun tedaviler geliştirilebilecektir. Bu yazıda intrakraniyal anevrizmaların patogenezi, risk faktörleri ve genetik çalışmalarda güncel bilgilerin derlenmesi amaçlanmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: İntrakraniyal anevrizma, Genetik, Subaraknoid kanama, Patogenezi

ABSTRACT

Intracranial aneurysm is a major public health problem with a high mortality and morbidity which affects 5 to 10% of the general population. Several risk factors like hypertension, smoking, excessive alcohol intake are associated with subarachnoid hemorrhage. It is believed to play a role of complex and multifactorial effects on the molecular pathogenesis, involving multiple loci and interaction of multiple genes. With the advanced of genome wide linkage studies one or more predisposing genes containing several chromosomal susceptible loci was identified. In future by the identification of these genes, the mechanisms of aneurysmal development and rupture will be understood thoroughly and appropriate therapies could be developed. The aim of this article was to review the current knowledge on the pathogenesis, risk factors and the genetics of the intracranial aneurysms.

KEYWORDS: Intracranial aneurysm, Genetics, Subarachnoid hemorrhage, Pathogenesis

GİRİŞ

İntrakraniyal anevrizmaların %80-90 ı sporadiktir ve daha çok 40-70 yaşlar arasında görülmesi, yaşlanmanın ve hemodinamik stresin damar duvar bütünlüğünü bozması sonucu geliştiği düşünülmüştür (49). Baloncuk tipi (Sakküler) anevrizmalar %85-90 internal karotid arter terminal kısmında ve Willis poligonunun ana damarları üzerinde gelişmektedir. Willis poligonu bölgesi arterlerin damar dallanma yapısı özellikleri nedeniyle bu bölgedeki hemodinamik stres anevrizma oluşumu için uygun koşulu sağlamaktadır. Anevrizmaların %10 oranında Arteriovenöz Malformasyon ile birlikte görülmesi anevrizma patogenezi hemodinamik stres hipotezini desteklemektedir (2). Anevrizmaların %12-15 i ailevidir ve sıklıkla otozomal dominant geçişlidir (49). Polikistik Böbrek Hastalığı, Fibromusküler Displazi, Marfan Sendromu, Ehler-Danlos Sendromu gibi bağ doku hastalıklarında anevrizma insidansı yüksek saptanmıştır (23, 38).

İntrakraniyal anevrizmaların etiyoloji ve patogenezi multifaktöryel genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır (Şekil 1).

ANEVRİZMA PATOFİZYOLOJİSİ

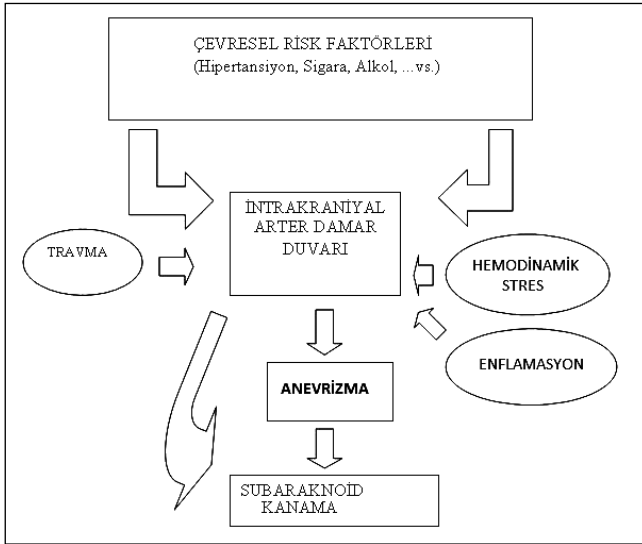
Serebral arterlerin bifurkasyon bölgeleri anevrizmaların en

sık geliştiği yerlerdir. Arter duvarı histolojik kesitinde içten dışarı sırasıyla endotelial tabaka, intima, internal elastik lamina, arter duvarının bütünlüğünü sağlayan media tabakası ve dışında adventisya bulunur. Eksternal elastik lamina intrakraniyal damarlarda bulunmaz. Anevrizma kesesinde ise internal elastik tabaka azalmış ve kaybolmuş, media tabakası ise yoktur. Adventisya ise lenfosit ve fagositlerle infiltrate olabilir. Sıklıkla kese lümeni içerisinde trombotik artıklar bulunur. Duvar yer yer sklerotik ve bazı yerlerde iyice incelmıştır. Suzuki ve O'hara baloncuk tipi anevrizmaları 4 gruba ayırmıştır; homojen ince %22, kubbede kalın, boyunda ince %17, boyunda ince ve değişken kalınlıklarda %43, boyunda kalın ve değişken kalınlıklarda %18 (45).

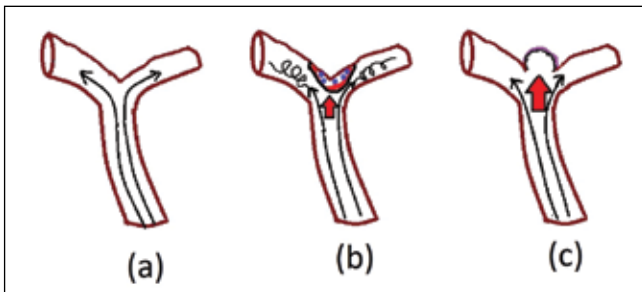
İmmünohistokimyasal çalışmalarda anevrizma kesesi duvarında; endotelial apoptoz, deendotelizasyon, luminal tromboz ve düz kas hücre proliferasyonu ile makrofaj infiltrasyonu saptanmıştır.

Bu histopatolojik verilerin eşliğinde intrakraniyal anevrizmaların oluşum patogenezi medial defekt (43), elastik defekt, dallanma bölgeleri (16), küçük damarların çıkış yerlerinde konjenital faktörlerin rolü olabileceği ve bunlara dejeneratif değişiklikler, media tabakasının incilmesi, inflamasyon, ateroskleroz, hipertansiyon, hemodinamik stres gibi çevresel

faktörlerin de etki ettiği düşünülmüştür (10, 18). Yaşlanma ve endotel üzerindeki hemodinamik strese bağlı olarak endotel ve internal elastik tabaka arasında trombosit ve fibrin birikimi ile fibröz doku tabakası oluşmaya başlar (49). Giderek bu tabaka damar duvarının elastikiyetini azaltır. Monosit ve makrofajlar proteinaz, elastaz ve matriks metalloproteinazlar (MMP) salarak trombusu uzaklaştırmaya çalışır. MMP ler vasküler remodeling için önemlidir (20). Bu tabaka özellikle bifurkasyon bölgesinde yoğunlaşarak V şeklindeki çatallanma bölgesini kalınlaştırıp daha yuvarlak hale getirir. Bu değişim hemodinamik stresi etkileyip arttırarak bifurkasyon bölgesine olan basıncın artışı ile bu kısmı dışarı doğru şişirmeye başlar Düz kas ve internal elastik laminadaki defektif bölgede anevrizmatik keselenme meydana gelir (13) (Şekil 2A-C).



Şekil 1: Anevrizmal subaraknoid kanamaya yol açan faktörler.



Şekil 2: Baloncuk tipi anevrizma patogenezi: (A) Arterin bifurkasyon yaptığı karina kısmında hafif türbülans ile akım gerçekleşir. (B) Yaşlanma ve endotel üzerindeki hemodinamik strese bağlı olarak endotel ve internal elastik tabaka arasında trombosit ve fibrin birikimi ile fibröz doku tabakası oluşmaya başlar. Monosit ve makrofaj infiltrasyonu ile enflamasyon ve reformasyon gelişir. Bu tabaka özellikle bifurkasyon bölgesinde yoğunlaşarak V şeklindeki çatallanma bölgesini kalınlaştırıp daha yuvarlak hale getirir. Bu değişim hemodinamik stresi etkileyip arttırarak bifurkasyon bölgesine olan basıncın artışı ile bu kısmı dışarı doğru şişirmeye başlar. (C) Düz kas ve internal elastik laminadaki defektif bölgede anevrizmatik keselenme meydana gelir.

Arter duvarı moleküler yapı ve yapısal proteinleri

Elastik laminada uzunlamasına seyreden lif yapıları bulunmaktadır. Bu yapılar damarın boylamasına esnekliğini sağlarlar. Bu lifler rasgele sarmal yapılar oluşturmuş tropoelastin molekülleri polimerizasyonu içeren elastin nüveleri içerir. Damarın tunika media tabakasında ise lifler radial ve konsantrik yapıda seyreder ve enlemesine esnekliğini sağlarlar (49).

Fibrilin -1 ve Fibrilin -2 den oluşan mikrofibril yapılar tüm damar duvarında yaygın bulunarak fleksibilitiyi oluşturur. Diğer damar duvarı ekstraselüler yapı taşı ise Tip I ve III kollajen den oluşan kollejenaz ağ örgü yapısıdır.

Proteazlar (matriks metalloproteinazi elastaz vs.) ve inhibitörleri (TIMP, μ 1 antitripsin, μ 2 makroglobulin) büyüme faktörleri ve sitokinler tunika medyadaki düz kas hücrelerinin gelişimini düzenleyerek damar duvarı modellemesi ve yapım-yıkım döngüsünü sağlarlar. Fibroblastlar adventisya tabakasında gerim kuvvetini arttırırlar (Şekil 3).

Tüm bu elementler damar duvarının bütünlüğü ve yapısında önemli roller içermektedir. Çevre faktörleri ve genetik faktörlerle bu yapılarıdaki eksiklik veya bozukluk anevrizma oluşumunda önemli etkiye sahip olabilir.

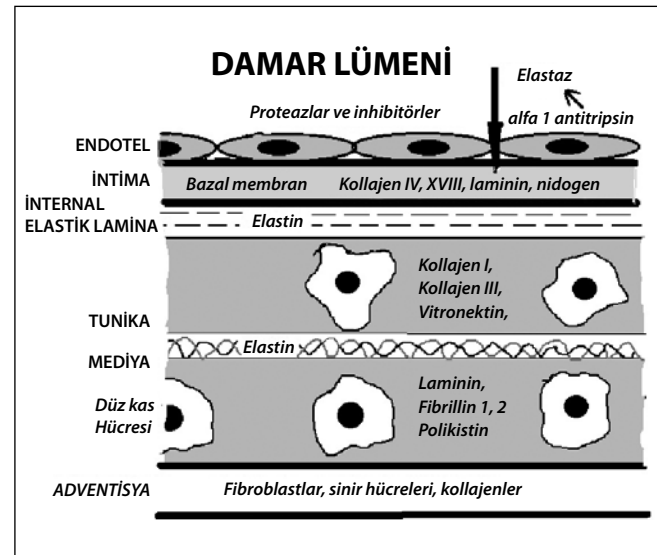
LOKAL ve SİSTEMİK ÇEVRESEL RİSK FAKTÖRLERİ

Yaş:

Yapılan araştırmalarda yaş arttıkça rüptüre olma riskinin arttığını ancak çok ileri yaşların bu konuda istisna gösterdiğini ortaya koymaktadır. Rüptür riskinin 60 yaş üzerinde gençlere göre rölâtif risk oranı %1.2 ile 1.7 arası bulunmuştur (8).

Cins:

Erkeklerde anevrizmal SAK prevalansının kadınlara daha düşük bulunduğu saptanmıştır. Kadınlarda erkeklere göre rölâtif risk oranı %1.4 ile 1.6 arası bulunmuştur (31, 42).



Şekil 3: Serebral arter damar duvarı tabakalarının hücresel ve moleküler yapısının şematik görünümü.

Hipertansiyon:

Asya-pasifik kohort çalışma grubunun yaptığı değerlendirmede yüksek kan basıncının subaraknoid kanama riskini istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı saptanmıştır(8). Sistolik kan basıncının her 10 mm Hg artışında SAK riskinin %31 oranında arttığını bildirilmiştir (11).

Sigara:

Yapılan analitik çalışmalarda sigara kullanımının anevrizmal SAK oranını anlamlı şekilde arttırdığı saptanmıştır. Sigara içenlerde içmeyenlere göre %2.2 oranında rölatif risk artışı belirlenmiştir (11). Yaygın toplum bazlı kohort çalışmalarda SAK geçirenlerin %70-75 inin daha önce sigara kullanma öyküsü olduğu, %50-60 ının aktif sigara içicisi olduğu saptanmıştır (22).

Alkol:

Haftalık 150 gr üzeri alkol tüketenlerde %1.1 oranında SAK riskinin arttığı bildirilmiştir (8, 11).

Etnisite:

Yapılan çalışmalarda, siyah ırkda beyaz ırka göre SAK rölatif risk oranı 1.8 kat daha fazla olarak saptanmıştır (8, 12).

Bunların dışında, anevrizma oluşumunu ve rüptürünü etkileyen pek çok risk faktörü araştırılmıştır. Anevrizma boyutu, yeri, diyabet varlığı, kolesterol düzeyi, aspirin kullanımı, fizik aktivite, hormon düzeyleri vs ile olan ilişkiler analiz edilmiştir (8, 17).

GENETİK FAKTÖRLER

Bugüne kadar intrakraniyal anevrizmaların patogenezi hakkında çok az veri elde edilebilmiştir. Intrakraniyal anevrizma gelişimi ve rüptüründe etken olan moleküler mekanizmalar tam olarak ortaya konamamıştır. Damar duvarı gen ekspresyonlarındaki değişiklikler patofizyolojinin aydınlatılmasında önemli rol oynamaktadır.

Epidemiyolojik alışmalarda SAK geçiren hastaların 1. derece akrabalarında risk oranının üç ile yedi kat fazla görülmesi genetik faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmüştür (5, 32, 37). Ancak 2. derece akrabalarda SAK insidansı genel popülasyonla aynı bulunmuştur. Genetik faktörlerin intrakraniyal anevrizma gelişiminde etken olduğunun en önemli 2 kanıtı bazı kalıtsal bağ doku hastalıklarında sık görülmesi ve ailevi intrakraniyal anevrizmalardır.

KALITSAL BAĞ DOKU HASTALIKLARI**Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPBH)**

ODPBH toplumda 800 ile 1000 kişide bir görülebilen otozomal dominant geçişli kalıtsal sistemik bir hastalıktır. Böbrek, karaciğer, pankreas, dalak ve yumurtalıklarda kistlerle karakterize bağ doku hastalığıdır. Vasküler yapıda anevrizma ve disseksiyonlara neden olur. Bir otopsi çalışmasında ODPBH li hastaların dörtte birinde intrakraniyal anevrizma varlığı saptanmıştır (39). intrakraniyal anevrizmalı hastaların da %2 ile

7 sinde ODPBH varlığı saptanmıştır. Genetik olarak heterojen geçişlidir. Olguların % 85 inde kromozom 16 da PKD1 ve kromozom 4 de PKD2 genlerinde polikistin 1 ve polikistin 2 proteinleri kodlanmaktadır ve bunlar damar duvarında bağ dokusu ekstraselüler matriksin yapısal bütünlüğünü etkilemektedir.

Ehler Danlos Tip IV

Prevalansı 50.000 ile 500.000 de 1 dir. Otozomal Dominant geçişlidir. Spontan mutasyon oranı çok yüksektir. Intrakraniyal anevrizma ve spontan karotikokavernöz fistüller sık görülen vasküler komplikasyonlardır (26). Yapılan çalışmalarda kromozom 2 de kollajen Tip III gen mutasyonlarının Ehler Danlos Tip IV oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir (3).

 α 1 Antitripsin Eksikliği

Arter duvarının yapısal bütünlüğü ekstraselüler matriks de bulunan kollajen ve elastin gibi proteinlerdeki denge ile korunmaktadır.

Bunlar elastaz gibi proteaz enzimleri ile yıkılmakta ve α 1 antitripsin gibi antiproteaz enzimleri ile de proteazlar inhibe olmaktadır. Elastaz; elastin ve kollajeni yıkan proteolitik bir enzimdir. α 1 Antitripsin; karaciğerden salınan glikoprotein yapıda kuvvetli bir antiproteaz enzimdir (25). α 1Antitripsin geni kromozom 14 de bulunmektedir (1). Elastaz, α 1 antitripsin ile bağlanarak inaktive olmaktadır. α 1 Antitripsin eksikliğinde elastik dokuda denge bozulmaktadır. Yapılan çalışmalarda α 1 antitripsin eksikliğinin intrakraniyal anevrizmalı hastalarda normal popülasyona göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (36).

Marfan Sendromu

Marfan sendromu 10.000-20.000 de 1 görülen iskelet, kardiyovasküler system, göz ve spinal meninkslerde anomalilere yol açan bir hastalıktır. 15. kromozomda Fibrilin-1 geninde mutasyon vardır. Fibrilin-1 mikrofibrillerin ana yapısını oluşturan bir glikoproteindir. Arter duvarının her 3 tabakasında da bulunur. Tüm elastik dokularda ve ekstraselüler matriksde önemli işlevi olan bir yapıdır (35).

Nörofibromatozis Tip 1

3000 ile 5000 kişide 1 görülen progresif sistemik bir hastalıktır. Caf-aulait lekeleri, nörofibromlar ve iriste Lisch nodülleri ile karakterizedir. Kromozom 17q11 de lokalize Nörofibromin geni diğer tümör supresor gen ürünlerine benzeyen Guanozin trifosfatase aktive edici protein (GAP) ile homolog bir proteindir(40). Vasküler bağ dokuda da regüle edici rol oynadığı düşünülmektedir.

Psödoksantoma Elastikum

Psödoksantoma Elastikum, deri oküler sistem ve kardiyovasküler sistemde elastik lifleri etkileyen bir bozukluktur. Ksantom benzeri deri lezyonları ile karakterizedir. 100.000 de 1 görülür. Kromozom 16p13.1 de bozukluk vardır (44).

Tüm bu genetik hastalıklardaki vasküler anomalilerde yapılan çalışmalarda genetik farklılıklar ve özellikle damar duvarı eks-

traselüler matriksini oluşturan gen ürünlerinde bozukluklar saptanmıştır. Elastin, kollajen, endoglin, fibrillin gibi protein yapılarında farklılıklar ve dengelerinde bozukluklar saptanmıştır (Tablo I).

Ailevi İntrakraniyal Anevrizmalar

Anevrizmal subaraknoid kanamaların bazı aile fertlerinde yaygın olarak görülmesinin 1954 de ilk fark edilmesinden sonra (7) böyle aileler araştırılmış ve özellikle Finlandiya ve Japonya'da bu tip aileler saptanıp incelemeye alınmıştır (4). Finlandiya'da bu tip ailelerin %10 prevalans ile bulunduğu, Japonya'da ise %6-13 oranlarında saptandığı bildirilmiştir. Sporadik olgulara göre ailevi anevrizmalı olguların daha erken yaşlarda ve daha küçük anevrizma boyutlarında iken rüptüre oldukları belirlenmiştir (6, 25).

İntrakraniyal anevrizmaların bazı ailelerde aynı aile ağacı dahilindeki aile fertleri arasında sık görülmesi, anevrizma gelişiminde genetik faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu ailelerde negatif saptanan aile bireylerinde 5 yıl içinde anevrizma gelişme oranı %7 olarak bulunmuştur (25). Bunun üzerine son yıllarda bu aileler incelenerek anevrizmaya yol açan genetik faktörler ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır (4, 48).

Anevrizma Genetiği

Kalıtımın heterojen geçişli olması, ailevi anevrizma bulunan ailelerde etkilenen aile bireylerinin akrabalık derecelerindeki farklılıklar ve negatif olarak düşünülen bireylerde sonradan anevrizma saptanması bu genetik çalışmaları olumsuz etkilemiştir. Yerleşim yeri ve morfolojik farklılıkları genetik etkenlerde de farklılıkların olabileceğini düşündürmektedir.

Çeşitli çevresel ve genetik faktörler anevrizma oluşumunda

etkili olabileceğinden, sorumlu olan genetik faktörleri ayıklayıp ortaya koyabilmek için çeşitli yaklaşımlar uygulanmıştır.

Genom tarama analizleri ve yaygın genom bağıntı araştırmaları

Yaygın genom tarama analizleri ile kalıtsal hastalıklardaki kromozomal anomalili bölgelerin ve ailevi anevrizmalardaki genetik mutasyon bölgelerinin odaklandığı genetik bağıntı araştırmaları ile intrakraniyal anevrizmaya yol açan aday genler saptanmaya çalışılmıştır. Ancak intrakraniyal anevrizmalarda tek bir genin sorumlu olamayacağı, çoklu lokalizasyonlarda çoklu gen ilişkiler ağının etken olduğu düşünülmektedir (28). Buna bağlı olarak pek çok aday gen saptanmıştır (Tablo II). Bu amaçla bu tip ailelerde yaygın genom bağıntı çalışmaları yapılarak kromozomların 1p34.3 – p36.13, 7q11, 19q13.3 ve Xp22 lokalizasyonlarının anevrizma açısından etkili olabileceği belirlenmiştir(25). Özellikle bu lokalizasyonlar farklı populasyonlarda da desteklenmiştir. Bunların dışında pek çok kromozomal lokalizasyon belirlenmiş, ancak bunların bir kısmı bölgesel kalmış ve diğer toplumlarda yapılan çalışmalarda desteklenmemiştir (33). Bu kromozomlardan 1p34.3-p36.3 lokalizasyonu perlecan geni, kromozom 7q11 elastin geni ve kollajen tip 1 A2 geni ile ilişkili bölgelerdir. kromozom 7q35-36 lokalizasyonunda bulunan Endotelial Nitrik Oksit (eNOS) geninde polimorfizm bulunması anevrizma boyutu ile ilişkili olarak bulunmuş ve rüptüre olanlarda olmayan anevrizmalara göre daha fazla polimorfizm saptanmıştır (21, 23). Kromozom 8q12.1(SOX17), kromozom 9p21.3 siklin bağılı kinaz A ve B(CDKN2A ve CDKN2B), kromozom 10q24.32 siklin M2(CNNM2), kromozom 13q13.1 Klotho(KL) (yaşlanma ile ilgili)ve STARD13 ve kromozom 18q11.2 Retinoblastom bağlayıcı protein-8 (RBBP8) bölgelerinin; damarsal oluşum ve tamirinde etkili progenitor hücre elemanlarını ve ayrıca hücre siklusunun

Tablo I: İntrakraniyal Anevrizma Oluşumunda Rol Oynadığı Belirlenen Bazı Gen Ürünleri ve Proteinler, İlişkili Hastalıklar

ADAY GEN	KROMOZOMAL BÖLGE	İLİŞKİLİ HASTALIK
Elastin (ELN)	7q11	Williams Beuren Sendromu
Elastaz2 (ELA)	19p13.3	
α1-antitripsin (AAT)	14q32	KOAH
KollajenIII	2q31	Ehler-Danlos Sendromu
Endotelial Nitrik Oksit Sentaz (eNOS)	7q35-36	
Endoglin (ENG)	9q3	Herediter hemorajik telenjektazi
Polikistin(PKD1)	16p13	Yetişkin polikistik böbrek hastalığı
Fibrillin (FBN1)	15q21	Marfan sendromu
Transforming Growth Faktör (TGF I-II-III)	9q:3p:1p	Torasik aort anevrizması
Perlecan	1p34.3	
Versican	5q22-31	
Matriks Metalloproteinaz (MMP9)	20q11	
Hemoksijenaz1	22q13	
TIMP1,2,3	Xp11.3	
Interleukin-1β (IL-1β)	2q14	
Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF -α)	17 cen	

Tablo II: Son Yıllarda Avrupa ve Japon Toplumlarını İçeren Geniş aplı Yaygın Genom Bağıntı alışmaları ile İntrakraniyal Anevrizma Riski ile İlgili Ortak ve Nadir Değişkenler Bulunarak 19 Kromozomal Lokalizasyon ve İlgili Aday Genler Belirlenmiştir

Kromozomal Lokalizasyon	Gen
1p36.31	CAMTA1
1p22.2	BARHL2-2NF
1q21.3	DCST2
2q33.1	ANKRDC4-SF3B1
4q31.23	EDNRA
5q23.2	PRDM6
8q12.1	SOX17
8p23.2	CSMD1
8q24.23	FAM135B-COL22A
9p21.3	CDKN2A/B
10q24.32	CNNM2
11q22.2	YAP1-BIRC3
12p13.31	TMEM16B
12q22	FGD6
13q13.1	STARD13
18q11.2	RBBP8
19q13.12	FXVD5
20p12.1	RRBP1
22q12.1	MYO18B

gelişim ve donuşum etkilerinde rol oynayan genleri kodladığı saptanmıştır (48). Kromozom 4q31.23 lokalizasyonu endotelin reseptor-A (EDNRA) genini kodlamaktadır. EDNRA vaskuler endoteliumda u retelen ve vazomotor kontrol ve vaskuler hemostazda etkili endotelin-1 (EDN1) reseptorudur. EDN-1 ve reseptorleri EDNRA ve EDNRB hemodinamik strese cevap olarak damarın vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon dengesini kontrol etmektedir (47). Endotelin- EDNRA sisteminin anevrizma rupturu sonrası gelişen vazospazm patogenezinde de etkili olduğu duşunulmektedir. Kromozom5q23.2 proliferatif domain-6(PRDM6) arter duvarı duz kas hucrelerinde (DKH) etkili olarak differensiasyonu inhibe edip proliferasyonunu artırmaktadır. DKH artışı hipertansiyon patomekanizmasında da etkili rol oynamaktadır. Bu şekilde DKH arttıka damarın kontraktilite ozelliği azalmakta ve serebral damarlarda eksternal elastik lamina bulunmadığı için fleksibilitesi azalan damar hemodinamik strese dirençsiz hale gelmektedir (14).

Gen mikroarray alışmaları

Gen mikroarray çalışmaları ile son zamanlarda aynı anda binlerce gen analizinin yapılabilmesi mumkun olmaktadır. Bu şekilde anevrizma duvarı gen ekspresyonlarının tum insan genomu içerisinde çalışılması mumkun hale gelebilmiştir. Bu şekilde yapılmış 3 onemli çalışma bulunmaktadır. İlk çalışmada otopsi ornekleri toplanmıştır (46), 2. Çalışma intrakraniyal anevrizmaların en sık olduğu Japon toplumunda yapılmış (24),

3. Çalışmada rupture olan ve rupture olmamış anevrizmalar incelenmiş ve bunlarda farklı genetik mekanizmaların etkili olabileceği duşunulmuştur (41).

Son yıllarda gen mikroarray teknolojisi ile anevrizma enflamatuvar yanıt, apoptoz, fokal adhezyon, Ekstraseluler matriks (ECM) reseptor etkileşimi ve hucre iletişimi ile ilgili yolaklar incelenmiştir.

Kompleman aktivasyonu:

Kompleman aktivasyonunun intrakraniyal anevrizma duvar dejenerasyonu ve rupturu ile ilişkili olduğu ve yine kompleman aktive edici immun komplekslerin sakkuler anevrizma rupturunden sonra serebral vazospazm gelişmesinde de etkili olduğu sonucuna varılmıştır (29).

Koagulasyon faktorleri:

Koagulasyon faktorlerinin de anevrizmal SAK ve ilgili komplikasyonlarında rol oynayabileceği duşunulmuştur. Anevrizmal SAK da Koagulasyon Faktor XIII subunit A Tyr204Phe polimorfizminin etkili olabileceği savunulmaktadır (34).

Enflamasyon:

Enflamasyon intrakraniyal anevrizmalarda iyileşme surecinde rol oynarken anevrizma rupturu açısından koruyucu rol oynamaktadır (30). Endotel hucrelerinin duvar gerilim stresine uğradıklarında, apoptojenik uyarılara daha duyarlı hale geldiği ve adhezyon ve inflamatuvar molekul ekspresyonu gosterdiği saptanmıştır.

Yine bu çalışmalarda, 22 farklı pro ve antiinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin; donuşturucu buyume faktoru- β (TGF- β), interlokin (IL-1), Migrasyon İnhibe edici faktor (MIF), kemokin reseptor-4 (CXCR4), Kemokin-12 (CXCL12)(hucre migrasyonunu duzenlerler) ve kemokin-5 (CCL5) (ateroskleroz gelişiminde onemli rol oynar) eksprese olduğu gosterilmiştir. CXCR4, vaskularizasyonda onemli rol oynamakta ve endotel hucrelerin yeniden yapılanmasını duzenlemektedir (41).

Apoptoz:

İntrensek ve ekstrinsek yolakların anevrizma duvarında etkili olduğu saptanmıştır. Tumor nekroze edici faktor- α (TNF α), interlokin-18 (IL18), yağ asid sentezi ilişkili (FADD), Bid ve Caspase-3 un damar duvarı zayıflaması ve yeniden yapılanmasında etkili olduğu gozlenmiştir.

Fokal adhezyon:

Fokal adhezyon yolaklarında integrinlerin, sinyalizasyon proteinlerinin ve sitoskeletal protein gen ekspresyonlarında farklılıklar saptanmıştır. İntegrinler, hucreyel adhezyonla ilişkili olarak hucre yaşamı ve proliferasyonu ve kontrolunda rol oynayan molekullerdir (30). İntrakraniyal anevrizma endotel hucrelerinde ve duz kas hucrelerinde integrin α 6 ve α 7 ekspresyonlarında azalma saptanmıştır. Benzer etkileşim ve gen ekspresyonlarına abdominal ve torasik aort anevrizmalarında da saptanmıştır. Yine Monosit kemoreaktant proteinin intrakraniyal anevrizma oluşumunda onemli rol oynadığı saptanmıştır.

Ekstraselüler matriks-reseptör etkileşimi:

Intrakraniyal anevrizma Ekstraselüler matriks (ECM) ve reseptör ile ilişki yollarının çalışıldığı mikroarray incelemelerinde Matriks Metalloproteazlarda ve salgılanmış fosfoprotein-1(SPP-1) proteinlerinde artış (upregülasyon) gösterilmiştir (41). SPP-1 damar restenoz ve aterosklerozunda önemli rol oynamaktadır. Fenotipik heterojenite (rüptüre olmuş ve olmamış anevrizmalar) ve morfojenik heterojenite (farklı anevrizma bölgeleri) bu çalışmalarda kısıtlayıcı rol oynamaktadır.

Tüm bu çalışmalar intrakraniyal anevrizma gelişiminde kompleks ve multifaktöryal etkenlerin rol oynadığı bir sistemin varlığını doğrulamaktadır.

HAYVAN MODELLERİ

Hashimoto ve ark.nın Kyoto Üniversitesinde oluşturdukları intrakraniyal anevrizma modeli 3 cerrahi ve farmakolojik aşamaya dayanmaktadır (15):

- 1- Yüksek tuz diyeti ve bilateral renal arterlerin posterior dallarının ligasyonu ile oluşturulan renovasküler hipertansiyon.
- 2- İyatrojen β -aminopropionitril infüzyonu
- 3- Tek taraflı Karotid arter ligasyonu

Bu şekilde 3-4 ay içerisinde olfaktör arter-anterior serebral arter bifurkasyonunda preanevrizmal değişiklikler ve mikroskopik intrakraniyal anevrizma oluşturmayı başarmışlardır.

Tavşanlarda endovasküler balon oklüzyonu ve elastaz infüzyonu ile anevrizma oluşturulmuş ve model olarak kullanılmaktadır (9, 19). Nuki ve ark. da anjiyotensin infüzyonu ile hipertansiyon ve BOS a stereotaksik elastaz enjekte ederek elastik laminada dejenerasyon ile 2 hafta içerisinde anevrizma oluşturmayı başarmışlardır (27).

Intrakraniyal anevrizmaya neden olan genleri araştırmak için hayvan modelleri kuşkusuz çok yardımcı olacaktır, ancak bugüne kadar intrakraniyal anevrizma oluşturan transjenik hayvan modeli geliştirilememiştir.

SONUÇ

Kompleks ve mültifaktöryel etkilerin rol oynadığı sistemde, anevrizma gelişimine yol açan genetik belirleyicilerin saptanması anevrizma oluşum mekanizmasının anlaşılmasında, riskli grupların belirlenmesinde ve yeni tedavi stratejilerinin oluşturulmasında önemli olacaktır. Toplumda riskli bireylerin saptanıp görüntüleme yöntemleri ile takip edilmesini ve rüptüre olmadan önce zamanında müdahale edilme şansını arttıracaktır. İleride genetik bozuklukların önceden belirlenerek gen tedavileri ile anevrizma oluşumunun önlenmesi belki mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Baker CJ, Fiore A, Connolly ES Jr, Baker KZ, Solomon RA: Serum elastase and alpha-1-antitrypsin levels in patients with ruptured and unruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 37:56-61; tartışma 61-52, 1995

2. Batjer H, Suss RA, Samson D: Intracranial arteriovenous malformations associated with aneurysms. *Neurosurgery* 18:29-35, 1986
3. Brega KE, Seltzer WK, Munro LG, Breeze RE: Genotypic variations of type III collagen in patients with cerebral aneurysms. *Surg Neurol* 46:253-256; tartışma 256-257, 1996
4. Broderick JP, Sauerbeck LR, Foroud T, Huston J 3rd, Pankratz N, Meissner I, Brown RD Jr: The Familial Intracranial Aneurysm (FIA) study protocol. *BMC Med Genet* 6:17, 2005
5. Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, Greebe P, van Duyn CM, Hasan D, Limburg M, ter Berg HW, Wijdicks EF, van Gijn J: Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 311:288-289, 1995
6. Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, van Duyn CM, Greebe P, Ramos LM, van Gijn J: Familial subarachnoid hemorrhage: Distinctive features and patterns of inheritance. *Ann Neurol* 38:929-934, 1995
7. Chambers WR, Harper BF Jr, Simpson JR: Familial incidence of congenital aneurysms of cerebral arteries: Report of cases of ruptured aneurysms in father and son. *J Am Med Assoc* 155:358-359, 1954
8. Clarke M: Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms. *Neuroradiology* 50:653-664, 2008
9. Cloft HJ, Altes TA, Marx WF, Raible RJ, Hudson SB, Helm GA, Mandell JW, Jensen ME, Dion JE, Kallmes DF: Endovascular creation of an in vivo bifurcation aneurysm model in rabbits. *Radiology* 213:223-228, 1999
10. Crompton MR: The pathogenesis of cerebral aneurysms. *Brain* 89:797-814, 1966
11. Feigin V, Parag V, Lawes CM, Rodgers A, Suh I, Woodward M, Jamrozik K, Ueshima H: Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific region: An overview of 26 cohorts involving 306,620 participants. *Stroke* 36:1360-1365, 2005
12. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS: Risk factors for subarachnoid hemorrhage: An updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 36:2773-2780, 2005
13. Fujimoto K: 'Medial defects' in the prenatal human cerebral arteries: An electron microscopic study. *Stroke* 27:706-708, 1996.
14. Gaal EI, Salo P, Kristiansson K, Rehnstrom K, Kettunen J, Sarin AP, Niemela M, Jula A, Raitakari OT, Lehtimaki T, Eriksson JG, Widen E, Gunel M, Kurki M, von und Zu Fraunberg M, Jaaskelainen JE, Hernesniemi J, Jarvelin MR, Pouta A, Newton-Cheh C, Salomaa V, Palotie A, Perola M: Intracranial aneurysm risk locus 5q23.2 is associated with elevated systolic blood pressure. *PLoS Genet* 8:e1002563, 2012
15. Hashimoto N, Handa H, Hazama F: Experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Surg Neurol* 10:3-8, 1978
16. Ingebrigtsen T, Morgan MK, Faulder K, Ingebrigtsen L, Sparr T, Schirmer H: Bifurcation geometry and the presence of cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg* 101:108-113, 2004

17. Isaksen J, Egge A, Waterloo K, Romner B, Ingebrigtsen T: Risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: The Tromso study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:185-187, 2002
18. Juvela S: Natural history of unruptured intracranial aneurysms: Risks for aneurysm formation, growth, and rupture. *Acta Neurochir Suppl* 82:27-30, 2002
19. Kadirvel R, Ding YH, Dai D, Lewis DA, Raghavakaimal S, Cloft HJ, Kallmes DF: Gene expression profiling of experimental saccular aneurysms using deoxyribonucleic acid microarrays. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:1566-1569, 2008
20. Kanematsu Y, Kanematsu M, Kurihara C, Tada Y, Tsou TL, van Rooijen N, Lawton MT, Young WL, Liang EI, Nuki Y, Hashimoto T: Critical roles of macrophages in the formation of intracranial aneurysm. *Stroke* 42:173-178, 2010
21. Khurana VG, Meissner I, Sohni YR, Bamlet WR, McClelland RL, Cunningham JM, Meyer FB: The presence of tandem endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms identifying brain aneurysms more prone to rupture. *J Neurosurg* 102:526-531, 2005
22. Kissela BM, Sauerbeck L, Woo D, Khoury J, Carrozzella J, Pancioli A, Jauch E, Moomaw CJ, Shukla R, Gebel J, Fontaine R, Broderick J: Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component. *Stroke* 33:1321-1326, 2002
23. Krischek B, Inoue I: The genetics of intracranial aneurysms. *J Hum Genet* 51:587-594, 2006
24. Krischek B, Kasuya H, Tajima A, Akagawa H, Sasaki T, Yoneyama T, Ujiie H, Kubo O, Bonin M, Takakura K, Hori T, Inoue I: Network-based gene expression analysis of intracranial aneurysm tissue reveals role of antigen presenting cells. *Neuroscience* 154:1398-1407, 2008
25. Nahed BV, Bydon M, Ozturk AK, Bilguvar K, Bayrakli F, Gunel M: Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 60: 213-225; tartışma 225-216, 2007
26. North KN, Whiteman DA, Pepin MG, Byers PH: Cerebrovascular complications in Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Ann Neurol* 38:960-964, 1995
27. Nuki Y, Tsou TL, Kurihara C, Kanematsu M, Kanematsu Y, Hashimoto T: Elastase-induced intracranial aneurysms in hypertensive mice. *Hypertension* 54:1337-1344, 2009
28. Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Takakura K, Hori T, Takeda J, Nakajima T, Inoue I: Genomewide-linkage and haplotype-association studies map intracranial aneurysm to chromosome 7q11. *Am J Hum Genet* 69:804-819, 2001
29. Ostergaard JR, Oxlund H: Collagen type III deficiency in patients with rupture of intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 67:690-696, 1987
30. Pera J, Korostynski M, Krzyszkowski T, Czopek J, Slowik A, Dzedzic T, Piechota M, Stachura K, Moskala M, Przewlocki R, Szczudlik A: Gene expression profiles in human ruptured and unruptured intracranial aneurysms: What is the role of inflammation? *Stroke* 41:224-231, 2010
31. Raaymakers TW, Rinkel GJ, Ramos LM: Initial and follow-up screening for aneurysms in families with familial subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 51:1125-1130, 1998
32. Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, Niemitukia L, Vanninen R, Ryyanen M, Kuivaniemi H, Tromp G: Familial intracranial aneurysms. *Lancet* 349:380-384, 1997
33. Ruigrok YM, Rinkel GJ: Genetics of intracranial aneurysms. *Stroke* 39:1049-1055, 2008
34. Ruigrok YM, Slooter AJ, Rinkel GJ, Wijmenga C, Rosendaal FR: Genes influencing coagulation and the risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, and subsequent complications of secondary cerebral ischemia and rebleeding. *Acta Neurochir (Wien)* 152:257-262, 2010
35. Schievink WI: Marfan syndrome and intracranial aneurysms. *Stroke* 30:2767-2768, 1999
36. Schievink WI, Katzmann JA, Piepgras DG, Schaid DJ: Alpha-1-antitrypsin phenotypes among patients with intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 84:781-784, 1996
37. Schievink WI, Schaid DJ, Michels VV, Piepgras DG: Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A community-based study. *J Neurosurg* 83:426-429, 1995
38. Schievink WI, Schaid DJ, Rogers HM, Piepgras DG, Michels VV: On the inheritance of intracranial aneurysms. *Stroke* 25: 2028-2037, 1994
39. Schievink WI, Torres VE, Wiebers DO, Huston J, 3rd: Intracranial arterial dolichoectasia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 8:1298-1303, 1997
40. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M: Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet* 33:2-17, 1996
41. Shi C, Awad IA, Jafari N, Lin S, Du P, Hage ZA, Shenkar R, Getch CC, Bredel M, Batjer HH, Bendok BR: Genomics of human intracranial aneurysm wall. *Stroke* 40:1252-1261, 2009
42. Shojima M, Oshima M, Takagi K, Torii R, Nagata K, Shirouzu I, Morita A, Kirino T: Role of the bloodstream impacting force and the local pressure elevation in the rupture of cerebral aneurysms. *Stroke* 36:1933-1938, 2005
43. Stehbens WE: Etiology of intracranial berry aneurysms. *J Neurosurg* 70:823-831, 1989
44. Struk B, Neldner KH, Rao VS, St Jean P, Lindpaintner K: Mapping of both autosomal recessive and dominant variants of pseudoxanthoma elasticum to chromosome 16p13.1. *Hum Mol Genet* 6:1823-1828, 1997
45. Suzuki J, Ohara H: Clinicopathological study of cerebral aneurysms. Origin, rupture, repair, and growth. *J Neurosurg* 48:505-514, 1978
46. Weinsheimer S, Lenk GM, van der Voet M, Land S, Ronkainen A, Alafuzoff I, Kuivaniemi H, Tromp G: Integration of expression profiles and genetic mapping data to identify candidate genes in intracranial aneurysm. *Physiol Genomics* 32:45-57, 2007
47. Yasuno K, Bakircioglu M, Low SK, Bilguvar K, Gaal E, Ruigrok YM, Niemela M, Hata A, Bijlenga P, Kasuya H, Jaaskelainen JE, Krex D, Auburger G, Simon M, Krischek B, Ozturk AK, Mane S, Rinkel GJ, Steinmetz H, Hernesniemi J, Schaller K, Zembutsu H, Inoue I, Palotie A, Cambien F, Nakamura Y, Lifton RP, Gunel M: Common variant near the endothelin receptor type A (EDNRA) gene is associated with intracranial aneurysm risk. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:19707-19712, 2011

48. Yasuno K, Bilguvar K, Bijlenga P, Low SK, Kricshek B, Auburger G, Simon M, Krex D, Arlier Z, Nayak N, Ruigrok YM, Niemela M, Tajima A, von und zu Fraunberg M, Doczi T, Wirjatijasa F, Hata A, Blasco J, Oszvald A, Kasuya H, Zilani G, Schoch B, Singh P, Stuer C, Risselada R, Beck J, Sola T, Ricciardi F, Aromaa A, Illig T, Schreiber S, van Duijn CM, van den Berg LH, Perret C, Proust C, Roder C, Ozturk AK, Gaal E, Berg D, Geisen C, Friedrich CM, Summers P, Frangi AF, State MW, Wichmann HE, Breteler MM, Wijmenga C, Mane S, Peltonen L, Elio V, Sturkenboom MC, Lawford P, Byrne J, Macho J, Sandalcioglu EI, Meyer B, Raabe A, Steinmetz H, Rufenacht D, Jaaskelainen JE, Hernesniemi J, Rinkel GJ, Zembutsu H, Inoue I, Palotie A, Cambien F, Nakamura Y, Lifton RP, Gunel M: Genome-wide association study of intracranial aneurysm identifies three new risk loci. *Nat Genet* 42:420-425, 2010
49. Zhang B, Fugleholm K, Day LB, Ye S, Weller RO, Day IN: Molecular pathogenesis of subarachnoid haemorrhage. *Int J Biochem Cell Biol* 35:1341-1360, 2003