

ABDOMİNAL AORT ANEVİZMASI VE EPHX2 GENİ K55R POLİMORFİZMİ

Abdominal Aortic Aneurysm and EPHX2 Gene K55R Polymorphism

İsmail SARI¹(0000-0003-3732-2102), Meral YILMAZ²(0000-0001-6150-1640), Nurkay KATRANCIOĞLU³(0000-0002-6075-7879)

ÖZET

Amaç: Epoksieikozatrienoik asitler (EET'ler), kalp damar sistemi üzerinde, arteriyel vazorelaksasyonu uyarma, kan basıncını düşürme, antiinflamatuvar etkiler gibi çeşitli faydalı etkilere sahiptir. EPHX2 geni tarafından kodlanan çözünür epoksit hidrolaz (çEH) EET'leri daha az biyoaktif diollere dönüştürür. çEH inhibisyonunun, abdominal aort anevrizmasının (AAA) da dahil olduğu birçok kardiyovasküler hastalığa ait hayvan modellerinde pozitif etki oluşturduğu gösterilmiştir. çEH aktivitesinde bir artışa neden olan EPHX2 genindeki K55R polimorfizminin koroner arter hastalığı, iskemik inme gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, K55R polimorfizminin AAA ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı AAA ve EPHX2 K55R polimorfizmi arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, 75 sağlıklı ve 50 AAA hastasında K55R polimorfizmi analiz edildi. K55R polimorfizminin genotiplenmesi, çift boya hidroliz problemleri kullanılarak gerçek zamanlı PCR ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında K55R polimorfizminin genotip dağılımları yönünden anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca, K55R polimorfizmi için heterozigot genotip taşıyan bireylerde AAA gelişme riskinin yabani tip allel taşıyan bireylere göre 1.63 kat daha yüksek olduğu tespit edildi, ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmamıştır.

Sonuç: Sonuç olarak, heterozigot bireyler 1.63 kat daha yüksek AAA gelişimi için risk oranına sahip olmalarına rağmen, istatistiksel sonuçlar bir Türk popülasyonunda EPHX2 K55R polimorfizmi ile AAA arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, bu polimorfizm ve AAA arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha fazla birey ve/veya farklı kökenleri içeren çeşitli popülasyonlarda ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Epoksieikozatrienoik asit; abdominal aort anevrizması; çözünür epoksit hidrolaz; polimorfizm

ABSTRACT

Aim: Epoxyeicosatrienoic acids (EETs) have various beneficial effects on the cardiovascular system such as stimulating arterial vasorelaxation, lowering blood pressure, promoting anti-inflammatory effects. The soluble epoxide hydrolase (sEH) enzyme encoded by the EPHX2 gene that converts EETs into less bioactive diols. It was demonstrated that inhibition of sEH, exhibit a protective effect on animal models of many cardiovascular diseases, include also abdominal aortic aneurysm (AAA). K55R polymorphism in the EPHX2 gene that cause an increase in sEH activity have been associated with developing coronary artery disease, ischemic stroke. However, it remains unknown whether K55R polymorphism are associated with AAA. Therefore, the objective of this study is to evaluate the association between AAA and EPHX2 K55R polymorphism.

Materials and Methods: In this study, K55R polymorphism was analysed in 75 healthy and 50 AAA patients. Genotyping of K55R polymorphism was performed by the real-time PCR using double-dye hydrolysis probes.

Results: No significant differences were found in the genotype distribution of K55R polymorphism between the patients and controls. Furthermore, development of AAA risk in individuals carrying heterozygous genotype for K55R polymorphism was found to be 1.63 times higher than individuals carrying wild-type allele, however, this result failed to reach statistical significance.

Conclusion: In conclusion, although heterozygous individuals have 1.63 times higher risk ratio for AAA development, statistical results showed that there was no association between the EPHX2 K55R polymorphism and AAA in the Turkish population. However, further studies are needed to evaluate the association of this polymorphism and AAA in various populations which include more individuals and / or of different origins.

Keywords: Epoxyeicosatrienoic acids; abdominal aortic aneurysm; soluble epoxide hydrolase; polymorphism

¹Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Niğde, Türkiye

²Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma Merkezi, Sivas, Türkiye

³Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Niğde, Türkiye

İsmail SARI, Dr. Öğr. Üyesi
Meral YILMAZ, Doç. Dr.
Nurkay KATRANCIOĞLU, Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi İsmail SARI,
Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
Niğde, Türkiye
Tel: +90 507 331 37 06
e-mail:
smlsr@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 07.11.2019
Kabul tarihi/Accepted: 26.12.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.643945

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):145-51
Bozok Med J 2020;10(2):145-51

Giriş

Bir damar çapının normalden % 50 veya daha fazla genişlemesi anevrizma olarak tanımlanmaktadır. Abdominal aort anevrizması (AAA) lokalize bir alanda kalıcı olarak aorta çapının 3 cm'yi aşan genişlemesi olarak tanımlanmaktadır (1). Bu hastalık dikkate değer morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır ve tüm ölümlerin yaklaşık % 1'ine neden olmaktadır. AAA' nın 65 yaşından büyük yetişkinlerin % 9' nu etkilediği ve toplumun yaş oranının yükselmesiyle prevalansının arttığı rapor edilmiştir. AAA için cerrahi tedavi dışında etkili bir tedavi şu ana kadar mevcut değildir (2, 3). Cerrahi tedavi uygulanmazsa, AAA yüksek bir oranla rüptüre ilerler ve rüptür geliştiğinde mortalite oranının % 90 gibi oldukça yüksek bir orana ulaşabildiği bildirilmektedir (4). Hastalarda AAA çoğunlukla başka bir semptom nedeniyle yapılan rutin karın muayenesinde veya görüntüleme sırasında tesadüfen saptanır (5).

AAA için yaş, sigara alışkanlığı ve erkek cinsiyet en önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Ayrıca pozitif aile öyküsü, ateroskleroz, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon gibi klinik durumlardan biri veya bir kaçının varlığının da anevrizma gelişimine katkı sağladığı belirtilmektedir (2).

Her ne kadar AAA' nın gelişme mekanizmasını açıklığa kavuşturmak için çok sayıda araştırma yapılsa da hastalığın etiolojisi aydınlatılmamıştır. Ekstrasellüler matriks degradasyonu (6), kronik inflamasyon (7), anjiogenezde artış (8) patogenezinde rol olan faktörler arasında yer almaktadır. Tüm bunlara ek olarak aterosklerozun AAA' nın temel nedeni olduğu düşünülmektedir.

Araşidonik asit metabolizmasında rol alan enzimlerden çözünür epoksit hidrolaz (çEH), sitokrom P450 (CYP450) epoksijenazlar ve bu enzimlerin eikozanoid metabolitlerinin (epoksieikosatrienoik asitler) obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon, insülin direnci, diyabet gibi metabolik hastalıklar (9, 10) ve birçok kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olduğu çeşitli çalışmalardan elde edilen verilerle ortaya konulmuştur (11, 12). Araşidonik asitler sikloksijenaz, lipooksijenaz ve CYP monooksijenaz olmak üzere 3 sınıf enzimin etkisi ile biyoaktif

eikozanoidlere dönüştürülebilirler. Özellikle CYP2C ve CYP2J ailesi üyelerinden olan CYP epoksijenazlar epoksieikosatrienoik asit (EET) oluşumunu katalize ederler (13). EET' ler kardiyovasküler sistem (KVS), böbrek ve pankreasda hem otokrin hem de parakrin işlev gösteren moleküllerdir. Bu moleküller anti-hipertansif, vazodilatör ve trombosit agregasyonunu önleyici etkiler sergiledikleri gösterilmiştir (14). EET' lerin KVS' de anjiyogenezi uyardığı, damar düz kaslarının hiperpolirzasyonunu destekleyerek vasküler tonusun düzenlenmesine katkı sağladıkları ve antienflamatuar özelliklere sahip oldukları gösterilmiştir (15, 16). Bir birden farklı çalışmalarda özellikle EET düzeylerinde değişikliklere neden olan EET metabolizmasındaki bireysel farklılıkların hipertansiyon (17), ateroskleroz ve iskemik inme (18, 19) gibi kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Birçok doku ve organda EET' ler çEH enzimi ile dihidroksi eikosatrienoik asitlere (DHET) dönüştürülür. DHET' ler EET' lere göre daha az biyoaktif ve daha kararlı moleküllerdir (13). Dolayısıyla, bu moleküller EET' lerin KVS üzerindeki birçok olumlu etkilerini hemen hemen göstermezler. Dolaşımdan EET seviyelerinin düzenlenmesinde en etkin yol çEH enzimi tarafından yıkımları olduğundan (15) inhibi edilerek dolaşımdaki EET düzeylerinin artırılması çeşitli hastalıkların tedavisi için strateji haline gelmiştir. Son zamanlarda farklı hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda çEH enzim inhibitörlerinin, aralarında AAA' nın da olduğu, hipertansiyonla indüklenen son organ hasarı, kardiyak hipertrofi, ateroskleroz, aritmi, inme, pulmoner hipertansiyon, kronik obstrüktif pulmoner hastalık ve renal hasar gibi birçok klinik duruma karşı koruyucu etki oluşturdukları gösterilmiştir (13).

Bunlara ek olarak çEH enzimini kodlayan EPHX2 geninde bazı polimorfik bölgeler tanımlanmış ve bunlardan özellikle K55R polimorfizminin (rs41507953) enzim aktivitesinde anlamlı artışa, R287Q polimorfizminin ise azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (20). Birçok çalışmada K55R ve R287Q polimorfizmleri ile hipertansiyon, ateroskleroz, iskemik inme, miyokard enfarktüsü, koroner arter ve iskemik kalp hastalıkları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (21, 22). Her ne kadar çEH inhibitörleri ve AAA arasındaki ilişkiyi

inceleyen çalışma bulursa da (23) K55R polimorfizmi ile AAA arasındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir araştırma bulunmamaktadır. Ayrıca, EPHX2 gen polimorfizmleri arasından özellikle K55R polimorfizminin daha önceki çalışmalarda ÇEH enzim aktivitesinde artışa neden olduğunun gözlenmesi (20) bu polimorfizmin EET düzeylerinde azalmaya yol açarak AAA' da bir etkiye sahip olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Bu nedenle bu çalışmada, K55R polimorfizmi ile AAA arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Yapılan güç analizine göre $\alpha=0.05$, $\beta=0.10$, $1-\beta=0.90$ olarak alındığında bu çalışmada kontrol grubuna 75 hasta grubuna 50 bireyin dahil edilmesine karar verilmiştir. Testin gücü $p=0.902$ olarak tespit edilmiştir. Çalışmanın hasta grubu Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Hizmetleri Eğitim Araştırma Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi polikliniğine 2011 yılı içerisinde rüptür olmadan farklı nedenlerle başvurup bilgisayarlı tomografi çekilen, abdomen ve toraks taraması yapıp AAA tespit edilen 50 bireyden oluşturulmuştur. Kontrol grubu ise çeşitli nedenlerle kliniğe başvuran ve bilgisayarlı tomografi kontrollünden geçirilip aort çapının normal sınırlar içinde olduğu belirlenen 75 gönüllüden oluşturuldu. Çalışma öncesi Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2018-12/23 nolu Karar).

Kan örneklerinin alınması

Çalışma gruplarında yer alan bireyler bilgilendirilip, aydınlatılmış onam formu okutularak imzalatıldıktan sonra, 4 mL kan örneği steril, EDTA'lı tüplere alındı. Bu kan örnekleri bekletilmeden aynı gün içerisinde DNA izolasyonunda kullanıldı.

Kandan Genomik DNA İzolasyonu

Hasta ve kontrol grubuna ait bireylerden alınan kan numunelerinden DNA izolasyon kiti kullanılarak (Nükleo Spin Blood, Machery-Nagel, Almanya), kit talimatları doğrultusunda genomik DNA izole edildi. DNA miktar ve kalitesinin belirlenmesi için nanodrop spektrofotometresi (Maestro gen; Tayvan) kullanıldı. İzole edilen DNA örneklerinin A260/A280 oranının 1.8 civarında olmasına dikkat edildi.

Genotipleme

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin EPHX2 K55R polimorfizmi yönünden genotiplendirilmesi gruplardan elde edilen DNA örneklerinde tek nükleotid polimorfizm analiz kiti (SNPsig Real-time Genotyping kit ; PrimerDesign® Ltd; Birleşik Krallık) ile diziye özgü çift-boyalı hidroliz propları ve primerler kullanılarak gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) cihazında (Qiagen, Rotar Gene Q 6000; Almanya) allelik ayırım analizi yapılarak gerçekleştirildi. Analizin her aşamasında kit talimatına uyuldu.

RT-PCR cihazında amplifikasyon ve allelik ayırım için izlenen protokol; 95 ° C' de, 8 dakika ilk denatürasyon, 95 ° C' de, 30 s denatürasyon ve 60 ° C' de 60 s ilk uzama (10 döngü), ardından 68°C' de 60 s ikinci denatürasyon (35 döngü) basamaklarından oluşturuldu.

İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 15.0 programı kullanılarak analiz edildi. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-Kare testi, nicel verilerin değerlendirilmesi bağımsız örnek t testi uygulanarak gerçekleştirildi. AAA için relatif riskin belirlemek üzere Odds oranı %95 güven alınarak temel alınarak belirlendi. Tüm istatistiksel analizlerde yanılma düzeyi 0.05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Tablo 1' de görüldüğü gibi yaş ortalamaları, cinsiyet, sigara içme alışkanlığı, diabetes mellitus sıklıkları yönünden hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). Anevrizma ortalama büyüklüğü, hiperlipidemi ve ateroskleroz sıklığının ise hasta grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Yapılan risk analizlerinde anevrizma büyüklüğü, hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz ve AAA arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Anevrizma büyüklüğündeki artış, hipertansiyon, hiperlipidemi, aterosklerozun AAA gelişme riskini anlamlı olarak artırdığı görülmüştür.

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubuna ait klinik ve bazı demografik özellikler

	Hasta (n=50)	Kontrol (n=75)	P	OR (%95 CI)
Yaş Ortalama (yıl) (Min-Maks)	64.4±8.73 (42-79)	62.05±9.6 (40-81)	0.09	0.43 (0.18-1.03)
Anevrizma büyüklüğü (cm)	5.09±0.09	1.26±0.06	0.0001*	1.96 (1.51-2.43)*
Cinsiyet E/K (n; %)	27/23 (54/46)	35/40 (46.7/53.3)	0.42	0.74 (0.36-1.52)
Sigara (n; %)	26 (52)	29 (38.6)	0.14	1.71 (0.83-3.54)
Hipertansiyon (n; %)	45 (90)	28 (37.3)	0.0001*	15.1 (5.36-42.55)*
DM (n; %)	10 (20)	10 (13.3)	0.31	1.62 (0.62-4.24)
Hiperlipidemi (n; %)	33 (66)	22 (29.3)	0.0001*	4.67 (2.17-10.07)*
Ateroskleroz (n; %)	26 (52)	13 (17.3)	0.0001*	5.16 (2.28-11.68)*

*p<0.05: istatistiksel olarak anlamlı; OR: Odds oranı; CI: güven aralığı; DM: Diabetes mellitus

Tablo 2' de hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerin EPHX2 geni K55R polimorfizmi yönünden analizi özetlenmiştir. Yabani tip (AA), heterozigot (AG) ve homozigot polimorfik (GG) genotip sıklıkları hasta grubunda sırasıyla % 76.0 (n=38), % 22.0 (n=11) ve % 2 (n=1), kontrol grubunda ise % 82.7 (n=62), % 14.7 (n=11) ve % 2.7 (n=2) olarak belirlendi. Ki kare yöntemi ile yapılan analizde, hasta ve kontroller arasında K55R polimorfizmi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (p>0.05). Yapılan risk analizine göre K55R polimorfizminin AAA için anlamlı bir risk oluşturmadığı belirlendi. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, aile öyküsü,

ateroskleroz ve anevrizma büyüklüğü etkisi de dikkate alındığında düzeltilmiş risk oranının da anlamlı bir değere ulaşmadığı görüldü.

Kontrol grubunda A allelinin sıklığı % 90, G allelinin % 10 olduğu belirlenirken, hasta grubunda G allel sıklığı % 13, A allel sıklığı % 87 olarak belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel analizde allel sıklıkları yönünden hasta ve kontrol grubunda anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Son olarak kontrol grubu genotip dağılımlarının Hardy-Weinberg dengesi içinde olduğu tespit edilmiştir (p > 0.05).

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubuna ait genotip, allel dağılımları ve ham risk oranları

Genotip	Hasta (N=50)	Kontrol (N=75)	Ham Veriler		Düzeltilmiş Veriler	
	n (%)	n (%)	P	OR(%95CI)	P	OR*(%95 CI)
AA	38 (76.0)	62 (82.7)		Referans		Referans
AG	11 (22.0)	11 (14.7)	0.29	1.63 (0.64-4.12)	0.91	1.05 (0.41-2.71)
GG	1 (2.0)	2 (2.7)	0.87	0.82 (0.07-9.3)	0.91	0.94 (0.36-2.45)
A	87 (87.0)	135 (90.0)		Referans		
G	13 (13.0)	15 (10.0)	0.46	1.34 (0.61-2.96)		

p<0.05: istatistiksel olarak anlamlı; OR: Odds oranı; CI: güven aralığı; A: adenin; G: guanin; OR: yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, aile öyküsü, ateroskleroz ve anevrizma büyüklüğü için düzeltildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada dolaşımdaki EET' lerin inaktif moleküllerine dönüşümünde dominant rol oynayan çEH enziminin kodlayan EPHX2 geni K55R polimorfizmi ile AAA arasındaki ilişki incelenmiştir. EET' ler vazodilatör moleküllerdir ve renal sodyumun atılımını

azaltarak anti hipertansif etki gösterirler. Bu moleküller ayrıca antiinflamatuvar özelliklere sahiptirler (14) ve damar düz kaslarında hiperpolarizasyonu artırarak vasküler tonusun düzenlenmesinde de rol alırlar (13). EET' lerin bu gibi özellikleri nedeniyle aralarında AAA'nın da bulunduğu KVS ile ilgili birçok hastalığa ait

hayvan deneyi modellerinde çEH enziminin inhibisyonu yoluyla bu hastalıklara karşı EET' lerin pozitif etkileri artırılmaya çalışılmıştır. Bu araştırmalarda genellikle EET düzeylerinde artış sağlanarak bu patolojilerin birçoğunda olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Zhang ve ark. tarafından AAA oluşturulan ve ateroskleroz gelişimi hızlandırılan fare modellerinde çEH inhibitörü uygulamasının AAA ve ateroskleroz gelişimini azalttığı ortaya konmuştur. çEH inhibisyonunun EET' lerin yıkımını azaltarak lipid düzeylerinde azalmaya ve antiinflamatuvar etkilere neden olduğu, bu durumun da AAA ve ateroskleroza karşı koruyucu etkiye katkı sağladığı düşünülmüştür (23).

Özetle bu çalışmalardan EET düzeylerindeki değişimlerin AAA da dahil olmak üzere kalp damar sistemi ile ilgili bir çok durumu etkilediği anlaşılmaktadır. Fakat EET düzeylerinde azalmaya ve çEH enziminin yüksek aktiviteli varyantının oluşmasına neden olan K55R polimorfizmi ile AAA arasındaki ilişkiyi inceleyen bizim çalışmamız dışında herhangi bir araştırma bulunmamaktadır. Dolayısıyla, çalışmamız bu alandaki ilk verileri oluşturmaktadır.

AAA gelişimi için yüksek yaş, hipertansiyon, erkek cinsiyet, aile öyküsü, sigara alışkanlığı, ateroskleroz birincil risk faktörleri arasında yer alır. Vejetaryen beslenme ve diyabet gibi bazı faktörlerin ise AAA ile negatif ilişkili olduğu bilinmektedir (24). Bu bilgilerle uyumlu bir şekilde bizim çalışmamızda da hipertansiyonun 14.6 (4.95-43.5), hiperlipidemi durumunun 3.77 (1.64-8.62), aterosklerozun 4.33 (1.78-10.5) ve ayrıca anevrizma büyüklüğünün 1.92 (1.47-2.51) kat AAA için risk oluşturduğu belirlenmiştir (p<0.05). Hasta ve kontrol grubuna ait bireyler 65 ve üzeri yaşta olanlar ve 65 yaşından küçük olanlar şeklinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde 65 yaşından küçük olanların olmayanlara göre AAA için anlamlı bir risk oranına sahip olmadığı belirlendi. Ayrıca cinsiyet, sigara alışkanlığı ve diyabetes mellitus ile AAA arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi. Elde edilen risk oranlarının anlamlı değere ulaşmama nedeni AAA prevalansının toplumda oldukça düşük olması nedeni ile hasta grubunun 50 bireyden oluşmasına bağlanabilir. Daha fazla sayıda bireyin dahil edileceği çalışmadan daha farklı veriler elde edilebilir.

çEH enzim aktivite düzeyinin dolaşımdaki EET miktarını etkileme potansiyeli nedeni ile EPHX2 gen polimorfizmi, bunların çEH katalitik aktivitesi üzerindeki etkilerini inceleyen birçok araştırma yapılmıştır (20, 23). Analiz edilen polimorfizmlerden özellikle ikisinin enzim aktivitesi üzerinde önemli etkileri olduğu görülmüştür. Bunlardan K55R polimorfizminin enzim aktivitesini artırıcı, R287Q polimorfizminin ise azaltıcı yönde etki göstermesi (23) birçok araştırmacıyı bu polimorfizmler ile çeşitli hastalıklar arasındaki ilişkiyi incelemeye sevk etmiştir. Bazı çalışmalarda bu polimorfizmler ile hipertansiyon, ateroskleroz, iskemik inme, miyokard enfarktüsü, koroner arter ve iskemik kalp hastalıkları arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (21, 22).

Çalışmada grubunu beyazların oluşturduğu birçok epidemiyolojik çalışmada EPHX2 geni K55R polimorfizminin koroner arter hastalığı (20), iskemik inme (25), düşük ön kol kan akımı ve damar direnci (22) için yüksek risk oluşturduğu belirlenmiştir. Ayrıca, son zamanlarda yapılan bir çalışma akut koroner sendrom vakalarında EPHX2 K55R polimorfizmine sahip beyaz bireylerde 5-yıl içindeki mortalite oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (26).

Bu çalışmalar ve K55R polimorfizminin dolaşımdaki EET hidrolizini artırıcı etkisi dikkate alındığında ayrıca EET' lerin özellikle de antiinflamatuvar özellikleri gibi kalp damar sistemi üzerine olumlu etkileri de göz önünde bulundurulduğunda AAA ile K55R polimorfizmi arasında da bir ilişki olabileceği düşünülebilir. Fakat bunun yanında K55R polimorfizmi ile iskemik inme (27) perkütan koroner müdahaleden sonra restenoz gelişim riski (28), kateter ablasyonu sonrası atriyal fibrilasyon nüksü (29) ve Afrikalı Amerikalılarda koroner arter hastalık gelişim (30) riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Birbirinden farklı bu sonuçlar incelenen popülasyonunun kökenine, hastalığın tipine ve/veya popülasyonda yer alan birey sayısına bağlı olabilir. Biz de araştırmamızda K55R polimorfizmi yönünden heterozigot bireylerin yabanıl tip bireylere göre AAA için 1.63 kat daha fazla riske sahip olduğunu saptasak da bu değer in istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik. Dikkate değer bu risk oranının istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmaması daha önce de belirttiğimiz

nedenlere bağlı olarak çalışma gruplarımızdaki birey sayısının kısıtlılığına ya da incelediğimiz popülasyonun etnik kökenine bağlanabilir. Dolayısıyla, daha fazla sayıda bireyden oluşan ve farklı kökene sahip popülasyonlarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada K55R polimorfizmi yönünden heterozigot bireylerin homozigot bireylere göre AAA için 1.63 kat daha fazla risk oranına sahip olduğu fakat bu oranın anlamlı değere ulaşmadığı görülmüştür. Polimorfizm çalışmalarında analiz edilen popülasyonun kökeni ve birey sayısı önem arz ettiğinden ve çalışma grubumuzdaki örneklem büyüklüğümüzün kısıtlı olması neden ile daha fazla sayıda örneklem büyüklüğüne ve/veya farklı kökene sahip popülasyonlarda daha geniş kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Steinberg CR, Morton A, Steinberg I. Measurement of the abdominal aortic after intravenous aortography in health and arteriosclerotic peripheral vascular disease. *AJR* 1965;95:703-8.
2. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, et al. Management of Abdominal Aortic Aneurysms Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41:1–58.
3. Ali H, Alam S, Zafar F, Bushra R, Saleem S, Israr F, et al. Drug Utilization Pattern of Ciprofloxacin, Meropenem and Amikacin in Tertiary Care Hospital in Pakistan. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2018; 80, 610-618.
4. Assar AN, Zarins CK. Ruptured abdominal aortic aneurysm: A surgical emergency with many clinical presentations. *PostgradMed J* 2009; 85: 268 - 73.
5. Brown PM, Pattenden R, Vernooy C, Zelt DT, Gutelius JR. Selective management of abdominal aortic aneurysms in a prospective measurement program. *J VascSurg.* 1996; 23: 213–20.
6. Kadoglou NP, Liapis CD. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis, surveillance and treatment of abdominal aortic aneurysms. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20: 419-432.
7. Choke E, Cockerill G, Wilson WR, Sayed S, Dawson J, Loftus I, et al. A review of biological factors implicated in abdominal aortic aneurysm rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005; 30:227-244.
8. Thompson MM, Jones L, Nasim A, Sayers RD, Bell PR. Angiogenesis in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996;11: 464-469.
9. Luria A, Bettaieb A, Xi Y, Shieh GJ, Liu HC, Inoue H, Tsai HJ, Imig JD, Haj FG, Hammock BD. Soluble epoxide hydrolase deficiency alters pancreatic islet size and improves glucose homeostasis in a model of insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108:9038–43.
10. Xu X, Zhao CX, Wang L, Tu L, Fang X, Zheng C, Edin ML, Zeldin DC, Wang DW. Increased CYP2J3 expression reduces insulin resistance in fructose-treated rats and db/db mice. *Diabetes* 2010;59:997–1005.
11. Dai N, Zhao C, Kong Q, Li D, Cai Z, Wang M. Vascular repair and antiinflammatory effects of soluble epoxide hydrolase inhibitor. *Experimental and therapeutic medicine.* 2019; 17: 3580-3588.
12. Gurung AB, Mayengbam B, Bhattacharjee A. Discovery of novel drug candidates for inhibition of soluble epoxide hydrolase of arachidonic acid cascade pathway implicated in atherosclerosis. *Computational biology and chemistry.* 2018; 74, 1-11.
13. Xu X, Li R, Chen G, Hoopes SL, Zeldin DC, Wang DW. The role of cytochrome P450 epoxygenases, soluble epoxide hydrolase, and epoxyeicosatrienoic acids in metabolic diseases. *Adv Nutr.* 2016; 7:1122–8.
14. Campbell WB, Imig JD, Schmitz JM, Falck JR. Orally Active Epoxyeicosatrienoic Acid Analogs. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2017;70:211–224.
15. Node K, Huo Y, Ruan X, Yang B, Spiecker M, Ley K, Zeldin DC, Liao JK. Anti-inflammatory properties of cytochrome P450 epoxygenase-derived eicosanoids. *Science* 1999; 285: 1276–1279.
16. Yang L, Maki-Petaja K, Cheriyan J, McEniery C, Wilkinson IB. The role of epoxyeicosatrienoic acids in the cardiovascular system. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015; 80: 28–44.
17. Imig JD, Hammock BD. Soluble epoxide hydrolase as a therapeutic target for cardiovascular diseases. *Nature Reviews. Drug Discovery.* 2009; 8:794–805.23.
18. Bellien J, Joannides R. Epoxyeicosatrienoic acid pathway in human health and diseases. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 2013; 61:188–196.
19. Imig JD. Epoxides and soluble epoxide hydrolase in cardiovascular physiology. *Physiological Reviews.* 2012; 92:101–130.
20. Przybyla-Zawislak BD, Srivastava PK, Vazquez-Matias J, Mohrenweiser HW, Maxwell JE, Hammock BD, et al. Polymorphisms in human soluble epoxide hydrolase. *Mol Pharmacol.* 2003; 64: 482–490.
21. Lee J, Dahl M, Grande P, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Genetically reduced soluble epoxide hydrolase activity and risk of stroke and other cardiovascular disease. *Stroke* 2010; 41(1): 27-33.
22. Lee CR, Pretorius M, Schuck RN, Burch LH, Bartlett J, Williams SM, Zeldin DC, Brown NJ. Genetic variation in soluble epoxide hydrolase (EPHX2) is associated with forearm vasodilator responses in humans. *Hypertension* 2011; 57(1): 116-22.
23. Zhang LN, Vincelette J, Cheng Y, et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase attenuated atherosclerosis, abdominal aortic aneurysm formation, and dyslipidemia. *Arteriosclerosis,thrombosis, and vascular biology.* 2009;29:1265-1270.
24. Kobeissi E, Hibino M, Pan H, Aune D. Blood pressure, hypertension and the risk of abdominal aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Epidemiology* 2019;34: 6 547-555.
25. Fava C, Montagnana M, Danese E et al. Homozygosity for the EPHX2 K55R polymorphism increases the long-term risk of ischemic stroke in men: a study in Swedes. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20:94-103.
26. Oni-Orisan A, Cresci S, Jones PG, Theken KN, Spertus JA, Lee CR. Association between the EPHX2 p. Lys55Arg polymorphism and

prognosis following an acute coronary syndrome. Prostaglandins & other lipid mediators 2018; 138, 15-22.

27. Gschwendtner A, Ripke S, Freilinger T, Lichtner P, Müller-Myhsok B, Wichmann HE, et al. Genetic variation in soluble epoxide hydrolase (EPHX2) is associated with an increased risk of ischemic stroke in white Europeans Stroke 2008; 39, 1593-1596.

28. Kullmann S, Binner P, Rackebrandt K et al. Variation in the human soluble epoxide hydrolase gene and risk of restenosis after percutaneous coronary intervention. BMC Cardiovasc Disord 2009;9:48.

29. Wutzler A, Kestler C, Perrot A et al. Variations in the human soluble epoxide hydrolase gene and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. Int J Cardiol 2013;168:3647-51.

30. Lee CR, North KE, Bray MS et al. Genetic variation in soluble epoxide hydrolase (EPHX2) and risk of coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Hum Mol Genet 2006;15:1640-9.