

Aort Anevrizmalı Hastalarda Anti-Endotel Hücre Antikor Düzeylerinin Sağlıklı ve Romatizmal Hastalığa Sahip Bireylerle Karşılaştırılması

The Comparison of Anti-Bodies Levels of Anti-Endothelial Cell in Patients with Aortic Aneurysm and Those with Healthy Volunteers and Patients with Rheumatic Diseases

Levent EMİRZEOĞLU¹, Selim NALBANT², Serkan ÇELİK³,
M. Hakan TEREKECİ⁴, Çağatay ÖKTENLİ⁵

¹Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul

²İstanbul Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

³Medikal Park Hastanesi, İstanbul

⁴Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

⁵Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli

Öz

Antiendotel hücre antikorları (AEHA), endotel hücreleri üzerindeki çeşitli antijenik determinantlara karşı oluşmuş heterojen yapıda antikor grubudur. AEHA düzeyleri vaskülitte seyreden romatizmal hastalıklarda yüksektir. Aort anevrizmaları yüksek mortalite ve morbidite oranları ile önemli kardiyovasküler hastalıklardan biridir. Aort anevrizması gelişimde birçok faktör rol oynamaktadır ve bu nedenlerden biri de otoimmünitedir. Çalışmamızda aort anevrizmalı hastaların AEHA seviyelerini, sağlıklı kontroller ve romatizmal hastalıklı bireylerle karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmaya 40 aort anevrizmalı hasta, 40 romatizmal hasta ve 40 sağlıklı kontrol alındı. AEHA serum düzeyleri ölçümünde Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanıldı. Anevrizmal grupta AEHA düzeyi ortalaması 19.75 ng/mL olarak bulundu. CRP düzeyleri nefelometrik yöntemle ölçüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı Vacuette SRS 100/II analizörü ile değerlendirildi. Aort anevrizmalı hastalarda AEHA seviyelerini sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulduk (19.75±23.99, 6.34 ±7.13; p<0.01). AEHA seviyelerinde romatizmal grup ile anevrizmal grup arasında fark yoktu (19.75±23.99, 20.07±27.58; p=0.981). Anevrizmal hastalık grubunda AEHA ile CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi (r:0.400; p<0.05). Anevrizmal hastalık grubunda AEHA ile sedimentasyon hızı arasında pozitif korelasyon tespit edildi (r:0.532; p<0.01).

Anahtar Kelimeler: Antiendotel Hücre Antikorları, Aort Anevrizması, Sedimentasyon

Abstract

Antiendothelial cell antibodies (AECA) are heterogeneous group of antibodies against various antigenic determinants on endothelial cells. Serum levels of antiendothelial cell antibodies are known to be high in rheumatic diseases with vasculitis. Aortic aneurysms are one of the most important cardiovascular diseases with the ratios of high mortality and morbidity. Several factors play a role in the development of aortic aneurysms and one of these reasons is autoimmunity. In our study, we aimed to compare AECA levels of patients with aortic aneurysm with the individuals of healthy controls and with rheumatic diseases. 40 aortic aneurysm patients, 40 rheumatic disease patients and 40 healthy controls have been included. The method of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method was used to analyze of AECA serum levels. The mean of AEHA level in the aneurysmal group was 19.75 ng/mL. CRP levels were measured by nephelometric method. Erythrocyte sedimentation rate was assessed by Vacuette SRS 100/II analyzer. We found that AECA levels were higher in patients with aortic aneurysm compared to healthy controls (19.75±23.99, 6.34 ±7.13; p<0.01). There was no difference in AECA levels between the rheumatic group and the aneurysmal group (19.75±23.99, 20.07±27.58; p=0.981). There was a positive correlation between AECA and CRP levels in the aneurysmal disease group (r:0.400; p<0.05). In addition, there was a positive correlation between AECA and erythrocyte sedimentation rate in the aneurysmal disease group (r:0.532; p<0.01).

Keywords: Antiendothelial Cell Antibodies, Aortic Aneurysm, Sedimentation

Giriş

Anevrizma bir damarın normal çapının 1.5 kat veya daha fazla genişlemesi olarak tanımlanmaktadır. Anevrizmalar insan vücudunda en sık aortada olmak üzere herhangi bir arter ve

vende oluşabilir. Aort anevrizmaları, yüksek mortalite ve morbidite oranlarından dolayı önemli bir sağlık sorunudur. Aort anevrizmaları Amerika Birleşik Devletleri'nde ölüm nedenleri arasında onüçüncü sırada yer almaktadır (1). Aort anevrizmalarının sıklığı, tanı yöntemlerindeki gelişmeler 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.

	ORCID No
Levent EMİRZEOĞLU	0000-0002-7905-986X
Selim NALBANT	0000-0002-4936-3705
Serkan ÇELİK	0000-0002-5124-6823
M. Hakan TEREKECİ	0000-0001-9388-5503
Çağatay ÖKTENLİ	0000-0002-0752-4515

Başvuru Tarihi / Received: 11.02.2019

Kabul Tarihi / Accepted : 09.04.2019

Adres / Correspondence : Levent EMİRZEOĞLU
Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul
e-posta / e-mail : emirzeoglulevent@hotmail.com

Otoimmünitenin anevrizma oluşumunda önemli rol oynayabileceği ile ilgili deliller mevcuttur. Aort anevrizması doku 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, abdominal aort anevrizması IgG örneklerinin %79 ve kontrol grubunun %11'i ile reaksiyona girmiştir. AAAP-40 eksternal iliak arter hariç tüm damarlarda mevcuttur. Eksternal iliak arterler anevrizma gelişiminin en az izlendiği damarsal yapılardır. Adventisyadaki kollajen mikrofibrilleri ile ilişkili matriks hücre adezyon molekülleri tespit edilmiştir. Bu antijenlere karşı oluşan antikorların, anevrizmal damarların adventisyalarda immün reaksiyona yol açtıkları gösterilmiştir (2).

AEHA, endotel hücreleri üzerindeki çeşitli antijenik determinantlara karşı oluşmuş heterojen yapıda antikor grubudur. AEHA ilk olarak 1971 yılında fare böbrek kesitlerinin immunofloresan incelenmesi sırasında Lindquist ve Osterland tarafından rapor edilmiştir (3). IgG, IgM ve IgA izotipleri rapor edilmiştir. Ancak büyük çoğunluğu IgG şeklindedir. AEHA'nın, hem kompleman aktivasyonu ve kompleman bağımlı hücrel sitotoksiste hem de NK hücrelerinin aracılık ettiği antikor bağımlı hücrel sitotoksiste ile endotel hücrelerinde lizise yol açabildiği gösterilmiştir (4-6).

AEHA gerek primer otoimmün vaskülitler gerekse sistemik otoimmün hastalıklara eşlik eden vaskülitlerde değişen sıklıklarda rapor edilmiştir. AEHA'larının Takayasu Arteritinde %95, Sistemik lupus eritematosusta %85, poliarteritis nodosada %56, Wegener granulomatosisinde %80'e varan oranlarda pozitifliği gösterilmiştir (7). Takayasu Arteritine sahip hastalarda, aortik endotel hücrelerine karşı antikor geliştiği saptanmış ve aynı etki mekanizmaları ile bu antikorların, aortik endotelde hasar yapıcı özellikleri gösterilmiştir (8,9). Takayasu hastalığı, dev hücreli arterit, Behçet hastalığı, Kawasaki hastalığı, sarkoidoz, sistemik lupus eritematosus, 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 (10).

Normal aort duvarında çok az inflamatuvar hücre mevcuttur. Aort anevrizma doku örneklerinde ise hem inflamatuvar hücreler ve hem de IgG başta olmak üzere antikor düzeyleri yüksektir. Aort anevrizmalarının etyolojisinde otoimmünitenin de rol oynayacağına dair kanıtlar artmaya başlamıştır. Bu nedenle çalışmamızda aort anevrizmal hastalarda AEHA seviyelerini ölçerek sonuçları hastalık seyrinde vaskülit ve anevrizma gelişimi

izlenen romatizmal hastalığa sahip bireyler ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğinde izlenen romatizmal hastalar ile Kalp ve Damar Cerrahisi Polikliniğinde izlenen aort anevrizmalı hastalarda yapılmıştır. Çalışmaya, aort anevrizmalı 40 hasta ile çeşitli romatizmal hastalığı olan 40 hasta ve 40 sağlam birey alındı. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Etik Kurulu'ndan 08.09.2008 tarih ve 1491-91-13/1539 sayılı etik kurulu onayı ve çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldı. Çalışmaya alınan hastalar öncelikle anemmez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilmiştir. Yaş, kilo, boy, sigara içme durumu, aile hikayesi, şeker hastalığı, hipertansiyon, daha önce operasyon geçirip geçirmediği ve kullandığı ilaçlar sorgulanmış ve kayıt altına alınmıştır. Romatizmal hastalığı, diyabet ve hipertansiyonu olan anevrizmalı hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

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. 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 sedimentasyon hızı Vacuette SRS 100/II analizörü ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, grup içi parametrelerin arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's korelasyon testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışma, 60'ı (%50) kadın ve 60'ı (%50) erkek olmak üzere toplam 120 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşları 56.97±19.75'tir. Olgular 40'ar kişilik "Anevrizma Grubu", "Romatizmal Hastalık Grubu" ve "Kontrol Grubu" olmak üzere üç grup altında incelendi. Romatizmal grup; 10 Behçet hastalığı, 8 SLE, 6 skleroderma, 4 Takayasu, 4 Sjögren sendromu, 3 Wegener granulomatozu, 3 temporal arterit ve 2 mikst konnektif doku hastalığı tanıli hastalardan oluşturuldu.

Kontrol grubu olgularının AEHA düzeyleri, Anevrizma (p=0.001) ve Romatizmal Hastalık (p=0.001) grubu olgularının AEHA düzeylerinden anlamlı şekilde düşük bulundu. Romatizmal Hastalık ve Anevrizma Grubu arasında ise anlamlı

bir farklılık bulunmadı. ($p=0.981$). Kontrol grubu olgularının sedim düzeyleri, Anevrizma ($p=0.008$) ve Romatizmal Hastalık ($p=0.001$) grubu olgularının sedim düzeylerinden anlamlı şekilde düşüktü. Romatizmal Hastalık grubu olgularının CRP düzeyleri, Kontrol grubu olgularının CRP düzeylerinden anlamlı şekilde yüksekti ($p=0.002$). Anevrizma ve Romatizmal Hastalık grubu olgularının CRP düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.090$). Anevrizma ve Kontrol grubu olgularının CRP düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.195$) (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların antiendotel antikor, sedim, crp düzeylerinin değerlendirilmesi

	Anevrizma	Romatizmal Hastalık	Kontrol	p
AEHA (ng/mL)	19.75±23.99	20.07±27.58	6.34±7.13	0.001**
Sedim (mm/h)	15.05±10.05	26.92±26.93	10.02±9.03	0.001**
CRP (mg/L)	7.61±10.25	10.52±10.39	5.45±5.15	0.001**

Kruskal Wallis Test ** $p<0.01$

Gruplarda AEHA düzeyi ile CRP arasındaki korelasyon incelendiğinde; Anevrizma Grubunda, AEHA ve CRP düzeyi arasında pozitif yönde, %40 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($r=0.400$; $p<0.05$). Romatizmal Hastalık Grubunda, AEHA ve CRP düzeyi arasında pozitif yönde, %38.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($r=0.388$; $p<0.05$). Kontrol Grubunda ise istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı ($r=0.060$; $p>0.05$) (Tablo 2 ve Şekil 1).

Tablo 2. Gruplarda AEHA ve CRP düzeyleri ilişkisi

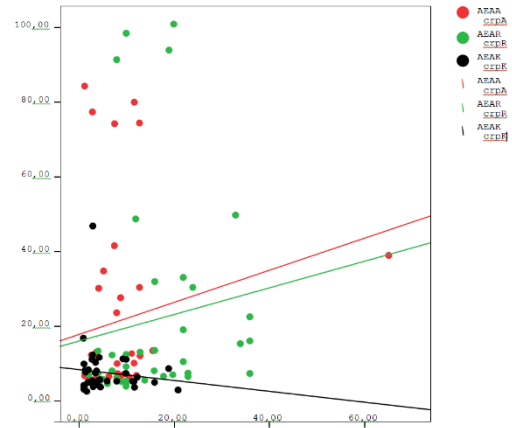
	r	p
Anevrizma	0.400	0.011*
Romatizmal Hastalık	0.388	0.013*
Kontrol Grubu	0.060	0.715

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

AEHA ve sedimentasyon hızı arasındaki ilişki incelendiğinde; anevrizma grubunda AEHA ile sedim düzeyi arasında pozitif yönde, %53.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulundu ($r=0.532$; $p<0.01$). Romatizmal hastalık grubunda da pozitif yönde, %39.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktaydı ($r=0.395$; $p<0.05$). Kontrol grubunda ise AEHA ile sedim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($r=-0.229$; $p>0.05$).

Tartışma

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



Şekil 1. Gruplarda AEHA-CRP ilişkisi (AEAA: Antiendotelial antikor anevrizma, AEAR: Antiendotelial antikor romatizma, AEAK: Antiendotelial antikor kontrol, crpA: C reaktif protein anevrizma, crpR: C reaktif protein romatizma)

de en önemlisi normalde de dolaşan, blokan özelliği ya da fonksiyonel özelliği olan/olmayan antikorların varlığıdır.

AEHA, bu antikorlar içerisinde çok heterojen olan ancak son zamanlarda dikkati çeken bir antikordur. ELISA ve benzeri yöntemlerle saptanabilen AEHA, sağlıklı tüm bireylerde mevcuttur. Sağlıklı bireylerde mevcut olan bu AEHA'nın antijenik yapılarına daha düşük afinite ile bağlandıkları ve bir takım fizyolojik fonksiyonlarda rol alabildikleri de düşünülmektedir (11,12). Bu antikorlar beklenildiği gibi bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda da saptanmıştır. Bu antikorların 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 otoantikorların sağlıklı bireylerdeki varlığı "doğal otoantikorlar" 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 antikorların doğal otoantikorlar olduğunu destekler niteliktedir.

Aort anevrizmalarında AEHA düzeyleri açısından kontrol grubuna göre daha yüksek 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 plazma hücre sayılarının aynı hastanın periferik kanındaki

değerler ile kıyaslandığında çok daha yüksek oranda olduğunun görüldüğü Ocana ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır (13). Belki de bu konudaki en önemli çalışma Tilson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada aort anevrizması doku örneklerinde 40 kDa molekül ağırlığında bir protein, anevrizma ilişkili antijenik protein (AAP-40) olarak adlandırılmıştır. Bu antijenik proteinin abdominal aort anevrizması hastalarından elde edilen immüno globulinlerin %79'u ile ve kontrol grubundaki immüno globulinlerin ise %11'i ile reaksiyona girdiği tespit edilmiştir (14).

Anevrizma 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. 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.

Çalışmamız ve yapılan diğer çalışmalar aort anevrizmalarının patogeneğinde otoimmünitenin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. AEHA, aort anevrizmalarının patogeneğinde 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 hasar sonrasında anevrizma gelişiminin izlendiği gösterilmiştir (15).

Başka bir çalışmada Takayasu Arteritli hastalarda aortik endotel hücrelerine karşı antikörler araştırılmış ve hastaların %86'sında aortik endotel hücre antikörleri tespit edilmiştir. Saptanan bu antikörlerin aort endotel yüzeyinde özellikle 60-65 kDa moleküller ile reaksiyona girdiği ve sonuçta aort endotel hücrelerinin 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 (16).

AEHA, şimdiye kadar sistemik otoimmün hastalıklar ile vaskülitlerde değişen sıklıklarda rapor edilmiştir. Çalışmamızda kontrol grubu ile kıyaslandığında romatizmal grup olgularımızda AEHA düzeyini yüksek olarak bulduk. Yapılan çalışmalarda AEHA düzeylerinin özellikle primer otoimmün vaskülit, SLE, skleroderma ve antifosfolipid sendrom vaskülopatisinde yüksek olduğu rapor edilmiştir (4,17-19). Çalışmamızdaki romatizmal grubu oluşturan hastalar, AEHA düzeyleri açısından incelendiğinde, yüksek değerlere sahip hastaların da benzer şekilde SLE,

skleroderma ve Takayasu Arterit tanılı hastalar tarafından oluşturulduğunu tespit ettik. Çalışma grubuna benzer şekilde romatizmal hasta grubunda da AEHA düzeyleri ile CRP ve sedimantasyon değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik.

AEHA endotel hücreleri üzerindeki çeşitli antijenik yapılara karşı oluşan heterojen bir antikör grubudur (20,21). 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. AEHA endotel hasarı sonrası açığa çıkan antijenik yapılara karşı oluşan bağışıklık yanıtın bir sonucu olabilir. Ancak endotel hasarı sonucu oluşan AEHA üretimi hipotezi tüm koşullar incelendiğinde bu antikörlerin varlığını açıklamaya yetmemektedir.

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 otoantikörlerin düzeyleri ile sedimantasyon 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.

Etik Kurul Onayı: GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Etik Kurulu'ndan 08.09.2008 tarih ve 1491-91-13/1539 Sayı ile onay alınmıştır.

Kaynaklar

1. Sakalihan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. Lancet. 2005;365(9470):1577-89.
2. Gregory AK, Yin NX. Feature of autoimmunity in the abdominal aortic aneurysm. Arch Surg. 1996;131(1):85-8.
3. Lindquist KJ, Osterland CK. Human antibodies to vascular endothelium. Clin Exp Immunol. 1971;9(6):753-60.
4. Guilpain P, Mouthon L. Antiendothelial cells autoantibodies in vasculitis-associated systemic diseases. Clin Rev Allergy Immunol. 2008;35(1-2):59-65.
5. Meroni P, Ronda N, Raschi E, Borghi MO. Humoral autoimmunity against endothelium: theory or reality? Trends Immunol. 2005;26(5):275-81.
6. Domiciano DS, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Pathogenic role of anti- endothelial cell antibodies in autoimmune rheumatic diseases. Lupus. 2009;18(13):1233-8.
7. Tobón GJ, Alard JE, Youinou P, Jamin C. Are autoantibodies triggering endothelial cell apoptosis really pathogenic? Autoimmun Rev. 2009;8(7):605-10
8. Youinou P. New target antigens for antiendothelial cell antibodies. Immunobiology. 2005;210(10):789-97.
9. Chauhan SK, Tripathy NK, Nityanand S. Antigenic targets and pathogenicity of anti-aortic endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. Arthritis Rheum. 2006;54(7):2326-33.
10. Sueyoshi E, Sakamoto I, Hayashi K. Aortic aneurysms in patients with Takayasu's arteritis: CT evaluation. AJR Am J Roentgenol. 2000;175(6):1727-33.

11. Servettaz A, Guilpain P, Tamas N, Kaveri VS, Camoin L, Mouthon L. Naturel anti-endothelial cell antibodies. *Autoimmun Rev.* 2008;7:426-30.
12. Belizna C, Tervaert JW. Specificity, pathogenicity, and clinical value of antiendothelial cell antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* 1997;27(2):98-109.
13. Ocana E, Bohorquez JC, Perez-Requena J, Brieva JA, Rodriguez C. Characterisation of T and B lymphocytes infiltrating abdominal aortic aneurysms. *Atherosclerosis.* 2003;170:39-48.
14. Rizas KD, Ippagunta N, Tilson MD. Immune cells and molecular mediators in the pathogenesis of the abdominal aortic aneurysm. *Cardiol Rev.* 2009;17(5):201-10.
15. Baiu DC, Barger B, Sandor M, Fabry Z, Hart MN. Autoantibodies to vascular smooth muscle are pathogenic for vasculitis. *Am J Pathol.* 2005;166:1851-60.
16. Chauhan SK, Tripathy NK, Nityanand S. Antigenic targets and pathogenicity of anti-aortic endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7), 2326-33.
17. Domiciano DS, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Pathogenic role of anti- endothelial cell antibodies in autoimmune rheumatic diseases. *Lupus.* 2009;18(13):1233-8.
18. 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.* 1996;35:1231-8.
19. Renaudineau Y, Dugué C, Dueymes M, Youinou P. Antiendothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2002;1(6):365-72.
20. Catelli L, Luzzana C, Riboldi P, Meroni PL. Antiendothelial cell antibodies in vascular inflammation. *Clinical and Applied Immunology.* 2001;2(7):135-46.
21. Meroni PL. Functional heterogeneity of pathogenic anti-endothelial cell antibodies. In *Atherosclerosis and Autoimmunity.* 2001: 211-20.