

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ
BİLİM DALI

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞINDA
ERKEN ATEROSKLEROZUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMAN DR. HASAN KAYAHAN

GASTROENTEROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2009

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ
BİLİM DALI

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞINDA
ERKEN ATEROSKLEROZUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMAN DR. HASAN KAYAHAN

GASTROENTEROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ PROF. DR. HALE AKPINAR

İÇİNDEKİLER

1. Türkçe özet	1
2. İngilizce özet	3
3. Giriş ve amaç	5
4. Genel bilgiler	6
I. İnflamatuvar barsak hastalığı ve inflamasyon	6
II. Trombosit ve İBH	8
III. Endotel disfonksiyonu	12
a) Endotel regülasyonu ve disfonksiyonu	12
b) Nitrik oksit	13
c) NO üretimi	13
d) NO fonksiyonları	14
e) Endotel fonksiyonlarının klinik değerlendirmesi	14
f) Endotel – Bağımlı Akım – aracı vazodilatasyon	15
g) Akıma bağımlı vazodilatasyon yöntemi ile endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi	16
IV. Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz	18
a) Koroner risk faktörlerini öngörme	18
b) Klinik sonuçların belirteci olarak endotel disfonksiyonu	19
c) Endotel disfonksiyonunun düzeltilmesi	19
V. Ateroskleroz ve İnflamasyon	19
a) CRP	21
b) CD40-CD40L etkileşimi	22
c) IL-18	23
d) PAI-I	24
e) Homosistein	25
VI. Karotis intima media kalınlığının klinik kullanımı	26
a) Ölçüm Nasıl ve Nereden Yapılmalı?	27
b) İntima-Media Kalınlığı ve Risk Faktörleri Arasındaki İlişki	29
VII. İBH ve ateroskleroz	30
5. Materyal-Metod	33
6. Bulgular	39
7. Tartışma	46
8. Kaynaklar	52

TABLO LİSTESİ

I.	Crohn hastalığı aktivite indeksi	33
II.	Modifiye Truelove-Witts Kriterleri	34
III.	Tutulmuş paternleri ve tedavi durumlarına göre İBH hasta grubu	34
IV.	İBH ve kontrol grubunun demografik ve ateroskleroz risk faktörleri açısından dağılımı	39
V.	İBH ve kontrol grubunun AKŞ, lipid parametreleri	40
VI.	İBH ve kontrol grubunun ESH, ydCRP, sCD40L, IL-18, homosistein ve PAI-1 düzeyleri	40
VII.	KİMK, ABD ve NTG bağımlı dilatasyon değerlerinin karşılaştırılması	41
VIII.	ABD ve NTG değerleri ile çeşitli parametreler arasındaki korelasyon analizi	45

SEKİL LİSTESİ

I.	CH ve ÜK grubunda T hücre aracılı inflamasyon	7
II.	Trombositlerin hücrel aktivasyon ve inflamasyona katkısı	10
III.	Trombosit ve diğer hücrelerin CD40/CD40L aracılı etkileşimi	11
IV.	Trombosit aktivasyonunda CD40-CD40L etkileşimi	11
V.	Endotel hücreleri tarafından NO oluşumu	14
VI.	Brakiyal arterin akıma bağımlı vazodilatasyon yöntemi ile değerlendirilmesi	17
VII.	Brakiyal arterin ultrasonografik incelemesi	17
VIII.	CRP inflamasyon ve endotel aktivasyonunda rolü	21
IX.	CD40/CD40L etkileşimi ve inflamasyon	23
X.	IL-18 ve plak formasyonu	24
XI.	Ana karotis, bifürkasyon ve internal karotis arterde İMK ölçümü	28
XII.	Uzak duvar ana karotis arter intima-media kalınlığının ölçümü	28
XIII.	İBH ve kontrol grubunda KİMK değerleri	42
XIV.	İBH ve kontrol grubunda ABD ve NTG ilişkili dilatasyon verileri	42
XV.	VKİ'ne göre %ABD Δ 60 ve Δ NTG değerlerini karşılaştırılması	43
XVI.	VKİ'ne göre KİMK değerlerinin karşılaştırılması	43
XVII.	VKİ'ne göre İBH ve kontrol grubunda % ABD Δ 60 ve Δ NTG değerleri	44

KISALTMALAR

ABD:	Akım bağımlı dilatasyon
ADP:	Adenozin difosfat
Ag:	Anjiotensin
AKA:	Ana karotis arter
AKŞ:	Açlık kan şekeri
AMİ:	Akut miyokard infarktüsü
BAÇ:	Brakiyel arter çapı
BH:	Tetrahidrobiopterin
Ca:	Kalsiyum
CH:	Crohn hastalığı
CHAI:	Crohn hastalığı aktivite indeksi
DKB:	Diyastolik kan basıncı
DM:	Diabetes Mellitus
EC:	Endotel hücresi
EDRF:	Endotel kökenli büyüme faktörü
EKG:	Elektrokardiyografi
eNOS:	Endoteliyal nitrik oksit sentaz
ESH:	Eritrosit sedimentasyon hızı
ET:	Endotelin
HL:	Hiperlipidemi
HT:	Hipertansiyon
ICAM:	İntersellüler adezyon molekülü
IFN:	İnterferon
IL:	İnterlökin
İBH:	İnflamatuar barsak hastalığı
İMEH:	İnsan intestinal mikrovasküler endotel hücresi
İKA:	İnternal karotis arter
İMK:	İntima media kalınlığı
KAH:	Koroner arter hastalığı
KB:	Kan basıncı
KİMK:	Karotis intima media kalınlığı

LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
MCP:	Monosit kemoatraktan protein
MMP:	Matriks metalloproteinaz
MTWK:	Modifiye Truelove-Witts Kriterleri
NADPH:	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NF:	Nükleer faktör
NO:	Nitrik oksit
NTG:	Nitrogliserin
OAB:	Ortalama arter basıncı
PAF:	Trombosit aktive edici faktör
PAI:	Plazminojen aktivatör inhibitörü
RA:	Ramatoid artrit
RANTES:	T hücre ekspresyonu ve sekresyonunu düzenleyen kemokin
sCD40L:	Solubl CD40 ligand
SKB:	Sistolik kan basıncı
SLE:	Sistemik lupus eritematozus
TF:	Trombosit faktör
TG:	Tromboglobulin
TGF:	Transforme edici büyüme faktörü
T_h:	Yardımcı T hücre
TKŞ:	Tokluk kan şekeri
TNF:	Tümör nekroz faktör
tPA:	Doku plazminojen aktivatörü
TSP:	Trombospondin
ÜK:	Ülseratif kolit
VA:	Vücut ağırlığı
VCAM:	Vasküler adezyon molekülü
VEGF:	Vasküler endotelial büyüme faktörü
VKİ:	Vücut kitle indeksi
ydCRP:	Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein

TEŞEKKÜR

Gastroenteroloji yan dal eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen Gastroenteroloji adına bildiklerimi kendilerinden öğrendiğim değerli hocalarım başta tez danışmanım Prof. Dr. Hale Akpınar olmak üzere İç Hastalıkları AD ve Gastroenteroloji BD başkanımız Prof. Dr. İlkay Şimşek'e, Prof. Dr. Ömür Gönen, Prof. Dr. Ethem Tankurt, Doç. Dr. Ömer Topalak, Doç. Dr. Müjde Soytürk'e ve tıp fakültesi öğrenciliğimden bu yana her zaman yardımını aldığı Doç. Dr. Mesut Akarsu'ya

Gastroenteroloji yan dal tezimin her aşamasında yardımını aldığı arkadaşım Dr. İsmail Sarı'ya, tez hastalarımın ultrason çalışmasını yürüten Dr. Neşat Çulluk ve Prof. Dr. Yiğit Göktay'a, serum ve plazma örneklerimin çalışılmasında yardımlarını aldığı Uzm. Fahize Yüksel ve Prof. Dr. Fatih Demirkan'a

Birlikte İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji yan dal eğitimi yaptığım arkadaşım Uzm. Dr. Murat Meral'e, Diğer Uzm. Dr. arkadaşlarıma, tüm endoskopi ünitesi hemşirelerine ve teknik personeline

Sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili annem, babam ve kardeşime

Mutlulukların en güzeli, varlığıyla yeni bir heyecan ve sevinç kaynağımız olan yakında aramıza katılacak oğlumuza ve benimle bu sevinci paylaşan hayat arkadaşım canım eşime sonsuz teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Hasan Kayahan

İzmir, Ocak 2009

İNFLAMATUAR BARS AK HASTALIĞINDA ERKEN ATEROSKLEROZUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan: Uzman Doktor Hasan Kayahan

Bölüm: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Adres: Mansurođlu mh. 252 sk Özgür sitesi. C blok Da:9 Balçova,
İzmir, TÜRKİYE

Telefon: 00905055251216

E-mail: hasan.kayahan@deu.edu.tr
kayahancup@gmail.com

1-ÖZET

İNFLAMATUAR BARS AK HASTALIĞINDA ERKEN ATEROSKLEROZUN DEĞERLENDİRİLMESİ

TANIMLAMA VE AMAÇ

Kronik inflamatuvar hastalıkların hızlanmış aterosklerotik süreç ile ilişkili olabileceğini gösteren birkaç çalışma vardır. Ancak İBH'da kronik inflamasyonun endotel disfonksiyonu üzerine etkisi ile ilgili veri oldukça kısıtlıdır. Bu çalışmada, klinik olarak inaktif İBH grubunda, İBH'nın endotel disfonksiyonu gelişimi açısından risk faktörü olarak rolü değerlendirildi.

YÖNTEM

Brakiyal arterin ABD'nu ve ana karotis arterin İMK'ı, yaş ortalaması 34.2 ± 9.6 yıl olan 39 İBH (20 Crohn hastası ortalama CHAI: 62.3 ± 26.3 ve 19 Ülseratif kolit hastası, ortalama MTWK: 2.7 ± 2.2) ile yaş ortalaması 32.3 ± 5.9 yıl olan 31 sağlıklı kontrol grubunda yüksek rezolüsyonlu USG ile değerlendirildi. Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (ydCRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), solubl CD40 ligand (sCD40L), interlökin (IL)-18, homosistein ve plasminojen aktivatör-inhibitörü-1 (PAI-1) düzeyleri ölçüldü. Değişkenlerin dağılımına göre grupları karşılaştırmak için Student *t*-test yada Mann-Whitney *U*-testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Pearson's korelasyon analizi uygulandı.

BULGULAR

Ana karotis arterin İMK'ları İBH ve kontrol grubunda benzerken (0.52 ± 0.07 vs 0.51 ± 0.05 $p=0.822$), İBH'nın endotel bağımlı (11.90 ± 6.12 vs 18.60 ± 9.40 $p=0.002$) ve bağımsız (17.04 ± 6.79 vs 21.39 ± 9.79 $p=0.048$) dilatasyon yanıtları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bozulmuştu. İnflamatuvar belirteçler (ESH, ydCRP, sCD40L, IL-18) İBH'da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmıştı ($p < 0.05$). PAI-1 düzeyleri kontrol grubuna göre İBH grubunda azalmıştı (16.4 ± 13.2 vs 26.3 ± 10.6 $p=0.002$). Homosistein düzeyleri her iki grupta benzerdi ($p > 0.05$). Endotel bağımlı dilatasyon değerleri sCD40L düzeyleri ile anlamlı negatif koreleydi ($r=-0.325$, $p=0.010$).

SONUÇ

Bizim çalışmamızda, inaktif İBH'nın bozulmuş endotel fonksiyonuna sahip oldukları gösterilirken, erken aterosklerozun geç safhası olarak kabul edilen artmış İMK saptanmadı.

Sadece sCD40L düzeylerinin endotel bağımlı dilatasyon ile korele olduğu gösterildi. sCD40L hem İBH hem de ateroskleroz için ortak bir patogenetik faktör olabilir.

ANAHTAR KELİMELER: İnflamatuvar barsak hastalığı, endotel disfonksiyonu, intima media kalınlığı, ateroskleroz

2-SUMMARY

EVALUATION OF EARLY ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

OBJECTIVES

There are several studies about the chronic inflammatory diseases might be associated with accelerated atherosclerotic process. However, the data regarding effect of chronic inflammation on endothelial dysfunction is very limited in patients with IBD. In this study the role of IBD as a risk factor for the development of endothelial dysfunction was evaluated in clinically inactive IBD group.

METHODS

Brachial artery FMD and common carotid artery IMT were evaluated by USG in 39 IBD patients mean age 34.2 ± 9.6 years (20 Crohn's disease mean CDAI 62.3 ± 26.3 and 19 Ulcerative colitis patients mean MTWK: 2.7 ± 2.2) and in 31 healthy donors (mean age 32.3 ± 5.9 years) matched for age, sex and smoking status. High sensitive C-reactive protein (hsCRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), soluble CD40 ligand (sCD40L), interleukin (IL)-18, homocystein and plasminogen activator-inhibitor-1 (PAI-1) were measured. According to the variable distribution, Student *t*-test or Mann–Whitney *U*-test was used for comparison of groups. Categorical variables were compared by using the chi-square test. Pearson's correlation analysis was also performed.

RESULTS

There was no difference in IMT of common carotid artery between IBD and control group (0.52 ± 0.07 vs 0.51 ± 0.05 $p=0.822$), while both endothelial dependent (11.90 ± 6.12 vs 18.60 ± 9.40 $p=0.002$) and independent (17.04 ± 6.79 vs 21.39 ± 9.79 $p=0.048$) dilatation response were impaired in IBD patients compared to the control group. Inflammatory markers (ESR, hsCRP, sCD40L, IL-18) were significantly elevated in IBD patients compared with controls ($p < 0.05$). PAI-1 levels were decreased in IBD group compared to controls (16.4 ± 13.2 vs 26.3 ± 10.6 $p=0.002$). Homocystein levels were similar in both groups ($p > 0.05$). Endothelial dependent dilatation values were significantly negative correlated with sCD40L levels ($r=-0.325$ $p=0.010$).

CONCLUSION

In our study, we demonstrated that subjects with inactive IBD had impaired FMD while increased IMT of common carotid artery which is seen in the late stage of early

atherosclerosis was not found. Only sCD40L levels were correlated with endothelial dependent dilatation. sCD40L may be a common pathogenetic factor both of IBD and atherosclerosis.

KEY WORDS: Inflammatory bowel disease, endothelial dysfunction, intima-media thickness, atherosclerosis

3-GİRİŞ VE AMAC

Son dekatta, inflamasyon ve koagülasyonun ateroskleroz patogenezinde merkezi rol oynadığı gösterilmiştir¹⁻⁵. Ayrıca, sistemik inflamasyonun kendisinin de aterosklerotik sürece katkıda bulunduğu düşünülmüştür¹. Sistemik lupus eritematosus (SLE)⁶⁻⁸, romatoid artrit (RA)⁹⁻¹¹ gibi kronik inflamatuvar hastalık süreçlerinde erken ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylarda risk artışı rapor edilmiştir. Bu süreçlerde risk artışı, altta yatan kronik inflamasyon dışında geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile açıklanamamıştır^{6, 12-15}. İBH'da daha önce değinildiği gibi sistemik inflamasyon ile karakterize olup kardiyovasküler sistemi de etkileyen immunoinflamatuvar bir hastalıktır¹⁶.

Karotis intima media kalınlığı (KİMK) araştırmalarda ateroskleroz belirteci olarak kullanılan bir yöntemdir¹⁷. KİMK'nın kardiyak risk faktörleri ile korele olduğu ve myokard infarktı ile inme riskinin bağımsız bir belirteci olduğu gösterilmiştir¹⁸⁻²¹.

İlk olarak Papa ve ark. genç İBH'da erken aterosklerozun kanıtı olan artmış KİMK'nı saptamışlardır²². Yine van Leuven ve arkadaşları CH'da erken aterogenez göstergesi olan KİMK'nın arttığını göstermişlerdir²³. Ancak Maharshak ve ark. İBH'nın İMK değerlerini kontrol grubuyla benzer bularak İBH'nın ateroskleroz açısından bir risk faktörü olmadığını göstermişlerdir²⁴. Erken aterosklerozun İMK'na göre daha erken aşamadaki sürecini değerlendiren ABD ölçümü ile ÜK hastalarında endotel disfonksiyonu değerlendirilmiştir. Kocaman ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada, şiddetli ÜK hastalarında gerek endotel bağımlı gerek endotel bağımsız vazodilatasyon yanıtının bozulduğu gösterilmiştir²⁵. Aynı çalışmada endotel bağımsız vazodilatasyonun hafif aktiviteye sahip ÜK hastalarında da bozulmuş olduğu saptanmıştır. Schinzari ve ark. ise İBH'dan özellikle CH'da endotel disfonksiyonunu göstermişlerdir²⁶. Bu çalışmada anti-TNF tedavinin endotel disfonksiyonunu düzeltici etkisinin gözlenmesi, TNF- α 'nın patogenezdaki önemine işaret etmiştir. Yakın zamanda yayınlanmış bir metaanalizde ise İBH'nın kardiyovasküler hastalık ilişkili ölümler için bir risk faktörü olmadığı belirtilmiştir²⁷.

Görüldüğü üzere gerek ÜK gerek CH'da KİMK ve ABD ölçümünü birlikte değerlendiren araştırma bulunmamaktadır. Biz de, klinik olarak inaktif CH'ı ve ÜK grubunda KİMK ile ABD ve bu değerlere ESH, ydCRP gibi klasik inflamatuvar belirteçler yanı sıra hem İBH hem de aterosklerotik süreçteki inflamasyon ve koagülasyonda rol oynayan sCD40L, IL-18, PAI-1 ve homosistein düzeylerinin etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

4-GENEL BİLGİLER

I- İNFLAMATUAR BARS AK HASTALIĞI VE İNFLAMASYON

CH ve ÜK, İBH'nın iki major formu olup, hem lokal hem de sistemik inflamasyon ile karakterli hastalıklardır. Etyolojileri tam belli olmamakla birlikte genetik, çevresel, mikrobiyal etkenler ve özellikle immunité arasında kompleks etkileşim sonucu oluştuğları düşünülmektedir²⁸. İBH kronik inflamatuvar bir süreç olması nedeniyle, inflamasyon temel başlıktır. Günümüzde konak duyarlılığı, enterik mikroflora ve mukozal immunité arasındaki etkileşim patogeneizde özellikle önem taşımaktadır.

Uzun süredir İBH patogeneizindeki araştırmalar CH ve ÜK'li olguların özellikle lokal T hücre fonksiyonları üzerine yoğunlaşmıştır²⁹. Barsak epiteli ve immun sistemi, bakteri ve kommensal mikroplara karşı kronik inflamasyondan korunmak için mekanizmalar geliştirmiştir. Bu savunmada ilk aşama epitelin kendisidir. Barsak epiteli lüminal içeriğe karşı göreceli olarak geçirgen değildir. Lüminal bakteriler ve antijenler, özelleşmiş epitelyal hücreler olan M hücreler tarafından sürekli örneklenmektedir. Dendritik hücreler ise epitelyal tabakanın derinlerinde yerleşirler. Lüminal içerikten gerek M hücreler aracılığıyla, gerek epitelyal hücreler arasından uzattığı kendi çıkıntıları ile doğrudan örnekleme yapabilmektedirler. Bu örneklerin naif T hücrelere sunulması sonucunda, T hücre aracılı immun regülasyon sağlanmaktadır. Bu sistematik örnekleme ve kontrollü antijen sunumu, düşük dereceli inflamasyonu regüle eden transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinler aracılığıyla, intestinal immun sistemi, bakteri ve diğer lüminal içeriğe karşı toleranslı bir hale getirmektedir. İBH'da ise inflamasyon nedeniyle epitelin bariyer fonksiyonu bozulmuştur. Mukozal immun sistem doğrudan ve kontrol edilemez bir şekilde zararlı lüminal içeriğe maruz kaldığından proinflamatuvar sitokinler aktive olmaktadır³⁰. Farklılaşmamış T hücreler, antijen sunucu hücreler gibi diğer hücrelerden gelen uyarılara yanıt olarak efektör T hücrelere (Th₁, Th₂) yada düzenleyici T hücreler (Th₃, Tr1)'e farklılaşırlar³¹. Deneysel inflamasyon, efektör ve düzenleyici T hücreler arasındaki dengesizliğin sonucu olarak açıklanmaktadır. Aşırı efektör T hücre proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimine neden olacaktır, tersine düzenleyici T hücre fazlalığı immun tolerans ve anergi ile sonuçlanacaktır³⁰.

Klasik olarak CH gibi granülamatöz hastalıklarda IL-12, IL-18 yada IL-23 varlığı ile devam ettirilen Th₁ tipi sitokin profil oluşumu gözlenir³⁰. Th₁ hücreler, IL-2 ve interferon (IFN)- γ üretmektedirler. Bu sitokinler makrofaj aktivasyonuna, IL-1, IL-6 ve tümör nekroz

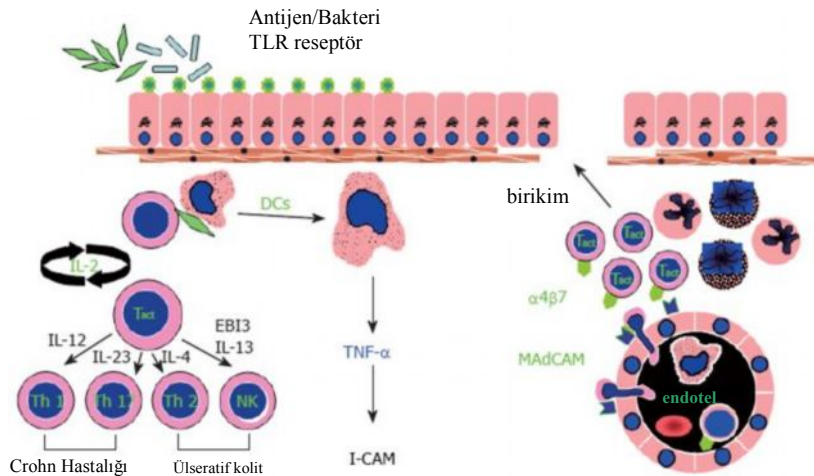
faktör (TNF)- α gibi ek proinflamatuvar sitokinlerin salınımıyla, intestinal inflamasyona neden olmaktadır. CH'da anti-TNF- α 'nın hem tedavi hem de tedavi devamında etkin olduğu ortaya konmuştur.

CH'daki Th₁ aracılı inflamasyona karşın, ÜK'li hastalardaki inflamasyonda Th₂ aracılı inflamasyonun baskın olduğu ve bu hücre ile ilişkili IL-4, IL-5, IL-10 üretiminin arttığı gösterilmiştir³⁰. Yine Th₂ yanıtının ÜK tipi inflamasyondan sorumlu olan ve başlıca IL-13 üretimi yapan doğal katil hücrelerin aktivasyonunu sağladığı gösterilmiştir^{32, 33}.

Yakın zamandaki gelişmeler bir başka tip, IL-23/IL-17 aksı olarak ta adlandırılan efektör immunolojik yanıt yolağının (CD4+ Th yolağı) tanımlanması ile İBH patofizyolojik konseptinin değişmeye başladığını göstermektedir²⁸. IL-23, antijen sunucu hücreler tarafından oluşturulur ve başlıca IL-17 olmak üzere IL-6 ve TNF- α üretimi yapan bir T lenfosit popülasyonu oluşumuna neden olur (Th17 hücreler)^{34, 35}. Bu hücre popülasyonu gelişiminde TGF- β 1 ve IL-6 da rol oynamaktadır. Bu hücrelerden eksprese edilen IL-17'nin, nükleer faktör (NF)- κ B sinyal kaskadı ve mitojen aktive eden protein (MAP) kinaz yolağını aktive ederek T hücre proliferasyonu ve inflamatuvar moleküllerin artışına neden olduğu gösterilmiştir³⁶. Yakın zamandaki yayınlar IL-23/IL-17 yolağının intestinal inflamasyonda merkezi role sahip olduğunu göstermiştir³⁷.

Tanımlanan bu sitokinler ve inflamatuvar mediatörlere yanıt olarak gelişen endotel aktivasyonu dolaşımdan intestinal mukozaya lökosit birikimine neden olmaktadır. Adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artması ile trombosit ve diğer immun ve non immun hücreler de inflamatuvar olaya katılmaktadırlar. İBH'nın her iki formunda inflamatuvar hücre grupları ve sitokinler Şekil 1'de özetlenmiştir.

Şekil 1. CH ve ÜK grubunda T hücre aracılı inflamasyon³⁸



II- TROMBOSİT VE İBH

Trombositler inflamatuvar süreç ve patogeneizde yakın zamanda üzerinde en çok durulan hücre grubudur. İBH'da trombosit anormalliğine dair ilk veri 1968 yılında rapor edilmiş olan klinik aktivite artışı olan hastalarda trombosit sayılarının artışıdır³⁹. Reaktif trombositozun aktif İBH'da sıklıkla gözlemlendiği⁴⁰, diğer kronik inflamatuvar süreçlerdeki gibi inflamasyona nonspesifik yanıt olduğu var sayılmaktadır.

İBH'da trombosit disfonksiyonunun bir diğer dikkat çekici yönü; trombosit granül içeriğinin artmış olmasına karşın⁴¹ trombosit hacminin düşük olmasıdır^{41, 42}. Yakın zamanda tanımlanmış bir diğer trombosit disfonksiyonu ise trombositlerin immatür formları olan retiküle trombosit düzeylerinin aktif ve inaktif ÜK hastalarında düşük saptanmasıdır⁴³.

İBH mukozasında trombosit aktivasyonu, Crohn hastalarının mezenterik dolaşımında trombosit kümeleşmelerinin artışıyla gösterilmiştir⁴⁴. Yakın zamanda invitro insan intestinal mikrovasküler endotel hücreleri (İİMEH) ile trombositlerin kültüre edilmesi benzer sonuçlar vermiştir. İİMEH'nin, IL-1 β ile İBH endoteline benzer duruma getirildiği ortamda trombositlerin İİMEH'ne basit fiziksel temas sonucu aktive olmaları, trombosit yüzeyinde artmış P-selektin ve CD40L ekspresyonuyla gösterilmiştir⁴⁵. Bu seride proinflamatuvar yanıtı tetikleyen ve daha da artmasına neden olan CD40L pozitif trombositlerin, mukozal mikrovasküler endotele invivo olarak bağlandığı gösterilmiştir⁴⁶. Benzer olarak invitro koşullarda lökosit adezyonu için temel olan vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) artışının, İBH'daki aktive trombositler ve CD40 bağımlı yolak ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Trombositler sadece membran ve CD40L bağlantısı ile değil ayrıca solubl formdaki CD40L yolu ile de⁴⁶ birçok hücreyi aktive edebilmektedir, bu da inflamasyonun parakrin etkilerinin olduğunu göstermiştir. Örnek olarak sCD40L'in intestinal yapıda bulunan fibroblast ve İİMEH'lerini aktive ederek kemokin üretmelerine, VCAM-1 ve ICAM-1'in artışına ve T hücrelerin endotele adezyonunu artırarak interstisyuma göçüne neden olduğu bildirilmiştir⁴⁷.

İBH'daki trombositlerin İİMEH'ne teması sonucu fazla miktarda biyolojik olarak aktif RANTES (T hücre ekspresyonu ve sekresyonunun aktivasyonunu düzenleyen kemokin) saldıkları gösterilmiştir⁴⁸. Bu kemokin, monositlerin, bellek T hücrelerin birikiminde kritik öneme sahiptir. Granülom etrafındaki endotelial hücrelerden de salındığı gösterilmiştir⁴⁹. İİMEH'i immobilize olup trombosit kökenli RANTES'leri yüzeylerinde tutarak daha çok miktarda T hücrelerinin İİMEH'e yapışmasına aracılık ederler. Trombositlerin tetiği çektiği bu

zincirleme olaylar sonucunda endotele kemokin aracılı lökosit yapışması ve ardından intersitisyuma lökosit göçü sonucu inflamatuvar odak meydana gelir. Trombositlerin aktivasyonu ve T hücre birikimindeki bağ, barsak inflamasyonundaki hücre aracılı immun olaylara trombositlerin de katıldığını göstermiştir⁴⁶. Yakın zamanda trombositler ve lökositler arasında başka bir fonksiyonel bağ olduğu kabul edilmiştir. T hücrelerin inflame mikrovasküler alana yapışarak, trombositlerin endotele bağlanabileceği ve endotelle daha fazla etkileşebileceği efektif bir platform sağlayabileceği belirtilmiştir⁵⁰.

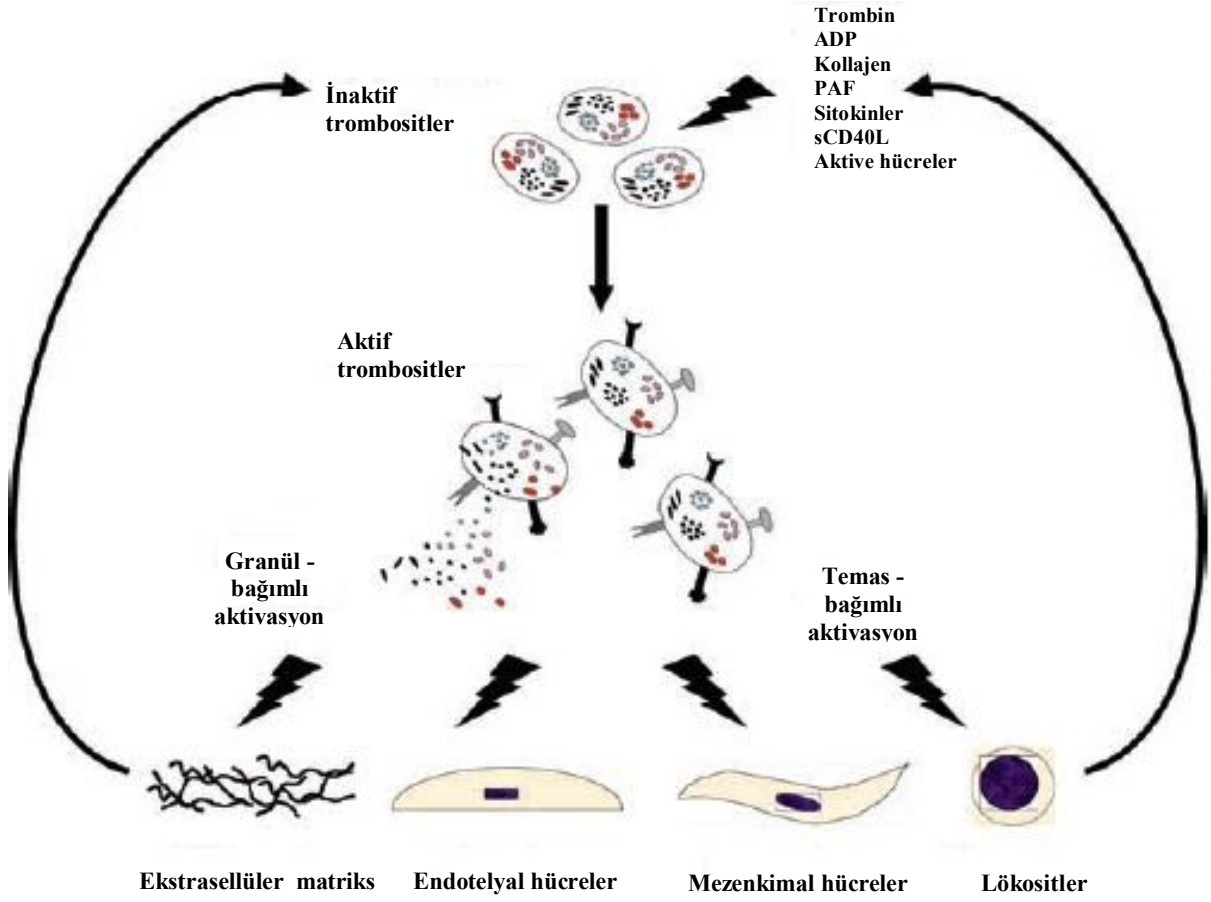
İBH'da mukozal hasara aktive trombositlerin son katkısı, ÜK'de polimorf çekirdekli lökositlerden reaktif oksijen radikallerinin üretimini arttırdıkları gözlemdir⁵¹. Bunun, yalnızca mukozada fazla miktarda reaktif oksijen radikali oluşumuna değil aynı zamanda mukozal hasarlanmaya da aracılık edebileceği düşünülmüştür⁵².

İnvitro çalışmalarda İBH hastalarının % 30'dan fazlasında hastalığın şiddetinden bağımsız olarak spontan trombosit agregasyonunun varlığı gösterilmiştir⁵³. İBH'lı hastaların dolaşımında invivo trombosit agregatlarının saptanması ve bu agregatların diğer kronik inflamasyon tiplerinde görülmemesinden dolayı, İBH'da izlenen bu komplikasyonun karakteristik kronik inflamasyon sonucu gelişemeyeceği belirtilmiştir⁵⁴. Sağlıklı kişilerin trombositleriyle karşılaştırıldığında İBH'lı hastaların trombositleri çeşitli proagregat maddeler olan adenozin difosfat, kollajen, ristosetin ve araşidonik asitle aktivasyona karşı oldukça duyarlıdır^{53,55}.

Collins ve arkadaşları akım sitometri analiz yöntemini kullanarak trombositlerin yüzey aktivasyon belirteçleri olan P-selektin ve GP53 ile serum aktivasyon belirteci olan β -tromboglobulinin (β -TG) artmış ekspresyonunu saptayarak, İBH'da dolaşımdaki trombositlerin oldukça aktif durumda olduklarını göstermişlerdir⁵⁴. Hastalığın patogenezi ile ilgili tamamlayıcı bir gözlem de CH'da mezenterik dolaşımda periferik venöz yapıyla karşılaştırıldığında artmış P-selektin ekspresyonu saptanmasıdır ki bu da trombosit aktivasyonunun intestinal mikrosirkülasyonda da görülebildiğine işaret etmektedir⁴⁴.

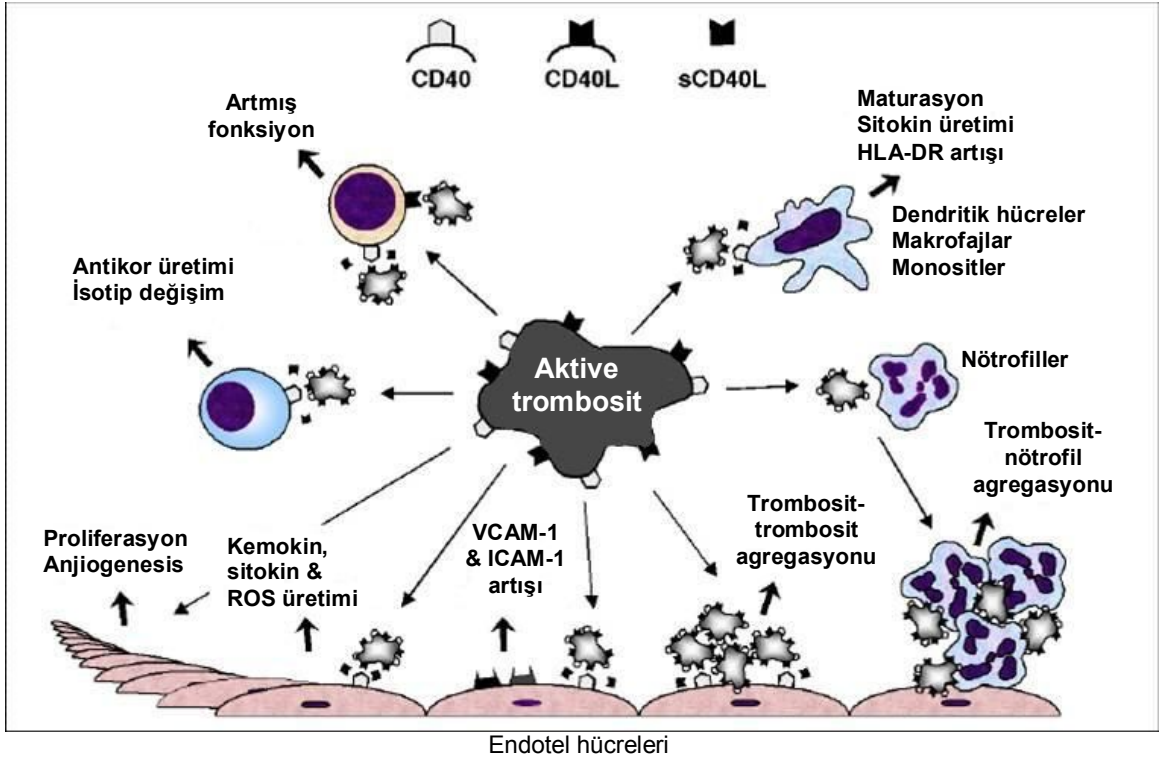
İBH'da trombositlerin artmış aktivasyon durumlarını kanıtlayan sadece aktive olan trombositlerden salınan trombosit faktör-4 (TF4) ve β -TG ürünlerinin artışını gösteren başka çalışmalar da vardır. Bu iki mediatörün dolaşımdaki düzeylerinin artmasına karşılık, hastalık aktivitesini göstermedikleri belirtilmiştir^{54,56,57}.

Şekil 2. Trombositlerin hücrel aktivasyon ve inflamasyona katkısı⁵⁸

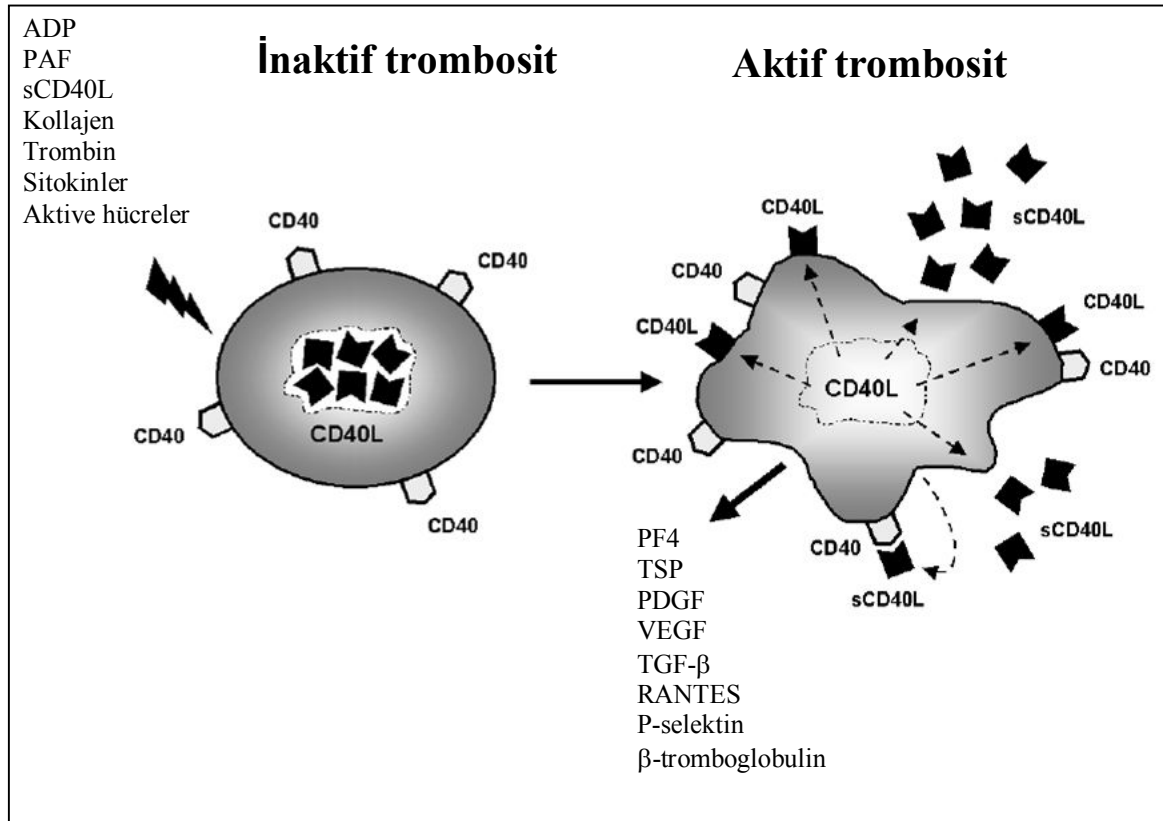


Çok yakın zamanda İBH'da artmış trombosit aktivasyonunun kanıtı olarak, trombositlerle çeşitli immun-nonimmun hücre etkileşimini sağlayan yüzey CD40L aktivasyon belirteci saptanmıştır. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, CH ve ÜK'li hastaların dolaşımdaki trombositlerden bu güçlü immunregülatuar ve proinflamatuvar molekülün ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir⁴⁶. İBH'da CD40L'in solubl formu sCD40L hem periferal hem de mukozal dolaşımdaki aktive trombositlerin yüzeylerinden enzimatik yolla ayrılmaktadır. Dolaşımdaki sCD40L'in temel kaynağının CD40-pozitif trombositler olduğu gösterilmiştir⁴⁵.

Şekil 3. Trombosit ve diğer hücrelerin CD40/CD40L aracılı etkileşimi



Şekil 4. Trombosit aktivasyonunda CD40-CD40L etkileşimi ⁵⁹



III- ENDOTEL DİSFONKSİYONU

a) *Endotel regülasyonu ve disfonksiyonu*

Vasküler endotel tüm vücut damarlarının yüzeyini kaplayan dinamik bir organdır. Normal sağlıklı endotel vasküler gerilimi ve yapıyı düzenler, ayrıca antikoagülan, antitrombosit ve fibrinolitik özellikler gösterir.

Vasküler gerilimin devamlılığı çok sayıda genişletici ve gerici maddelerin salınımı ile sağlanır. Endotel-kökenli gevşetici faktör (EDRF) gibi orjinal olarak saptanan, endotel tarafından salınan major gevşetici madde nitrik oksit (NO)'tir. Prostatiklin ve bradikinin diğer endotel kökenli vazodilatörlerdir⁶⁰. Prostatiklin, NO ile sinerjistik etki göstererek trombosit agregasyonunu inhibe eder⁶¹. Bradikinin NO, prostatiklin ve endotel kökenli hiperpolarizan faktör gibi trombosit agregasyonunun inhibisyonuna katkıda bulunan diğer vazodilatörlerin salınımını uyarır⁶⁰. Ayrıca fibrinolizde önemli rol oynayan doku plazminojen aktivatörü (t-PA)'nın üretimini de artırır.

Endotelden, endotelin (ET) (günümüze dek saptanan en güçlü endojen vazokonstriktör) ve anjiotensin II (Ag II) gibi vazokonstriktör maddeler de üretilir. Ag II'nin vazokonstriktör etkisi yanında, pro-oksidan⁶² ve ET üretimini artırıcı özellikleri de vardır. Endotelin ve Ag II, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu destekliyerek plak oluşumuna katkıda bulunurlar⁶⁰. Aterosklerotik plağın karakteristik hücreli komponentini oluşturan aktive makrofajlar ve vasküler düz kas hücreleri fazla miktarda ET üretirler⁶³.

Endotelin hasarlanması, vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki dengeyi bozarak ateroskleroz oluşumuna ya da aterosklerozun alevlenmesine neden olacak birkaç süreci başlatır ki bunlar artmış endotelial geçirgenlik, trombosit agregasyonu, lökosit adezyonu ve sitokinlerin yapımı olarak sıralanabilir¹. NO'ün üretiminde ya da aktivitesinde azalma, aterosklerozun en erken bulgusu olabilecek bozulmuş vazodilatasyon ile kendini gösterir.

Normal şartlarda endotel, damarları göreceli bir dilatasyon durumunda tutar. Bununla birlikte gerilim stresi gibi çeşitli fiziksel uyarılara cevap verecek kapasiteye sahiptir. Damarlar gerilim stresine cevap olarak dilate olurlar. Bu ABD'nun ölçümü, endotelial fonksiyonu değerlendirmek için kullanılan klinik bir yöntemdir. Bu endotel bağımlı yanıt temel olarak endotel tarafından NO salınımı ile düzenlenmektedir.

Çeşitli çalışmalarda hiperlipidemi, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), sigara içimi ve obezite gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri, klinik olarak

ateroskleroz gelişmeden önce endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir. Bununla birlikte patolojik risk faktörlerinin etkin tedavisi ile endotel disfonksiyonu düzelir. Endotel fonksiyonunda düzelme aterosklerozun yapısal gerilemesinden önce görülür. Endotelial disfonksiyon epikardiyal koroner arterlerde ateroskleroz komplikasyonunda önemli rol oynar. Bununla birlikte koroner endotelial disfonksiyon tanısı zordur ve girişimsel yöntem gerektirir. Endotel disfonksiyonun sistemik olduğu göz önüne alındığında, periferik arterlerden invaziv olmayan yöntemlerle kontrol edilmesi, doğru ve birebir bilgiler verecektir⁶⁴. Özellikle, kolay ulaşılabilen brakial arter, endotel disfonksiyonu değerlendirme için son derece idealdir. Bu yöntem bize koroner vasküler yatakta olası endotel disfonksiyonunu indirekt yöntemle gösterecektir⁶⁴.

Ateroskleroza bağlı klinik bulgular ortaya çıkmadan önce arter duvarında birçok değişiklik meydana gelir ve bunlar aterosklerozun erken dönemde saptanmasına olanak sağlar. Aterosklerotik hastalığın subklinik dönemindeki en önemli değişiklikler, endotel disfonksiyonu ve tüm arteriyel yatakta artmış İMK'dır⁶⁵. Endotelial disfonksiyon, normal koroner angiografiye sahip hastalarda bile kardiyovasküler olayları öngörebilir⁶⁶. Endotel disfonksiyonu basit, ucuz ve invaziv olmayan bir yöntemle saptanabilir. Böylece, aterosklerotik tutulum yaygın hale gelmeden uygun tedavi yaklaşımları uygulanabilir.

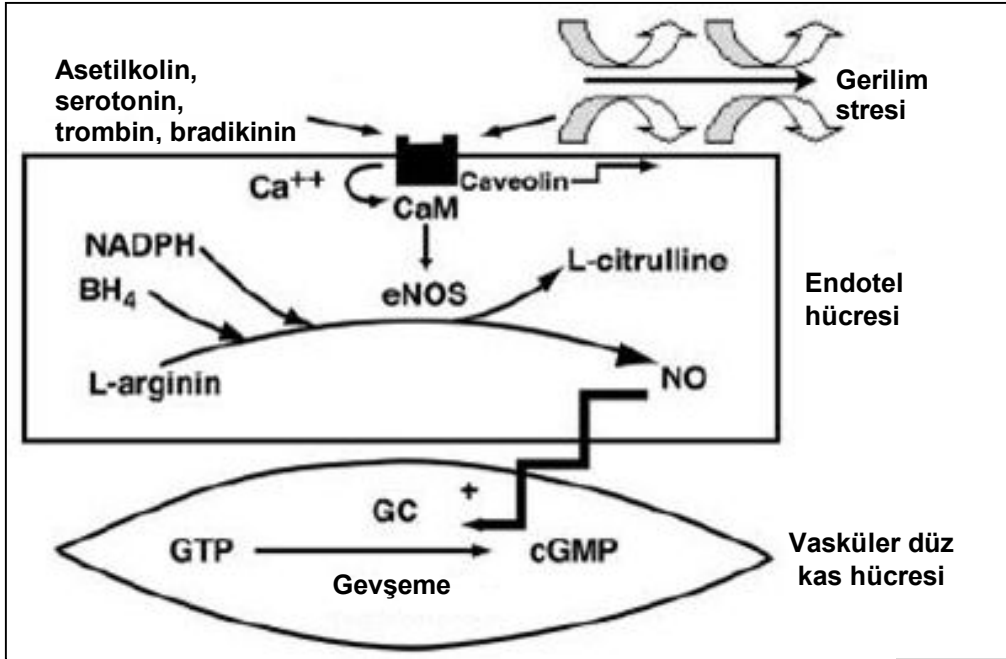
b) Nitrik oksit

Nitrik oksit (NO) endotel kökenli çok önemli bir maddedir. Endotel disfonksiyonunda en önemli sorun, NO tarafından aracılık edilen endotel bağımlı vazodilatasyondaki hasarlanmadır. NO üretimindeki ya da aktivitesindeki bir defekt endotel disfonksiyonuna ve ateroskleroz gelişimine yardımcı mekanizma olarak öne sürülmüştür⁶⁷.

c) NO üretimi

Prekürsor L-arginin'den caveola'da (hücre membranında) lokalize endotelial NO sentaz (eNOS) aracılığı ile endotel hücrelerinde oluşturulur (şekil 5). Caveolin-1 proteini kalmoduline bağlanarak eNOS aktivitesini inhibe ederken kalsiyum (Ca⁺⁺)'un kalmoduline bağlanması caveolin-1 proteinini uzaklaştırarak eNOS'ı aktive eder ve NO üretilir. Tetrahydrobiopterin ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörler de NO üretiminde yer alırlar⁶⁸. Gerilim stresi eNOS ekspresyonunu artırır. Asimetrik dimetil arginin (ADMA) NO'ı inhibe eder ve artmış ADMA seviyelerinin endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁶⁹.

Şekil 5. Endotel hücreleri tarafından NO oluşumu ⁶⁷



d) NO fonksiyonları

NO, endotel-kökenli vazokonstriktörler olan Ag II ve ET'nin etkilerine karşılık endotel-bağımlı vazodilatasyona aracılık eder. Ayrıca trombosit yapışması ve agregasyonunu, lökosit adezyonu/infiltrasyonu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu da inhibe eder. NO, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolün oksidasyonuna engel olur⁷⁰. LDL'nin oksidasyonu aterosklerotik sürecin major mekanizması olarak öne sürülmüştür⁷¹. Ayrıca, plazma ve koroner plaktaki makrofajın okside LDL içeriği akut koroner sendromun şiddeti ile koreledir⁷². NO üretimi ya da aktivitesindeki bozulma vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu, lökosit adezyonu ve oksidatif stres gibi ateroskleroz gelişimine neden olacak mekanizmaları başlatır⁷³. Okside LDL kolesterol eNOS aktivitesini inhibe ederek NO üretimini engelleyen caveolin-1 sentezini artırır⁷⁴. Oksidatif stres LDL'den bağımsız birkaç mekanizma ile NO üretimini ve aktivitesini engelleyebilir. Örneğin, serbest radikal süperoksit anyon, NO'ı hızla inaktive eder ve NO sentezi için kofaktör olan tetrahidrobiopterin'i yıkar⁷⁵.

e) Endotel fonksiyonlarının klinik değerlendirmesi

Sağlıklı koroner arterlerde endotel bağımlı vazodilatasyon hakimdir. Endotel hasarı varlığında vazokonstriksiyon ön plana geçer. Endotel fonksiyonu invaziv olarak endotel bağımlı dilatasyon ve düz kas hücre aracılı konstriksiyonu indükleyen asetilkolin ile değerlendirilebilir. Endotel disfonksiyonu saptamak için bir diğer yöntem reaktif hiperemiye

yanıt olarak brakial arter çapının yüksek rezolüsyonlu USG ile ölçümüdür⁷⁶. Reaktif hipereminin neden olduğu artmış kan akımı ve gerilim stresi, NO salınımı ve ABD uyarır ki bu vazomotor fonksiyonun bir göstergesi olarak ölçülür^{76, 77}. Aterosklerozun sistemik tutulumu önkol endotel disfonksiyonu ile koroner endotel disfonksiyonu arasındaki yakın ilişki ile gösterilmiştir^{76, 78, 79}. Bu bulgular ışığında, periferik arterlerin noninvaziv olarak değerlendirilmesi, risk faktörlerinin endotel fonksiyonları üzerine olan etkilerinin araştırılması ve uygulanan tedavinin etkilerinin değerlendirilmesi için yararlıdır.

f) Endotel bağımlı akım aracılı vazodilatasyon

Vasküler endotel; vasküler direnci, hücre büyümesini, trombosit ve lökosit etkileşimini ve trombogenezi düzenleyen geniş bir parakrin organdır. Kompleks hücre membran reseptörleri aracılığıyla çok sayıda iç ve dış uyarınları algılayarak, çeşitli vazoaktif, tromboregulator ve büyüme faktörlerini sentezler ve salar⁷⁷.

Brakial arterin ABD ilk kez 1989 yılında Anderson ve Mark tarafından tanımlanmış ve 1990'lı yılların başından itibaren pek çok klinik araştırmada kullanılmıştır⁸⁰. Endotel disfonksiyonu sistemik bir süreç olduğundan hem koroner hem de sistemik dolaşımda olduğu gösterilmiştir^{76, 78, 79}. Brakial arter ve koroner arterlerin vazodilatasyon yanıtı arasında yakın bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Orijinal akım bağımlı ölçüm tekniğinin duyarlılığı, brakial arter çapında kardiyak siklus süresince oluşan değişiklikleri takip eden "bilgisayarlı damar duvarı izlemi" sistemi ile arttırılmıştır⁸¹. Brakial arterlerde obstrüksiyon sonrasında distal vasküler yatakta postiskemik bir dilatasyon ve geçici bir hiperemi meydana gelir. Arteriyel oklüzyon ön kola yerleştirilen tansiyon aleti manşonu ile sağlanır. Manşonun gevşetilmesi sonrasında brakial arterde akım hızı ve gerim stresi artar ve vazodilatasyon meydana gelir. Akıma bağımlı vazodilatasyonun mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak olayın endotel hücrelerinde yer alan eNOS' un gerim stresine bağlı fosforilasyonu ile NO aracılı geliştiğine inanılmaktadır⁷⁷. Endotel hücreleri üstünde yer alan iyon kanallarından Ca^{++} ile aktive olan potasyum kanalları gerim stresine yanıt olarak açılırlar. Potasyum kanallarının açılması endotel hücrelerinde hiperpolarizasyona ve hücre içine Ca^{++} girişinin artışına neden olur. Kalsiyum eNOS enzimini aktive eder ve NO üretimi artar⁸². Ancak ABD' de tek aracı NO değildir. Genetik olarak eNOS defektif farelerde gerim stresine bağlı vazodilatasyon gözlenebilmektedir. Bu vazodilatasyonun indometazin ile inhibe edilebilmesi ABD'nin NO dışındaki mediyatörünün prostonoidler olduğunu göstermektedir⁸³.

g) Akıma bağımlı vazodilatasyon yöntemi ile endotel fonksiyonlarının değerlendirilme tekniği

Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde brakial arter ABD yönteminin uygulanması ve verilerin yorumlanmasında Amerikan Kalp Cemiyeti'nin hazırladığı standart kılavuz kullanılmaktadır⁷⁷. Kılavuzun önerileri şu şekildedir:

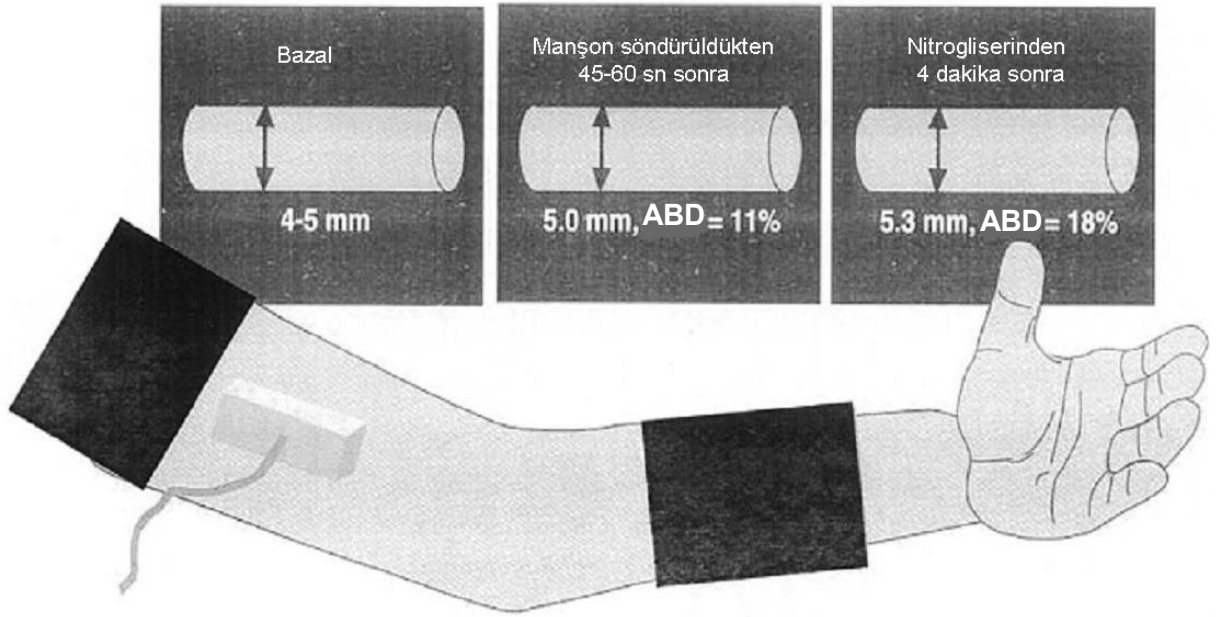
Hastanın Hazırlanması: Vasküler reaktiviteyi etkileyebilen sıcaklık, yemekler, sempatik uyarılar gibi faktörlerden kaçınabilmek için; işlem 8-12 saatlik açlık sonrasında, sessiz ve sıcaklık kontrollü bir odada, kadın denekler içinse aynı menstrüel fazda yapılmalıdır.

Araçlar: İşlemden önce iki boyutlu 7-12 MHz frekanslı görüntü alabilen, spektral Doppler ve internal elektrokardiyografi (EKG) monitorizasyon yapabilen iki boyutlu USG cihazı kullanılmalıdır. Brakial arter longitudinal düzlemde antekübital fossanın üzerinde görüntülenmelidir.

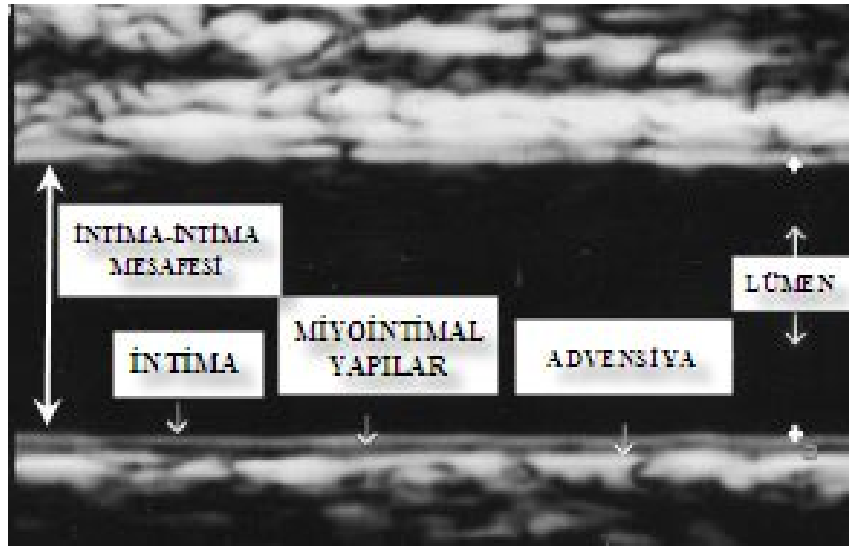
Endotel Bağımlı Vazodilatasyon: Tansiyon aletinin manşonu antekübital fossanın üzerine bağlandıktan sonra, öncelikle antekübital fossadan brakial arterin bazal görüntüsü elde edilir, ardından manşon şişirilerek arterin oklüzyonu sağlanır. Önerilen kaf basıncı sistolik arter basıncının en az 50 mmHg üzeridir ve 5 dakika genel olarak kabul gören oklüzyon süresidir. Sürekli longitudinal USG kaydına manşon indirilmeden 30 sn. önce başlanır ve manşonun indirilmesinden 2 dk. sonrasına kadar EKG eşliğinde sürekli kayıt alınır. Manşon indirildikten sonra brakial arterde meydana gelen akım hızındaki (reaktif hiperemi) ve gerim stresindeki artış distal damar yatağında vazodilatasyona neden olur (Şekil 6). Farklı arteriyel bölgelerde aynı prensiple uygulanabilecek olan akıma bağlı dilatasyon için en uygun boyuttaki arterler 2,5 - 5,0 mm çapındaki arterlerdir.

Nitrogliserin İlişkili Endotelden Bağımsız Vazodilatasyon: Endotele bağımlı dilatasyondan (reaktif hiperemi) en az 10 dk. sonra yeniden bir bazal görüntü elde edilir ve sonrasında sublingual nitrogliserin (NTG) tablet ya da sprey, nitrat vericisi olarak kullanılarak damar düz kaslarının işlevini gösteren endotelden bağımsız vazodilatasyon incelenir. Maksimum vazodilatasyonun izlenebildiği NTG uygulamasından 4 dakika sonrasına değin sürekli kayıt alınır (Şekil 6). Hipotansiyon, bradikardi varlığında NTG kullanımından kaçınılmalıdır.

Şekil 6. Brakiyal arterin akıma bağımlı vazodilatasyon yöntemi ile değerlendirilmesi



Şekil 7. Brakiyal arterin ultrasonografik incelemesi



Analiz: Brakiyal arterin çapı iki boyutlu görüntüde yakın duvar yani anterior duvarın intiması ile, uzak yani posterior duvar intiması arasındaki mesafenin ölçülmesiyle elde edilir (Şekil 7). EKG kılavuzluğunda kardiyak siklus tayin edilerek yapılan ölçümlerle optimal damar çapı saptanır. EKG’de R dalgası başlangıcı diyastol sonunu gösterirken, T dalgası zirvesi sistol sonunu gösterir. Sistolik çap, diyastolik çaptan daha geniştir, bu nedenle ölçümler sistolde alınmalıdır.

IV- ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE ATEROSKLEROZ

Ludmer ve ark. tarafından insanlarda yapılan bir çalışmada asetikolin testi ile ateroskleroz varlığında bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyonun ilk kanıtı elde edilmiştir⁸⁴. Bu araştırmacılar hem hafif hem de ileri koroner arter hastalığına sahip olguların koroner arterlerinde paradoksik kasılma gözlemişlerdir. Bu endotel disfonksiyonunun aterosklerozun erken aşamalarında ortaya çıktığına işaret etmektedir⁸⁴. Asetilkolin testi⁸⁵ yada ABD ölçümü⁸⁶ kullanılan çalışmalarda, KAH'nın anjiyografik ya da ultrason kanıtı olmaksızın sadece risk faktörü taşıyan hastalarda, hem mikrovasküler hem de makrovasküler düzeyde endotel disfonksiyonu saptanmıştır. Bu sonuçlar aterosklerozun prelinik aşamada varlığını kanıtlamıştır. Epikardial arterlerinde hemodinamik olarak anlamlı KAH olmayan hastalarda, eksersiz neden olduğu myokardial iskemi mikrovasküler yapıdaki endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Sonuçta mikrodolaşımdaki endotel disfonksiyonu, myokardın oksijen gereksinimi arttığı zaman iskemiye katkıda bulunmaktadır⁸⁷.

Ludmer'in çalışmasından sonra koroner endotelial disfonksiyonu invaziv yolla gösteren koroner doppler akım ölçümü, intrakoroner asetilkolin infüzyonu gibi yöntemler tanımlanmıştır⁶⁴. Son yıllarda daha az invaziv ya da invaziv olmayan yöntemler (kolda platismografi, brakial arterde reaktif hiperemi sonrası akım aracılı vazodilatasyonun ölçümü) kullanılmaya başlanmıştır⁶⁴. Bu yeni yöntemler endotel disfonksiyonunun sadece epikardial koroner arterlerde sınırlı olmadığı hipotezini temel almıştır.

a) Koroner risk faktörlerini öngörme

Koroner risk faktörleri ve endotel disfonksiyonu arasında önemli bir bağlantı vardır. Ateroskleroza zemin hazırlayan hiperkolesterolemi, HT, sigara, DM, KAH aile öyküsü gibi geleneksel risk faktörlerinin birçoğu ile de endotel disfonksiyonu ilişkilidir⁸⁸⁻⁹⁰. ABD ve asetilkolin ile ölçülen risk faktörü skorunun, endotel disfonksiyonun bağımsız güçlü bir belirteci olduğu saptanmıştır⁸⁹. Diğer ileri sürülen koroner risk faktörlerinden kalıntı lipoproteinlerin bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyon ile ilişkisi gösterilmiştir⁹¹. Schlaich ve arkadaşlarının bir çalışmasında lipoprotein(a) KAH, inme, periferik ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olup, bozulmuş endotel-bağımlı vazodilatasyon ile ilişkili bulunmamıştır⁹². Bununla birlikte bazal NO üretimi ve salınımının yüksek lipoprotein(a) düzeyi olan bireylerde artması, lipoprotein(a)'nın henüz tanımlanmamış aterosklerotik etkisi olduğunu düşündürmüştür⁹². Bir başka çalışmada, aterosklerotik hastalarda küçük arter kompliyansının, lipoprotein(a) düzeyleri ile negatif korele olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda

artmış lipoprotein(a) düzeylerinin küçük arter elastisitesi ile ölçülebilir endotel disfonksiyonunun nedeni olabileceği düşünülmüştür⁹³.

b) Klinik sonuçların belirteci olarak endotel disfonksiyonu

Hafif (Non obstruktif) KAH'ı olan hastalardaki bir çalışmada, ciddi koroner endotel disfonksiyonu ve buna bağlı kardiyak olay riskinin ortalama 28 aylık takip sürecinde arttığı gösterilmiştir. Zıt olarak, hafif ya da normal endotel fonksiyonu olan bireylerde kardiyak olay gözlenmemiştir⁹⁴. Ortalama takip süresinin 7 yılın üzerinde olduğu bir başka çalışmada, koroner endotel disfonksiyonunun, aterosklerozun ilerlemesi ve kardiyovasküler olay riski için bağımsız bir belirteç olduğu saptanmıştır⁹⁵. Üçyüzsekiz olgu ile yapılmış büyük bir çalışmada epikardiyal ve mikrovasküler koroner endotelial disfonksiyonun, KAH olan ya da olmayan bireylerde akut kardiyovasküler olayların bağımsız bir belirteci olduğu gösterilmiştir⁶⁶.

Asetilkolin (endotel bağımlı) ve sodyum nitropurisside (endotel bağımsız) ile önkol kan akımında vazodilatasyon yanıtının pletismografi ile değerlendirildiği bir çalışmada, ortalama 4.5 yıllık takip sürecinde kardiyovasküler olay gözlenen bireylerin, bozulmuş vazodilatasyon yanıtına sahip bireyler oldukları saptanmıştır⁹⁶. Bir başka çalışmada göğüs ağrısı nedeni ile kardiyak kateterizasyon yapılan 73 hastanın brakiyal arter ABD'u en az 5 yıl süreyle takip edilmiştir. Kardiyovasküler olayların, bozulmuş ABD (<10%) olan hastalarda ABD korunmuş (>10%) hastalara kıyasla daha sık görüldüğü belirtilmiştir⁹⁷.

c) Endotel disfonksiyonunun düzeltilmesi

Endotel bağımlı vazodilatasyonun düzeltilmesinde etkili olduğu gösterilen yaklaşımlar⁶⁷;

- 1- Lipid düşürücü tedavi
- 2- Anjiotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri
- 3- Antioksidanlar
- 4- Hipergliseminin azaltılması
- 5- Diyet ve egzersiz

V- ATEROSKLEROZ VE İNFLAMASYON

Endotel hücreleri inflamatuvar aktiviteye maruz kaldığında, monositlerin yapışmasını kolaylaştıran selektinler, VCAM-1 ve ICAM-1 ekspresyonu artar. Adezyon molekül ekspresyonu, IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenir. Bu sitokinler IL-6'ya yanıt olarak karaciğer tarafından üretilen akut faz proteini olan CRP ile uyarılır. IL-6 ise, proteaz-aktivasyon reseptör sinyali, okside LDL reseptör-1 (LOX-1) yoluyla

okside LDL'nin alımı ve CD40/CD40L etkileşimiyle uyarılmaktadır⁹⁸⁻¹⁰². Monositler bir kez endotel hücrelerine bağlandığında, endotel hücreleri arasından arter duvarının en iç tabakası olan tunica intima'ya hareket ederler. Bu monosit hareketi, monosit reseptör CCR2 etkileşimi yoluyla, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gradienti süresince devam ettirilir¹⁰³. Monositler arteriyel intima tabakasına ulaştığında makrofaj haline gelir ve SR-A, CD36 ve LOX-1 gibi scavenger reseptörleri (içselleştirilmiş modifiye lipoproteinler) eksprese etmeye başlarlar^{104, 105}. Bu lipoprotein partikülleri erken aterosklerotik lezyonlar olarak karakterize olan lipid yüklü ya da köpük hücrelerin oluşumunu sağlar. Gelişen aterom içindeki köpük hücreler, lökositlerin yapışması için kemotaktik uyarının devamını sağlamak, scavenger reseptörleri artırmak ve makrofaj replikasyonuna katkıda bulunmak için proinflamatuvar sitokinleri sekrete etmeye başlarlar². Bununla birlikte aterom formasyonu içinde makrofajlar dışında T hücreler, dendritik hücreler ve mast hücreleri de bulunmaktadır¹⁰⁶. VCAM-1 gibi adezyon moleküllerine bağlanmak T-hücresinin intima'ya girişini kolaylaştırır. T-hücreleri arteriyel intimada okside LDL gibi antijenler ile karşılaştığında aktive olur ve makrofaj aktivitesini etkileyen sitokin sekrete etmeye başlar. Aktive T hücre ve makrofajlar arasında CD40/CD40L bağlanması, doku faktörünün (TF), matriks metalloproteinazların (MMPs) ve inflamatuvar yanıtı sürdüren proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu ile sonuçlanır². Eğer endotel disfonksiyonu ve inflamasyonu uyaran risk faktörü devam ediyorsa, aterom yağlı çizgilenmeden daha kompleks lezyonlara ilerleyecektir.

Yağlı çizgilenmenin kompleks lezyona evrimi düz kas hücrelerinin proliferasyonu, intimaya göçü ve kollajen sentezi ile şekillendirilir. Aktive endotel hücreleri, T hücreleri ve yağ hücreleri tarafından MCP-1 gibi sitokinlerin sürekli salınımı aterom içinde inflamasyon ve lipid birikimine ek olarak düz kas hücrelerini de etkiler^{102, 107}. Bu lezyonun koroner arterlerde genişlemesi lümeni daraltarak klinik olarak angina yakınmasına yol açan kan akımı azalmasına neden olacaktır.

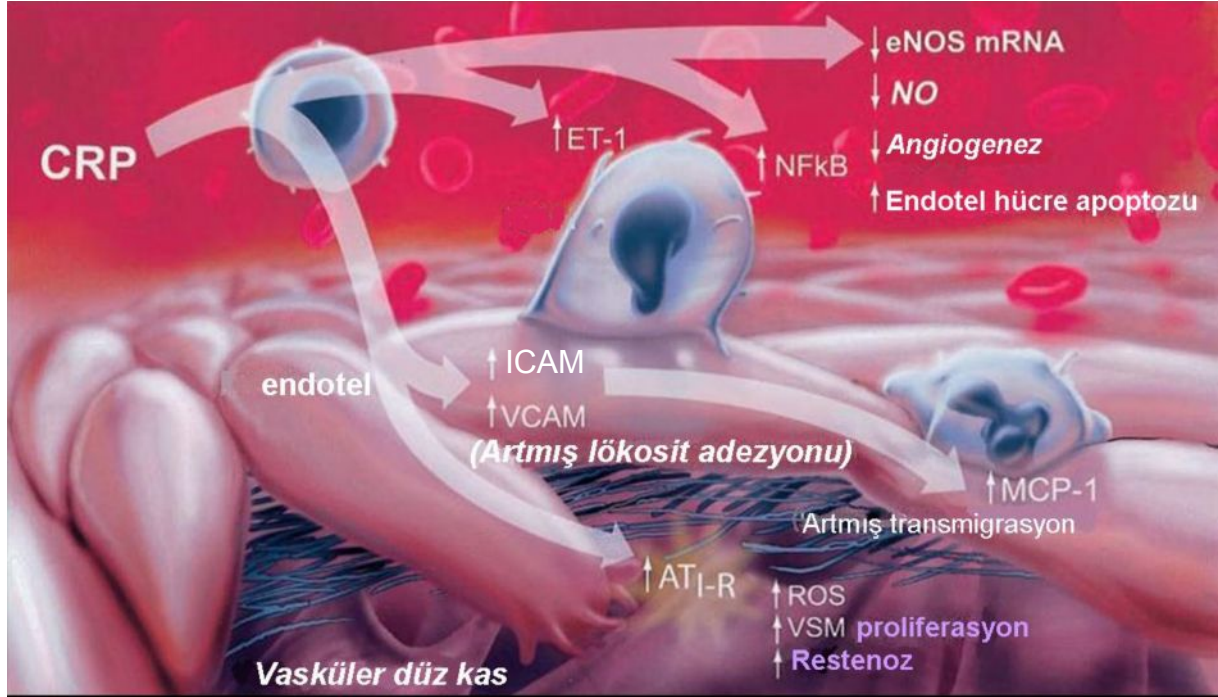
Interferon (IFN)- γ gibi aktive T hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokinler, fibröz kapsülün korunması için gerekli yeni kollajen sentezini sınırlar². Okside LDL birikimi, makrofaj ve düz kas hücreleri üzerine toksik etkiye sahip olup nekrotik çekirdek oluşumuna neden olur¹⁰⁸. Okside LDL toksisitesi içine lipoprotein-ilişkili fosfolipaz A₂ enzimi de katılmaktadır. Bu enzim inhibe edildiğinde makrofaj ölümleri azalmaktadır¹⁰⁹. Köpük hücre haline gelen makrofajların ölümü, içerdikleri lipidlerin tekrar açığa çıkmasına ve inflamasyonun devam etmesine, düz kas hücrelerinin ölümü de kollajen sentezini azaltarak

fibröz kapsülde incelmeye yol açacaktır. Fibröz kapsülde incelme, kollajen desteğini azaltan MMPs'ın, interstisyel kollajenazlar ve jelatinazların aşırı üretimini artırır¹¹⁰. Plak içindeki MMP'ın aşırı üretimi ve aktivasyonu IL-1 β , TNF- α , okside LDL ve CD40L aracılığıyla olmaktadır. Fibröz kapsül zayıflarsa rüptüre yatkın hale gelir ve akut trombotik komplikasyon riski artar.

a) CRP

Bir kaç çalışmada dolaşımdaki yüksek duyarlıklı CRP'nin vasküler olaya bağlı ölüm için en güçlü bağımsız prediktörlerden biri olduğu¹¹¹⁻¹¹³, Ridker'in çalışmasında LDL kolesterolden daha güçlü bir prediktör olduğu gösterilmiştir¹¹⁴. Başlangıçta CRP ile ateroskleroz arasındaki bağlantı, CRP'nin aterosklerozun bir biomarker'ı olduğunu düşündürmekle birlikte daha sonra elde edilen veriler CRP'nin aterosklerotik sürece ve endotel hücre inflamasyonuna direk etkiye sahip olduğunu göstermiştir (şekil 8). CRP, endotel hücrelerinde eNOS transkripsiyonunu güçlü bir şekilde azaltır ve eNOS mRNA'sını destabilize eder. Sonuçta bazal ve uyarılmış NO salınımı azalır¹¹⁵.

Şekil 8. CRP inflamasyon ve endotel aktivasyonunda rolü¹¹⁶



Eş zamanlı olarak ET-1 ve IL-6 salınımını uyardığı, adezyon moleküllerini arttırdığı ve MCP-1'i uyarırken makrofajların LDL alımını kolaylaştırdığı gösterilmiştir¹⁰⁰. Yakın zamanda CRP'nin endotel hücre apoptozunu kolaylaştırdığı ve angiogenezi inhibe ettiği gözlemlenmiştir¹¹⁶. Çeşitli proaterosklerotik genlerin transkripsiyonunu kolaylaştıran anahtar

nükleer faktör olan NFκB'yi de arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur¹¹⁶. Görüldüğü üzere CRP sadece ateroskleroz/koroner olaylar için bir biyomarker değil aynı zamanda mediyatördür. CRP'nin proaterojenik etkileri endotelden vasküler düz kas hücrelerine kadar devam etmektedir.

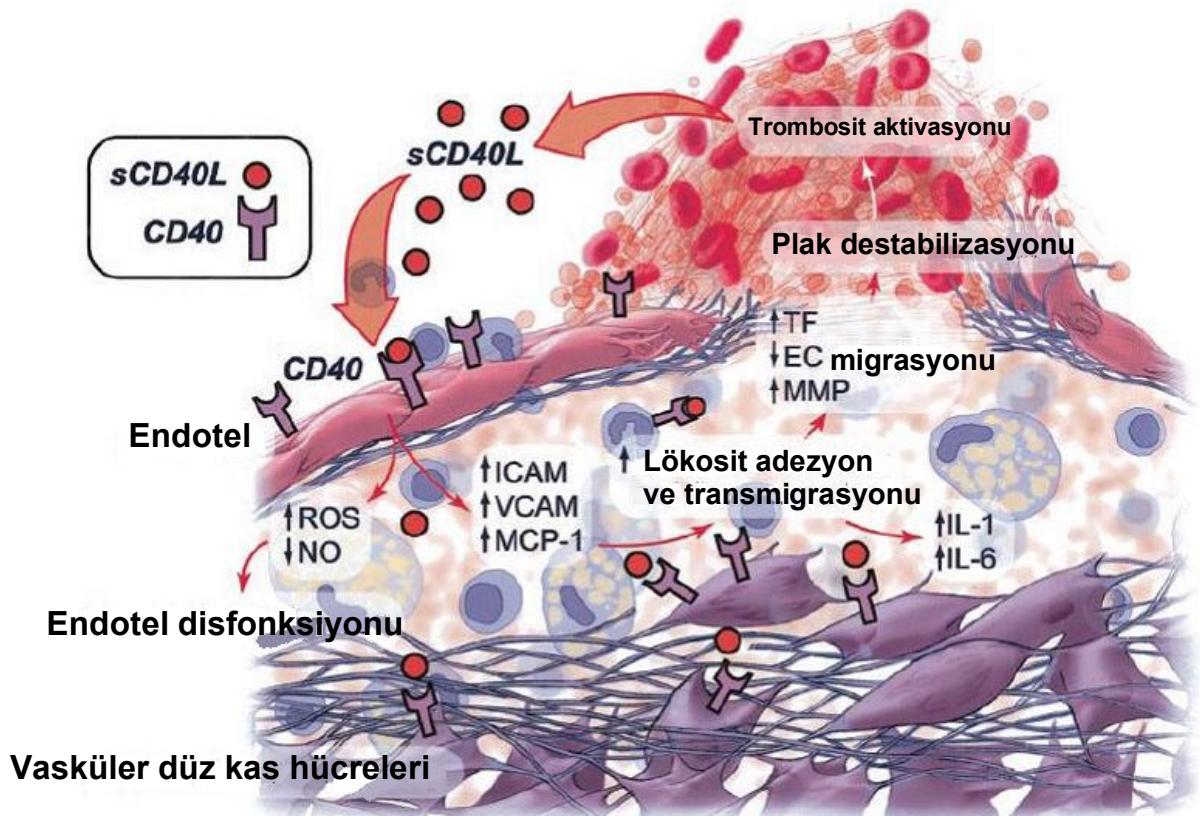
b) CD40/CD40L etkileşimi

CD40/CD40L sisteminin ateroskleroz gibi ciddi kronik inflamatuvar hastalıkların patofizyolojisinde önemli yer aldığı gösterilmiştir^{102, 117, 118}. CD40, 50-kDa TNF reseptör ailesinin integral membran proteinidir, CD40L 39 kDa TNF reseptör ailesindedir. Her ikisi aterosklerozun major hücresel elemanları (aktive T hücreler, vasküler endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar) tarafından eksprese edilirler¹⁰². İmmunohistokimyasal çalışmalar erken ve ileri dönemdeki aterosklerotik plaklarda CD40/CD40L etkileşiminin varlığını açığa çıkarmıştır^{119, 120}. Aterosklerotik plak gelişiminde CD40 sinyalinin önemi LDL reseptör eksik ve yüksek kolesterol diyet ile beslenen farelerde gösterilmiştir^{121, 122}. Bu farelerde CD40 sinyali anti-CD40L antikoru kullanılarak bloke edilmiş ve sonuçta yeni aterosklerotik plağın oluşmadığı ve oluşmuş plakların belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir. CD40/CD40L'in inflamatuvar özellikleri ile ateroskleroz arasındaki bağlantı, temel olarak aktive trombositlerden kaynaklanan ve biyolojik aktiviteye sahip olan sCD40L'in dolaşımdaki düzeylerini araştıran çalışmalarla gösterilmiştir¹²³. CD40/CD40L proinflamatuvar sistem ile ateroskleroz arasındaki klinik ilişki, CD40 sinyal fonksiyonunun erken aterogenezden geç trombotik komplikasyon sürecine dek uzandığını düşündürmüştür. Ateromda CD40/CD40L ekspresyonu için tetiği çeken faktör net olarak ortaya konmasa da, okside LDL'nin rolü olabileceği düşünülmüştür¹²⁴. Okside LDL, insan endotel hücrelerinden, düz kas hücrelerinden ve makrofajlardan CD40 ve CD40L ekspresyonunu indükler. Statin uygulaması bu indüksiyonu azaltır. Endotel disfonksiyonu ve takip eden kan akımındaki değişimler, hücre içi CD40 sinyal blokerlerinin ekspresyonunu azaltarak, CD40 aracılı endotel aktivitesine katkıda bulunmaktadır¹²⁵. CD40 sinyali endotel hücresinde NO üretimini antogonize eden ve endotel disfonksiyonunu sürdüren ROS üretimini uyarmaktadır¹²⁶. Endotel ve düz kas hücresine CD40'ın bağlanması E-selektin, VCAM-1 ve ICAM-1 gibi lezyona monositlerin ve lenfositlerin birikmesini sağlayan adezyon moleküllerinin ekspresyonunu sağlar¹¹⁷. Aterom ilişkili hücrelerden CD40L'in indüklediği MCP-1, IL-1, IL-6 ve TNF-α salınımı lökosit birikimini daha da artırır¹⁰². Aktive trombositlerin üzerindeki CD40L endotel hücrelerinde inflamatuvar reaksiyonu başlatarak yine endotel hücrelerinden kemokinlerin ve sitokinlerin

salınımını uyarır. Bu sitokin ve kemokinler inflamatuvar etkiyi güçlendirerek proaterojenik ortamın korunmasını sağlarlar¹²⁷.

CD40L ilişkili yolak ile fibröz kapsülün baskın yapısal içeriğini oluşturan kollajen yıkıma uğramakta ve plak fragil hale gelmektedir. Yine CD40L endotel ve düz kas hücrelerinden TF salınımını uyarır^{128, 129}. Artmış TF plağın trombojenik potansiyelini artırır. CD40'ın trombosit yüzeyinde eksprese edilmesi ve CD40L ile etkileşimi, trombositler tarafından oluşturulan pıhtı formasyonunun daha da artmasına neden olmaktadır¹³⁰. Son olarak ta CD40L'in endotel hücrelerinin plak erozyonlarına ilerleyerek reendotelizasyonu sağlamasına engel olduğu ve akut aterosklerotik olayların olasılığını artırdığı gösterilmiştir¹²⁶. Görülmektedir ki CD40/CD40L etkileşimi sadece proaterojenik değil trombotik durumları da uyarılmaktadır.

Şekil 9. CD40/CD40L etkileşimi ve inflamasyon¹¹⁶



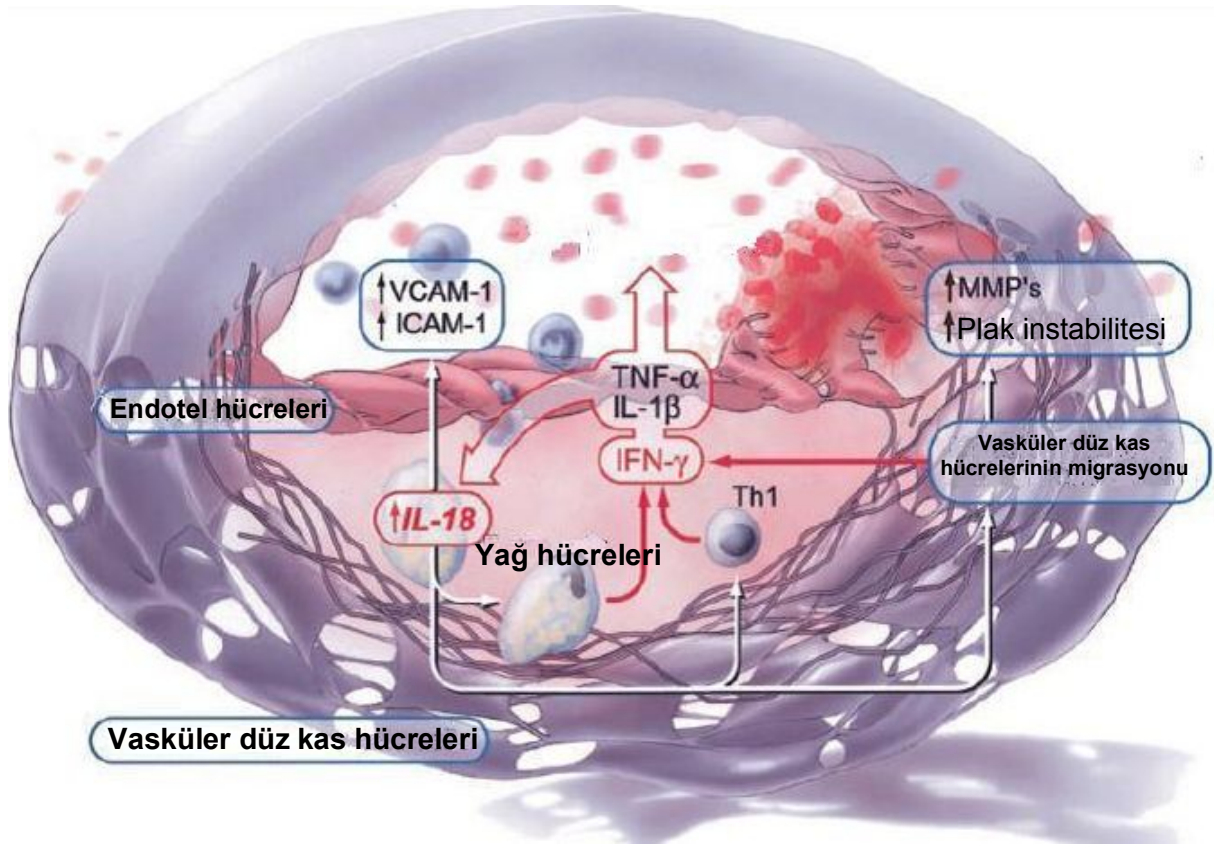
c) IL-18

IL-18, T hücrelerinden IFN- γ üretimini uyararak, makrofaj ve Kupffer hücrelerinde tanımlanan IL-1 sitokin ailesinin bir üyesidir¹³¹. IL-18 normal arterlerle karşılaştırıldığında aterosklerotik plaklarda fazlaca eksprese edilmektedir ve başlıca plak makrofajlarında lokalize olduğu bildirilmiştir^{132, 133}. Myokard infarktı yada unstabil anginası olan bireylerin serum IL-

IL-18 düzeyi ve aterosklerotik plaklarındaki IL-18 mRNA düzeyi yüksek saptanmıştır¹³³⁻¹³⁵. Ejeksiyon fraksiyonundan sonra IL-6, CRP ve IL-18 düzeyleri koroner arter hastalığı olan bireylerde kardiyovasküler olaylara bağlı ölümlerin güçlü bağımsız belirteçleridir¹³⁴. Hayvan deneyleri IL-18'in proaterojenik rolünü ve inhibisyonunun plak progresyonunu geciktirdiğini göstermiştir^{136, 137}.

IL-18 plak gelişiminin her aşamasında yer almaktadır. Gelişmekte olan plağa inflamatuvar hücre birikimi IL-18 ile arttırılmaktadır¹³⁸. Yine IL-18'in endotel hücrelerindeki kendi reseptörlerine bağlanması ICAM-1, VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükler^{132, 139}. IL-18'in kendisi T hücreler için kemoatraktandır ve plağın fibröz kapsülünün zayıflaması ve yırtılmaya olan eğilimini arttırdığı bildirilmiştir¹⁴⁰. Kilo vermenin IL-18 düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. IL-18 düzeylerini azaltan girişimlerin plak stabilizasyonu sağlayarak takip eden akut trombotik olayları engelleyebileceği düşünülmüştür¹⁴¹.

Şekil 10. IL-18 ve plak formasyonu¹¹⁶



d) PAI-1

Fibrinolitik sistem çoğunlukla doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz plazminojen aktivatörü gibi endojen fibronoliz inhibitörlerinin inhibisyonu aracılığıyla PAI-1 aktivitesi ile kontrol edilmektedir¹⁴². Adipoz doku PAI-1'in major kaynağı olmakla birlikte karaciğer,

fibroblastlar, mononükleer hücrelerin ve trombositlerin PAI-1 sekrete edebildikleri gösterilmiştir¹⁴². Endotel hücrelerinin proinflamatuvar sitokinlere maruziyeti sonucu fazla miktarda PAI-1 üretimi, aterosklerotik süreçte endotel hücrelerinin bozulmuş fibrinolitik aktivitesinde önemli rol oynayabilir.

Adipoz doku PAI-1 yanı sıra adipositokinler yada adipokinler adı verilen TNF- α , leptin, adiponektin, rezistin, IL-6 ve plazminojen gibi inflamatuvar faktörleri de sekrete etmektedir¹⁴³. PAI-1 aktivitesinin VKİ, trigliserit (TG), insülin düzeyleri hem de abdominal yağ birikimi ile güçlü bir ilişkisi olduğu araştırmalarda gösterilmiştir¹⁴². İnsülin direncinde visseral yağın, PAI-1 artışının önemli bir belirteci olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. PAI-1'in insan ve hayvan yağ dokusundan ve özellikle insülin direnci olan obez bireylerin visseral yağ dokusundan fazlaca eksprese edildiği^{147,148}, PAI-1'in VKİ'den daha çok bel/kalça oranıyla yakın ilişkili olduğu belirtilmiştir¹⁴². PAI-1 aktivitesi metabolik sendroma katılan birkaç madde tarafından kontrol edilmektedir. TNF- α , insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü, TG, doymamış yağ asitleri ve anjiyotensin'in endotel hücrelerinden PAI-1 salınımını uyardığı bildirilmiştir¹⁴⁹⁻¹⁵⁵. Hayvanlarda TNF- α ve insülinin yağ dokuda PAI-1 salınımını arttırdığı^{149, 156}, benzer şekilde insanlarda da anjiyotensin uygulananın dolaşımdaki PAI-1 düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir¹⁵⁷. Troglitazon, metformin gibi insülin duyarlılaştırıcıları, fiziksel aktivite ve kilo verilmesinin, dolaşımdaki PAI-1 düzeylerini azalttığı¹⁵⁸⁻¹⁶² ve Mİ'nün yaklaşık % 10-15 düzeyinde azaldığı gözlenmiştir¹⁶³. Zıt olarak insülin direnci olan bireylerde yüksek PAI-1 düzeyleri kardiyovasküler olay görülme riskine işaret etmiştir. Artmış PAI-1 düzeyleri vasküler hasarlanmada önemli rol oynayan trombosit kökenli büyüme faktörlerinin salınımını uyarır¹⁴⁸. Bu nedenle yüksek PAI-1 düzeylerinin trombotik hastalıklar için güçlü bir risk faktörü olduğu ve yine koroner arter hastalığının bağımsız bir belirteci olduğu gösterilmiştir¹⁶⁴.

e) Homosistein

Metionin metabolizmasında oluşan sülfür içeren bir aminoasittir¹⁶⁵. Plazma total homosistein düzeyleri homosistein'in serbest, bağlı, okside gibi formlarını yansıtmaktadır¹⁶⁵. Kan homosistein düzeyleri açlıkta ölçülebileceği gibi, metionin yükleme sonrası da ölçülebilir. Bunun homosistein metabolizmasındaki hafif değişimleri dahi saptamak için daha duyarlı bir yöntem olduğu bildirilmiştir¹⁶⁶.

Hiperhomosisteinemi nedenleri¹⁶⁷;

- Metilen tetrahidrofolat redüktaz enziminin genetik polimorfizmi

- Diyetel folik asit, vitamin B6, B12 metionin eksikliği
- Yaşam tarzı faktörleri

Kronik alkol alımı, sigara, aşırı kahve alımı

- Böbrek yetmezliği
- Sistemik lupus eritematozus
- Son-evre DM
- Hiperproliferatif hastalıklar
- Medikasyonlar

Metotreksat, sülfonamidler, antiasitler

Artmış homosistein düzeylerinin vasküler fonksiyonları nasıl bozduğu tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte laboratuvar çalışmalarında olası mekanizmalar belirtilmiştir; Aterogeneizde öne sürülen mekanizmalar¹⁶⁷;

- TNF- α ve iNOS ekspresyonu aracılığıyla vasküler inflamasyonu indükler
- Oksidatif stresi artırır
- Hücre büyümesi ve farklılaşması için DNA hipometilasyonu ve gen ekspresyonunu indükler
- LDL oksidasyonunu sağlar
- Makrofajların modifiye lipoprotein alımını artırır
- Endotel disfonksiyonu artmış oksidan stres, artmış ADMA, artmış inflamasyon ve azalmış NO'nun biyoyararlanımı yolu ile indükler
- HMG-CoA redüktaz indüksiyonu ile lipid birikimini sağlar
- Vasküler düz kas DNA sentezi ve proliferasyonunu uyarır
- Endotel hücrelerine direk toksik etki gösterir.

VI-KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞININ KLİNİK KULLANIMI

Karotis intima media kalınlığı (KİMK) aterosklerotik risk faktörlerinin kümülatif etkilerini değerlendiren, gelecekteki kardiyovasküler olay riskinin bağımsız bir prediktörü olan basit ve ucuz bir yöntemdir. B-mod ultrasonda karotis arterin intima ve media tabakalarındaki kalınlık ölçümü araştırmalarda ateroskleroz belirteci olarak sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. KİMK'nın kardiyak risk faktörleri ile korele olduğu ve gelecekteki myokard infarktı ve inme riskinin bağımsız bir belirteci olduğu gösterilmiştir.

İMK ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrasonografi (USG) ile ölçülmüştür¹⁶⁸. Daha sonraları cerrahi olarak çıkartılan aortadaki İMK'nın ölçümlere çok yakın olduğu gösterilmiştir¹⁶⁹. 1990' lı yıllarda ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve de karotis arterinin sık olarak incelenmesinden dolayı İMK ölçümünde karotis arteri kullanılmaya başlanılmıştır¹⁶⁹. O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda KİMK aterosklerozu belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır¹⁷⁰.

Arterler, en içte intima, ortada media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşurlar. İntima tek sıra endotel hücre tabakasından oluşur ve aterosklerotik lezyonun olduğu bölgedir. Media tabakası düz kas hücrelerini, elastik ve kollajen liflerini içerirken, adventisya tabakası en dıştaki tabaka olup yoğun kollajen ve elastik lifler içermektedir. İMK; intima-media kompleksini yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve de plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir¹⁹.

Ultrasonografi intima ile mediayı birbirinden ayıramaz bu nedenle toplam İMK olarak değerlendirilir¹⁷¹. İMK'nın artışı intima ve/veya media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır¹⁷⁰. İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle HT'a bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır¹⁷². Hipertansiyonda gözlenen bu vasküler hipertrofi genellikle sol ventrikül hipertrofisi gelişmeden gözlenen erken bir bulgudur¹⁷³. Kan basıncının yüksek devam etmesi halinde endotel hasarı oluşarak aterosklerozda meydana gelebileceği gibi, primer olarak endotel fonksiyon bozukluğuna yol açan birçok faktörde aynı zamanda düz kas hipertrofisine yol açmaktadır¹⁷⁴.

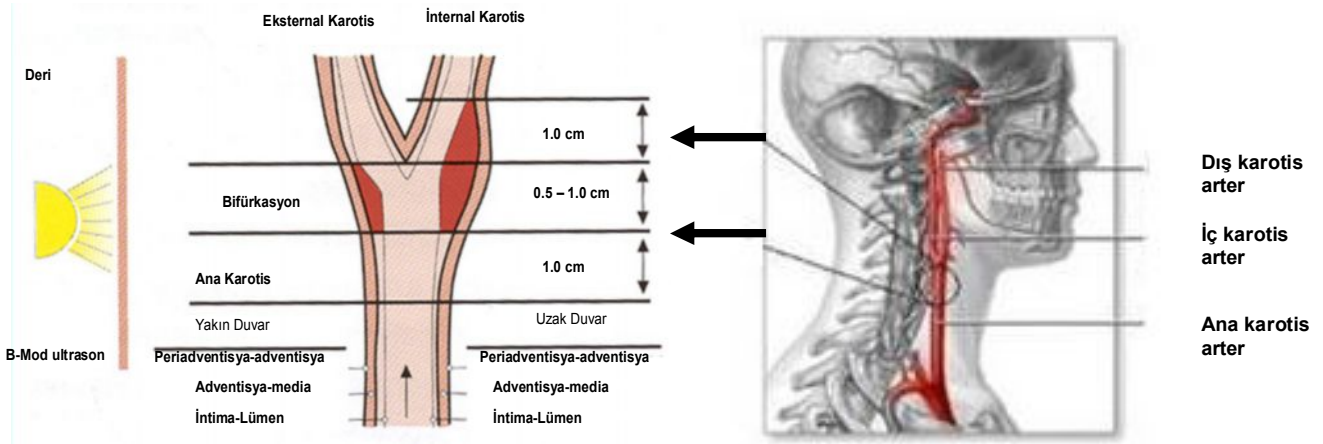
a) Ölçüm Nasıl ve Nerden Yapılmalt?

İMK ölçümü için en uygun arterler karotis arterleridir. Bunun nedeni çapları, yüzeysel yerleşimleri ve de kısıtlı hareketlilikleridir. Dokular arasındaki akustik engel farklılıkları arter yüzeylerinin ve İMK'nın görüntülenmesine olanak sağlar. İMK ölçümünün doğru yapılabilmesi için USG ışınının ölçüm yapılacak olan yüzeye dik olması gerekir^{175, 176}. Karotis arterin bifürkasyonda genişlediği yerlerde ve de internal karotis arter (İKA)'in yüksekte kaldığı durumlarda arter duvarı USG ışınına paralel olmadığından ölçümler yanlış olabilir. Işın akustik yüzeyden geçerken lümenin yakın ve uzak duvarlarında ikişer adet ekojenik çizgi oluşturur. Bu ekojenik çizgilerin görüntülenebilmesi için en az 7.5 MHz lik transduser gerekmektedir^{168, 170, 175, 176}. Uzak duvardaki bu çizgilerin iç kenarları arasındaki mesafe ölçülerek yakın duvarda ise bu çizgilerin dış kenarları ölçülerek İMK ölçülmektedir (Şekil 11)¹⁷⁶. Çevresel longitudinal görüntüler her bir segmentteki yakın ve uzak bölgelerde İMK >0.6 mm ise görüntülenebilir. Eğer İMK >0.3 mm ise USG ayarlarının (gain ve odak ayarları) yapılarak ölçülmesi gerekir¹⁷⁶. Yakın alanların kısıtlı görüntülenebilmesi ve yakın duvardaki arteriyal adventisyanın daha fazla hiperekojen olup akustik gölgelenme yaratması KİMK'nın yakın duvardan ölçümüne kısıtlılık getirir¹⁷⁰. İnvitro çalışmalarda B-mod USG ile

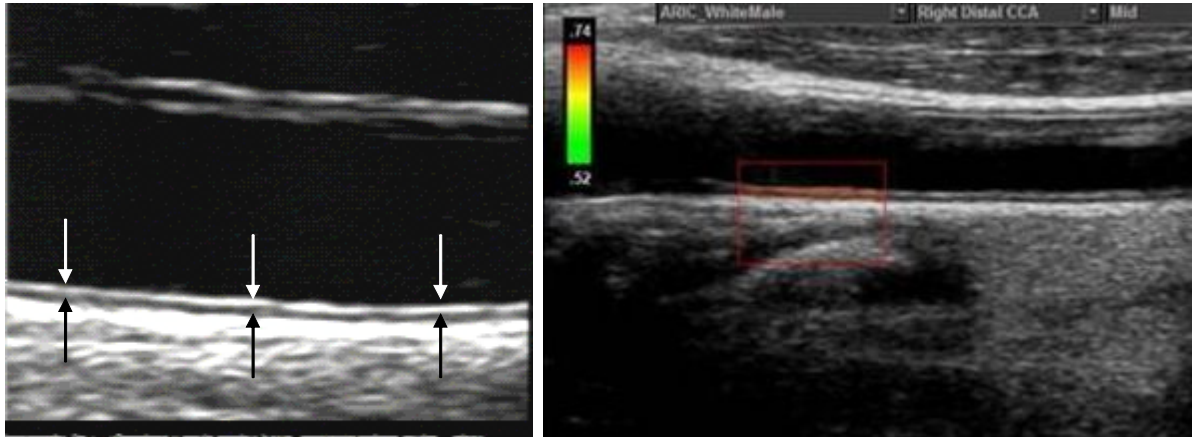
karotis arterlerdeki yakın veya uzak duvardaki çift çizgi görüntülerinden uzak duvardaki görüntünün gerçek olarak intima-media kompleksini yansıttığı gösterilmiştir^{175, 176}.

Ateroskleroz düzenli bir dağılım göstermediğinden çalışmacılar İMK ölçümü için bir çok bölgeden ölçümü önerse de şu ana kadar KİMK ölçümünde standart bir protokol belirlenmemiştir¹⁷⁰. Bazı araştırmacılar birçok yerden görüntü alırken, bazıları tek ve sabit bir yerden görüntü almaktadırlar. Bazı çalışmalarda sadece sağ karotis arter incelenirken diğer çalışmalarda her ikisi de incelenmektedir. Benzer ayrıcalıklar İMK ölçümünün yeri hakkında da vardır. Bazı çalışmalarda sadece ana karotis arter (AKA) alınırken diğerlerinde ana, bifürkasyon ve İKA segmentleri incelenmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda sadece uzak duvardan ölçüm yapılırken, diğer çalışmalarda her iki duvardan da ölçüm yapılmaktadır. En sık kullanılan ölçüm yeri ise AKA uzak duvardır. Bunun nedeni; en kolay görüntülenebilen segment olup, ölçümlerin tekrarlanabilmesidir.

Şekil 11. Ana karotis, bifürkasyon ve internal karotis arterde İMK ölçümü



Şekil 12. Uzak duvar ana karotis arter intima-media kalınlığının ölçümü



İMK ile risk faktörleri ve KAH arasındaki ilişki bölgeye spesifiktir¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. AKA İMK, internal ya da bifürkasyondaki İMK'dan ya da her ikisinden KAH'nı predikte etmede daha zayıftır. Karotis segmentlerindeki İMK farklılıkları da risk faktörlerine göre değişmektedir. Aynı zamanda karotis arterinin bir yerinden alınan ölçüm diğer bölgedeki İMK'yi gerçek olarak predikte edemez. Bu nedenle karotis bifürkasyonu, İKA'da değerlendirilip birçok karotis segmentinden alınan ölçümlerin ortalaması güvenilebilirliği artırmaktadır¹⁷⁰.

Karotis arter İMK ölçümü ilaç kesilmesine gerek duyulmadan yapılabilir ve de kalp ritminden etkilenmez. İMK diyastolde (EKG' de R dalgası) lümen çapı en dar, İMK en geniş olduğu an ölçülür¹⁷⁸.

Sağlıklı bireylerde normal İMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir ve yaşla yıl başına 0.01-0.02 mm artış gösterir¹⁷⁹. Bu nedenle yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1.0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilemez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da genellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise anormal demek için o popülasyon için ortalama değerlerin 1 veya 2 standart sapmanın üzerinde olması kabul edilmiştir^{177, 179}. Karotis arter İMK progresyon hızında ise 0.02-0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir¹⁷⁵⁻¹⁷⁹.

Çoğu çalışmada 1-1.5 mm arası KİMK' da artış, 1.5 mm üzeri veya duvarın % 50' sini geçen diskret lezyon plak, lümenin % 50' sini daraltan lezyon ise darlık olarak adlandırılmaktadır¹⁷⁰.

b) İntima-Media Kalınlığı ve Risk Faktörleri Arasındaki İlişki

Yapılan pek çok epidemiyolojik çalışmada kardiyovasküler risk faktörleri ile İMK arasında ilişki bildirilmiştir^{19, 169, 180}. Salonen ve ark. B-mod USG ile yaş, LDL, sigara, lökosit sayısı ve trombosit agregasyonunun ateroskleroz progresyonunu öngördüğünü göstermişlerdir¹⁹. ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) çalışmasında KİMK, yaş, VKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı (KB), sigara, LDL-kolesterol ile ilişkili bulunmuştur¹⁸. Rotterdam çalışmasında ise yaş, erkek cinsiyet, VKİ, sistolik KB (SKB), HT, total kolesterol, DM, geç Mİ ve inme arasında pozitif bir ilişki bulunurken HDL kolesterol seviyeleri ile ters bir ilişki saptanmıştır¹⁸¹.

Erken ateroskleroz değişik risk faktörlerine göre değişik arterleri hatta o arterlerinde değişik bölgelerini tutabilmektedir. Sigara başka risk faktörü olmayan orta yaş grubu kişilerde erken aterosklerozu gösteren İMK' yı arttırmaktadır. En büyük farklılık bifürkasyon, İKA ve

sağ femoral arterde gözlenmiştir. Bu nedenle sigara içenlerde erken ateroskleroza gösterebilmek için bifürkasyon, İKA ya da femoral arter İMK ölçümü önerilmektedir¹⁸².

Gençlerde ise risk faktörlerinin karotis arterinin değişik bölgelerindeki İMK'ya etkileri tam bilinmemektedir. *Bogalusa Heart* çalışmasında ortalama yaşı 32 olan sağlıklı asemptomatik 518 olgu incelenmiştir¹⁸³. Bu çalışmadan çıkan sonuçlara göre 1- bulbusdaki İMK diğer segmentlere oranla daha fazladır, 2- erkeklerde kadınlara oranla AKA, İMK ve İKA İMK daha fazladır, 3- yaş, siyah ırk, SKB, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol (ters ilişkili) ve serum insülin düzeyi (sadece bulbusda ters ilişkili) ana KİMK ve bulbus KİMK'nın bağımsız belirleyicileri olarak bulunmuştur¹⁸³. Risk faktörlerinin bulbus ve AKA'ya etkisi eşit bulunması nedeniyle AKA İMK veya bulbus İMK'sinin ölçümü ateroskleroz veya HT'nin gençlerde etkisini gösterebilmek için uygulanabilir. Aynı zamanda yüksek riskli gençleri belirlemede KİMK ölçümünün rutin olarak yapılmasının faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır¹⁸³.

VII-İBH VE ATEROSKLEROZ

ÜK ve CH'ı kronik inflamatuvar barsak hastalığının iki major formudur. Etyolojileri henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da elde edilen veriler barsak dokusundaki hasarlanmanın, intestinal mikrovasküler endotel hücreleri gibi birçok immun olmayan hücrelerin de katıldığı anormal immun yanıt sonucunda oluştuğunu göstermiştir²⁸. Yakın zamanda elde edilen veriler ateroskleroz gelişimi ve progresyonunda inflamasyonun önemli rol oynadığını göstermiştir¹⁻⁵. SLE⁶⁻⁸ ve RA⁹⁻¹¹ gibi inflamatuvar ve immun hastalıklarda ateroskleroz riskinin arttığı saptanmıştır. Hem SLE hem de RA'lı hastalarda elde edilen veriler bu hastalarda prematür ateroskleroz ve ateroskleroz ilişkili artmış kardiyovasküler olay riskini göstermiştir. Bu hastalardaki risk artışı altta yatan kronik inflamasyon dışında geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile açıklanamamıştır^{6, 12-15}.

İBH daha önce değinildiği gibi sistemik inflamasyon ile karakterize olup kardiyovasküler sistemi de etkileyen immunoinflamatuvar bir hastalıktır. İlk olarak Papa ve ark. genç İBH'da erken aterosklerozun kanıtı olan artmış KİMK'nı saptamışlardır²². Yine van Leuven ve arkadaşları CH'da erken aterogenez göstergesi olan KİMK'nın arttığını göstermişlerdir²³. Karşıt olarak Maharshak ve ark İBH'nda İMK'nı değerlendirmişler ve İBH'nın ateroskleroz açısından bir risk faktörü olmadığını saptamışlardır²⁴. Yine erken aterosklerozun, İMK'na göre daha erken aşamadaki sürecini değerlendiren ABD ölçümü ile ÜK hastalarında endotel disfonksiyonu değerlendirilmiştir. Kocaman ve ark. yaptığı bu

çalışmada şiddetli ÜK hastalarında gerek endotel bağımlı gerek endotel bağımsız vazodilatasyon yanıtının bozulduğunu göstermişlerdir²⁵. Yine aynı çalışmada endotel bağımsız vazodilatasyonun hafif aktiviteye sahip ÜK hastalarında da bozulmuş olduğu saptanmıştır. Schinzari ve ark. ise İBH'dan özellikle CH'da endotel disfonksiyonunu göstermişlerdir²⁶. Yine bu çalışmada anti-TNF tedavinin endotel disfonksiyonunu düzeltici etkisinin gözlenmesi TNF- α 'nın patogenezdaki önemine işaret etmiştir. Son olarak yakın zamanda yayınlanmış bir meta-analiz'de İBH'nın kardiyovasküler hastalık ilişkili ölümler için bir risk faktörü olmadığı belirtilmiştir²⁷.

İkinci olarak İBH olanlarda tromboembolik olaylar açısından risk artışı mevcuttur¹⁸⁴. Bu tromboembolik olaylar sıklıkla derin venler ve pulmoner vasküler yatakta olmakla birlikte¹⁸⁵, birkaç olgu sunumunda genç şiddetli İBH'nda koroner arter trombozuna bağlı akut AMİ^{186, 187} ve yine serebrovasküler tromboza bağlı iskemik inme bildirilmiştir^{188, 189}. İnflamatuar olaylarda düzeyi yükselen ve endotel üzerinde direkt etki gösterdiği kanıtlanan CRP gibi endotel üzerine etki potansiyeli bulunan CD40 yolağı ateroskleroz ve İBH patogenezinde önem taşımaktadır. Bilindiği üzere sCD40L'in dolaşımdaki en büyük kaynağı trombositlerdir¹⁹⁰. İBH'da gerek mukozada gerek intestinal mikrosirkülasyonda gerekse sistemik dolaşımda trombositler aktive durumdadırlar^{45, 46, 191-193}. Daha önce değinildiği üzere sCD40L'in kardiyovasküler sistem ile ilgili olarak endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, tromboz ve tromboembolik olaylar gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir¹⁹⁴.

Populasyon temelli çalışmalar hem CH hem de ÜK hastalarının erken yaştan itibaren artan ateroskleroz riskini göstermiştir. Finlandiya'da Nuutinen ve ark. sosyal sigorta kurumu kayıtlarından elde edilen verilerde kadın ve erkek İBH'nda iskemik kalp hastalığının, cinsiyet ve yaş ile uyumlu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı arttığını göstermişlerdir¹⁹⁵. Gelişmiş ülkelerde ateroskleroz ve İBH arasında ki korelasyon potansiyel paylaşılan bir molekül yada hücre sel mekanizmaları araştırmayı teşvik etmiştir. Vasküler hastalıkta diyetsel lipid ve lipoproteinler, ateroskleroz gelişiminde merkezi role sahip olduğuna inanılan iyi tanımlanmış mekanizmalardır. Damar duvarında subendotelyal alanda kalan okside LDL endotel hücre aktivasyonunu indükler. Hücre adezyon molekülleri ve kemokinlerin salınımı artırır. Monosit aktivasyonu, lipid birikimi ve köpük hücre gelişimi ile sonuçlanan bu sürecin aterosklerotik plağın başlangıç hücre sel komponentini oluşturduğu bilinmektedir. Binion ve ark. insan intestinal endotel hücrelerinden izole edilen mikrovasküler endotel hücrelerini okside olmuş LDL'nin indüklediğini göstermişlerdir¹⁹⁶. Bu indüksiyon sonucu lökosit

adezyonuna aracılık eden hücre adezyon molekülleri ve kemokinlerin ekspresyonu artmaktadır ki bunun hem inflamasyon hem de aterosklerozda kritik erken basamak olduğu bilinmektedir¹⁹⁶. Mikrovasküler endotelin, inflamasyonun klasik olmayan mediatörleri (okside LDL ve lizolipid içeriği gibi) ile aktivasyonu ateroskleroz ve İBH patogeneğinde ortak çevresel faktörlerin etki etmiş olabileceğini düşündürmüştür.

5- MATERYAL-METOD

Araştırmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip edilen 39 İBH olan hasta grubu (20 CH, 19 ÜK) ve yaş, cinsiyet, sigara içme durumları benzer olan 31 sağlıklı kontrol grubu alındı. İBH tanıları klinik, endoskopik, radyolojik ve patolojik verilerin birlikteliğiyle kondu. Çalışmaya 18 yaşından küçük 50 yaşından büyük olanlar, bilinen kardiyovasküler hastalığı, DM'u, HT'u, enfeksiyonu, malignitesi, İBH'dan başka inflamatuvar hastalığı olanlar ve total kolektomi geçiren hastalar dahil edilmedi. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundan bilgilendirilmiş onam ve yerel etik komite onayı alındı. İBH grubunda yer alan hastaların aktiviteleri CH'da, *Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi* (CAI) ve ÜK grubunda, Modifiye Truelove-Witts kriterleri (MTWK) kullanılarak hesaplandı (Tablo 1-2).

Tablo 1. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi

Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CAI)					
Sulu dışkılama sayısı (haftada) X 2					
7 günlük karın ağrısı düzeyi X 5	<i>Yok</i>	<i>Hafif</i>	<i>Orta</i>	<i>Şiddetli</i>	
	0	1	2	3	
Son 7 gündür subjektif genel iyilik hali X 7	<i>İyi</i>	<i>Orta</i>	<i>Kötü</i>	<i>Çok Kötü</i>	<i>Berbat</i>
	0	1	2	3	4
Crohn Hastalığı ilişkili semptom yada bulgular					
Artralji yada artrit = 1	X 20				
İrit yada üveit = 1	X 20				
E. nodosum, P. Gangrenosum, A. Stomatit = 1	X 20				
Anal fissür, fistül yada perirektal apse = 1	X 20				
Diğer barsak ilişkili fistül = 1	X 20				
Ateş episodü = 1	X 20				
İshal için lomotil ya da opiat alma ihtiyacı X 30	<i>hayır</i>	<i>evet</i>			
	0	1			
Abdominal kitle X 10	<i>yok</i>	<i>şüpheli</i>	<i>var</i>		
	0	0.4	1		
Hematokrit (Hct) E:47, K:42	(Standart Hct-saptanan Hct) X 6				
	100 x [(standart kilo – saptanan kilo) / standart kilo]				

CAI 0-150 *İnaktif hastalık*
151-220 *hafif aktivite*
221-450 *orta aktivite*
451-600 *şiddetli aktivite*

Tablo 2. Modifiye Truelove-Witts kriterleri

Modifiye Truelove-Witts Kriterleri (MTWK)					
Hastalık aktivite skoru					
Kriterler		0	1	2	3
Diyare sıklığı	hayır	1 - 3	4 yada 5	≥ 6	
Kanlı defekasyon (%)	hayır	1 - 24	25 - 75	> 75	
Vücut ısısı (°C)		< 37.5	37.5 - 38.0	38.1 - 38.5	> 38.5
Kalp hızı (dk)		< 70	70 - 80	81 - 90	> 90
Hemoglobin (g/dL)	<i>Kadın</i>	> 12	11.2 - 12	10.4 - 11.1	< 10.4
	<i>Erkek</i>	> 13.6	12 - 13.6	10.4 - 11.9	< 10.4
ESR (mm/s)	<i>Kadın</i>	0 - 20	21 - 25	26 - 30	> 30
	<i>Erkek</i>	0 - 15	16 - 25	26 - 30	> 30
Maksimum		0	6	12	18

MTWK; 0-6 inaktif hastalık, 7-10 hafif aktivite, 11-14 orta aktivite, 15-18 şiddetli aktivite
İBH hastalarının almakta olduğu tedaviler, hastalığın tutulum yerleri kaydedildi (Tablo 3).

Tablo 3. Tutulum paternleri ve tedavi durumlarına göre İBH hasta grubu

Tutulum	Crohn hastalığı n - (%)	Ülseratif kolit n - (%)	Tutulum
İleum	8 - (40)	3 - (15.8)	Proktit
İleokolik	7 - (35)	4 - (21.1)	Distal kolit
Kolon	5 - (25)	8 - (42.1)	Sol kolit
Diğer	-	4 - (21.1)	Pankolit
Tedavi			
Mesalazin	12 - (60)	15 - (78.9)	
Mesalazin + steroid	2 - (10)	3 - (15.8)	
Mesalazin + azatiopurin	1 - (5)	1 - (5.3)	
Azatiopurin	1 - (5)	-	
Azatiopurin + Anti TNF	1 - (5)	-	
Budesonid	1 - (5)	-	
Tedavi yok	2 - (10)	-	
Toplam	20 - (100)	19 - (100)	

Tutulum yerine göre;

CH'lığı; ileum tutulumu,
ileokolik tutulum,
kolon tutulumu ve
diğer olarak,

ÜK grubu; proktit (mukozal tutulum rektumda sınırlı),
distal kolit (mukozal tutulum rektosigmoid alanda),
sol kolit (anal vergeden splenik flesuraya kadar olan mukozal tutulum)
pankolit (tüm kolon mukozasının tutulumu) olarak tanımlandı.

Çalışmaya alınan bireylerin hastaneye gelmeden önce en az 8 saat aç kalmaları, tetkikler öncesinde sigara, kahve ve çay kullanmamaları istendi. Kan basıncı, VA, boy, bel ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Rutin biyokimyasal incelemeler için kan alındı. Kan alımını takiben hasta ve kontrollere USG ile erken aterosklerozu değerlendirmede kullanılan KİMK tayini, endotel bağımlı vazodilatasyon ve NTG ilişkili endotelden bağımsız vazodilatasyon tetkikleri yapıldı.

Kan Basıncı Ölçümü: Beş dakika, sessiz bir odada istirahat sonrası oturur durumda, sağ koldan, standart civalı sfingomanometre ile SKB ve diyastolik KB (DKB) ölçümleri yapıldı. Ortalama arter basıncı (OAB)= $DKB + (SKB - DKB) / 3$ formülü ile hesaplandı. HT, SKB ≥ 140 mmHg veya DKB ≥ 90 mmHg olması veya hastanın antihipertansif ilaç kullanması olarak kabul edildi.

Biyokimyasal Analizler: Açlık kan örneklerinden açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol, TG, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve ESH ölçümleri yapıldı. OGTT sonrası ikinci saat kan örneğinden tokluk kan şekeri (TKŞ) ölçüldü. Laboratuvar testleri standart ölçüm teknikleri kullanılarak yapıldı. AKŞ ≥ 126 mg/dL veya TKŞ ≥ 200 mg/dL veya kan şekerini düşürücü etkisi bulunan ilaç kullanan kişilere DM tanısı konuldu. Total kolesterol düzeyi > 200 mg/dL ve TG düzeyi > 180 mg/dl ya da lipid düşürücü tedavi alanlar hiperlipidemik olarak kabul edildi.

ydCRP, sCD40L, IL-18 ve homosistein düzeyleri serum örneklerinden hematoloji laboratuvarında çalışıldı. Bu amaçla; venöz kan örneği pıhtılaşana kadar en az 30 dk beklendikten sonra 2500xg devirde 10 dk santrifüj edilerek serum ayırımı yapıldı. Örnekler kullanılana kadar -70°C 'de saklandı. Serum ydCRP düzeyleri BioCheck ydCRP (San Francisco-USA/11190) sandviç ELISA metodu kullanılarak belirlendi. Bu amaçla spesifik

fare anti insan CRP antikoru ile kaplı 96 yuvalı plaklar kullanıldı. Standart solusyonlardan kalibrasyon tüpleri hazırlandı. Serum örnekleri 1:100 dilüe edilerek kullanıldı. Kuyucuklara çalışma örnekleri, ydCRP düzeyleri bilinen standartlar ve peroksidazlı anti-insan CRP antikoru eklendikten sonra 45 dk inkübasyona bırakıldı. Yıkamayı takiben, renk oluşumu için tetrametilbenzidin substratı eklenen kuyucuklar 20 dk inkübe edildiler. Reaksiyonu durdurmak için 1 N hidroklorik asit eklendi. Hemen 450 nm dalga boyunda okutularak serum ydCRP düzeyleri belirlendi.

Serum IL-18 düzeyleri Biosource IL-18 (California-USA/KHC0181) sandviç ELISA metodu kullanılarak belirlendi. Bu amaçla spesifik anti insan IL-18 antikoru ile kaplı 96 yuvalı plaklar kullanıldı. Standart solusyondan seri dilüsyonlarda kalibrasyon tüpleri hazırlandı. Serum örnekleri 1:5 dilüe edilerek kullanıldı. Kuyucuklara çalışma örnekleri ve IL-18 düzeyleri bilinen standartlar eklendikten sonra 60 dk inkübasyona bırakıldı. Yıkamayı takiben, peroksidazlı anti-insan IL-18 antikoru eklendikten sonra 60dk inkübasyona bırakıldı. Tekrarlanan yıkamanın ardından, renk oluşumu için tetrametilbenzidin substratı eklenen kuyucuklar 30 dk inkübe edildiler. Reaksiyonu durdurmak için 0.5 M sülfirik asit eklendi. Hemen 450 nm dalga boyunda okutularak serum IL-18 düzeyleri belirlendi.

Serum sCD40L düzeyleri Biosource sCD40L (California-USA/KHS4001) sandviç ELISA metodu kullanılarak belirlendi. Bu amaçla spesifik anti insan sCD40L antikoru ile kaplı 96 yuvalı plaklar kullanıldı. Standart solusyondan seri dilüsyonlarda kalibrasyon tüpleri hazırlandı. Serum örnekleri 1:5 dilüe edilerek kullanıldı. Kuyucuklara çalışma örnekleri, sCD40L düzeyleri bilinen standartlar ve peroksidazlı anti-insan sCD40L eklendikten sonra 120 dk inkübasyona bırakıldı. Yıkamayı takiben, çalışma örneklerindeki sCD40L miktarıyla orantılı olarak meydana gelen renk oluşumu için tetrametilbenzidin substratı eklenen kuyucuklar 15 dk inkübe edildiler. Reaksiyonu durdurmak için 1 M fosforik asit eklendi. Hemen 450 nm dalga boyunda okutularak serum sCD40L düzeyleri belirlendi.

Serum homosistein düzeyleri Axis Homocysteine (UK/FHCY100) sandviç ELISA metodu kullanılarak belirlendi. Bu amaçla spesifik anti insan S-adenozil-L-homosistein antikoru ile kaplı 96 yuvalı plaklar kullanıldı. Standart solusyonlardan kalibrasyon tüpleri hazırlandı. Kalibratörler, kontroller çalışma örneklerindeki homosisteini serbest homosisteine ve sonra S-adenozil-L-homosisteine dönüştürmek için dithiothreitol (DTT), SAH hidrolaz, adenzin ile 37 °C'de 30 dk inkübe edildi. Hazırlanan karışımlar kuyucuklara eklendikten sonra fare anti S-adenozil-L-homosistein antikoru ile 30 dk inkübasyona bırakıldı. Yıkamayı

takiben, peroksidazlı tavşan anti fare antikoru ile 20 dk inkübe edildi. Tekrarlanan yıkamanın ardından homosistein miktarıyla orantılı olarak meydana gelen renk oluşumu için substrat eklenen kuyucuklar 10 dk inkübe edildiler. Reaksiyonu durdurmak için 0.8 M fosforik asit eklendi. Hemen 450 nm dalga boyunda okutularak serum homosistein düzeyleri belirlendi.

PAI-1 düzeyleri ise plazma örneklerinden yine hematoloji laboratuvarında çalışıldı. Venöz kan örneği antikoagulan olarak sodyum-sitrat içeren tüplere alındı. Örnekler 4000x g devirde 10 dakika (dk) santrifüj edilerek trombositçe fakir plazma ayırımı yapıldı. Örnekler kullanılana kadar -70 °C' de saklandı. Plazma PAI-1 düzeyleri AssayPro PAI-1 (Brooklyn-USA/EP1100-1) sandviç ELISA metodu kullanılarak belirlendi. Spesifik fare anti-insan PAI-1 antikoru ile kaplı 96 yuvalı plaklar kullanıldı. Standart solusyondan seri dilüsyonlarda kalibrasyon tüpleri hazırlandı. Plazma örnekleri 1:20 dilüe edilerek kullanıldı. Kuyucuklara çalışma örnekleri ve PAI-1 düzeyleri bilinen standartlar eklendikten sonra 2 saat inkübasyona bırakıldı. Yıkamayı takiben, biotinli poliklonal fare anti-insan PAI-1 antikoru ve streptavidin-peroksidaz konjugatı eklendi. İnkübasyonun ardından yıkama tekrarlandı. Renk oluşumu için tetrametilbenzidin substratı eklenen kuyucuklar 10 dk inkübe edildiler. Reaksiyonu durdurmak için 0.5 N hidroklorik asit eklendi. Hemen 450 nm dalga boyunda ELİSA cihazında (BioRad Novapath microplate reader) okutularak optik dansite değerleri elde edildi. Uygun grafik sisteminde oluşturulan eğriden karşılık gelen ng/ml değerleri ile plazma PAI-1 düzeyleri belirlendi.

Antropometrik Ölçümler: VA ve boy ayakkabısız ve hafif giysilerle ölçüldü. VKİ hesaplamasında, $VA (kg)/Boy(m^2)$ formülü kullanıldı. Standart mezura kullanılarak, kosta yayı alt kenarı ve iliyak krest arası orta noktadan bel çevresi, trokanter major hizasından kalça çevreleri ölçüldü.

Ultrasonografik inceleme: Gerek KİMK gerekse ABD yönteminin ölçümünde yüksek rezolüsyonlu çözünürlüğe sahip, geniş band (*broad band*) özelliğinde 5-12 MHz probu olan ve ileri teknolojik özellikler taşıyan USG cihazı (*Phillips HDI 5000*, Bothell, WA, USA) kullanıldı. Ölçümler klinik tanıdan habersiz aynı radyolog tarafından aynı cihazla yapıldı. Benzer şekilde elde edilen verileri klinik tanıdan haberi olmayan tek bir radyolog değerlendirdi.

Karotis intima-media kalınlık tayini: Ölçümlerde sağ ve sol AKA kullanıldı. Hasta yatar pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonda ve baş incelenen tarafın aksi yönüne çevrilerek değerlendirme yapıldı. Karotis arter İMK ultrasonografi görüntüleri, proksimalde servikal

bölge alt 1/3 düzeyinde, distalde ise karotid bulbusun 1cm kaudali düzeyinden alınan uzunlamasına imajların arka duvarlarından ölçüldü. Verilerin değerlendirilmesinde sağ, sol ve ortalama KİMK kullanıldı.

Brakiyal arterin akıma bağımlı dilatasyonu: Tüm değerlendirmelerde sağ brakiyal arter kullanıldı. Ölçüm süresince EKG monitörizasyonu yapıldı. Arter çapı diyastolde ölçüldü (EKG' de QRS kompleksinin başlangıcı). Üç ölçümün ortalaması alındı. Brakiyal arter çapı (BAÇ) antekubital fossanın 5 cm üzerinden uzunlamasına kaydedildi. 10 dakikalık bir istirahat sonrası önce bazal görüntüler alındı, daha sonra üst kola yerleştirilen manşon 200 mm/Hg basıncında şişirilerek 5 dakika süreyle arteriyel oklüzyon uygulandı. Sonrasında manşon gevşetildi ve 45-60 sn sonra tekrar görüntü alındı. Endotel bağımlı vazodilatasyon (%ABD) = [(manşon gevşetildikten sonraki BAÇ-Bazal BAÇ)/Bazal BAÇ]*100 olarak tanımlandı ve gruplar arası değerlendirmede 60. sn değerleri kullanıldı ($\Delta 60$). İşlem sonrası kol 10 dakika dinlenmeye alındı. Ardından sublingual NTG verilerek (5 mg isordil) 4 dakika sonrasında tekrar görüntü alınarak endotelden bağımsız vazodilatasyon değerlendirildi (%NTG= Δ NTG). %NTG = [(NTG sonrası BAÇ-Bazal BAÇ)/Bazal BAÇ]*100 olarak tanımlandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler “SPSS® for Windows version 15.0” bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel analizlerin sonuçları ortalama \pm SD olarak verildi. Grup ortalamalarının karşılaştırılması için *Student t* testi ve *Mann-Whitney U*, kategorik verilerin karşılaştırılması için *ki-kare (chi-square)* testi kullanıldı. Değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkileri *Pearson* korelasyon analizi ile test edildi. Tüm testler için p değerinin < 0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

6- BULGULAR

Çalışmaya alınan 39 İBH'nın (K:9 E:11 toplam 20 CH, K:9 E:10 toplam 19 ÜK) yaş ortalaması 34.2 ± 9.6 yıl, kontrol grubuna dahil edilen 31 sağlıklı gönüllünün (K:18, E:15) yaş ortalaması 32.3 ± 5.9 yıldır. İBH ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından fark saptanmadı ($p > 0.05$). Benzer olarak CH ve ÜK hastaları arasında da yaş ve cinsiyet açısından fark saptanmadı ($p > 0.05$). CH'nin ortalama CHA₂DS₂-VASc: 62.3 ± 26.3 , ÜK hastalarının, ortalama MTWK: 2.7 ± 2.2 olarak saptandı.

İBH ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve bilinen aterosklerotik risk faktörleri açısından verileri Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. İBH ve kontrol grubunun demografik ve ateroskleroz risk faktörleri açısından dağılımı.

	CH n=20	ÜK n=19	p	İBH n=39	Kontrol n=31	p
Demografik veriler						
Yaş	32.2 ± 10.0	36.4 ± 8.9	0.164	34.2 ± 9.6	32.3 ± 5.9	0.341
Kadın / Erkek (%)	9 (45) / 11 (55)	9 (47.4) / 10 (52.6)	0.882	18 (46.2) / 21 (53.8)	15 (48.4) / 16 (51.6)	0.853
Kardiyovasküler risk faktörleri						
Hiperkolesterolemi (%) (T.kol > 200mg/dL)	1 (5)	3 (15.8)	0.604	4 (10.2)	7 (22.5)	0.194
Düşük HDL (< 40 mg/dL) (%)	4 (20)	1 (5.3)	0.340	5 (12.8)	4 (12.9)	0.983
Sigara						
İçen (%)	4 (20)	1 (5.3)	0.342	5 (12.8)	9 (29)	0.133
İçmeyen (%)	16 (80)	18 (94.7)		34 (87.2)	22 (71)	
SKB (mmHg)	111.7 ± 10.9	117.6 ± 10.3	0.121	114.5 ± 10.9	123.4 ± 9.5	0.001*
DKB (mmHg)	72.0 ± 8.9	76.1 ± 8.5	0.160	73.9 ± 8.8	76.1 ± 6.6	0.262
OAB (mmHg)	85.2 ± 9.2	89.9 ± 8.9	0.142	87.4 ± 9.2	91.9 ± 6.6	0.029*
≥ 45 yaş Erkek (%)	1 (5)	3 (15.8)	0.311	4 (10.2)	0	0.118
≥ 55 yaş Kadın (%)	0	0		0	0	
VKİ kg/m ²	20.8 ± 3.2	24.2 ± 3.2	0.006*	22.5 ± 3.6	25.2 ± 3.9	0.004*
VKİ ≥ 25kg/m ² (%)	3 (15)	8 (42.1)	0.079	11 (28.2)	16 (51.6)	0.084
Hastalık süresi (ay)	48.5 ± 36.6	72.7 ± 46.7	0.050	60.3 ± 43.0		
Bel çevresi (cm)	79.6 ± 9.3	88.0 ± 11.3	0.019*	83.7 ± 11.0	81.8 ± 12.4	0.527
Kalça çevresi (cm)	93.2 ± 8.2	101.3 ± 9.1	0.008*	97.2 ± 9.4	97.6 ± 6.5	0.820
Bel çevresi / Kalça çevresi	0.85 ± 0.06	0.86 ± 0.08	0.540	0.86 ± 0.07	0.83 ± 0.08	0.198

Ateroskleroz açısından bilinen risk faktörleri olan Diabetes mellitus, Hipertansiyon (KB > 140/90 mmHg) tanısı olan ve >50 yaş üstü bireyler çalışmaya alınmamıştır.

İBH ve kontrol grubu arasında DM, hiperkolesterolemi, sigara içme durumu, HT, 45 yaş üstü erkek ve 55 yaş üstü kadın açısından istatistiksel fark saptanmadı. İBH ve kontrol grubunda her ne kadar HT değerlerinde kan basıncı yüksekliği saptanmasada, SKB ($114.5 \pm$

10.9 vs 123.4 ± 9.5 mmHg) ve OAB (87.4 ± 9.2 vs 91.9 ± 6.6 mmHg) değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (sırasıyla p=0.001, p=0.029). DKB değerleri ise İBH (73.9 ± 8.8 mmHg) ve kontrol (76.1 ± 6.6 mmHg) grubunda benzerdi (p=0.262). CH ve ÜK arasında SKB, DKB ve OAB değerleri açısından fark saptanmadı (p >0.05).

VKI'leri İBH grubunda (22.5 ± 3.6 kg/ m²) kontrol grubuna (25.2 ± 3.9 kg/m²) göre anlamlı olarak düşüktü (p= 0.004). Yine Crohn hastaları (20.8 ± 3.2 kg/m²) ÜK hastalarına (24.2 ± 3.2 kg/m²) göre anlamlı daha düşük VKİ'ne sahipti (p=0.006). Bel, kalça ölçümleri ve bel/kalça oranları arasında İBH ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı (p >0.05).

İBH ve kontrol grubunun açlık kan şekeri, T. Kol, TG, HDL, LDL değerleri benzer olarak bulundu (p >0.05). CH ve ÜK gruplarının açlık kan şekeri, T. Kol, ve LDL değerleri arasında fark saptanmadı (p >0.05). Ancak HDL kolesterol düzeyleri CH'da (47.2 ± 11.2 mg/dL), ÜK (58.2 ± 14.7 mg/dL) grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (p=0.003).

Tablo 5. İBH ve kontrol grubunun AKŞ, lipid parametreleri

	CH	ÜK	p	İBH	Kontrol	p
Glukoz mg/dL	85.8 ± 9.1	80.9 ± 6.7	0.066	83.4 ± 8.3	83.7 ± 7.4	0,894
T. Kolesterol mg/dL	151.8 ± 32.6	171.3 ± 34.8	0.084	161.6 ± 34.7	171.3 ± 31.0	0,235
Trigliserit mg/dL	102.3 ± 41.1	105.4 ± 51.0	0.888	103.8 ± 45.7	97.9 ± 46.8	0,599
HDL mg/dL	47.2 ± 11.2	58.2 ± 14.7	0.003*	52.7 ± 14.0	53.3 ± 11.8	0,847
LDL mg/dL	84.3 ± 30.3	92.4 ± 27.9	0.401	88.3 ± 29.1	98.4 ± 25.3	0,140

İBH grubunun ESH (25.4 ± 16.7 mm/s), ydCRP (7.8 ± 6.0 mg/mL), sCD40L (15.3 ± 4.8 ng/mL) ve IL-18 (263.9 ± 251.5 pg/mL) değerleri, kontrol grubunun ESH (8.3 ± 5.2 mm/s), ydCRP (1.5 ± 1.8 mg/mL), sCD40L (6.2 ± 4.5 ng/mL) ve IL-18 (138.8 ± 89.0 pg/mL) değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla p <0.05).

Tablo 6. İBH ve kontrol grubunun ESH, ydCRP, sCD40L, IL-18, homosistein ve PAI-1 düzeyleri

	CH	ÜK	p	İBH	Kontrol	p
ESH (mm/s)	29.6 ± 20.1	21.1 ± 11.2	0.224	25.4 ± 16.7	8.3 ± 5.2	0.000*
ydCRP (mg/mL)	8.9 ± 6.3	6.7 ± 5.7	0.258	7.8 ± 6.0	1.5 ± 1.8	0.000*
sCD40L (ng/mL)	16.0 ± 5.2	14.6 ± 4.5	0.390	15.3 ± 4.8	6.2 ± 4.5	0.000*
IL-18 (pg/mL)	233.3 ± 143.3	296.2 ± 331.3	0.792	263.9 ± 251.5	138.8 ± 89.0	0.008*
Homosistein (µmol/L)	12.1 ± 10.2	9.1 ± 4.8	0.708	10.6 ± 8.1	10.1 ± 6.7	0.477
PAI-1 (ng/mL)	14.6 ± 14.1	18.2 ± 12.5	0.518	16.4 ± 13.2	26.3 ± 10.6	0.002*

Homosistein düzeyleri arasında her iki grup arasında fark saptanmazken (10.6 ± 8.1 vs 10.1 ± 6.7 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.477$), PAI-1 antijen düzeyleri İBH grubunda (16.4 ± 13.2 ng/mL) kontrol grubuna (26.3 ± 10.6 ng/mL) göre anlamlı düşüktü ($p=0.002$). CH ve ÜK hastalarının ESR, ydCRP, sCD40L, IL-18, homosistein ve PAI-1 antijen düzeyleri benzerdi ($p >0.05$).

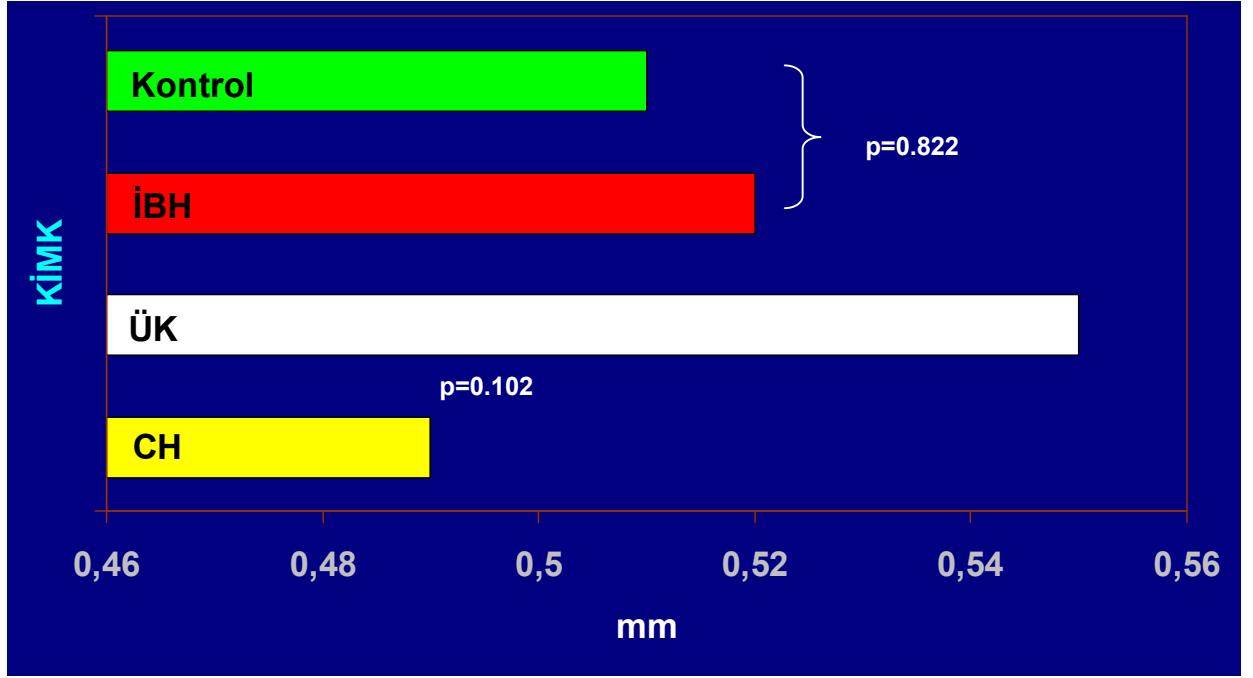
Sağ, sol ve ortalama KİMK değerleri, İBH grubunda sırasıyla 0.52 ± 0.08 mm, 0.51 ± 0.07 mm, 0.52 ± 0.07 mm olarak, kontrol grubunda sırasıyla 0.51 ± 0.07 mm, 0.51 ± 0.06 mm, 0.51 ± 0.05 mm olarak ölçüldü. İBH ile kontrol grubu arasında sağ, sol ve ortalama KİMK değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.756$, 0.597 , $p=0.822$). KİMK değerleri CH ve ÜK grubunda da benzerdi ($p >0.05$). (Bakınız Tablo 7)

Bazal BAÇ, İBH ve kontrol grubunda sırasıyla 0.35 ± 0.05 mm, 0.34 ± 0.05 mm olarak, CH ve ÜK grubunda sırasıyla 0.34 ± 0.05 mm, 0.36 ± 0.05 mm olarak saptandı. Bazal BAÇ verileri, İBH kontrol grubu ile, CH ÜK grubu ile karşılaştırıldığında benzerdi ($p >0.05$). İBH grubunun %ABD $\Delta 60$ değerleri 11.90 ± 6.12 , kontrol grubunun 18.60 ± 9.40 , %NTG sonrası dilatasyon değerleri ise İBH grubunda 17.04 ± 6.79 , kontrol grubunda 21.39 ± 9.79 olarak saptandı. İBH'nin %ABD $\Delta 60$ değerleri ve ΔNTG sonrası dilatasyon değerlerinin kontrol grubuna göre belirgin azaldığı görüldü (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.048$). CH ve ÜK hastaları arasında %ABD $\Delta 60$ ve ΔNTG değerleri açısından fark bulunamadı ($p >0.05$). (Bakınız tablo 7.)

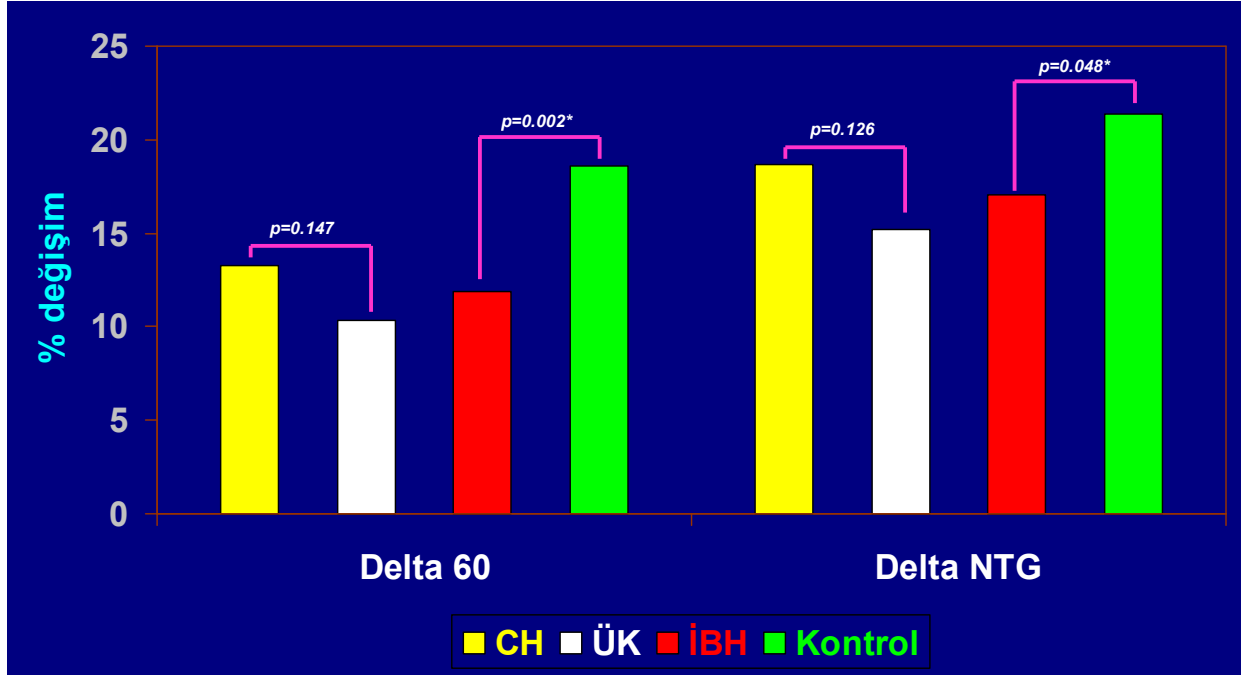
Tablo 7. KİMK, ABD ve NTG bağımlı dilatasyon değerlerinin karşılaştırılması

	CH	ÜK	p	İBH	Kontrol	p
Karotis arter intima-media kalınlığı						
Sağ KİMK (mm)	0.49 ± 0.04	0.55 ± 0.10	<i>0.150</i>	0.52 ± 0.08	0.51 ± 0.07	<i>0.756</i>
Sol KİMK (mm)	0.49 ± 0.04	0.54 ± 0.09	<i>0.106</i>	0.51 ± 0.07	0.51 ± 0.06	<i>0.597</i>
Ortalama KİMK (mm)	0.49 ± 0.03	0.55 ± 0.09	<i>0.102</i>	0.52 ± 0.07	0.51 ± 0.05	<i>0.822</i>
Brakiyal arter akım bağımlı dilatasyon						
Bazal BA çapı (mm)	0.34 ± 0.05	0.36 ± 0.05	<i>0.326</i>	0.35 ± 0.05	0.34 ± 0.05	<i>0.349</i>
%ABD $\Delta 60$	13.31 ± 6.50	10.33 ± 5.42	<i>0.147</i>	11.90 ± 6.12	18.60 ± 9.40	<i>0.002*</i>
%NTG	18.68 ± 6.77	15.20 ± 6.52	<i>0.126</i>	17.04 ± 6.79	21.39 ± 9.79	<i>0.048*</i>

Şekil 13. İBH ve kontrol grubunda KİMK değerleri

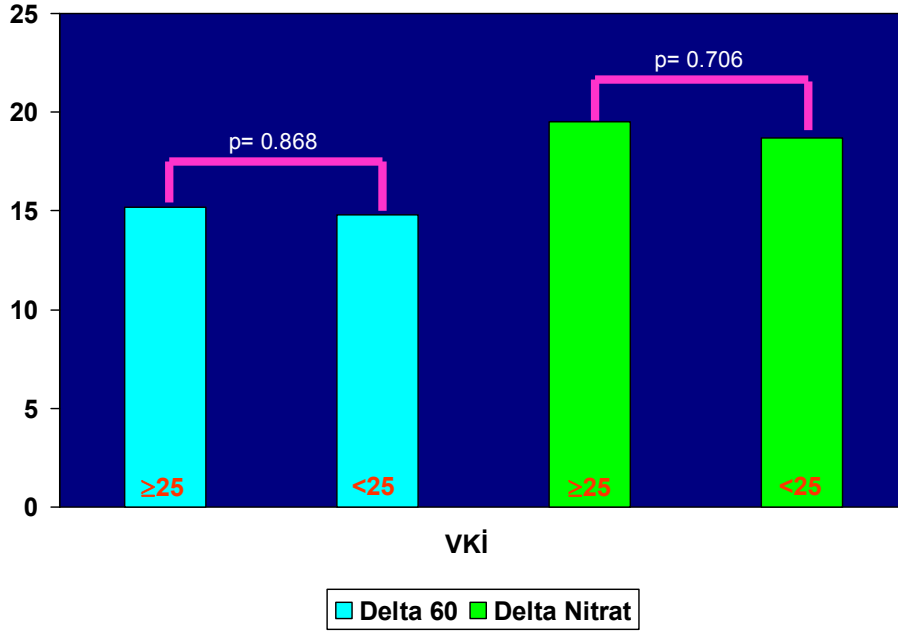


Şekil 14. İBH ve kontrol grubunda ABD ve NTG ilişkili dilatasyon verileri



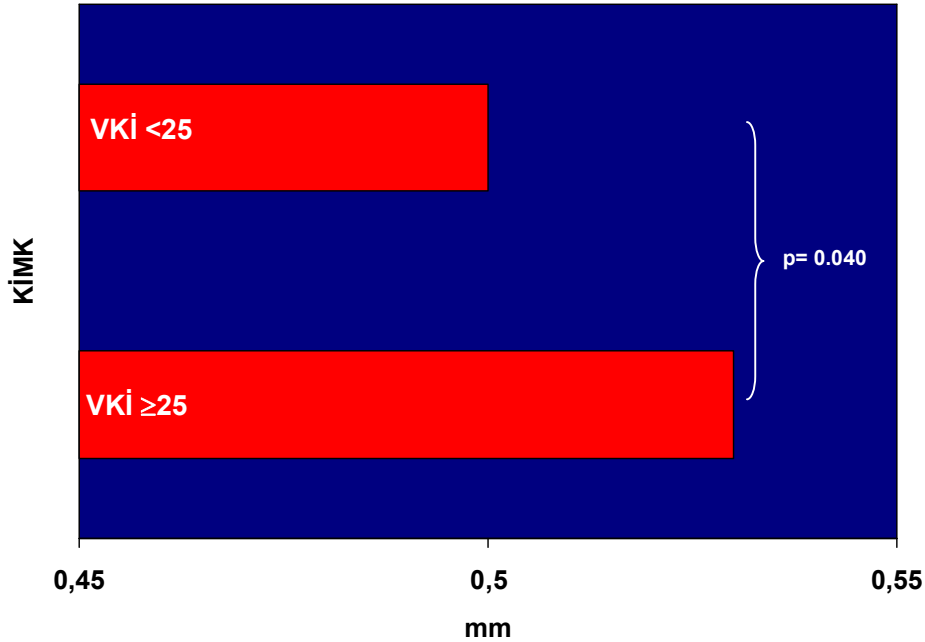
Tüm çalışma grubunda VKİ'leri ≥ 25 kg/m² olanlarla < 25 kg/m² olanların $\Delta 60$ değerleri (15.2 ± 7.1 vs 14.8 ± 9.2), ΔNTG değerleri (19.5 ± 7.9 vs 18.7 ± 8.9) arasında fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.868$, $p=0.706$).

Şekil 15. VKİ'ne göre %ABD $\Delta 60$ ve ΔNTG değerlerini karşılaştırılması



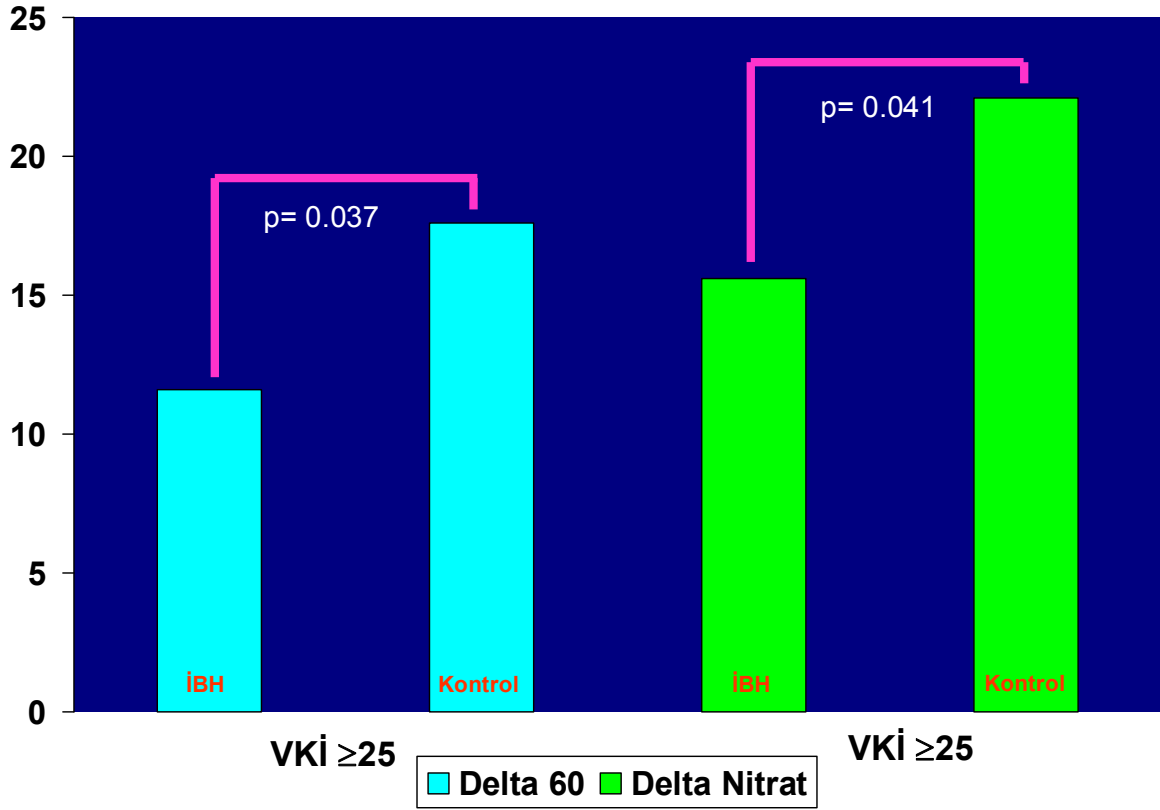
KİMK değerlerinin VKİ ≥ 25 kg/m^2 olanlarda, < 25 kg/m^2 olanlara göre (0.53 ± 0.07 vs 0.50 ± 0.06 mm) anlamlı arttığı görüldü ($p=0.040$)

Şekil 16. VKİ'ne göre KİMK değerlerinin karşılaştırılması



VKİ ≥ 25 kg/m^2 olan İBH grubunun $\Delta 60$ (11.6 ± 6.2) ve ΔNTG (15.6 ± 5.4) değerlerinin kontrol grubunun $\Delta 60$ (17.6 ± 6.9) ve ΔNTG (22.1 ± 8.4) değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı azaldığı görüldü (sırasıyla $p=0.037$, $p=0.041$).

Şekil 17. VKİ'ne göre İBH ve kontrol grubunda % ABD Δ60 ve ΔNTG değerleri



Ancak KİMK değerleri arasında (0.54 ± 0.08 vs 0.53 ± 0.06 mm) istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.541$). Bununla birlikte İBH ve kontrol grubunda $VKİ <25$ kg/m^2 olanların yine KİMK değerleri arasında (0.51 ± 0.07 vs 0.49 ± 0.04) fark saptanmazken ($p=0.750$), İBH'nın $\Delta 60$ (12.1 ± 6.2) ve ΔNTG (17.7 ± 7.2) değerlerinin, kontrol grubunun $\Delta 60$ (9.6 ± 11.6) ve ΔNTG (20.5 ± 11.3) değerleri ile karşılaştırıldığında azaldığı ancak sadece $\Delta 60$ değerlerinin istatistik anlamlı olduğu görüldü ($p=0.039$).

Hastalık süresi 60 ay ve üzerinde olan 17 olgunun, hastalık süresi 60 aydan az olan 22 olgunun %ABD $\Delta 60$ değerleri karşılaştırıldığında fark saptanmadı ($p=0.992$). Yalnızca mesalazin tedavisi alan 27 kişi (% 69.2) nin %ABD $\Delta 60$ değerleri ile diğer tedavi seçeneklerinde olan ve hiç tedavi almayan 12 kişi (% 30.8) nin %ABD $\Delta 60$ değerleri arasında da fark saptanmadı ($p=0.771$).

Yaş, hastalık süresi, hastalık yıllık atak sayısı, bel/kalça oranı, lipid parametreleri (T. Kol, TG, HDL, LDL), glukoz, KİMK ölçümleri, SKB, DKB, OAB, VKİ, ESR, ydCRP, IL-18, PAI-1 Ag ve homosistein değerleri ile %ABD $\Delta 60$ değerleri arasında korelasyon

saptanmazken, sCD40L değerlerinin %ABD Δ 60 ile negatif korele olduğu görüldü (r= -0,325, p=0.010) (Bakınız Tablo 8.).

Tablo 8. ABD ve NTG değerleri ile çeşitli parametreler arasındaki korelasyon analizi

<i>Pearson korelasyon analizi</i>	%ABD		%NTG	
	r	p	r	p
Yaş	0.018	0.888	-0.029	0.817
Hastalık suresi	0.087	0.614	0.069	0.690
Atak sayısı	-0.102	0.553	-0.076	0.660
Bel/Kalça oranı	0.032	0.806	0.173	0.179
T. kol	-0.063	0.620	-0.173	0.168
T.G	-0.217	0.083	-0.231	0.064
HDL	-0.035	0.780	-0.099	0.431
LDL	0.009	0.942	-0.084	0.505
Glukoz	0.069	0.589	0.000	0.999
KİMK	0.039	0.758	-0.039	0.755
SKB	0.160	0.203	0.018	0.887
DKB	-0.009	0.946	-0.014	0.913
OAB	0.065	0.604	-0.001	0.996
VKİ	0.100	0.434	0.003	0.980
ESR	-0.185	0.147	-0.143	0.263
ydCRP	-0.074	0.567	-0.051	0.695
sCD40L	-0.325*	0.010*	-0.173	0.179
IL-18	-0.190	0.139	-0.179	0.163
PAI-1 Ag	0.237	0.101	0.117	0.423
Homosistein	-0.58	0.657	0.021	0.871

7-TARTIŞMA

İBH, lokal ve sistemik inflamasyonla karakterize olup etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da genetik olarak yatkın bireylerde, çevresel, mikrobiyal ve immunolojik faktörler sonucu ortaya çıkan klinik bir tablodur²⁸. İnflamasyonun ve koagülasyonunun ateroskleroz patogenezinde önemli bir rol oynarken sistemik inflamasyonun kendisinin de aterosklerotik sürece katkıda bulunduğu düşünülmüştür¹⁻⁵. Ancak İBH hastalarında erken ateroskleroz göstergesi olan ABD ve İMK ile ilgili veriler azdır.

Bu araştırmada inaktif İBH grubunda erken ateroskleroz göstergesi olan brakiyal arterin akım ve NTG bağımlı vazodilatasyon yanıtlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı saptandı. KİMK ölçümleri ise İBH olgularında ve kontrol grubunda benzerdi.

KİMK erken aterosklerozun oldukça güvenilir bir belirteci olup, Tip 1 ve Tip 2 DM, ailesel hiperkolesterolemi, üremi ve ayrıca immun hastalıklar gibi kardiyovasküler hastalık açısından yüksek riskli populasyonlarda sıklıkla kullanılan bir ultrasonografik ölçüm yöntemidir^{9, 197-199}. Özellikle RA, SLE gibi inflamatuvar hasta grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında KİMK değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır⁶⁻¹². Ancak Sarı ve ark. 57 Ankilozan spondilit olgusunda yaptığı çalışmada, KİMK verilerini 32 kontrol grubuyla benzer bulmuştur²⁰⁰. KİMK'daki artış inme ve Mİ gibi kardiyovasküler olayları öngörmekte ve artmış kardiyovasküler riski belirlemede kullanılmaktadır²⁰¹. Bilindiği üzere KİMK ölçümü sadece morfolojik değişiklikler hakkında bilgi vermektedir¹⁸⁰. Ateroskleroz gelişiminde en erken basamak olan endotel disfonksiyonu morfolojik değişikliklerden daha önce ortaya çıkmakta ve KİMK ölçümü ile saptanamamaktadır¹⁷⁴. Bu amaçla son yıllarda endotel fonksiyonunu değerlendirmek için non invaziv olarak USG ile brakiyal arterin ABD incelenmesi en sık kullanılan yöntemdir⁸⁰. Sarı ve ark. AS hastalarında KİMK ve ΔNTG değerlerini kontrol grubuyla benzer bulmuşlar, %ABD değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı bozulmasının hastalığa bağlı inflamatuvar süreçle ilişkisi olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Literatürde İBH olanlarda KİMK kalınlığını değerlendiren üç çalışma vardır. Papa ve ark.'nın araştırmasında²² İBH'nın KİMK değerlerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu gösterilmiştir (0.63 ± 0.15 mm vs 0.53 ± 0.08 mm $p=0.008$). Bu araştırmadaki CH (n:18, yaş: 31 ± 10), ÜK (n:34, yaş 35 ± 10) ve kontrol (n:20, yaş 32 ± 8) grubunun yaş ve katılan olgu sayısı bizim çalışmamıza benzer olmakla birlikte, İBH grubunun ortalama hastalık süresi (CH: 7.2 ± 4.6 yıl, ÜK 8.3 ± 5.2 yıl) bizim araştırmamızın ortalama hastalık süresinden uzundur. Bizim araştırmamızda ortalama hastalık süresinin daha kısa olması ve hasta

grubumuzun genç yaşta olması, İBH grubunda kontrol grubuna benzer KİMK değerleri saptamamızın bir açıklaması olabilir. Papa ve ark. hasta ve kontrol grubunda, aterosklerozun klasik risk faktörleri olmaması nedeniyle, kontrol grubuna göre belirgin artmış KİMK değerlerine inflamatuvar sürecin, aynı zamanda KİMK artışında kontrol grubuna göre artmış homosistein düzeylerinin de neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. Yine van Leuven ve ark.'nın yaptığı araştırmada KİMK'nın CH'da (n: 60), kontrol grubuna (n:120) göre artmış olduğu gösterilmiştir²³. Özellikle aktif fazda bulunan Crohn hastalarında remisyon ve kontrol grubuna göre daha düşük HDL düzeyleri saptanmıştır. HDL bilindiği üzere arter duvarı gibi periferik dokulardan kolesterolü karaciğere taşıması nedeniyle, en güçlü aterom oluşumundan koruyucu endojen araçtır. Kardiyovasküler olay sıklığı ile HDL arasında güçlü negatif ilişki saptanması HDL kolesterolün önemini belirtmiştir^{202, 203}. Bizim çalışmamızda da HDL kolesterol düzeyleri CH'da ÜK grubuna göre anlamlı olarak daha düşük değerde olmasına karşın, iki grubun KİMK değerleri benzer bulunmuştur. Ancak Maharskak ve ark.²⁴. 61 İBH, 61 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada, KİMK değerlerini kontrol grubuyla benzer bulmuşlardır (0.66 ± 0.09 vs 0.64 ± 0.07 , $p=0.16$). Bu araştırmada İBH olanların hafif-orta aktiviteye sahip olmaları bizim hasta grubumuza benzemekle birlikte; bu hastaların ortalama hastalık süreleri (8.74 ± 8.5 yıl) bizim hasta grubumuzun ortalama hastalık sürelerinden en az üç yıl fazladır. Bizim çalışmamızda da erken morfolojik değişiklikleri gösteren KİMK değerlerinin kontrol grubuyla benzer bulunması, endotel disfonksiyonundan KİMK artışı oluşumuna kadar geçmesi gereken sürecin daha uzun olabileceğini düşündürmüştür. Aterosklerozun en erken fonksiyonel değişikliği olan endotel fonksiyonunda ABD yöntemiyle tespit edilen bozulma, bizim araştırmamızda İBH'da subklinik bir ateroskerozu düşündürmektedir. Endotele bağlı vazodilatasyondaki bozulmanın sigara içimi, kolesterol yüksekliği, HT, DM ve ileri yaş gibi klasik kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkisi çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir²⁰⁴. Bizim çalışmamızda diyabetik ve hipertansif hasta bulunmamakla birlikte, İBH olanların OAB değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktür. Yaş, lipid düzeyleri, VKİ yüksek hasta dağılımı ve sigara içimi kontrol grubuyla benzer bulunmuştur. Daha öncede değinildiği gibi bilinen risk faktörleri açısından gruplar arasında fark olmaması, hatta kan basıncı değerlerinin İBH ve kontrol grubunda normotansif değerlerde olmasına karşın, İBH hastalarının OAB değerlerinin kontrol grubuna göre düşük olması nedeniyle, İBH grubunda gözlenen endotel disfonksiyonuna işaret eden ABD verilerindeki bozulmadan hastalık ilişkili faktörlerin sorumlu olabileceğini düşündük.

Kocaman ve ark²⁵ yalnızca ÜK (n:42) olgularında yaptıkları çalışmada, ABD değerlerinin şiddetli (n:16) ve orta şiddetli ÜK grubunda (n:14), hafif şiddetli ÜK grubuna (n:12) göre azalmış olduğunu ancak hafif şiddetli ÜK grubuyla sağlıklı kontrol grubu (n:24) arasında fark olmadığını gösterdiler. Aynı çalışmada şiddetli ÜK grubunun orta şiddetli ÜK grubuyla, orta şiddetli grubun hafif şiddetli grupla ve hafif şiddetli grubun kontrol grubuyla endotel bağımsız vazodilatasyon değerleri bakımından karşılaştırıldığında yüksek aktiviteye sahip grubun değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Şiddetli aktiviteye sahip hastaların yeni tanı alması, hafif ve orta aktiviteye sahip olanların ise hastalık sürelerinin bir yılın altında olması, ÜK olgularında endotel disfonksiyonunun çok erken dönemde ortaya çıkabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca, Hatoum ve arkadaşlarının²⁰⁵ İBH'da intestinal sistemde gösterdikleri mikrovasküler endotel disfonksiyonun, bu çalışma ile sistemik doğada olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda oral nitrogliserin uygulamasını takiben endotel bağımsız vazodilatasyon yanıtları hem ÜK hem de CH'dan oluşan inaktif İBH grubunda değerlendirilmiştir. Elde edilen bazal brakiyal arter değerleri ÜK ve CH'da ve genel olarak İBH grubunun kontrol grubuyla karşılaştırıldığında farklı bulunmamıştır. Ancak endotel bağımsız vazodilatasyon değerleri ÜK ve CH karşılaştırıldığında benzer iken İBH hastalarında kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak azalmıştır. Daha önce de değinildiği üzere hasta grubumuzda kontrol grubuna göre gerek akım bağımlı gerek NTG sonrası bozulmuş dilatasyon yanıtlarında İBH'daki inflamatuvar sürecin ön planda olduğu düşünülmüştür.

İBH patogenezinde TNF- α 'nın merkezi role sahip olduğu belirtilmektedir. Anti-TNF tedavi uygulamalarının gerek CH'da gerekse ÜK'de olumlu sonuçları gözlenmiştir. Anti-TNF uygulamasının, hastalığın tedavisi yanı sıra endotel fonksiyonu üzerine etkisi, Schinzari ve ark. tarafından değerlendirilmiştir²⁶. Oniki CH, 12 ÜK ve 12 kontrol olgusunda Anti-TNF tedavinin endotel disfonksiyonunu özellikle CH'da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında düzelttiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada 10 Crohn hastasının inaktif durumda olduğu belirtilmiştir. Anti-TNF tedavi ile endotel disfonksiyonunun düzelmesini, TNF- α 'nın eNOS aktivitesini azaltmasının önlenmesi²⁰⁶ ve/veya NO yıkımının azalması ve sonuçta serbest oksijen radikallerinin oluşumunun önlenmesiyle açıklamışlardır. Bizim araştırmamızda karşılaştırma yapabilecek yeterli sayıda anti-TNF tedavi alan İBH hastası bulunmamaktadır. İnflamatuvar süreçte rol alan ydCRP, sCD40L ve IL-18 düzeyleri hasta grubunda yüksek saptanmıştır. Homosistein düzeyleri arasında her iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Bir akut faz reaktanı olan CRP'nin inflamatuvar olaylarda düzeyi yükselebileceği gibi kendisinin de direkt aterojenik olduğu yönünde yayımlar vardır. Bizim hasta grubumuzda da kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunan CRP düzeyleri endotel disfonksiyonundan sorumlu bir faktör olabilir.

Son zamanlarda gerek ateroskleroz patogeneğinde gerekse İBH patogeneğinde üzerinde durulan, CD40-sCD40L sistemi etkileşimidir. Farklı nedenlere bağlı kardiyovasküler hastalıkta trombositlerin artmış sCD40L eksprese ettikleri ve yine aterosklerotik plaklar üzerinde trombüs oluşumunu arttırdıkları gözlenmiştir^{127, 190}. Benzer şekilde gerek inflame mukozada gerek sistemik dolaşımdaki trombositlerin sCD40L eksprese ettikleri ve bunun intestinal mikrosirkülasyonda meydana gelen mikrotrombüs oluşumunu ve intestinal mikrovasküler sistemde inflamatuvar yanıtı indüklediği belirtilmiştir⁴⁶. İBH'da dolaşımdaki trombositlerin artmış sCD40L düzeylerinin başlıca kaynağı olduğu gösterilmiştir¹⁹⁰. Bilindiği üzere son zamanlarda trombosit disfonksiyonu İBH patogeneğinde önemli bir başlık oluşturmaktadır. Collins ve ark İBH'nın dolaşımdaki trombositlerin aktive durumda olduklarını, P-selektin, GP-53 gibi yüzey aktivasyon belirteci ve serum trombosit aktivasyon belirteci olan β -tromboglobulin düzeyleri ile göstermişlerdir⁵⁴. İnvitro çalışmalarda hastalık aktivitesinden bağımsız olarak İBH'nın $>30\%$ trombositlerinin spontan agregatlar oluşturdukları gözlenmiştir⁵³. Bu ve benzeri çalışmalar trombosit aktivasyonunun hastalığın klinik olarak sessiz döneminde bile olsa, süregelen kronik inflamasyon nedeniyle olası olduğunu düşündürmüştür. Hasta grubumuzun klinik olarak inaktif olmasına karşın kontrol grubuna göre artmış sCD40L düzeyleri, İBH'da gözlenen trombosit aktivasyonuna bağlanabilir. İBH hastalarında gözlenen vasküler olaylar sıklıkla venöz tromboemboliler olarak görülmektedir. Bu klinik tablo sıklıkla derin femoral venler ve pulmoner arterlerde meydana gelmektedir¹⁸⁴. Arteriyel tromboembolik olaylar ise daha az sıklıkta başlıca cerrahi sonrası gözlenmektedir. Ancak retinal, serebral, renal, alt ve üst bacak arterlerinde tromboembolik olaylar bildirilmiştir¹⁸⁴. Ayrıca olgu bazlı koroner arter trombozu^{186, 187} ve aortik mural trombüs²⁰⁷ de bildirilmektedir. Geniş çaplı bir çalışmada da tromboembolik komplikasyonların hastalığın sessiz döneminde de görülebileceği bildirilmiş ve İBH'da hastalık aktivitesinden bağımsız prokoagülan eğilim hipotezi ile desteklenmiştir²⁰⁸. Ancak İBH'da hiperkoagülabilitenin kronik intestinal inflamasyona ikincil bir epifenomen mi yoksa patogeneğinde önemli rol oynayan bir faktör mü olduğu tam olarak bilinmemektedir.

Aukrust ve ark. akut koroner sendromlu olgularda sCD40L düzeyinin yükseldiğini ve bu molekülün proinflamatuvar aktivitesini göstermişlerdir²⁰⁹. Yine unstabil anginası olan hastaların stabil angina ve sağlıklı gönüllülere göre yüksek sCD40L düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir. Öncesinde akut kardiyovasküler olay gözlenmemiş sağlıklı bireylerde plazma sCD40L düzeyi tanısal mı yoksa prognostik mi dir sorusunun yanıtı olarak Schönbeck ve ark., öncesinde kardiyovasküler olay geçirmemiş orta yaş kadınlarda dört yıl içinde ölümcül olmayan AMİ geçiren grubun geçirmeyen gruba göre yüksek sCD40L düzeylerine sahip olduğunu saptamışlardır²¹⁰. Bizim hasta grubumuzda da öncesinde bilinen kardiyovasküler olay öyküsü olmayıp, kontrol grubuna göre artmış sCD40L düzeyleri endotel disfonksiyonunun önemli bir faktörü olabilir. sCD40L düzeylerinin %ABD Δ60 değerleri ile anlamlı negatif korele olduğu saptanmıştır.

Hem İBH'nın inflamatuvar sürecinde hem de aterosklerozun inflamatuvar sürecinde rol oynayan bir diğer faktör IL-18'dir. IL-18 düzeylerinin İBH hastalarında arttığı bilinmektedir²¹¹ ve bizim çalışmamızda İBH grubunda kontrol grubuna göre yüksek IL-18 düzeyleri saptanmıştır. Everett ve ark. Schönbeck'in çalışmasına benzer şekilde öncesinde bilinen kardiyovasküler olay öyküsü olmayan bireyleri 6 yılı aşan bir izlem süresince takip etmişler ve bu süreçte AMİ, inme ve kardiyovasküler olay gözlenen bireylerin kontrol grubuna göre yüksek IL-18 düzeylerine sahip olduklarını göstermişlerdir²¹². Bizim çalışmamızda da hasta grubumuz kontrol grubuna göre yüksek IL-18 düzeylerine sahip olmasına karşın, korelasyon analizinde %ABD Δ60 ve IL-18 düzeyleri arasında anlamlı bağlantı saptanamamıştır.

İnflamasyon ve koagülasyon CH ve ÜK gibi birçok kronik inflamatuvar hastalık patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Elde edilen veriler inflamasyon, koagülasyon ve fibrinolizin yakın karşılıklı etkileşim içinde olduğunu göstermektedir. Daha öncede değinildiği üzere İBH'da önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan tromboembolik olaylara eğilimin arttığı bilinmektedir. Bu amaçla hiperkoagülan sistem dışında fibrinolitik sistem de İBH'da araştırılmaktadır. Fizyolojik koşullarda koagülasyon ve fibrinoliz birçok faktör tarafından düzenlenmektedir. Hemostazın ilk basamağında trombositlerin adezyonu, aktivasyonu ve agregasyonunu takiben koagülasyon ve en son olarak fibrinolitik sistem devreye girerek pıhtının yok edilmesi sağlanmaktadır. Fibrinolitik süreçte plazminojeni plazmine çeviren doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz plasminojen aktivatörü enzimleri rol oynamaktadır. Bu enzimler başlıca plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) tarafından,

ayrıca PAI-2 ve α 2-antiplazmin tarafından inhibe edilmektedir²¹³. PAI-1 düzeylerinin trombotik hastalıklar için güçlü bir risk faktörü olduğu ve yine KAH'nın bağımsız bir belirteci olduğu gösterilmiştir²¹⁴. Bizim çalışmamızda da değerlendirilen PAI-1 düzeyleri İBH grubunda kontrol grubuna göre düşük olarak saptanırken ÜK ve CH grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. PAI-1 ile İBH'da yapılmış çalışmalarda sıklıkla düzeylerinin özellikle aktif İBH'da artmış olduğu bildirilmekle birlikte kontrol grubuyla aynı değerde saptanan bir araştırma da mevcuttur. PAI-1'in en önemli kaynağı adipoz doku olarak gösterilmektedir¹⁴². Ancak endotel aktivasyonu olduğunda hatta aterogenez patogenezinde inflamatuvar olaya katılan hücreler tarafından da üretimi arttırılmaktadır. Bizim olgularımızda endotel aktivasyonu olmasına karşın PAI-1 düzeylerinin düşük saptanması çelişkili gibi görülebilir. Ancak hasta grubumuzun kontrol grubuna göre VKİ'nin anlamlı düşük saptanması ve dolayısıyla adipoz dokularının az olması düşük PAI-1 düzeylerinin bir açıklaması olabilir. Hatta CH'nin hem VKİ hem de PAI-1 değerlerinin ÜK grubuna göre düşük düzeylerde olması bizim çalışmamızda PAI-1 değerlerine endotel aktivasyonundan daha çok adipoz dokunun etki ettiğini düşündürmektedir.

Literatürde CH ve ÜK den oluşan İBH grubunda brakiyal arterin ABD ve ana karotis arterin İMK'nı birlikte değerlendiren araştırma bulunmamaktadır. İBH'da ateroskleroz gelişimi ve olası patofizyolojik mekanizmalar güncel olarak araştırılmaktadır. Bizim araştırmamız en erken ateroskleroz belirteci olan endotel disfonksiyonunu ultrasonografik yöntemle bozulmuş ABD verileri ile göstermektedir. Ateroskleroz için bilinen risk faktörlerinin hasta ve kontrol grubunda benzer olması, erken ateroskleroz üzerine etki eden olası faktörün hastalık ilişkili inflamatuvar süreç olabileceğini düşündürmüştür. ydCRP, sCD40L, IL-18 gibi inflamatuvar parametrelerin hasta grubunda yüksek saptanması ve sCD40L değerlerinin %ABD Δ 60 değerleri ile negatif korele olması çalışmamızda İBH hastalarındaki endotel disfonksiyonundan inflamatuvar faktörlerin sorumlu olduğunu ortaya koymuştur. Ancak çalışmamızın kesitsel olması ve az sayıda olgu ile gerçekleştirilmesi nedeniyle daha fazla sayıda olgu ile araştırmaların devam edilmesine gereksinim vardır. Bu ve daha geniş sayıda yapılacak araştırmalarda erken ateroskleroz bulgusu saptanan İBH popülasyonunun uzun dönemdeki kardiyovasküler olay gelişimi açısından takibi oldukça önemli veriler elde edilmesini sağlayacaktır.

8- KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
3. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
4. Paoletti R, Gotto AM, Jr., Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation* 2004;109:III20-6.
5. Eldika N, Yerra L, Chi DS, Krishnaswamy G. Atherosclerosis as an inflammatory disease: implications for therapy. *Front Biosci* 2004;9:2764-77.
6. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, Cote R, Grover SA, Fortin PR, Clarke AE, Senecal JL. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:2331-7.
7. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, Crow MK, Schwartz JE, Paget SA, Devereux RB, Salmon JE. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2399-406.
8. van Leuven SI, Kastelein JJ, Hayden MR, d'Cruz D, Hughes GR, Stroes ES. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: has the time for action come? *Curr Opin Lipidol* 2005;16:501-6.
9. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M, Henmi Y, Furumitsu Y, Ishimura E, Inui K, Yutani Y, Miki T, Shoji T, Nishizawa Y. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1489-97.
10. Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003;48:1833-40.
11. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-63.

12. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45.
13. McEntegart A, Capell HA, Creran D, Rumley A, Woodward M, Lowe GD. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:640-4.
14. Warrington KJ, Kent PD, Frye RL, Lymp JF, Kopecky SL, Goronzy JJ, Weyand CM. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R984-91.
15. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:115-20.
16. Loftus EV, Jr. Inflammatory bowel disease extending its reach. *Gastroenterology* 2005;129:1117-20.
17. Pfutzner A, Marx N, Lubben G, Langenfeld M, Walcher D, Konrad T, Forst T. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1925-31.
18. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-94.
19. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87:II56-65.
20. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990;81:33-40.
21. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
22. Papa A, Santoliquido A, Danese S, Covino M, Di Campli C, Urgesi R, Grillo A, Guglielmo S, Tondi P, Guidi L, De Vitis I, Fedeli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Increased carotid intima-media thickness in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:839-46.

23. van Leuven SI, Hezemans R, Levels JH, Snoek S, Stokkers PC, Hovingh GK, Kastelein JJ, Stroes ES, de Groot E, Hommes DW. Enhanced atherogenesis and altered high density lipoprotein in patients with Crohn's disease. *J Lipid Res* 2007;48:2640-6.
24. Maharshak N, Arbel Y, Bornstein NM, Gal-Oz A, Gur AY, Shapira I, Rogowski O, Berliner S, Halpern Z, Dotan I. Inflammatory bowel disease is not associated with increased intimal media thickening. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1050-5.
25. Kocaman O, Sahin T, Aygun C, Senturk O, Hulagu S. Endothelial dysfunction in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:166-71.
26. Schinzari F, Armuzzi A, De Pascalis B, Mores N, Tesauro M, Melina D, Cardillo C. Tumor necrosis factor-alpha antagonism improves endothelial dysfunction in patients with Crohn's disease. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:70-6.
27. Dorn SD, Sandler RS. Inflammatory bowel disease is not a risk factor for cardiovascular disease mortality: results from a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:662-7.
28. Torres MI, Rios A. Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy. *World J Gastroenterol* 2008;14:1972-80.
29. Scaldaferri F, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis* 2007;8:171-8.
30. Melmed GY, Abreu MT. New insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:474-81.
31. Monteleone I, Vavassori P, Biancone L, Monteleone G, Pallone F. Immunoregulation in the gut: success and failures in human disease. *Gut* 2002;50 Suppl 3:III60-4.
32. Heller F, Fuss IJ, Nieuwenhuis EE, Blumberg RS, Strober W. Oxazolone colitis, a Th2 colitis model resembling ulcerative colitis, is mediated by IL-13-producing NK-T cells. *Immunity* 2002;17:629-38.
33. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, Yang Z, Exley M, Kitani A, Blumberg RS, Mannon P, Strober W. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2004;113:1490-7.
34. Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, Kleinschek MA, Owyang A, Mattson J, Blumenschein W, Murphy E, Sathe M, Cua DJ, Kastelein

- RA, Rennick D. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* 2006;116:1310-6.
35. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest* 2006;116:1218-22.
 36. Hata K, Andoh A, Shimada M, Fujino S, Bamba S, Araki Y, Okuno T, Fujiyama Y, Bamba T. IL-17 stimulates inflammatory responses via NF-kappaB and MAP kinase pathways in human colonic myofibroblasts. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G1035-44.
 37. Hue S, Ahern P, Buonocore S, Kullberg MC, Cua DJ, McKenzie BS, Powrie F, Maloy KJ. Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation. *J Exp Med* 2006;203:2473-83.
 38. Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:390-400.
 39. Morowitz DA, Allen LW, Kirsner JB. Thrombocytosis in chronic inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1968;68:1013-21.
 40. Talstad I, Rootwelt K, Gjone E. Thrombocytosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1973;8:135-8.
 41. Jaremo P, Sandberg-Gertzen H. Platelet density and size in inflammatory bowel disease. *Thromb Haemost* 1996;75:560-1.
 42. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001;96:776-81.
 43. Kayahan H, Akarsu M, Ozcan MA, Demir S, Ates H, Unsal B, Akpınar H. Reticulated platelet levels in patients with ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1429-35.
 44. Collins CE, Rampton DS, Rogers J, Williams NS. Platelet aggregation and neutrophil sequestration in the mesenteric circulation in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1213-7.
 45. Danese S, Katz JA, Saibeni S, Papa A, Gasbarrini A, Vecchi M, Fiocchi C. Activated platelets are the source of elevated levels of soluble CD40 ligand in the circulation of inflammatory bowel disease patients. *Gut* 2003;52:1435-41.

46. Danese S, de la Motte C, Sturm A, Vogel JD, West GA, Strong SA, Katz JA, Fiocchi C. Platelets trigger a CD40-dependent inflammatory response in the microvasculature of inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003;124:1249-64.
47. Vogel JDWG, Sturm A, Levine AD, et al. Essential role of the CD40 pathway in T-cell-mediated induction of chemokines and cell adhesion molecules by human intestinal fibroblasts and microvascular endothelial cells. *Gastroenterology* 2001; 120 : A192
48. Power CA, Clemetson JM, Clemetson KJ, Wells TN. Chemokine and chemokine receptor mRNA expression in human platelets. *Cytokine* 1995;7:479-82.
49. Devergne O, Marfaing-Koka A, Schall TJ, Leger-Ravet MB, Sadick M, Peuchmaur M, Crevon MC, Kim KJ, Schall TT, Kim T, et al. Production of the RANTES chemokine in delayed-type hypersensitivity reactions: involvement of macrophages and endothelial cells. *J Exp Med* 1994;179:1689-94.
50. Russell J, Cooper D, Taylor A, Stokes KY, Granger DN. Low venular shear rates promote leukocyte-dependent recruitment of adherent platelets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G123-9.
51. Suzuki K, Sugimura K, Hasegawa K, Yoshida K, Suzuki A, Ishizuka K, Ohtsuka K, Honma T, Narisawa R, Asakura H. Activated platelets in ulcerative colitis enhance the production of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1301-6.
52. Kruidenier L, Verspaget HW. Review article: oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease--radicals or ridiculous? *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1997-2015.
53. Webberley MJ, Hart MT, Melikian V. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: role of platelets. *Gut* 1993;34:247-51.
54. Collins CE, Cahill MR, Newland AC, Rampton DS. Platelets circulate in an activated state in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994;106:840-5.
55. van Wersch JW, Houben P, Rijken J. Platelet count, platelet function, coagulation activity and fibrinolysis in the acute phase of inflammatory bowel disease. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990;28:513-7.
56. Simi M, Leardi S, Tebano MT, Castelli M, Costantini FM, Speranza V. Raised plasma concentrations of platelet factor 4 (PF4) in Crohn's disease. *Gut* 1987;28:336-8.

57. Vrij AA, Rijken J, Van Wersch JW, Stockbrugger RW. Platelet factor 4 and beta-thromboglobulin in inflammatory bowel disease and giant cell arteritis. *Eur J Clin Invest* 2000;30:188-94.
58. Danese S, Motte Cd Cde L, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 2004;99:938-45.
59. Danese S, Fiocchi C. Platelet activation and the CD40/CD40 ligand pathway: mechanisms and implications for human disease. *Crit Rev Immunol* 2005;25:103-21.
60. Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol* 1998;82:3S-4S.
61. Luscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol* 1997;20:II-3-10.
62. Sowers JR. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002;346:1999-2001.
63. Kinlay S, Behrendt D, Wainstein M, Beltrame J, Fang JC, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P. Role of endothelin-1 in the active constriction of human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 2001;104:1114-8.
64. Korkmaz H, Onalan O. Evaluation of endothelial dysfunction: flow-mediated dilation. *Endothelium* 2008;15:157-63.
65. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5.
66. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106:653-8.
67. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III27-32.
68. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002;90:40L-48L.
69. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2032-7.
70. Rubbo H, Trostchansky A, Botti H, Batthyany C. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem* 2002;383:547-52.

71. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation* 2002;105:2107-11.
72. Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Itoh A, Otsuka M, Komatsu R, Matsuo T, Itabe H, Takano T, Tsukamoto Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Becker AE. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;103:1955-60.
73. Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, Liao JK. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8880-5.
74. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:383-9.
75. d'Uscio LV, Milstien S, Richardson D, Smith L, Katusic ZS. Long-term vitamin C treatment increases vascular tetrahydrobiopterin levels and nitric oxide synthase activity. *Circ Res* 2003;92:88-95.
76. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangre D, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995;75:71B-74B.
77. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
78. Takase B, Uehata A, Akima T, Nagai T, Nishioka T, Hamabe A, Satomura K, Ohsuzu F, Kurita A. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:1535-9, A7-8.
79. Matsuo S, Matsumoto T, Takashima H, Ohira N, Yamane T, Yasuda Y, Tarutani Y, Horie M. The relationship between flow-mediated brachial artery vasodilation and coronary vasomotor responses to bradykinin: comparison with those to acetylcholine. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:164-70.

80. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
81. Ramsey MW, Goodfellow J, Jones CJ, Luddington LA, Lewis MJ, Henderson AH. Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure. *Circulation* 1995;92:3212-9.
82. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Luscher TF. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314-9.
83. Sun D, Huang A, Smith CJ, Stackpole CJ, Connetta JA, Shesely EG, Koller A, Kaley G. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilation in eNOS knockout mice. *Circ Res* 1999;85:288-93.
84. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
85. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:833-43.
86. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1468-74.
87. Zeiher AM, Krause T, Schachinger V, Minners J, Moser E. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995;91:2345-52.
88. John S, Schlaich M, Langenfeld M, Weihprecht H, Schmitz G, Weidinger G, Schmieder RE. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation* 1998;98:211-6.
89. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, Vekshtein VI, Selwyn AP, Ganz P. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990;81:491-7.

90. Schachinger V, Britten MB, Elsner M, Walter DH, Scharrer I, Zeiher AM. A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium-dependent coronary blood flow regulation. *Circulation* 1999;100:1502-8.
91. Kugiyama K, Doi H, Motoyama T, Soejima H, Misumi K, Kawano H, Nakagawa O, Yoshimura M, Ogawa H, Matsumura T, Sugiyama S, Nakano T, Nakajima K, Yasue H. Association of remnant lipoprotein levels with impairment of endothelium-dependent vasomotor function in human coronary arteries. *Circulation* 1998;97:2519-26.
92. Schlaich MP, John S, Langenfeld MR, Lackner KJ, Schmitz G, Schmieder RE. Does lipoprotein(a) impair endothelial function? *J Am Coll Cardiol* 1998;31:359-65.
93. Schillinger M, Mlekusch W, Haumer M, Sabeti S, Maca T, Minar E. Relation of small artery compliance and lipoprotein (a) in patients with atherosclerosis. *Am J Hypertens* 2002;15:980-5.
94. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-54.
95. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.
96. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:2673-8.
97. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wolfl G, Kostner K, Maurer G, Weidinger F. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000;86:207-10.
98. Collins T, Cybulsky MI. NF-kappaB: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? *J Clin Invest* 2001;107:255-64.
99. Chen M, Masaki T, Sawamura T. LOX-1, the receptor for oxidized low-density lipoprotein identified from endothelial cells: implications in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Pharmacol Ther* 2002;95:89-100.

100. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, Dhillon B, Mickle DA. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105:1890-6.
101. Kaplanski G, Marin V, Fabrigoule M, Boulay V, Benoliel AM, Bongrand P, Kaplanski S, Farnarier C. Thrombin-activated human endothelial cells support monocyte adhesion in vitro following expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1; CD54) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1; CD106). *Blood* 1998;92:1259-67.
102. Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res* 2001;89:1092-103.
103. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998;394:894-7.
104. Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, Moore KJ, Andersson L, Koehn S, Rhee JS, Silverstein R, Hoff HF, Freeman MW. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *J Biol Chem* 2002;277:49982-8.
105. Yoshida H, Kondratenko N, Green S, Steinberg D, Quehenberger O. Identification of the lectin-like receptor for oxidized low-density lipoprotein in human macrophages and its potential role as a scavenger receptor. *Biochem J* 1998;334 (Pt 1):9-13.
106. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91:281-91.
107. Porreca E, Di Febbo C, Reale M, Castellani ML, Baccante G, Barbacane R, Conti P, Cuccurullo F, Poggi A. Monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) is a mitogen for cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Vasc Res* 1997;34:58-65.
108. Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, Minami M, Morimoto M, Hayashida K, Hashimoto N, Kita T. Oxidized LDL modulates Bax/Bcl-2 through the lectinlike Ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:955-60.
109. Carpenter KL, Dennis IF, Challis IR, Osborn DP, Macphee CH, Leake DS, Arends MJ, Mitchinson MJ. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 diminishes

- the death-inducing effects of oxidised LDL on human monocyte-macrophages. *FEBS Lett* 2001;505:357-63.
110. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94:2493-503.
 111. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
 112. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481-5.
 113. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-8.
 114. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
 115. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913-9.
 116. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation* 2003;108:1917-23.
 117. Lutgens E, Daemen MJ. CD40-CD40L interactions in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2002;12:27-32.
 118. Phipps RP. Atherosclerosis: the emerging role of inflammation and the CD40-CD40 ligand system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:6930-2.
 119. Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, Bourcier T, Bonnefoy JY, Pober JS, Libby P. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth

- muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:1931-6.
120. Bruemmer D, Riggers U, Holzmeister J, Grill M, Lippek F, Settmacher U, Regitz-Zagrosek V, Fleck E, Graf K. Expression of CD40 in vascular smooth muscle cells and macrophages is associated with early development of human atherosclerotic lesions. *Am J Cardiol* 2001;87:21-7.
 121. Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, Atkinson E, Libby P. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling. *Nature* 1998;394:200-3.
 122. Schonbeck U, Sukhova GK, Shimizu K, Mach F, Libby P. Inhibition of CD40 signaling limits evolution of established atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:7458-63.
 123. Ludewig B, Henn V, Schroder JM, Graf D, Kroczeck RA. Induction, regulation, and function of soluble TRAP (CD40 ligand) during interaction of primary CD4+ CD45RA+ T cells with dendritic cells. *Eur J Immunol* 1996;26:3137-43.
 124. Schonbeck U, Gerdes N, Varo N, Reynolds RS, Horton DB, Bavendiek U, Robbie L, Ganz P, Kinlay S, Libby P. Oxidized low-density lipoprotein augments and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors limit CD40 and CD40L expression in human vascular cells. *Circulation* 2002;106:2888-93.
 125. Urbich C, Mallat Z, Tedgui A, Clauss M, Zeiher AM, Dimmeler S. Upregulation of TRAF-3 by shear stress blocks CD40-mediated endothelial activation. *J Clin Invest* 2001;108:1451-8.
 126. Urbich C, Dernbach E, Aicher A, Zeiher AM, Dimmeler S. CD40 ligand inhibits endothelial cell migration by increasing production of endothelial reactive oxygen species. *Circulation* 2002;106:981-6.
 127. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, Anagnostopoulos I, Forster R, Muller-Berghaus G, Kroczeck RA. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998;391:591-4.
 128. Bavendiek U, Libby P, Kilbride M, Reynolds R, Mackman N, Schonbeck U. Induction of tissue factor expression in human endothelial cells by CD40 ligand is mediated via activator protein 1, nuclear factor kappa B, and Egr-1. *J Biol Chem* 2002;277:25032-9.

129. Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK, Herman M, Graber P, Kehry MR, Libby P. CD40 ligation induces tissue factor expression in human vascular smooth muscle cells. *Am J Pathol* 2000;156:7-14.
130. Inwald DP, McDowall A, Peters MJ, Callard RE, Klein NJ. CD40 is constitutively expressed on platelets and provides a novel mechanism for platelet activation. *Circ Res* 2003;92:1041-8.
131. Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, Yutsudo M, Hakura A, Tanimoto T, Torigoe K, Okura T, Nukada Y, Hattori K, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature* 1995;378:88-91.
132. Gerdes N, Sukhova GK, Libby P, Reynolds RS, Young JL, Schonbeck U. Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for atherogenesis. *J Exp Med* 2002;195:245-57.
133. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Besnard S, Leseche G, Chvatchko Y, Tedgui A. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation* 2001;104:1598-603.
134. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, Rupprecht HJ. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002;106:24-30.
135. Yamashita H, Shimada K, Seki E, Mokuno H, Daida H. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003;91:133-6.
136. Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. Interleukin-18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E(-/-) mice through release of interferon-gamma. *Circ Res* 2002;90:E34-8.
137. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Graber P, Alouani S, Esposito B, Humbert Y, Chvatchko Y, Tedgui A. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res* 2001;89:E41-5.
138. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol* 2001;19:423-74.

139. Morel JC, Park CC, Woods JM, Koch AE. A novel role for interleukin-18 in adhesion molecule induction through NF kappa B and phosphatidylinositol (PI) 3-kinase-dependent signal transduction pathways. *J Biol Chem* 2001;276:37069-75.
140. Komai-Koma M, Gracie JA, Wei XQ, Xu D, Thomson N, McInnes IB, Liew FY. Chemoattraction of human T cells by IL-18. *J Immunol* 2003;170:1084-90.
141. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:1799-804.
142. Bulcao C, Ferreira SR, Giuffrida FM, Ribeiro-Filho FF. The new adipose tissue and adipocytokines. *Curr Diabetes Rev* 2006;2:19-28.
143. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:327-32.
144. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia* 1991;34:457-62.
145. Lindahl B, Asplund K, Eliasson M, Evrin PE. Insulin resistance syndrome and fibrinolytic activity: the northern Sweden MONICA study. *Int J Epidemiol* 1996;25:291-9.
146. Hamsten A, de Faire U, Walldius G, Dahlen G, Szamosi A, Landou C, Blomback M, Wiman B. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987;2:3-9.
147. Loskutoff DJ, Samad F. The adipocyte and hemostatic balance in obesity: studies of PAI-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1-6.
148. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997;46:860-7.
149. Samad F, Yamamoto K, Loskutoff DJ. Distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in murine adipose tissue in vivo. Induction by tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide. *J Clin Invest* 1996;97:37-46.
150. Anfosso F, Chomiki N, Alessi MC, Vague P, Juhan-Vague I. Plasminogen activator inhibitor-1 synthesis in the human hepatoma cell line Hep G2. Metformin inhibits the stimulating effect of insulin. *J Clin Invest* 1993;91:2185-93.

151. Padayatty SJ, Orme S, Zenobi PD, Stickland MH, Belchetz PE, Grant PJ. The effects of insulin-like growth factor-1 on plasminogen activator inhibitor-1 synthesis and secretion: results from in vitro and in vivo studies. *Thromb Haemost* 1993;70:1009-13.
152. Schneider DJ, Absher PM, Ricci MA. Dependence of augmentation of arterial endothelial cell expression of plasminogen activator inhibitor type 1 by insulin on soluble factors released from vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1997;96:2868-76.
153. Nilsson L, Banfi C, Diczfalusy U, Tremoli E, Hamsten A, Eriksson P. Unsaturated fatty acids increase plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1679-85.
154. Feener EP, Northrup JM, Aiello LP, King GL. Angiotensin II induces plasminogen activator inhibitor-1 and -2 expression in vascular endothelial and smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1995;95:1353-62.
155. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest* 1995;95:995-1001.
156. Lundgren CH, Brown SL, Nordt TK, Sobel BE, Fujii S. Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes. A potential pathogenetic link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation* 1996;93:106-10.
157. Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, Seely EW, Williams GH, Vaughan DE. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation* 1993;87:1969-73.
158. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2108-16.
159. Fonseca VA, Reynolds T, Hemphill D, Randolph C, Wall J, Valiquet TR, Graveline J, Fink LM. Effect of troglitazone on fibrinolysis and activated coagulation in patients

- with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1998;12:181-6.
160. Vague P, Juhan-Vague I, Alessi MC, Badier C, Valadier J. Metformin decreases the high plasminogen activator inhibition capacity, plasma insulin and triglyceride levels in non-diabetic obese subjects. *Thromb Haemost* 1987;57:326-8.
 161. Velazquez EM, Mendoza SG, Wang P, Glueck CJ. Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein(a), and immunoreactive insulin levels in patients with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1997;46:454-7.
 162. Lindahl B, Nilsson TK, Jansson JH, Asplund K, Hallmans G. Improved fibrinolysis by intense lifestyle intervention. A randomized trial in subjects with impaired glucose tolerance. *J Intern Med* 1999;246:105-12.
 163. Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH. Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet* 1993;341:1165-8.
 164. Chudek J, Wiecek A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacol Rep* 2006;58 Suppl:81-8.
 165. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999;354:407-13.
 166. Bostom AG, Jacques PF, Nadeau MR, Williams RR, Ellison RC, Selhub J. Post-methionine load hyperhomocysteinemia in persons with normal fasting total plasma homocysteine: initial results from the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis* 1995;116:147-51.
 167. Kaul S, Zadeh AA, Shah PK. Homocysteine hypothesis for atherothrombotic cardiovascular disease: not validated. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:914-23.
 168. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406.
 169. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002;90:18L-21L.
 170. Ökçün B, Küçüköğlü S. Karotis intima-media kalınlığı. *T Klin Kardiyoloji* 2003;16:532-542.

171. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol* 2002;17:526-30.
172. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
173. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Jr., Richardson M, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb* 1992;12:120-34.
174. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:397-404.
175. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J* 2001;141:694-703.
176. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002;144:753-9.
177. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. In: Touboul PJ, Hennerici M, eds. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*. 1 ed, 2002:83-89.
178. Alagona C, Soro A, Ylitalo K, Salonen R, Salonen JT, Taskinen MR. A low high density lipoprotein (HDL) level is associated with carotid artery intima-media thickness in asymptomatic members of low HDL families. *Atherosclerosis* 2002;165:309-16.
179. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, Rumley A, Lowe GD. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999;30:841-50.
180. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med* 2004;9:46-54.
181. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-7.

182. van den Bergmortel FW, Smilde TJ, Wollersheim H, van Langen H, de Boo T, Thien T. Intima-media thickness of peripheral arteries in asymptomatic cigarette smokers. *Atherosclerosis* 2000;150:397-401.
183. Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, Bond MG, Kieltyka L, Berenson GS. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2002;90:953-8.
184. Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007;102:174-86.
185. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, Grisar J, Machold K, Scholz S, Vogelsang H, Novacek G. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542-8.
186. Efremidis M, Prappa E, Kardaras F. Acute myocardial infarction in a young patient during an exacerbation of ulcerative colitis. *Int J Cardiol* 1999;70:211-2.
187. Mutlu B, Ermeydan CM, Enc F, Fotbolcu H, Demirkol O, Bayrak F, Basaran Y. Acute myocardial infarction in a young woman with severe ulcerative colitis. *Int J Cardiol* 2002;83:183-5.
188. Chetri K, Ghoshal UC, Somani SK, Aggarwal R, Sinha N, Jain M, Naik SR. Common carotid artery occlusion causing cerebral infarction in ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol* 2002;21:122-3.
189. Calderon R, Cruz-Correa MR, Torres EA. Cerebral thrombosis associated with active Crohn's disease. *P R Health Sci J* 1998;17:293-5.
190. Andre P, Nannizzi-Alaimo L, Prasad SK, Phillips DR. Platelet-derived CD40L: the switch-hitting player of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:896-9.
191. Ludwiczek O, Kaser A, Tilg H. Plasma levels of soluble CD40 ligand are elevated in inflammatory bowel diseases. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:142-7.
192. Koutroubakis IE, Theodoropoulou A, Xidakis C, Sfiridaki A, Notas G, Kolios G, Kouroumalis EA. Association between enhanced soluble CD40 ligand and prothrombotic state in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1147-52.

193. Vogel JD, West GA, Danese S, De La Motte C, Phillips MH, Strong SA, Willis J, Fiocchi C. CD40-mediated immune-nonimmune cell interactions induce mucosal fibroblast chemokines leading to T-cell transmigration. *Gastroenterology* 2004;126:63-80.
194. Danese S, Fiocchi C. Atherosclerosis and inflammatory bowel disease: sharing a common pathogenic pathway? *Circulation* 2003;107:e52.
195. Hatoum OA, Binion DG. The vasculature and inflammatory bowel disease: contribution to pathogenesis and clinical pathology. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:304-13.
196. Binion DG, West GA, Ina K, Ziats NP, Emancipator SN, Fiocchi C. Enhanced leukocyte binding by intestinal microvascular endothelial cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1997;112:1895-907.
197. Durga J, Verhoef P, Bots ML, Schouten E. Homocysteine and carotid intima-media thickness: a critical appraisal of the evidence. *Atherosclerosis* 2004;176:1-19.
198. Alkaabi JK, Ho M, Levison R, Pullar T, Belch JJ. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:292-7.
199. Papa A, Danese S, Urgesi R, Grillo A, Guglielmo S, Roberto I, Bonizzi M, Guidi L, De Vitis I, Santoliquido A, Fedeli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Early atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:7-11.
200. Sari I, Okan T, Akar S, Cece H, Altay C, Secil M, Birlik M, Onen F, Akkoc N. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:283-6.
201. Barth JD. Carotid intima media thickness and beyond. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2004;4:129-45.
202. Kannel WB. High-density lipoproteins: epidemiologic profile and risks of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1983;52:9B-12B.
203. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62:707-14.
204. Agewall S. Is impaired flow-mediated dilatation of the brachial artery a cardiovascular risk factor? *Curr Vasc Pharmacol* 2003;1:107-9.

205. Hatoum OA, Binion DG, Otterson MF, Gutterman DD. Acquired microvascular dysfunction in inflammatory bowel disease: Loss of nitric oxide-mediated vasodilation. *Gastroenterology* 2003;125:58-69.
206. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999;399:601-5.
207. Novacek G, Haumer M, Schima W, Muller C, Miehsler W, Polterauer P, Vogelsang H. Aortic mural thrombi in patients with inflammatory bowel disease: report of two cases and review of the literature. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:430-5.
208. Wong T, Nightingale J, Winter M, Muller AF. Spontaneous venous thrombosis in inflammatory bowel disease: relevance of factor V Leiden and the prothrombin gene mutation. *J Thromb Haemost* 2003;1:1326-8.
209. Aukrust P, Muller F, Ueland T, Berget T, Aaser E, Brunsvig A, Solum NO, Forfang K, Froland SS, Gullestad L. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina. Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1999;100:614-20.
210. Schonbeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridker PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001;104:2266-8.
211. Furuya D, Yagihashi A, Komatsu M, Masashi N, Tsuji N, Kobayashi D, Watanabe N. Serum interleukin-18 concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *J Immunother* 2002;25 Suppl 1:S65-7.
212. Everett BM, Bansal S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Interleukin-18 and the risk of future cardiovascular disease among initially healthy women. *Atherosclerosis* 2009;202:282-288.
213. Danese S, Papa A. PAI-1 and TAFI in inflammatory bowel disease: the yin and yang of the fibrinolytic system. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:826-8.
214. Segarra A, Chacon P, Martinez-Eyarre C, Argelaguer X, Vila J, Ruiz P, Fort J, Bartolome J, Camps J, Moliner E, Pelegri A, Marco F, Olmos A, Piera L. Circulating levels of plasminogen activator inhibitor type-1, tissue plasminogen activator, and thrombomodulin in hemodialysis patients: biochemical correlations and role as

independent predictors of coronary artery stenosis. J Am Soc Nephrol 2001;12:1255-63.