



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**T.C.  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

**İNFLAMATUVAR BARSAK  
HASTALARINDA AORTANIN ELASTİK  
ÖZELLİKLERİNİN VE KORONER AKIM  
REZERVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Zuhal Çalışkan**

**GASTROENTEROLOJİ YAN DAL**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

**2012**



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

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALARINDA  
AORTANIN ELASTİK  
ÖZELLİKLERİNİN VE KORONER AKIM REZERVİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Zuhal Çalışkan**

GASTROENTEROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hüseyin Savaş Göktürk**

**ANKARA**

**2012**

## TEŞEKKÜR

Gastroenteroloji yan dal uzmanlık eğitimimi en iyi şekilde tamamlamış olmamı sağlamak için yapmış oldukları çok değerli katkılarından dolayı başta Başkent Üniversitesi kurucu rektörü Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal olmak üzere, tüm Başkent Üniversitesi çalışanlarına şükranlarımı sunarım.

Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık eğitimime başladığım süreçte, yüksek bilgi ve engin tecrübesi ile bundan sonraki meslekî ve günlük yaşantımızın şekillenmesinde büyük rolü olan Başkent Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda merhum Sayın Prof. Dr. Uğur Yılmaz' a, Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ender Serin' e, tez aşamasında yardımlarından dolayı Doç Dr. Haldun Selçuk ve Doç. Dr. Murat Korkmaz' a, ayrıca Doç Dr. Birol Özer'e en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Gastroenteroloji Bilim Dalını tercihimde ve eğitimimde büyük emeği olan, hiçbir bilgi ve tecrübesini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç Dr. Hüseyin Savaş Göktürk'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tezimin her aşamasında yaptığı katkıdan ötürü Kardiyoloji Bilim Dalı'ndan sevgili eşim Doç. Dr. Mustafa Çalışkan' a, ve onu hep ihmal etmek durumunda kaldığım biricik oğlum Ahmet Eren' e teşekkür ederim. Ayrıca üç yıl boyunca birlikte çalışmaktan zevk aldığım, her konuda yorum ve önerilerine saygı ve ihtiyaç duyduğum mesai arkadaşlarım Dr. Gülsüm Teke Özgür, Dr. Ayşe Gülhan Kanat Ünler ve endoskopi ünitesinde çalışan personele teşekkür ederim.

**Dr. Zuhâl Çalışkan**

## ÖZET:

**Giriş ve Amaç:** Sistemik Lupus Eritematozus ve Romatoid Artrit gibi inflamasyon ile seyreden romatizmal hastalıkların ateroskleroz gelişim riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (1). Bununla beraber, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ile ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar arasındaki etkileşim hala açıklığa kavuşmamıştır (2,3). Bu çalışmada inflamatuvar barsak hastalarında transtorasik Doppler ekokardiyografi kullanarak koroner akım rezervini ve aortun elastik özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

**Materyal-Metod:** Çalışmaya toplam 72 inflamatuvar barsak hastası (36 ülseratif kolitli ve 36 Crohn hastası) ve 36 sağlıklı gönüllü kontrol dahil edildi. Bazal ve dipiridamol sonrası koroner diyastolik zirve akım velositeleri ölçüldü: Koroner akım rezervi (KAR) hiperemik diyastolik zirve velositelerinin bazale oranı elde edilerek hesaplandı. Aortik esneklik (distensibility) ve aortik sertlik (stiffness) indeksleri aort kapağının 3 cm distalinden çıkan aortadan ölçümler alınarak hesaplandı. İnflamatuvar barsak hastalığı aktivitelerinin hesaplanmasında Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi ve Truelove-Witt's kriterleri kullanıldı.

**Bulgular:** Demografik özellikler ve koroner risk faktörleri her iki grupta da benzerdi. KAR, İBH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük saptandı ( $2.34 \pm 0.44$  vs.  $3.14 \pm 0.54$ ,  $P < 0.05$ ). Aortik distensibilite İBH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük saptanırken, aortik stiffness indeksi İBH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. KAR'nin yaş, HDL hsCRP, CDAI, TWAS ve aortik distensibilite ile anlamlı derecede korelasyon gösterdiği saptandı. Lineer regresyon analizinde hs-CRP ( $\beta = -0.360$ ;  $p < 0.001$ ), HDL-kolesterol ( $\beta = 0.296$ ;  $p = 0.001$ ) ve aortik distensibilitenin ( $\beta = 0.180$ ;  $p = 0.03$ ) KAR'ne etki eden bağımsız prediktörler olduğu saptandı.

**Sonuçlar:** Bulgularımız İBH hastalarında koroner mikrovasküler fonksiyonun göstergesi olan KAR'nin ve aortanın elastik özelliklerinin etkilendiğini ve etkilenmenin derecesini de en iyi hsCRP ve hastalık aktivite indekslerinin gösterdiğini ortaya koymuştur.

## ABSTRACT:

**Background and aims:** It has been shown that the patients with inflammatory rheumatic diseases such as systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis have an increased risk of developing atherosclerosis (1). However, the association of inflammatory bowel disease (IBD) to atherosclerosis and related diseases is still controversial (2,3) Accordingly, we investigated coronary flow reserve (CFR) and aortic elastic properties in patients with IBD using transthoracic Doppler echocardiography.

**Methods:** CFR and aortic elastic function were studied in 72 patients with IBD (36 with ulcerative colitis and 36 with Crohn's disease) and 36 healthy volunteers. Coronary diastolic peak flow velocities (DPFV) were measured at baseline and after dipyridamole infusion. CFR was calculated as the ratio of hyperemic to baseline DPFV. Aortic distensibility and aortic stiffness index measurement were carried out in the proximal ascending aorta, 3 cm from the origin of the aorta. Crohn's disease activity index and modified Truelove-Witt's criteria were also noted.

**Results:** Demographic features and coronary risk factors were similar between the groups. CFR were significantly lower in the IBD group than in the control group ( $2.34 \pm 0.44$  vs.  $3.14 \pm 0.54$ ,  $P < 0.05$ ). Aortic distensibility was significantly lower, and aortic stiffness index was significantly higher in the IBD group than control group. Serum hs-CRP levels were significantly higher in the patients with IBD. CFR correlated significantly with age, HDL, hsCRP, CDAI, TWAS and aortic distensibility. In a linear regression analysis, hs-CRP ( $\beta = -0.360$ ;  $p < 0.001$ ), HDL-cholesterol ( $\beta = 0.296$ ;  $p = 0.001$ ) and aortic distensibility ( $\beta = 0.180$ ;  $p = 0.03$ ) were significant independent predictors of CFR.

**Conclusions:** These findings show that CFR reflecting coronary microvascular function and aortic elastic properties are impaired in patients with IBD, and severity of these impairments well correlate with hsCRP and disease activity index. These results suggest that impaired CFR and AoSI may be an early manifestation of cardiac involvement in patients with IBD.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	v
TABLolar.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.A. Epidemiyoloji.....	2
2.B. Etyopatogenez.....	3
2.C. Klinik.....	14
2.D. İnflamatuvar Barsak Hastalığı ve Kardiyovasküler Sistem...17	
3.GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	24
4. BULGULAR.....	26
5.TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	34
7. KAYNAKLAR.....	36

## SİMGELER ve KISALTMALAR

İBH.....	İnflamatuvar barsak hastalığı
KAR.....	Koroner Akım Rezervi
CH.....	Crohn Hastalığı
ÜK.....	Ülseratif Kolit
TNF- $\alpha$ .....	Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$
İF- $\gamma$ .....	İnterferon- $\gamma$
NF-KB.....	Nükleer Faktör Kappa B
TLR.....	Toll Like Reseptör
NSAİ.....	Non Steroid Antiinflamatuvar ilaç
SMA.....	Superior Mezenterik Arter
İMA.....	İnferior Mezenterik Arter
İCAM.....	İntercellüler Adezyon Molekülü
VCAM.....	Vasküler Adezyon Molekülü
VEGF.....	Vasküler Endotelial Büyüme Faktör
HİMEC.....	İntestinal mikrovasküler Endotelial Hücre
NO.....	Nitrik Oksit
eNOS.....	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz

<b>iNOS</b> .....	<b>İndüklenebilen Nitrik Oksit Sentaz</b>
<b>HIF-1</b> .....	<b>Hipoksiyle İndüklenebilen Faktör-1</b>
<b>CDAİ</b> .....	<b>Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi</b>
<b>İMT</b> .....	<b>İntima- Media Kalınlığı</b>
<b>SMR</b> .....	<b>Standartize Edilmiş Mortalite Oranları</b>
<b>KAH</b> .....	<b>Koroner Arter Hastalığı</b>
<b>FMD</b> .....	<b>Akıma Bağlı Dilatasyon</b>
<b>TWAS</b> .....	<b>Troulove-Witz Aktivite İndeksi</b>
<b>VKİ</b> .....	<b>Vücut Kitle İndeksi</b>
<b>LAD</b> .....	<b>Sol Ön İnen Arter</b>



## TABLÖLAR

<b>Tablo: 1</b> Hasta ve kontrol gruplarının klinik, laboratuvar ve demografik verilerinin karşılaştırılması.....	28
<b>Tablo: 2</b> Grupların arasında ekokardiyografik verilerinin karşılaştırılması.....	29
<b>Tablo: 3</b> Hastaların medikal tedavi durumları.....	29
<b>Tablo: 4</b> İBH'lı hastalarda koroner akım rezervi ile diğer değişkenler arasında Spearman korelasyon analizi.....	30
<b>Table: 5</b> Aortanın elastik özellikleri ve diğer klinik ve demografik değişkenler arasındaki korelasyon analizi.....	31

## 1. GİRİŞ

Kronik inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), etyolojisi tam olarak bilinmeyen, ancak intestinal mikrovasküler endotel hücrelerine karşı immün sistemin anormal yanıtı sonucunda geliştiğine dair ciddi kanıtlar bulunan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Genetik faktörler, mikrobiyal flora ve barsağın bariyer fonksiyonunda bozulma, etyopatogenezde sorumlu tutulan diğer etkenlerdir (4) İBH'na gelişmiş ülkelerde daha sık rastlanmakla beraber son yıllarda gelişmekte olan ülkelerde de sıklığının giderek arttığına dair veriler mevcuttur. Türkiye' de İnflamatuvar Barsak Hastalığı Derneği'nin gerçekleştirdiği bir çalışmaya göre Crohn hastalığının insidansı ve prevalansı sırasıyla yüzbinde 1.4 ve 7.7 olarak tespit edilmiştir (5). Crohn hastalığında daha belirgin olmak üzere İBH'da karaciğer, göz, cilt, kas-iskelet sistemi ve kardiyovasküler sistem gibi barsak dışı tutulumların olabildiği bildirilmektedir. İBH'nda mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olan vasküler tutulum, çoğunlukla arteriyel ve venöz tromboembolizm şeklinde karşımıza çıkmaktadır (6). Sistemik Lupus Eritematoz (SLE) ve Romatoid Artrit (RA) gibi kronik inflamatuvar hastalıkların ateroskleroz ile olan ilişkisi iyi bilinmesine karşın (1); kronik inflamatuvar barsak hastalığının, ateroskleroz ile ilişkisine yönelik çelişkili bilgiler mevcuttur (2,3). Maharshak ve arkadaşları (2); bu hastalarda, karotis intima-media kalınlığının sağlıklı kontrollerle benzer olduğunu rapor ederlerken, yakın zamanda ülkemizden yapılan bir diğer araştırmada (7); bunun tersi yönde sonuçlar bildirilmiştir. Roifman ve arkadaşları ise (8); bu hasta grubunda, ön kolda akım bağımlı dilatasyon yöntemi ile endotel işlevinde bozulma saptadılar. Bilindiği gibi endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişiminin ilk adımıdır.

Aorta elastik özelliklere sahiptir ve genellikle aterosklerotik süreçten etkilenir. Transtorasik ekokardiyografi ile saptanan aortik stiffness indeksinde veya distensibilite modülüsünde artma ve/veya aortik distensibilitede azalma, periferik aterosklerozun en genel ifadesidir (9). Aterosklerotik süreç aorta ve koroner arterleri eşzamanlı etkileyebilir (10). Bu bağlamda aortik stiffness ve distensibilite kardiyovasküler olayların erken bir belirteci olabilir.

Koroner akım rezervi (KAR) en yüksek düzeye yakın koroner vazodilatasyon sırasında koroner kan akışının, istirahat kan akışına oranı olarak tanımlanır (10). Transtorasik dipiridamollü stres ekokardiyografi kullanılarak değerlendirilen koroner akım rezervi, koroner

arter hastalığının tanısında oldukça hassas, bölgesel duvar hareketleri ile birlikte değerlendirildiğinde ise, hayli özgül tanısal bir yöntemdir (11). Sol ön inen arter distalinde KAR'nin ikinin altında tespit edilmesi, koroner arter darlığını öngördürür (11). Epikardiyal koroner arterleri normal olan olgularda ise, anormal koroner akım rezervi, mikrovasküler hastalığı göstermektedir (1). Endotel işlev bozukluğunun ve koroner akım rezervindeki azalmanın, aterosklerozun erken göstergeleri olabileceği bildirilmektedir (1, 8). Güncel literatürde, bu hasta grubunda aortanın elastik özelliklerini ve koroner akım rezervini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

## 2. AMAÇ

Bir vaka kontrol çalışması olarak gerçekleştirilen bu araştırmanın amacı; inflamatuvar barsak hastalarda transtorasik ekokardiyografi ile aortanın elastik özelliklerinin ve koroner akım rezervinin değerlendirilmesidir. Çalışmanın bir diğer amacı ise; bu iki ateroskleroz göstergesinin hastalık aktivitesi ve inflamasyonla ilişkisinin belirlenmesidir.

## 3. GENEL BİLGİLER

İnflamatuvar barsak hastalığı, genetik olarak duyarlı bir kişide, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı abartılı bir immün yanıt ile oluşan, nedeni tam olarak belirlenemeyen, kronik seyirli, remisyon ve aktivasyon atakları ile giden bir grup hastalıktır. Klinikte ülseratif kolit, crohn hastalığı ve indetermine hastalık olmak üzere 3 değişik formda karşımıza çıkmaktadır (12). Ancak en sık ilk iki form görülmektedir.

Crohn hastalığına ait bilgiler ilk kez 1623 yılında Alman cerrah Willhelm Fabry tarafından bildirilmiştir. Daha sonra ABD'li hekim Burril B. Crohn tarafından detaylı olarak tanımlanmış ve ismine atfen Crohn Hastalığı olarak literatüre geçmiştir. Ülseratif kolit ise ilk kez 1859 yılında İngiliz hekim Sir Samuel Wilks tarafından tanımlanmıştır (4, 12)

### 3.A. Epidemiyoloji

İnflamatuvar Barsak hastalıklarına ait en yüksek insidans ve prevalans oranları Kuzey Amerika, İngiltere ve Avrupa'nın kuzeyindeki gelişmiş ülkelerde rapor edilmiştir. Avrupa'nın güneyi, Asya ve gelişmekte olan ülkelerde ise hastalık insidansı düşük olup son yıllarda artma

eğiliminde olduğu bildirilmektedir. Hastalığın görülme sıklığı, Kuzey Amerika'da İspanyol kökenliler ve Asya'dan göçenlerde; beyazlar ve Afrika kökenli olanlara göre oldukça düşüktür (4, 13). İBH gelişme riskinde ırk ve etnik kökenin önemi, hastalığın ekstraintestinal tutulumu ve barsaktaki lokalizasyonu ile daha yakından ilişkilidir (12).

Ülkemizde ise İnflamatuvar Barsak hastalıkları Derneği'nin hastane verilerine dayalı epidemiyolojik veri tabanı çalışmalarına göre Crohn Hastalığı (CH) insidansı yüzbinde 1.4, prevalansı yüzbinde 7.7 olarak tespit edilmiştir (5). Bu değerler Asya'da bildirilenlerden daha fazla iken, Avrupa'ya göre daha az sıklıkta olup, beklenen değer bulunanın üstündedir. Ülseratif kolit (ÜK) insidansı ise yüzbinde 4.4 olarak bildirilmiştir (5).

Tüm dünyada, CH genç kadınlarda daha fazla oranda görülmektedir. Bu sıklık kadınlarda 1.2 kat daha yüksektir. ÜK hastaları arasında da görülme sıklığı kadın-erkek eşitliği mevcuttur (12).

Crohn hastaları genel olarak 15-30 yaş arasında tanı almakta olup, hastalık ortalama 30 yaş civarında görülmektedir. İkinci piki ise 7. dekatta yapmaktadır. Patolojik bulgular her iki yaş grubunda da aynı olup, bazı çalışmalar yaşlı hastalarda kolonik ve distal tutulumun, gençlerde ise ileal tutulumun ön planda olduğunu ortaya koymaktadır. ÜK hastalığı da en sık 20-30 yaşlarında olmakla beraber ikinci pikini 60-70 yaşlarında yapmaktadır (12).

İBH gelişiminin sosyoekonomik düzey ve yaşam şartlarıyla ilişkili olduğu, endüstrileşmiş kentlerde yaşayanlarda daha sık görüldüğü epidemiyolojik çalışmalarda ortaya konmuştur. Sosyoekonomik durumu iyi olanlarda insidansda hafif yükseklik görülmektedir.

### **3.B. Etyopatogenez**

İBH'nın patogenezinde 4 temel faktör etkilidir.

1. Çevresel faktörler
2. Genetik
3. Mikrobiyal faktörler
4. İskemi ve vasküler sistemin etkileri

#### **3.B.1.Çevresel Faktörler:**

İBH için en yüksek insidans ve prevalans oranları Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'dan rapor edilmiştir (4, 5). İsrail'de yaşayan Yahudiler ile diğer bir coğrafik bölgeye göçen Yahudiler arasındaki fark zamanla yaşadığı bölgenin prevalansı ile eşitlenmektedir. Bu durum gelişmekte olan ülkelerde insidans ve prevalansda son yıllarda artma eğilimi ile

birlikte değerlendirildiğinde; genetik faktörlerin yanısıra yaşam tarzı değişikliği ve çevresel faktörlerin de hastalığın patogeneğinde etkili olabileceğini göstermektedir. En düşük insidans oranları ise Kuzey Afrika ve Avusturalya'dan bildirilmiştir. Bu verilere dayanarak kuzey ve güney yarımküre arasındaki enlem farkının hastalıkta etkisinin olabileceği gibi; her iki yarımküre arasındaki genotipik farklılık, bölgeler arasındaki gelişmişlik düzeyi, sağlık hizmetlerine ulaşabilme ve hijyen düzeyleri ile ilgili olabilir. Benzer şekilde Kuzey Amerika ve Avrupa'dan yayınlanan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda kırsal bölgelerde yaşayanlara oranla şehirde yaşayanlarda İBH olgularında belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu durum coğrafik koşullarının yanında endüstrileşme düzeyi, yüksek hijyen seviyeleri arasındaki farktan kaynaklanmış olabilir (4, 5).

Hijyen koşullarının iyileşmesi, çevresel antijenlere maruziyeti kısıtlayarak mukozal immün sistemin fonksiyonel olarak matürasyonunu ve immün toleransın gelişmesini engellediği, sonradan bu antijenlerle yeniden karşılaşılmasının uygunsuz immün yanıtı tetiklediği iddia edilmektedir. Yine Batı Avrupa ve ABD kaynaklı verilere göre hastalığın sonbahar ve kış mevsimlerinde daha yaygın olduğu bildirilmiştir (4, 14).

Anne sütüyle beslenen bebeklerde İBH insidansının daha az olduğu gösterilmiştir (15). Aşırı karbonhidrat tüketimi ve İBH gelişimi arasındaki ilişki gerçek bir etken olmaktan çok, bölgeler arasındaki karbonhidratın tüketim miktarıyla ilgiliymiş gibi görülmektedir. Diğer taraftan çoklu doymamış yağ asitlerinin ve margarinlerin aşırı tüketiminin İBH gelişme riskini artırdığına dair veriler olmakla birlikte, bunun tersi yönde bildirimler de mevcuttur. Bu veriler ışığında beslenme tarzının ve diyet uygulamalarının, İBH gelişiminde etkili olduğuna dair kesin bir çıkarım yapmak mümkün değildir (4,12).

Psikososyal stresin de İBH aktivitesini artırabildiğine dair yayınlar mevcuttur. Hayatı olumsuz yönde etkileyen önemli olaylar, kronik strese uzun süreli maruziyet ve depresyon hali, remisyonda olan hastalarda relapsı tetikleyebilmektedir. Psikososyal stres nöroimmünolojik yoldan inflamatuvar kaskatı tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir. Stres yokluğunda otonom sinir sistemi vagal uyarılar aracılığıyla, nikotinic asetilkolin reseptörlerinin  $\alpha$ -7 alt birimi üzerinden makrofajdan tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) salınımını baskılar. Bu inhibitör etki sonucunda kolinerjik antiinflamatuvar yolak ile sistemik inflamatuvar yolak baskılanmış olur. TNF- $\alpha$  İBH'nda proinflamatuvar sitokinlerin majör kaynağıdır. İnflamasyonun kontrolünde vagal sinir etkilenmesinin bir diğer kanıtı da ÜK'li hastaların doku örneklerinde ağırlıklı olarak kolinerjik substance-P innervasyonuna kaymadır. Stresin (sempatik sinir sisteminin aşırı reaktivasyonu) ÜK hastalarında, mast hücre degranülasyonu, interferon- $\gamma$  (İF- $\gamma$ ) aşırı üretimi ve hücreler arası sıkı kavşak proteinlerinin

ekspresyonunda değişiklik yaparak kolonik parasellüler geçirgenlik artışına sebep olduğu gösterilmiştir (16).

Sigara kullanımı K hastalarında atak sıklığını azaltırken, CH'nın daha agresif bir klinik seyir izlemesine neden olur. CH'nda fistül ve striktür oluşumuna neden olarak, hastalığın alevlenmesi ve kortikosteroide olan ihtiyaı arttırır. Cerrahi olarak remisyon sağlanan hastaların yeniden cerrahi ihtiyaını arttırır. Sigaranın bırakılması CH için etkin bir tedavi yaklaşımı iken, K tedavisinde nikotin bantlarının veya enemaların etkinliği net olarak gösterilememiştir. Deneysel çalışmalarda K'de nikotinin faydalı etkilerinin; mukus üretiminde artma, proinflamauvar sitokinlerin üretiminde azalma ve nitrik oksit düzeylerinde ve intestinal bariyer fonksiyonlarında düzelme yaptığı gösterilmiştir. CH'nda ise nikotinin; dolaşımdan intestinal mukozaya nötrofillerin geçişini hızlandırdığı ve proinflamatuvar bir rol üstlendiği ifade edilmektedir. Pasif sigara kullanımı için veriler kısıtlı olmakla birlikte, bazı raporlarda çocukluk çağında sigara dumanına maruz kalma durumunda, K riskinin azaldığı ileri srlmştir. Ancak daha güncel veriler pasif sigara maruziyeti durumunda her iki hastalık riskinin de arttığını göstermektedir (4, 17).

İBH patogenezinde infeksiyöz etyoloji olasılığı geniş şekilde araştırılmıştır. İnsanlarda paramiksovirsn sebep olduğu vaskülit veya sığırılarda micobacterium avium paratuberclosisin neden olduğu Johne's hastalığı; CH'nda görülen granülomatöz ileiti taklit etmektedir. Bu benzerlik, CH'nın etyopatogenezinde infeksiyöz ajanların etkili olabileceği varsayımına neden olmuştur. İsviçre'de geniş kızamık epidemisinin 3. ayı içinde doğan bebeklerde CH insidansının %50 arttığı rapor edilmiştir (4). Wakefield ve arkadaşları (18) Crohn hastalarının cerrahi olarak rezeke edilen intestinal dokularının elektron mikroskobu ile incelemesinde, kızamık virüsüne ait viral partiküller saptamış olsalarda, takip eden çalışmalarda infeksiyöz ajanlarla CH arasında bir sebep-sonuç ilişkisi gösterilememiştir.

Epidemiyolojik alışmalar, apendektominin K'e karşı koruyucu olabileceğini göstermektedir. Bir çalışmada K tanısı konulmadan apendektomi yapılan hastalarda; immünsüpresif tedavi gereksinimi ve kolektomi riskinin anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir. CH için bu hipotez geçerliliğini yitirmiştir. Keza apendektomi yapılan Crohn hastalarında striktür gelişim riskinin daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu çelişkili durum için potansiyel açıklama; mukozal immün sistem ile mikroorganizmaların karşılıklı etkileşimi, hijyen hipotezi ve apendektomi sonrası immün tolerans gelişmesindeki yetersizlik olabilir (12, 4).

İBH'nda ilaçların da etyopatogenezinde etkisinin olabileceği bildirilmiştir. Birçok çalışmada oral kontraseptif kullanan kadınlarda İBH riskinin arttığı gösterilmiştir. Steroid dışı

antiinflamatuvar ilaçların ise gerek intestinal geçirgenliği artırarak hastalık gelişimini kolaylaştırdığı gerekse de remisyonadaki hastalığın alevlenmesine neden olabildiği bildirilmiştir (4).

### 3.B.2. Genetik faktörler

Farklı etnik gruplar arasında yapılan İBH prevalans çalışmaları, İBH'ndeki genetik eğilimleri ortaya çıkarmıştır. İBH Yahudilerde diğer ırklara göre 2-4 kat fazla görülmektedir. Keza ailevi bir eğilim de söz konusudur. Kuzey Amerikaya yerleşik Askenazi Yahudilerinde CH aile öyküsü olanlarda, hastalığın daha erken ortaya çıktığı gösterilmiştir. ÜK hastalarının çocuklarında % 6.26, Crohn hastalarının çocuklarında ise % 9.2 oranında İBH görüldüğü bildirilmiştir. İBH poligenik bir hastalıktır. Genetik araştırmalarda şu ana kadar 12 farklı kromozom üzerinde hastalığa ait çok sayıda şüpheli gen loküsü rapor edilmiştir. 16., 12., 1-9., 19., ve 14. kromozomlar üzerinde bulunan bazı bölgelerin İBH ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır. 16. kromozom üzerindeki temel NOD2-CARD15 mutasyonları aynı fenotipik subgruplarda görülmektedir. Striktür, erken başlangıçlı hastalık, ileit ve fistüllere NOD2 mutasyonlarına sahip hastalarda daha sık rastlanmaktadır. Öte yandan ÜK benzeri belirti ve bulgular NOD2 mutasyonlularda daha seyrek görülmektedir. NOD1 ve NOD2, bakteri duvarındaki peptidoglikanlarda bulunan farklı motifleri tanıyarak ve konağın innate (doğal) immün cevabının oluşmasında rol oynamaktadır. NOD1 ve NOD2 aktivasyonu, nükleer faktör kappa B (NF-KB) ve kaspas aktivasyonuna neden olur. Bu durum innate immün yanıtların ve proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde artışa neden olmaktadır. NOD'lar tarafından aracılık edilen mukozal tanıma sistemi, Toll like reseptörlerin (TLR) bulunmadığı veya düşük konsantrasyonda olduğu dokuda, konak savunmasında önemli bir yere sahiptir. CARD15'in proinflamatuvar bir molekül olması dışında apoptozda da önemli bir rol üstlenebileceği bildirilmektedir. Mutasyondan dolayı NOD aktivasyonunun kaybı, intestinal mukozada bakteriyel enfeksiyonu kontrol altına alacak lokal cevapların oluşumunu engellemektedir. Böylece kontrolsüz inflamasyona sebep olacak sistemik cevaplar ortaya çıkmaktadır. MDR-1 geni de İBH' nda üzerinde durulan bir diğer genidir. Kromozom üzerinde bulunan İBD3 lokusu, konağın inflamatuvar cevabı ile ilişkili birçok geni barındırır ve; ÜK ve CH'nın her ikisi ile de ilişkisi gösterilmiştir. Güncel bir çalışmada DLG5 genindeki varyasyonların İBH ile ilişkisi gösterilmiştir. DLG5 epitelyal bütünlüğün idamesinde rolü olan bir proteini kodlamaktadır. Buradaki sorunlar İBH'nın patogenezinde önemli bir role sahip olan intestinal bariyer disfonksiyonu ile sonuçlanır. 5. kromozomda bulunan ve organik katyon taşıyıcılarını (OCTN1/2) kodlayan SLC22A4/5 genlerindeki

polimorfizmler, CH ile ilişkili bulunmuştur. Son zamanlarda gösterilen yeni bir genetik ilişki, İBH ile interlökin-23 (İL-23) reseptör geni arasındadır. Proinflamatuvar bir sitokin olan İL-23, kronik intestinal inflamasyonun gelişmesinde önemli bir etmendir (4,12,19,20).

### 3.B.3. Mikrobiyal flora:

Mikrobiyal floradaki değişiklikler İBH patogenezinde bir diğer önemli mekanizmadır. Önceleri ileri sürülen kızamık, Mycobacterium tuberculosis ve bazı invaziv E.Coli suşları ile İBH arasındaki ilişkiyi destekleyen kuvvetli veriler günümüzde elde edilememiştir. Bugün için İBH'nın, otolog barsak florasına karşı immünolojik toleransın kaybıyla geliştiğine dair kanıtlar daha güçlüdür. Öte yandan intestinal flora ve mukozal savunma sistemleri arasındaki ilişkilerde bir sapma, mukozal savunma sisteminin zayıflamasına neden olmaktadır. CH'nda intestinal epitel ve paneth hücreleri tarafından salınan beta defensinin azaldığı gösterilmiştir. İBH'da mukozal immünitede çok ciddi değişikliklerin meydana geldiği bilinmektedir. Otolog bakteriler, intestinal sistemde bazı genler üzerine etki ederek, barsaklardan besinlerin emilimi, mukozal bariyer fonksiyonları, xenobiyotik metabolizması, anjiogenezis ve doğum sonrası intestinal matürasyon üzerine etki göstermektedir. Bu simbiyotik ilişki yaşamın ilk 3 yılında oluşmaktadır. Hayatın erken döneminde barsağın bakteri kolonizasyonu ağırlıklı olarak aerobik bakterilerden oluşmaktadır. Zamanla anaerobik türler daha baskın hale gelir. Mikroorganizmaların bu değişiminde; hem anneye ait (vajinal veya sezaryen ile doğum, anne sütü veya biberonla beslenme ve genetik faktörler) hem de çevresel faktörler etkilidir. Mikroorganizmalara ve besinlerle alınan antijenlere karşı immün toleransın gelişimi ve idamesinden sorumlu mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. İntestinal lümendeki antijenik yapılara karşı immün toleransın sağlanmasında, konağın anatomik, hücresel ve humoral faktörlerinin karşılıklı etkileşimi söz konusudur. Mikrobiyal kolonizasyon süresince, mukozal immün sistem matürasyonunu tamamlar. Bu zaman diliminde immün veya oral toleransta tesis edilmiş olur (4,21).

İntestinal epitel, mukozal immün sisteme lüminal antijenlerin penetrasyonunu sınırlayan, selektif bir bariyer olarak görev yapar. Epitel hücrelerinin apikal yüzeyleri sekretuvar Ig A ve glikokaliks ile kaplanmıştır. İnce barsaklarda ayrıca, paneth hücreleri olarak bilinen özelleşmiş epitel hücreleri de bulunmaktadır. Bu hücreler çeşitli antimikrobiyal ajanlar üretmek yoluyla yakınındaki stem cell (kök) hücrelerinin korunmasında ve mikrobiyal yoğunluğun düzenlenmesinde innate immün sistemin parçası olarak önemli rol alır. Paneth hücreleri tarafından salgılanan bu antimikrobiyal proteinler, gram negatif ve pozitif bakterilere karşı geniş bir antibakteriyal özelliğe sahiptir. Defensin olarak da bilinen bu



antimikrobiyal proteinler  $\alpha$  ve  $\beta$  alt gruplarından oluşur.  $\alpha$  defensin yalnızca incebarsakta bulunurken,  $\beta$ -defensin gastrointestinal traktusun tüm mukozal yüzeylerinden salgılanmaktadır. Defensinlerin amfipatik özellikleri, onların bakterilerle temasını kolaylaştırır ve bakteri membranının parçalanmasında yardımcı olur. CARD15 gen mutasyonu olan farelerde  $\alpha$ -defensin üretiminde azalma olduğu gösterilmiştir (4,22).

Gastrointestinal traktusu döşeyen epitel hücreleri, apikal ve bazal yüzeylerinde bulunan sık bağlar (tight-junction) vasıtasıyla birbirlerine sıkıca tutunurlar ve aralarından moleküllerin geçişine engel olurlar. Mukozal inflamasyon sırasında salınan proinflamatuvar sitokinler, mukozal geçirgenliği artırarak makromoleküllerin geçişini kolaylaştırır. Benzer şekilde epitelyal apoptoz ve İF- $\gamma$  etkisiyle de geçirgenlik artar. İBH olgularında epitelyal bariyer zayıflamış olup, çeşitli araştırmalarda ÜK ve CH'nın inflamasyonlu ve inflamasyonsuz barsak mukozalarında geçirgenliğin arttığı, epitelyal direncin azaldığı gösterilmiştir. Ailesel yatkınlığı olan bireylerde bu defekt klinik olarak hastalık ortaya çıkmadan önce oluşur. Geçirgenlik artışının, İBH aile hikayesi olup; CARD15 mutasyonu saptanan sağlıklı olgularda da tespit edilmiş olması, bir genetik defektin varlığına vurgu yapmaktadır (4,20,23). Geçirgenlik artışı için T hücre aracılı tight-junction proteinlerinin hasarından, enterik nöral disfonksiyona kadar çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür.

Barsak lümenindeki antijenleri tanıma ve antijenlere karşı savunma görevi epitel hücrelerinde başlar. İnsan epitel hücreleri sürekli bir şekilde barsak lümeninde bulunan lipopolisakkarit, peptidoglikan, lipotekoik asit, tek veya çift sarmallı RNA parçacıkları ve mikroorganizmaya özgün metillenmiş DNA gibi özgül mikrobiyal bileşenleri tanıyabilme yeteneğine sahip antijen tanımlayıcı reseptörlerin oluşumunu uyarmaktadır. Memelilerde antijen tanıyıcı reseptör ailesinin en önemlilerinden biri, Toll Like Reseptör (TLR) olarak bilinir. Şu ana kadar türe bağlı olmak üzere 10-15 TLR tanımlanmıştır. TLR4 diğer reseptörlerden farklı olarak bir ko-reseptör olarak görev yapar. Uyarılara yanıt oluşturabilmesi için lipopolisakkarit varlığına ihtiyaç duyar. Mikroorganizmaya özgü TLR'ler innate ve adaptif antimikrobiyal cevabı uyarır. NF-KB üzerine etki ederek de inflamatuvar sitokin kaskatını başlatır. Patojen mikroorganizma yokluğunda TLR otojen bakterilerle etkileşerek intestinal homeostaza katkıda bulunur ve epitel bariyerinin devamlılığını sağlar. İBH olan kişilerde epitelyal tabakanın innate (doğal) immün mekanizmalarında bozukluk gösterilmiştir. Bu hastalarda mukozal epitel hücrelerinin TLR ekspresyonunda farklılıklar mevcuttur. Sağlıklı insan epitel hücreleri ağırlıklı olarak TLR3 ve TLR5 ekspresyonuna sahip iken, TLR2 ve TLR4'ün çok az eksprese edildiği bilinmektedir. CH'nın aktif döneminde TLR3'ün belirgin olarak baskılandığı fakat ÜK için bu durumun geçerli olmadığı gösterilmiştir. Buna

karşın her 2 hastalık grubunda da TLR4'ün belirgin şekilde arttığı saptanmıştır. İntestinal epitel hücrelerinde aynı zamanda TLR9'un da ekspresyonu mevcuttur. Bu sayede bakteriyel DNA' ya doğrudan yanıt olarak bir granülosit kemoatraktan olan İL-8 salgılatır. Muhtemelen bazolateral ekspresyonu nedeniyle TLR5 uyarımı genellikle baskılanmaz. Bununla beraber hasarlı inflamatuvar mukozada bakteriyel bileşen ve güçlü bir TLR5 ligandı olan flagellin reseptörüne bağlanarak inflamasyonun artmasına sebep olur (4,19,24) .

Toll Like Reseptörler' e ek olarak sitozolik NOD proteinleri de intestinal mukozada ek bir savunma sağlar. NOD1 ve NOD2 proteinleri peptidoglikan ihtiva eden mikroorganizmalara karşın antijen sunan hücrelerin stoplazmasında eksprese edilir. Barsak epitelinde NOD1 ve NOD2'nin ekspresyonu ya çok azdır ya da yoktur. Ancak inflamasyon ve inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak artış gösterir. İnce barsakta NOD2 ekspresyonu ağırlıklı olarak paneth hücrelerinde olur. NOD2 nin aşırı üretildiği modellerde muramil dipeptidazın stimülasyonu NF-KB aktivasyonu ile sonuçlanır. Bununla birlikte TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerde NOD2 ekspresyonunu etkileyerek patojen mikroorganizmalara karşın innate immün cevaba katkı sağlar. İBH'ların epitel hücrelerinde NOD2 reseptörlerinde artış saptanmıştır. Böylece NF-KB kaskadının aktivasyonu yoluyla, konağın invaziv ve patojen mikroorganizmaları elimine etmesini bozarak kronik inflamasyona neden olur. Bununla birlikte bu süreçte NOD2'nin fonksiyonu hala tartışmalıdır. CARD15 gen mutasyonu olan farelerin makrofajlarında TLR aracılı sinyale cevaben proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretildiği gösterilmiştir. İBH'nda profesyonel antijen tanınması ve sunumunda bozukluk vardır. Hayvan çalışmalarında ve invitro deneylerde dendritik hücrelerin otolog bakterileri yanlış tanıdığı ve T-helper 1 ve muhtemelen T-helper 17 uyarımı ile proinflamatuvar immün yanıtı neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum reseptör düzeyinde tanıma, abartılı ve bozuk yanıtı kaynaklanıyor olabilir. Hastaların miyeloid dendritik hücrelerinde TLR4 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. Yine İBH hayvan modellerinde dendritik hücrelerin aktive olduğu, böylece bu hücrelerin ömrünün uzayarak inflamasyonun süregelen hale gelmesine katkı sağladığı gösterilmiştir. İBH hastalarının insan intestinal dendritik hücre popülasyonu, ileri derecede özgül antikorların yokluğu ve bu hücre popülasyonunun sayısının az olması nedeniyle yeterince ortaya konulamamıştır. Çeşitli çalışmalarda inflamatuvar hastalığın aktif dönemlerinde mukozada olgunlaşmış aktive dendritik hücre sıklığında artış olduğu gösterilmiştir. Yine bir başka çalışmada dolaşımdaki immatür dendritik hücre sayılarının azaldığı ve bu durumun inflamasyon yaygınlığıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (4,19,20,24).

İBH olgularındaki atipik antijen sunan hücreler, güçlü bir efektör T-hücre uyarıcıları haline gelmektedir. Epitelyal hücreler gibi profesyonel olmayan antijen sunan hücreler CD4 pozitif T- hücrelere normalde antijenik iken, muhtemelen CD80 ve CD 86 moleküllerinin olmaması nedeniyle İF- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerin varlığında HLA molekül ekspresyonunu artırarak aktifleşir. Epitel hücreleri, T-hücreler, CD4-1D gibi klasik olmayan MHC molekülleri ile aktive edilmektedir (4,25).

İBH'larda otoreaktif veya over reaktif T- hücre popülasyonunun temizlenmesinde de bozukluk mevcuttur. Santral (timik) ve periferal tolerans bozukluğu nedeniyle T hücreleri persiste olur ve apoptoza girmezler. Bu persistan T hücreleri CH'nda gösterilmiş olup biyolojik tedavinin hedefi olmuştur. İBH' lıların regülatör ve efektör hücreleri (T-helper 1, T-helper 2, T-helper 17) arasındaki dengede bozulma mevcuttur. Efektör hücre cevabının baskın veya regülatör hücrelerin zayıf kalması durumunda mukozal inflamasyon tetiklenir. Son zamanlarda en önemli ilerleme T-helper-17 tipi efektör hücre cevabının intestinal inflamasyondaki rolünün anlaşılmasıdır. İL-23, T lenfositlerden İL-12, İL-6 ve TNF- $\alpha$  salınımına yol açarak TH-17 tipi hücrelerin oluşumunu indüklemektedir (26).

### **3.A.4. İBH patogenezinde iskeminin ve vasküler sistemin rolü**

Terminal ileumun CH'nda en yaygın tutulum yeri olduğu ve ileal ülserasyonun tipik olarak barsağın mezenterik yüzeyinde olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Normal terminal ileum incelendiğinde; uzun damarlar tarafından oluşturulan submukozal pleksus ile kısa damarlar arasında bağlantının olmadığı veya çok az olduğu görülür. Bu durum mezenterik sınırda kompensatuar kollateral sirkülasyonun olmadığını göstermektedir. Jejenum ise kısa ve uzun damarlar arasında yaygın bir bağlantı ağına sahiptir. Deneysel olarak kısa damarların bağlanması, terminal ileumun mezenterik sınırında perfüzyonun bozulmasına yol açarken, jejenum da bu durum izlenmez. Araştırmacılar ileal kısa damarların aslında end-arterler olduğunu ve bu damarların tıkanmasının terminal ileumun mezenterik sınırında iskemik ülserasyona yol açacağını idia etmektedir (6,27). Bu hipotez CH'ndaki ülserlerin lokalizasyonunu açıklamakta ve iskeminin etiyolojik rolünü desteklemektedir. Steroid olmayan anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlara bağlı barsak ülseri ile crohn ülseri arasındaki benzer anatomik lokalizasyon, CH'nda vasküler etiyolojiyi desteklemektedir. NSAİ ilaçlara bağlı oluşan ülserin en azından kısmen iskemik olduğu ve vazokonstriktör ve vazodilatatör prostaglandin oranındaki değişikliğe bağlı olduğu bilinmektedir. CH'na bağlı ileal ülserasyon ve sıçan modellerinde indometazine bağlı oluşan jejunal ülserasyon; besleyici arterlerin giriş bölgesi olan mezenterik sınırda daha belirgindir. Sonuç olarak end-arter olan besleyici

arterlerin vazokonstriksiyonu sonucu mezenterik sınırdaki iskemik ülserasyonlar meydana gelmektedir. İBH'nda superior mezenterik arter (SMA) ve inferior mezenterik arter (İMA) akım velositelerinde ve volümlerinde artış olduğu bilinmektedir. Hemodinamik akım ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişki tam olarak bilinmemesine rağmen, kanıtların çoğunluğu İBH'nda akut ve kronik inflamatuvar evreler arasındaki mikrovasküler perfüzyon farkını göstermektedir. Hastalığın erken evreleri ve akut alevlenme dönemlerinde, intraoperatif izotop temizleme tekniği, abdominal anjiyografide ve Doppler ultrasonografi ile mukozal perfüzyonda, splanknik kan akımı ve volümünde artma; vasküler impedansta azalma ile karakterize hiperemik ve hiperdinamik cevap gözlenmiştir. Kronik olarak inflamasyona maruz kalmış ve remodeling'e uğramış dokularda ise bölgesel kan akımında belirgin azalma olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada luminal daralma ile birlikte olan kronik İBH'nda başlangıçtaki dilate duruma göre mezenterik arter çapında azalma gösterilmiştir. Kan akımı ve perfüzyondaki azalmanın, kronik inflame barsağın bir özelliği olduğu gösterilmiştir (6,27). Tateishi ve arkadaşlarının CH olgularında yaptığı bir çalışmada endoskopik olarak normal ve inflame ince barsaklar arasında kan akımı karşılaştırılmıştır. İnflamasyon kötüleştikçe kan akımının ters orantılı olarak azaldığı saptanmıştır. Azalmış kan akımı ve mikrovasküler iskemi hastalık süresi ve aktivitesi ile değişkenlik göstermektedir. Histopatolojik bir çalışmada CH'nun aktif döneminde intestinal mukozada neo-vaskülarizasyon odakları ve mikrovasküler dolaşımında bozulma tespit edilmiştir. Bu bulgunun varlığı CH'nda gelişen ülserlerle ilişkilendirilmiştir (28).

Gastrointestinal sistemin bazı bölgeleri (duodenum ve rektum) vasküler anatomik yapılarından dolayı iskemik hasardan daha iyi korunmaktadır. Splenik fleksura ve rektosigmoid bileşke gibi İMA ve SMA'dan dar uç dallar alan bölgeler ve terminal ileum gibi vasa brevia ve vasa recta arasında zayıf bağlantısı olan bölgeler iskemik hasara meyillidirler (27). Vasküler anatomi dışında diğer fizyolojik mekanizmalar da İBH hastalarında intestinal dolaşımı etkileyebilmektedir. İntestinal inflamasyona bir çok immün ve endotelial hücrelerin de dahil olduğu nonimmün hücreler de katılır. Özellikle kronik olarak inflamasyona maruz kalmış İBH'lı hastaların barsak mikrovasküler yapılarında fizyolojik ve fonksiyonel olarak önemli değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Güncel araştırmalarda endotelinin hem normal mukozal immunitede hem de regülasyonu bozulmuş kronik inflamasyonla karakterize İBH'lı hastaların patogeneğinde, erken ve hız kısıtlayıcı bir rol üstlendiği gösterilmiştir. İBH'nun aktif döneminde etkilenmiş ince ve/veya kalın barsak segmentlerinin incelendiği araştırmalarda; submukozal mikrovasküler damarlarda vazodilatasyon, vazokonjesyon, ödem, yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu, erozyon ve ülserasyonlar izlenmiştir. Bu tablodan,

inflamatuvar sitokinlerin anormal üretimi sonrasında, sırasıyla mikrovasküler endoteliyal hücrelerin sürekli aktivasyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve kontrolsüz inflamatuvar yanıt sorumlu tutulmaktadır (29). İntestinal mikrosirkülasyon; arteriyoller, kapillerler ve venüllerden oluşur. Kapillerler, postkapiller venüller denilen, duvarlarında düz kas hücreleri içermeyen daha büyük damarlara boşalırlar. Mikrovasküler yatağın inflamasyona en duyarlı bölgesi burasıdır. Bu venülleri döşeyen endotel hücreleri arasında plazma proteinlerinin ve dolaşımdaki lökositlerin damar dışına çıkmasına izin veren hücreler arası açılabilir kavşaklar bulunur. Venüllerde dolaşan bu lökositler, nötrofiller ve endotel hücrelerinin yüzeyinden eksprese edilen farklı adezyon moleküllerinin aktivasyonu ile inflamatuvar sürece dahil olurlar. Lektin benzeri adezyon glikoproteinleri selektin olarak isimlendirilir ve lökositlerin hasarlı bölgeye tutunmasını sağlar. P-selektin, endotelyal hücrelerde hazır halde depolanırlar ve hücrelerin; histamin, hidrojen peroksit, lökotrienler gibi uyarılarla aktivasyonu sonrası hızlıca salınabildiği gibi, stimülasyon sonrası transkribe edilebilir. E-selektinler ise, tamamen transkripsiyonel regülasyona tabidir ve uyarı sonrası maksimum pikine ulaşması için en az üç saat geçmesi gerekir. Bu evrede İBH'lı hastaların endotel hücrelerinde intersellüler (I-CAM) ve vasküler (V-CAM) hücre adezyon moleküllerinin de up-regüle olduğu deneysel modellerde gösterilmiştir (6,29). İBH'lı hastalarda gözlenen, tedaviye refrakter inflamatuvar ülserasyonlardan ve yara iyileşmesinin gecikmesinden bu mikrovasküler disfonksiyon sorumlu tutulmuştur. Sağlıklı insanların barsak mikrovasküler yapıları asetilkolin testine (mikrovasküler endotel fonksiyonunu test eden bir yöntem), nitrik oksit ve siklooksijenaz bağımlı mekanizmaları kullanarak vazodilatasyon şeklinde yanıt verirken, kronik olarak inflamasyona maruz kalan İBH hastalarında, nitrik oksit bağımlı yolağın köreldiği veya kaybolduğu gözlenmiştir. Bu hastalarda mikrovasküler tonusun sürdürülmesi ağırlıklı olarak siklooksijenaz yoluna bağımlı hale gelmiştir. Bu endotel disfonksiyonuna, inflamasyonun neden olduğu oksidatif stresin katkısı büyüktür. Elektron mikroskop çalışmalarında etkilenmiş barsak segmentlerini kanlandıran küçük arter ve arteriyollerde tıkaçıcı fibrinoid lezyonlar saptanmıştır. Bu vasküler lezyonlar, mukozal ülser gelişmeden önce saptanan erken bir bulgu olarak bildirilmiştir (29). İBH'lı hastalarda endoteliyal bariyerin önemine yönelik yapılan araştırmalarda; endotel hasarının ve vasküler geçirgenlik artışının, epitel bariyerinde fonksiyon bozukluğu gelişmeden önce meydana geldiği ortaya konmuş ve hastalığın patogenezinde erken ve kritik bir adım olabileceği bildirilmiştir (30). Tolstanova ve arkadaşları kimyasal madde kullanılarak oluşturulan deneysel İBH modellerinde olay sıralamasını test ettikleri çalışmalarında endotel hasarı ve vasküler geçirgenlik artışının epitel değişikliklerden (elektron mikroskopisinde epitelyal tight junctionların korunmuş olmasına karşılık, alttaki lamina

propriyada ödem tespit edilmiş) ve kolonik lezyonlardan önce meydana geldiğini ve erken bir bulgu olduğunu ortaya koymuşlardır (30). Hastalığın aktif döneminde vasküler geçirgenlik artışı daha belirgin olurken, remisyonadaki ÜK olgularında da geçirgenlik artışının sürdüğü bildirilmiştir. Vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF) geçirgenlik artışının güçlü uyarıcılarıdır. Anti-VEGF antikolları ile VEGF'lerin nötralize edilmesinin permabilite artışını, kliniği ve morfolojik düzelmeyi sağladığı gösterilmiştir (30,31).

Kronik intestinal inflamasyona endotelial hücrelerin katkısını göstermek için intestinal mikrovasküler endotel hücreler (HİMEC) izole edilip incelendiğinde; İBH hastalarında kronik inflame barsak endotel hücrelerinde kontrol grubuna göre lökosit adhezyon kapasitesinde artış gösterilmiştir. Kronik inflamasyona komşu normal segmentten elde edilen endotel hücrelerinde ise bu durum izlenmemiştir. Bu nedenle lökosit hiperadhezyonunun kazanılmış bir fenomen olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada lökosit hiperadhezyonunun nitrik oksit (NO'in) vasküler yapı üzerindeki etkisi ile açıklanabileceği gösterilmiştir. NO iyi bilinen, güçlü antiinflamatuvar bir molekül olup endotel hücrelerinin lökosit bağlama yeteneğini inhibe eder. Sağlıklı insanlardan elde edilen endotel hücreleri hem yapısal endotelial NO sentaz (eNOS), hem de uyarılabilen NO sentaz (iNOS) yoluyla NO sentezi yapabilmektedir. Kronik inflame mikrovasküler endotel hücrelerde ise iNOS gen ekspresyonunda azalmaya bağlı NO sentezinde azalma ve lökosit adhezyonunda artış izlenmiştir. Bu bulgular İBH hastalarında endotel hücrelerinde iNOS gen ekspresyonunda ve NO sentezinde azalmanın agresif lökosit hiperadhezyonuna, inflamasyonda ilerlemeye ve sekonder doku hipoksisine yol açtığını göstermektedir (6,32).

Vasküler hasarın sonuçlarından birisi de hipoksi gelişmesidir. Synnestvedt ve ark. hipoksi altındaki endotel hücrelerinde hipoksi inducible faktör-1 (HIF-1) bağımlı düzenleyici yolağın eş zamanlı aktivasyonu ile epitel hücrelerinde transepitel elektriksel rezistansın azaldığını ve intestinal geçirgenliğin arttığını göstermişlerdir (33). Klinik ve deneysel çalışmalarda kolonik epitel hücrelerinin oksijen miktarının azaldığı gösterilmiştir. Bununda ötesinde heparin veya endotelin-1 reseptör antagonisti uygulanarak hipokseminin düzeltilmesi, mukozal hasarı ve inflamasyonu anlamlı şekilde azaltmıştır (30).

Videomikroskopi kullanarak İBH'nda mikrovasküler disfonksiyon ile doku perfüzyonu arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada; asetilkolinin uyardığı endotel bağımlı vazodilatasyon, sağlam ve etkilenmiş segmentlerinde normal izlenmiştir. Fakat vazodilatasyon mekanizması farklı bulunmuştur. Şöyle ki normal intestinal arterioller asetilkoline doz bağımlı NO ve COX aracılığıyla vazodilatasyon cevabı gösterirken; NO bağımlı vazodilatasyon cevabı İBH'nda kronik inflame segmentte kaybolmuştur (6).

Anjiogenezis, önceki vasküler yapılardan yeni damar oluşumudur. Anjiogenezis birçok kronik inflamatuvar hastalıkta hayati rol oynar. Anjiogenezisin, İBH'ndaki kronik inflamatuvar durumun patogenezi ve devamında hayati rol oynadığı gösterilmiştir. Yeni vasküler yapıların büyümesi inflamatuvar hücrelerin ve sitokinlerin göçü ve aktivasyonu ile ilişkili inflamatuvar reaksiyonun bir parçasını oluşturur. Buna rağmen artmış vaskülarite yeterli ve uygun perfüzyon anlamına gelmemektedir. İBH'nda ultrasonografi çalışmalarında kronik inflame barsakta perfüzyonda azalma gösterilmiştir. Yeni vasküler yapılar sıklıkla disfonksiyoneldir ve İBH'nda yeni tedavi yaklaşımlarına hedef oluşturur. Vasküler biyoloji ile ilgili artan bilgiler mikrovasküler yapılar ile ilgili birkaç bozukluğun incelenmesine izin vermektedir (6).

Sonuç olarak genetik yatkınlığı bulunan kişilerde, barsak lümeninde bulunan bakteri ve ürünlerine karşı meydana gelen innate (doğal) ve adaptif immün cevabın disregülasyonu ile, normalde barsak duvarında bir cevap meydana getirmeyen mikroorganizmalara yönelik immün cevabın, mukozal bariyer fonksiyonundaki değişikliklerden dolayı hasara yol açması İBH' nın temel etyopatogenezini oluşturur.

### **3.C. KLİNİK:**

İBH klinikte genel olarak üç formda görülmektedir. Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve indetermine formdur. Klinikte en sık CH ve ÜK ile karşımıza çıkmakta olup, indetermine form yaklaşık %10 hastayı kapsamaktadır. İlk tanıda CH veya ÜK olan hastaların yaklaşık ilk 2 yıl içinde bir diğer forma dönmesi, klinikte hiç de azımsanmayacak kadardır. Bu sebeple hastanın kliniği, tedaviye cevabı sık aralıklarla değerlendirilmeli ve istenen klinik düzelmenin elde edilememesi durumunda, tanı tekrar gözden geçirilmelidir (12)

#### **CROHN HASTALIĞI:**

Ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir yerini tutan, genellikle kronik ve tekrarlayıcı karakterde, transmural inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Kadın-erkek sıklığı genel olarak eşit olmakla birlikte, kadınlarda 1.2 kat daha sık görülmektedir. Sıklıkla 15-30 yaş arasında görülmekle birlikte, 60 yaş ve üzerinde ikinci pikini yapmaktadır. Klinikte distal ince barsak ve proksimal kalın barsakta tutulum gösterir. Hastaların 1/4'ünde ince ve kalın barsağın her ikisi de tutulmaktadır. Hastaların 1/3'ünde ise sadece terminal ileumda tutulum mevcuttur. Hastalık tutulum yerine göre;

1. ileal
2. kolonik
3. ileokolik

4. üst gastrointestinal sistem olmak üzere başlıca 4 tiptir.

Hastalığın komplikasyon varlığına göre davranışı belirlenir. Hastaların %70'inde striktür ve fistül görülmezken, %17'sinde striktür ve %13'ünde fistülizan (penetran) hastalık görülmektedir.

CH'nda klinik bulgular büyük ölçüde hastalığın tutulum yerine bağlıdır. İshal, karın ağrısı, ateş, bulantı, kusma, subileus atakları, kilo kaybı, malnutrisyon, anemi ve rektal kanama en sık bulgulardır. Ayrıca ekstraintestinal sistem tutulumları da mevcuttur.

Hastaların takibinde prognozu ve tedavi planını belirlemek üzere hastalık aktivitesinin bilinmesi önemlidir. Bunun için klinikte kullanılan bazı aktivite indeksleri belirlenmiştir. Bunlardan en sık Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAİ) kullanılmaktadır. Buna göre;

1. 7 gün içinde ortalama yumuşak dışkılama sayısı
2. 7 gün içinde karın ağrısı durumu
3. 7 gün içinde iyilik hali
4. Ek olarak aşağıdaki hastalıklardan bir veya birkaçının varlığı
  - a. Eklem problemleri (artrit veya artralji)
  - b. Göz problemleri
  - c. Cilt ve ağız içi problemler
  - d. Anal fissür, fistül veya rektal apse
5. 37 derecenin üzeri ateş varlığı
6. Ele gelen abdominal kitle
7. Son 1 hafta içinde diyare için opiat kullanım ihtiyacı
8. Cinsiyete göre düzeltilmiş hematokrit farkı
9. Normal popülasyona göre hesaplanmış hasta kilosu

CDAİ' ye göre hastalığın aktivitesi belirlenir. Buna göre;

150 puan altı: Remisyon

150-220 puan arası: Hafif hastalık

220-450 puan arası: Orta dereceli hastalık

450 puan üstü: Ciddi hastalık

Hastalığın klinikteki prezentasyonuna göre terminolojide bazı tanımlamalar yapılmıştır.

Aktif hastalık: Konsensusa göre >220 puan CDAİ olan hastalar kabul edilmiştir. Ancak artık eğilim CRP>10 mg/dl ile birlikte kullanılması yönündedir.

Remisyon: Konsensusa göre yaygın bir şekilde <150 olarak kabul edilmiştir.

Yanıt: CDAİ'de başlangıca göre 100 puan ve üzerinde bir değişmedir.



Relaps: CH tanısı konmuş, kendiliğinden veya tıbbi tedaviden sonra klinik remisyonunda bulunan bir hastada semptomlarda alevlenmeyi tanımlar. Laboratuvar, görüntüleme yöntemleri ve endoskopi ile doğrulanmalıdır. Böylece CDAI>150 veya başlangıca göre 100 puan artıştır.

Rekürrens: Cerrahi rezeksiyondan sonra lezyonların tekrar ortaya çıkmasını tanımlamak için kullanılır (12,34).

## ÜLSERATİF KOLİT

Kolonun; genellikle kronik ve tekrarlayıcı karakterde, mukoza ve submukozanın inflamasyonu ile karakterize hastalıdır. En sık 20-30'lu yaşlarda ve 60-70'li yaşlarda görülmektedir. Görülme sıklığının genel olarak her iki cinsiyette de eşit olduğu görülmektedir. Hastalık kalın barsağın tutulum yerine göre;

Proktit: Rektal tutulum,

Distal kolit: Splenik fleksuraya kadar tutulum,

Yaygın kolit: Splenik fleksura proksimaline uzanan tutulum,

Pankolit: Tüm kolonun tutulumu, olarak adlandırılır.

Klinikte en sık kanlı ve mukuslu ishal, karın ağrısı, tenesmus izlenmektedir. Tutulan segmentin uzunluğu ile genellikle semptomların şiddeti ilişkilidir. CH'nda olduğu gibi ÜK hastalığında da aktivitenin belirlenmesi gerekmektedir. Klinik değerlendirmelere göre belirlenmiş olan Truelove and Witts skorlaması en sık kullanılan skorlamadır. Bu skorlamaya göre;

1. Günde dışkılama sayısı,
2. Rektal kanamanın varlığı,
3. Ateşin varlığı,
4. Taşikardinin varlığı,
5. Aneminin varlığı,
6. Sedimantasyon, değerlendirilir. Elde edilen puanlamaya göre hafif, orta ve ciddi hastalık olarak belirlenir.

CH ve ÜK'de gastrointestinal sistem bulguları dışında, ekstraintestinal semptomlar da görülmektedir. Bu semptomlar aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi kabaca sınıflandırılabilir:

1. Kas-iskelet: Artrit, artralji, sakroileit, ankilozan spondilit, osteoporoz, osteomalazi, osteonekroz.
2. Dermatolojik: Eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, oral ülserler, angular stomatit, aftöz stomatit, psöriazis.

3. Göz Bulguları: Üveit, iritis, episklerit, konjuktivit, retinal vasküler hastalık.
4. Hematolojik: Demir eksiklik anemisi, otoimmün hemolitik anemi, kronik hastalık anemisi, lökositoz, trombositoz, lökopeni, trombositopeni, hiperkoagülabil durum, anormal koagülasyon.
5. Hepatobiliyer Hastalık: Steatoz, safra taşı, primer sklerozan kolanjit, perikolanjit, kolanjiokarsinom, otoimmün hepatit.
6. Genitoüriner Sistem: Oksalat taşı, ürik asit taşı, membranöz glomerülonefrit, renal amiloidoz, penil ve vulvar ödem.
7. Koagülasyon ve Vasküler komplikasyonlar: Venöz veya arteryel tromboembolizm, hiperkoagülabilite durumu, artmış Faktör 5 leiden mutasyonu, defektif metilentetrahidrofolat redüktaz (12).

### **3.D. İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM**

#### **3.D.1. İBH ve Aterotromboz**

İnflamatuvar barsak hastalıkları gastrointestinal sistemin kronik inflamasyonu ile giden heterojen bir hastalık grubudur. Gastrointestinal traktus dışında kardiyovasküler sistem başta olmak üzere birçok organ ve sistem de bu hastalıktan etkilenir. İBH'nda morbiditenin ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri arteriyel ve/veya venöz tromboembolizmdir. Embolik olayların önemli bir kısmı derin ven trombozu ve pulmoner tromboembolizm şeklinde kliniğe yansır. Tromboembolik olay riski İBH hastalarında, romatoid artrit ve çölyak hastalığı gibi diğer kronik inflamatuvar hastalıklardan daha yüksek olarak bildirilmiştir. Geniş çaplı cohort çalışmalarında ortalama tromboemboli insidansının %6,5 olabileceği tahmin edilmektedir (35,36). Normal toplumla kıyaslandığında bu hasta grubunda 3-4 kat daha fazla embolik olaylara rastlanır (36). Literatürde; venöz tromboemboli insidansındaki artma iyi dökümanente edilmiş olmasına karşın, arteryel tromboemboli insidansına ait veriler kısıtlıdır. Kronik intestinal inflamasyon durumunda daha küçük çaplı arterlerin venöz sistemdekine benzer davranış sergileyerek, tromboza yatkın hale gelebileceği ileri sürülmüştür (37). Arteryel tromboembolik olayların saptanması, mortalite ve morbiditesinin yüksekliğinden dolayı hayati öneme sahiptir. Vaka takdimi şeklinde mezenterik, karotis, retinal arter, koroner ve periferik arterlerin akut arteryel oklüzyonları bildirilmiştir. Arteryal tromboembolik olaylara hastalığın akut alevlenme dönemlerinde ve büyük cerrahi girişim sonrası, postoperatif dönemde daha sık rastlanmaktadır (35,38, 39). Ayrıca kolonik tutulumun yaygınlığı da tromboemboli riskini artırmaktadır. Ha ve arkadaşları, geniş bir hasta grubunun geriye dönük taramasında, akut mezenterik iskemi riskinin İBH'lı grupta belirgin şekilde

arttığını bildirmişlerdir. Alt grup analizinde ise; 40 yaş üstü kadın hastalarda, akut miyokart enfarktüsü riskinin anlamlı şekilde daha yüksek, 40 yaş altı kadın hastalarda ise tromboembolik stroke riskinin daha yüksek olduğusaptanmıştır (35). İBH ve kardiyovasküler hastalık arasında muhtemel bir ilişki ilk kez Finlandiya epidemiyolojik çalışmasında ileri sürülmüştür (40). Bu çalışmada benzer demografik özelliklere sahip sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında, İBH'lı hastalarda iskemik kalp hastalığı riskinin anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir (40). Ancak takip eden metaanalizlerde İBH ve kardiyovasküler hastalık mortalitesi arasında ilişki gösterilememiştir (41). Bunda kardiyovasküler hastalıklarda güncel tedavi yöntemlerinin mortaliteyi azaltıcı etkisinin yanısıra, kardiyovasküler nedenli mortalitenin, iskemik kalp hastalığı insidansı için uygun bir tanımlayıcı gösterge olmamasının da katkısı vardır (41). İBH'nda tromboemboli prevalansının daha yüksek saptanmasını açıklamaya yönelik 3 farklı hipotez ileri sürülmüştür. İlki; antifosfolipit ve antikardiyolipin antikorunda artma, hiperhomosisteinemi ve lipit panelinde değişiklikler gibi İBH ile ilgili trombotik ve metabolik değişikliklerdir. İkincisi; İBH'nın tetiklediği plazma ve mukozadaki koagülasyon faktörlerinin ve prokoagülan faktörlerin konsantrasyonunda artma, koagülasyon inhibitörlerinin düzeylerinde ve fonksiyonunda bozulmalardır. Üçüncüsü ise lokal ve sistemik inflamasyona sekonder meydana gelen değişikliklerdir. Sistemik inflamasyonun potent bir protrombotik stimulus olarak görev yaptığı ve koagülasyon kaskatını ve faktör V, VII, VIII, protrombin gibi pıhtılaşmayı aktive ettiği ve fibrinojen, tromboplastin gibi mediyatörlerin salınımına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artması doku faktörlerinin salınımını artırır ve endotel hücrelerinin antitrombotik özelliklerinin prokoagülan tarafa kaymasına neden olur (42).

Trombosit aktivasyonu da İBH'lı hastalarda saptanan trombozun diğer önemli bir nedenidir. İBH'lı hastaların barsak mukozasında, mikrotrombüslerin içerisinde sıklıkla platelet agregatları bulunur. Güncel bir araştırmada da İBH'lı hastaların aktive olmuş plateletlerinden soluble CD-40 ligandların salınımının arttığı saptanmıştır. CD-40 ligand, endotel ve mononükleer hücre yüzeyinde bulunan CD-40 ile etkileşerek prokoagülan cevabı indüklemektedir (43).

İBH'nda hiperkoagülabile durumun kronik inflamasyona sekonder mi geliştiği veya bağımsız patojenik bir mekanizma mı olduğu bilinmemektedir. Histolojik ve hematolojik çalışmalar ikinci mekanizmayı desteklemektedir. 1995'te Thompson ve arkadaşları kalıtsal koagülasyon bozukluğu olanlarda İBH prevalansını belirlemek için ulusal epidemiyolojik çalışma yapmışlar ve kanama diyatezi olan hastalarda İBH sıklığında önemli azalma saptamışlardır (44). Bulgular bozulmuş trombojenitenin CH gelişimine karşı koruyucu

olduğunu düşündürmektedir. Tersine trombofilinin İBH'na karşı yatkınlık oluşturduğunu gösteren veriler yetersizdir. İki küçük çalışma Faktör V Leiden mutasyonu ile İBH arasında ilişki saptamıştır. Haslan ve arkadaşları ÜK hastalarında, kontrol grubuna göre yüksek Faktör V Leiden mutasyonu prevalansı saptamış, fakat aynı sonuçlar CH'nda saptanmamıştır. Over ve arkadaşları hem ÜK hem de CH hastalarında kontrol grubuna göre yüksek Faktör V Leiden mutasyonu prevalansı saptamışlardır (45,46).

İBH ile ilişkili bilinen tromboembolik komplikasyonlar ve kanama diyatezinin seyrekliğinden dolayı İBH'nın potansiyel tedavisinde antikoagulanları önermişlerdir. Aktif ve kortikosteroid rezistant ÜK hastalarında heparin tedavisi ile klinik aktivitede, endoskopik skorda ve histolojik derecede düzelme izlenmiştir. Düşük molekül ağırlıklı heparinin hafif ve orta aktivitedeki ÜK hastalarında yararlı olduğu rapor edilmiştir (47). Belki de daha düşük boyutta benzer bir yarar CH hastalarında antikoagulan tedavi ile izlenebilir.

### 3.D.2. İBH ve Aterosklerosis

Ateroskleroz endotel disfonksiyonu ile başlatılan karmaşık bir süreçtir. Endotel fonksiyon bozukluğunu, düz kas hücre proliferasyonu ve kollejen gibi ekstrasellüler makromoleküllerin sentezinin artmasının neden olduğu arteryel katılık izler (48,49). Bu adımı, vasküler yataktaki yapısal değişiklikler ve aterosklerotik plak oluşumu takip eder. Son olarak plak rüptürü ile birlikte makrovasküler komplikasyonlar ortaya çıkar (48,49). Son 10 yılda biyomarker ve görüntüleme yöntemleri aterosklerotik değişikliklerin çok erken evrelerini araştırmaya imkan sağlamıştır. Endotel fonksiyonlarında bozulma (fonksiyonel ateroskleroz), morfolojik değişikliklerden önce meydana gelir ve önkolda akım bağımlı dilatasyon tekniği ile tespit edilebilir (50). Diğer taraftan karotid arterde intima-mediya kalınlığının (İMT) ölçümü ile yapısal atherosklerozun erken evreleri değerlendirilir (51). Bu görüntüleme tekniklerinin yanında biyomarkerler gibi diğer metotlarda vasküler hasarı tahmin etmede kullanılabilir.

İBH, kronik multisistemik intestinal bir hastalıktır. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı iki temel formudur. İBH'nın göz, cilt, kas-iskelet sistemi ve kardiyovasküler sistem tutulumlarının olduğu birçok ekstraintestinal bulguları mevcuttur (52). Son yıllarda bazı raporlarda, İBH'lı hastalarda erken atherosklerozda ve iskemik kalp hastalığı prevalansında artma olduğu bildirilmiştir (3,7,8,53). İBH ve ateroskleroz arasında daha ileri bir ilişkiyi test etmek için, kardiyovasküler hastalığın güvenilir prediktörü olan karotid arter İMT ölçümlerine dayalı çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (2,54). Diğer taraftan onbir çalışmanın bir metaanalizinde ülseratif kolitli ve Crohnlu hastalarda kardiyovasküler

hastalıktan kaynaklı mortalite artışı saptanmamıştır (41). Buradan yola çıkılarak İBH hastalarında kardiyovasküler hastalık insidansının artmadığı yorumu yapılmıştır. Bu araştırmalarda kardiyovasküler hastalık tanımlaması için, kardiyovasküler nedenli mortalite oranları kullanılmıştır. Kardiyovasküler hastalık insidansı için mortalite oranları, tanımlayıcı bir indeks olmaktan uzaktır. Çünkü koroner arter hastalığının tedavisindeki güncel gelişmeler akut koroner sendromla takip edilen hastalarda sonuçları dramatik bir şekilde iyileştirmiştir. Ayrıca bu metaanalizde kullanılan İBH'lılar için kardiyovasküler hastalığa özgü standartize edilmiş mortalite oranlarını (SMR'ler) etiyolojik kanıtlar veya önleyici etkiler olarak yorumlamak zordur. İBH farklı gruplarda farklı etkiye sahip olabilir (örneğin İBH'lı bazı etnik gruplarda koroner arter hastalığı riskini artırabilen, diğerlerinde azaltabilir ve toplam risk ortalama riske benzer bulunabilir). Benzer şekilde; inflamatuvar barsak hastalığı SMR'lere yansımaya zamanla bağlı insidans artışına neden olabilir (örneğin İBH'lı hastalarda kardiyovasküler hastalık daha erken yaşlarda ortaya çıkabilir, ancak hastalığa bağlı ölümler olmayabilir ve bu durum o an için SMR'de ifade edilemez). Diğer taraftan tüm çalışmalarda göreceli olarak kısa takip süreleri göz önünde bulundurulduğunda (ortalama 5 ile 19 yıl) ve İBH tipik olarak genç insanları etkilediğinden, kardiyovasküler hastalığın potansiyel olarak fatal sonuçlarının oluşabilmesi için bu süre yeterli olmayabilir (41). Tüm bu kısıtlamalardan yola çıkılarak Yarur ve arkadaşları, İBH'lı hastalarda koroner arter hastalığı sıklığını ve onun geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörleri ile olan ilişkisini araştırmışlardır. Geleneksel risk faktörleri olarak JNC-7'ye (Joint National Comite) göre hipertansiyon tanısı alanlar veya antihipertansif kullanım hikayesi olanlar, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre diyabet tanısı alanlar, NCEP'e (National Cholesterol Educational Progame) göre hiperlipidemi tanısı alanlar, sigara bağımlılığı ve aile hikayesi alındı. Geleneksel olmayan risk faktörleri olarak; beyaz küre yüksekliği, anemi, hs-CRP, eritrosit sedimentasyon hızı alınmıştır. Primer sonlanım olarak; akut koroner sendrom, sessiz myokart enfarktüsü, ekokardiografi veya nükleer görüntüleme segmenter duvar hareket kusuru veya koroner anjiyografide anormal koroner arterler alınmıştır. Bu çalışmada İBH'lı olgular daha düşük geleneksel risk faktörlerine sahip olmasına karşın daha yüksek kardiyovasküler hastalık oranlarına sahip bulunmuştur. İBH'lı hastalarda tüm yaş gruplarında koroner arter hastalığı (KAH) riskinin arttığı gösterilmiştir. Ancak çalışmada kardiyovasküler olay sıklığı açısından ÜK ve CH arasında fark gözlenmemiştir. Bu çalışmada KAH gelişmesinde, hipertansiyon dışında geleneksel risk faktörlerinin etkisi sınırlı kalırken, bir inflamasyonun markırı olan beyaz küre yüksekliğinin etkisi ön plana çıkmıştır. Koroner arter hastalığı gelişiminde inflamasyonun etkin rolüne vurgu yapılmıştır (3). Kronik sistemik inflamasyonun

kardiyovasküler hastalığın çeşitli formları için bir risk faktörü olabileceği bilinmektedir. Kanda IL-6, TNF- $\alpha$  ve aktive protein-C gibi kronik inflamatuvar markerlerin sürekli bir şekilde yüksek kalmasının, erken aterosklerozla bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Ülkemizden yapılan bir araştırmada İBH'lılarda, hsCRP ile ifade edilen inflamatuvar aktivitenin endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (51). Pediyatrik hasta grubunda yapılan bir diğer araştırmada da inflamasyonun yoğunluğu ile İMT ve FMD arasında bu ilişki doğrulanmıştır (55). Hs-CRP'deki yükselme sağlıklı görülen hastalarda bile konvansiyonel risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler olaylara bağlı mortalitenin ve morbiditenin prediktörü olabileceği gibi gözükmemektedir. Diğer bir proinflamatuvar ve protrombotik faktör olan CD-40 ligandının kanda tespit edilmesi platelet aktivasyonunu göstermektedir. CD 40-ligand ile CD-40'ın etkileşimi endotel hücreleri üzerinde gerçekleşir ve birçok inflamatuvar mediatörün salınımına yol açar (56). Son yıllarda bu yolağın ateroskleroz gelişmesine ve daha hızlı bir seyir izlemesine neden olduğu bildirilmiştir (56). İBH'nın da içinde bulunduğu birçok inflamatuvar hastalıkta, CD-40 ligandının çözünür formunun plazma düzeyinin yükseldiği saptanmıştır. Ülkemizden yapılan bir araştırmada hem ÜK hem de CH'da, CD-40'ın plazma düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda CD-40'ın endotel disfonksiyonu için iyi bir prediktör olduğu gösterilmiştir (51). Endotel işlev bozukluğu, aterosklerozun ilk adımıdır. İBH'lı genç hastalarda ön kolda akışa bağımlı dilatasyon yöntemleri ile endotel işlev bozukluğu gösterilmiştir (55). Ancak bu yöntemle saptanan endotel disfonksiyonu koroner yatağın durumunu tam yansıtmayabilir. Periferik ve koroner dolaşım; mikrovasküler yapı, metabolik regülasyon ve hiperemik uyarılara verilen yanıtla birbirinden ayrılırlar. Son olarak denilebilir ki, İBH ve ateroskleroz ortak patofizyolojik yolu kullanmaktadır.

İnflamatuvar hastalıklarda kardiyovasküler sistem tutulumunun erken evreleri klinik bulgu vermeyebilir. Epikardiyal koroner arterlerde hastalık oluşmadan yıllar önce mikrovasküler hasar başlayabilir. Bu bağlamda kullanılacak tanısal görüntüleme tekniklerinin, hastalığın erken evrelerine ait yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri saptama yeteneğinin olması gerekir. Günümüzde bu amaçla çeşitli tanısal yöntemler kullanılmaktadır.

1. Girişimsel olmayan yöntemler (Transtoraksik ekokardiyografi, Doku Doppler ekokardiyografi)
2. Yarı girişimsel (Transtoraksik stres ekokardiyografi, Transözofageyal ekokardiyografi)
3. Girişimsel teknikler (Anjiyografi)
4. Bilgisayarlı tomografi ve koroner manyetik rezonans anjiyografi

## **Transtorasik Ekokardiyografi**

Transtorasik ekokardiyografi, inflamatuvar hastalığa bağlı gelişen kapak hastalıklarını, perikard hastalığı ve duvar hareketlerini değerlendirmeye olanak veren girişimsel olmayan güvenilir bir tanısal tekniktir. Doppler görüntüleme yöntemi ile de, ventriküllerin diyastolik doluş şekilleri, kapak işlevleri ve pulmoner arter basıncı saptanabilir. Cioffi ve ark. kardiyovasküler hastalığın klinik bulguları olmayan İBH'lı hastalarda kollegen birikimine bağlı sol ventrikül yapı ve fonksiyonlarında erken değişikliklerin oluşabileceğini bildirmişlerdir (57). Bragagni ve meslektaşları ise, bu hastalarda sol ventrikül diyastolik işlevlerinin korunmuş olmasına karşın, hastalığın neden olduğu yoğun oksidatif stresin fibroblast ve myozit proliferasyonunu uyararak kollegen birikimine ve endotel disfoksiyonuna yol açtığını raporlamışlardır. Endotel disfoksiyonun kapakçıklarda kalınlaşma ve hasara yol açarak, mitral kapak prolapsusu başta olmak üzere valvülopatilere neden olabildiğini bildirmişlerdir (58).

## **Doku Doppler Görüntüleme**

Doku Doppler görüntüleme, miyokardın diyastolik ve sistolik işlevlerini bölgesel olarak değerlendirmeye olanak tanıyan yeni bir yöntemdir. Ankilozan spondilit başta olmak üzere çeşitli seronegatif artropatili, kardiyovasküler hastalık riski taşımayan genç olgularda, sol ventrikül bölgesel diyastolik işlevinin bozulduğu bildirilmiştir. Bölgesel diyastol işlevi ile koroner akım yedeği arasında sıkı bir ilişki saptanmıştır. Bu bağlamda doku Doppler görüntüleme tekniği, kronik inflamatuvar hastalıklarda, kardiyovasküler tutulum hakkında konvansiyonel tetkiklerden daha fazla bilgi sağlar (59). Ancak güncel literatürde İBH'lı hastalarda bu teknikle sol ventrikül diyastolik işlevlerinin değerlendirildiğini gösteren bir veri bulunmamaktadır.

## **Koroner Akım Rezervi**

Koroner akım rezervi, en yüksek düzeye yakın koroner vazodilatasyon sırasında koroner kan akışının istirahat kan akışına oranıdır. Hastalarda koroner akım rezervinin azalması, epikard koroner arterlerinin daralmasının bir sonucu olabilir veya koroner mikrodolaşımın işlev bozukluğunu yansıtabilir (1,59). Nörohümorale faktörleri ve/veya endotel işlev bozukluğunu içeren yapısal (örneğin lümen-duvar oranının azalması ile damarın yeniden biçimlenmesi) veya işlevsel değişiklikler koroner mikrovasküler fonksiyonları yansıtabilir. Koroner perfüzyon, miyokardın ihtiyacı doğrultusunda artar. Koroner perfüzyonun esas belirleyicisi miyokardiyal prekapiller arteriyollerdir. Büyük koroner arterlerin kan akışına

direnci yok denecek kadar azdır. Normal durumda koroner kan akımı, miyokardın oksijen ihtiyacını karşılamak için 4-6 kat artabilir. Bu etki damar direncini azaltan arteriyoler yatağın vazodilatasyonu ile sağlanır. Adenozin ve dipiridamol gibi farmakolojik ajanlar oksijen ihtiyacından bağımsız olarak koroner direnci azaltarak koroner kan akımını artırır. Koroner akım rezervi, miyokardın metabolik ihtiyacının artmasını takiben koroner dolaşımın dilatasyon kapasitesini gösterir ve hiperemik akış ile istirahat akışı arasındaki orandır. Transtorasik dipiridamollü stres ekokardiyografi kullanılarak değerlendirilen koroner akım rezervi, koroner arter hastalığının tanısında oldukça hassas, bölgesel duvar hareketleri ile birlikte değerlendirildiğinde ise, hayli özgül bir tanısal yöntemdir (11). Sol ön inen arter (LAD) koroner akım yedeğinin 2' nin altında saptanması, koroner arter darlığını öngördürür. Epikard koroner arterleri normal olgularda ise, anormal KAR mikrovasküler hastalığı gösterir (1, 59). Endotel işlev bozukluğunun ve koroner akım rezervindeki azalmanın, aterosklerozun erken göstergeleri olabileceği bildirilmektedir. Kardiyovasküler risk faktörlerinin makrovasküler endotel disfonksiyonundan ziyade mikrovasküler endotel disfonksiyonu ile daha yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (8). Dolayısıyla aterosklerozun mikrovasküler yataktan başladığı tezi daha öne çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı da İBH hastalarında önemli morbitide ve mortalite nedeni olan bu erken aterosklerotik değişikliklerin araştırılmasıdır.

Koroner hiperemi için kullanılan farmakolojik ajanlar; Adenozin, papaverin, sodyum nitroprussit ve dipiridamoldür.

**Dipiridamol:** Adenozin benzeri etkiye sahiptir. Hem endotel hücrelerine adenozin taşınmasına engel olarak, hem de adenozin deaminazı inhibe edip adenozin yıkımını engellemek suretiyle interstisyel aralıktaki adenozin düzeyini artırarak koroner vazodilatasyon oluşturur. Dipiridamolle oluşan koroner hiperemi, adenozinle olandan daha azdır, ancak daha uzun süreli hiperemi oluşturduğu için (yaklaşık 15 dakikaya kadar uzar) kullanım kolaylığı sağlar (60). Dipiridamol 0,142 mg/kg/dakika dozunda 4-6 dakika boyunca (0,56 mg/kg total doz) geniş bir venden infüzyon şeklinde verilir. En yüksek düzeyde damar genişletici etkisini 2-4 dakikada gösterir ve koroner kan akışını bazalin 4-5 katına çıkarır. Koroner dolaşımdaki yarılanma süresi yaklaşık 20-30 dakikadır (61).

### **Aortanın Elastik Özelliklerininin Değerlendirilmesi**

Aterosklerozun erken teşhisinde, aortun mekanik özelliklerinin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesinin büyük katkısı vardır. Aortun distensibilitesinin



ekokardiyografik ölçümleri aorttaki mekanik özelliklerin değişimlerini hassasiyetle değerlendirebilmektedir (9). Yaş faktörü kendi başına arteriyel duvar değişiklikleri oluşturarak, eşlik eden aterosklerozla beraber arteriyel mekanik özellikleri değiştirir (62). Hayvan çalışmalarında kolesterolden zengin beslenme ile arteriyel elastisitede bozulma; kolesterolden zengin beslenme kesildiğinde ise iyileşme olduğu gösterilmiştir (63). Aortun elastik özelliği sol ventrikül fonksiyonunu ve koroner kan akımı için önemli bir göstergedir. Hipertansif hastalarda aortun elastik özelliği azalır. Aortun elastikiyetinin bozulması aterosklerotik lezyonların mekanik etkilerine ve anormal aort duvar beslenmesine bağlanmıştır. Yapısal ve makroskopik değişiklikler, aort duvarının elastik performansının bozulmasından sorumlu tutulmuştur (64). Aortun mekanik özelliklerinin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi aterosklerozun erken tanısında büyük yararı vardır (9). Aortik stiffness, aterosklerozun bir belirteci olarak kullanılabilir (9,64).

#### 4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

##### **Olgu seçimi;**

Çalışmaya, Başkent Üniversitesi Konya Uygulama Araştırma Merkezi'nde takipte olan, çalışmaya dahil edilme ölçütlerini taşıyan ve TWAS ve CDAI aktivite indekslerine göre remisyonunda olan hastalar alındı. Güç analizi sonucu gerekli örneklem genişliği hasta ve kontrol gruplarının her birinde en az 36 birey olmak üzere toplam 108 birey olarak belirlenmiştir. Bu durumda testin gücünün 0.808 (yaklaşık % 80.85) olması beklenmekteydi. Hasta ve kontrol gruplarının benzer yaş, cinsiyet ve demografik özellikte olmasına özen gösterildi. Olgularının klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Menstrüel sıklusa bağlı hormonal değişiklikler KAR'nde değişikliklere sebep olduğu için çalışmaya alınma ölçütleri 18-60 yaş grubunda olma ve kadınlar için düzenli adet görme idi. Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan; koroner arter hastalığı aile hikayesi, sigara ve alkol kullanım durumları ve diabetes mellitus gibi major kardiyovasküler risk faktörleri yönünden ayrıntılı bir anemnez alındı. Koroner arter hastalığını dışlamaya yönelik, anemnez, fizik muayene, elektrokardiyografi ve göğüs ağrısı tarifleyen hastalar için Bruce protokolüne göre efor testi yapıldı. Koroner arter hastalığı anamnezi verenler ve efor testi pozitif olanlar çalışma dışı bırakıldı. ÜK ve CH dışında kronik inflamatuvar hastalığı olanlar ile karaciğer, böbrek, kan hastalığı gibi ateroskleroza yatkınlık oluşturan sistemik hastalığı olanlar çalışmadan dışlandı. Diyabet ve hipertansiyon hikayesi olanlar veya bu hastalıklara yönelik ilaç kullananlar da diğer bir dışlanma nedeni sayıldı. Ayrıca herhangi bir vazoaaktif ilaç kullanan; 12 derivasyonlu EKG' de Q dalgası, ST segment ve/veya T dalga değişikliği veya sol dal bloğu saptananlar ve

vücut kitle indeksi  $>35\text{kg/m}^2$  olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm olguların sistolik ve diyastolik kan basıncı muayene öncesi yatar pozisyonda en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ brakial arterden havalı manometre kullanılarak, vücut ağırlığı ise üzerinde hafif giyecekler ile ayakkabısız olarak 0,1 kg hassasiyetle ayarlanmış tartı aleti ile ölçüldü. Boy ölçümleri; ayakta durmakta iken 0,01 m hassasiyetle ayakkabısız olarak yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ); vücut ağırlığının (kilogram), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle ( $\text{kg/m}^2$ ) hesaplandı. İBH'lı hastalarda ekokardiyografik incelemelerinin yapıldığı gün TWAS ve CDAİ aktivite indekslerine göre, hastalık aktivite skoru hesaplandı. Hastaların hastalık süreleri, kullandıkları ilaçların adı, ilaçları kullanma süreleri ve dozları not edildi.

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Araştırma Kurulu'nun önerisi ile Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu tarafından etik açıdan onaylandı.

### **Ekokardiyografik inceleme;**

Ekokardiyografik inceleme sol lateral pozisyonda Acuson Sequoia C256® (Acuson Corp, Mountain View, Calif, ABD) ekokardiyografi cihazı ve 3V2c (3,5 MHz) transtorasik prob kullanılarak parasternal ve apikal görüntülerden yapıldı. 'Amerikan Ekokardiyografi Derneği' ölçütlerine göre M mode ile sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları, interventriküler septum kalınlığı ve arka duvar kalınlığı ve ejeksiyon fraksiyonu ölçüldü (65).

#### **a) Aortik distensibilite ve stiffness indeksinin ölçümü:**

Parasternal uzun aks ekokardiyografide aort kapağının 3 cm üzerinde, M mode ekokardiyografi ile üst duvarın alt kenarı ile alt duvarın üst kenarı arasında aortun sistolik ve diyastolik iç çapları ölçüldü. Aortanın sistolik çapı aort kapak tam açıkken, aortanın diyastolik çapı EKG de QRS' in tepe noktasına uyan noktada ölçüldü. Tüm ölçümler ardışık 5 kardiyak siklüsta yapılarak ortalaması alındı. Aortik distensibilite ve aortik stiffness aşağıdaki formüllerle hesaplandı (9,64).

Aortik distensibilite:  $2 \times (\text{AoS} - \text{AoD}) / \text{NB} \times \text{AoD}$

Aortik stiffness indeksi=  $\text{Ln}(\text{SKB} / \text{DKB}) / (\text{AoS} - \text{AoD}) / \text{AoD}$

#### **b) Koroner akım rezervinin ölçülmesi:**

Transtorasik ekokardiyografi ile sol ön inen (LAD) arterin orta-distal kısmı modifiye kısa aks görüntülemeye interventriküler sulkusta net olarak görüntülenir. Takiben distal LAD' deki koroner akım renkli Doppler haritalama tekniği ile Doppler velosite aralığı 8,9–24.0

cm/saniye getirilerek daha belirgin hale getirilir. Renk Doppler ayarı en uygun görüntü elde edilene kadar artırılabilir. Bazal akım hızı, kan basıncı ve kalp hızı kaydedildikten sonra 0,56 mg/kg dozunda 4-6 dakika boyunca dipiridamol infüzyonu yapılarak pik akım hızı elde edilir. Tüm bu ölçümler esnasında, sürekli bir şekilde monitörle EKG takibi ve kan basıncı ölçümü yapılır. KAR: pik akım hızı/bazal akım hızı olarak formülize edilir (10).

### **Biyokimyasal Analiz**

Tüm olguların 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00–8:30 arasında biyokimyasal tetkikleri için venöz kan örnekleri alındı. Total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri enzimatik metotla ölçüldü. Serum glukoz ölçümü için spektrofotometrik yöntem kullanıldı. Yüksek sensitif CRP ölçümü yüksek sensitif sandwich ELISA tekniği ile yapıldı.

### **İstatistiksel Analiz**

Tüm istatistiksel analizler IBM uyumlu bilgisayara yüklenmiş olan “SPSS for Windows” 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak istatistiksel açıdan uygun yöntemlerle yapıldı. Tüm sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik veriler sayı ve/veya toplamın yüzdesi olarak ifade edildi. Gruplar, tek yönlü ANOVA (Scheffe) testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değerlerin karşılaştırılmasında ise “ki-kare testi” kullanıldı. Korelasyon analizi, Pearson’un korelasyon katsayısı kullanılarak yapıldı. Ayrıca, bağımsız değişkenlerin saptanması için çok değişkenli doğrusal “regresyon” analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için P değerinin  $< 0.05$  olması şartı arandı.

## **5. BULGULAR**

### **Çalışma gruplarının klinik, labaruar ve demografik özelliklerin karşılaştırılması:**

Yaş, cinsiyet, vucut kütle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp hızı, serum lipitleri ve açlık kan şekeri bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo:1). Yüksek sensitif CRP tüm hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). Eritrosit sedimentasyon hızı ÜK hastalarında kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte, istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı ( $15.7 \pm 12.9$  karşın  $10.1 \pm 3.4$  p değeri: 0.22). CH ve İBH’lı tüm grupta ise sedimentasyon hızı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Hastalık süresi CH’larında ortalama  $3.5 \pm 1.9$  yıl iken, ÜK’de  $6.5 \pm$

6.9 yıl idi. Hastalık aktivite skorları CH'larında CDAI'ne göre  $63.7 \pm 21.4$  olarak, ÜK hastalarında ise, TWAS indeksine göre skor  $3.52 \pm 0.69$  olarak bulundu (tablo:1).

#### **Ekokardiyografik bulguların karşılaştırılması:**

Sol atriyum çapı, interventriküler septum ve arka duvar kalınlıkları, sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları, ejeksiyon fraksiyonu gruplar arasında benzerdi. Aortanın diyastolik çapı ÜK ve İBH'lı tüm grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ( $p < 0.05$ ). Aortanın sistolik çapı ise, yalnızca İBH grubunda kontrol grubundan anlamlı şekilde daha geniş ölçüldü ( $2.76 \pm 0.38$  karşılık  $2.56 \pm 0.35$ ;  $p$  değeri  $< 0.05$ ). Bazal ölçümler esnasında alınan tansiyon arteriyel değerleri ve nabız sayısı tüm gruplarda benzer bulunurken, dipiridamol infüzyonu sonrasında ölçülen pik nabız sayısı da farklı izlenmedi. Aortik distensibilite tüm hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük ( $p$  değeri  $< 0.05$ ) iken, aortik stiffness indeksi tüm hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ( $P$  değeri  $> 0.05$ ). Bazal koroner akım hızı tüm gruplarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla birlikte, yalnızca İBH'lı tüm grupta (ÜK+CH) kontrol grubundan istatistiksel olarak ayrılmaktaydı ( $24.1 \pm 3.9$  karşılık  $22.4 \pm 2.9$ ;  $p$  değeri  $< 0.05$ ). Diğer taraftan dipiridamol sonrası pik koroner akım hızları ve koroner akım rezervi tüm hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük bulundu (Tablo:2).

Korelasyon analizinde koroner akım rezervi; yaş ( $r = -0.298$ ;  $p = 0.002$ ), eritrosit sedimentasyon hızı ( $r = -0.335$ ;  $p = 0.002$ ), hs-CRP ( $r = -0.364$ ;  $p < 0.001$ ), CDAI ( $r = -0.316$ ;  $p = 0.062$ ), TWAS ( $r = -0.331$ ;  $p = 0.0048$ ) ve aortik stiffness indeksi ( $r = -0.306$ ;  $p = 0.001$ ) ile istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde korelasyon gösterirken; aortik distensibilite ( $r = 0.359$ ;  $p < 0.001$ ), ve HDL kolesterol ( $r = 0.229$ ;  $p = 0.029$ ), ile pozitif yönde korelasyon gösterdi (Tablo:4). Benzer şekilde aortik distensibilite de yaş, kan glukoz düzeyi, sistolik kan basıncı ve TWAS arasında da anlamlı şekilde negatif korelasyon izlendi. Aortik stiffness indeksi ile de yaş ( $r = 0.357$ ;  $p < 0.001$ ), kan glukoz düzeyi ( $r = 0.317$ ;  $p = 0.001$ ), ve hs-CRP ( $r = 0.211$ ;  $p = 0.03$ ), arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptandı (tablo:5). Çok değişkenli doğrusal "regresyon" analizinde, koroner akım rezervi bağımlı değişken, yaş VKİ, lipit paneli, açlık kan şekeri, sistolik ve diyastolik kan basıncı, hs-CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, hastalık aktivite indeksleri (TWAS ve CDAI), hastalık süresi, aortik distensibilite ve aortik stiffness indeksi bağımsız değişkenler olarak alındı. Koroner akım rezervinin; hs-CRP ( $\beta = -0,360$ ;  $p < 0.001$ ) HDL-kolesterol ( $\beta = 0,296$ ;  $p = 0.001$ ) ve aortik distensibilite ile ( $\beta = 0,180$ ;  $p = 0.03$ ) bağımsız ilişkili olduğu saptandı.

**Tablo: 1** Hasta ve kontrol gruplarının klinik, laboratuvar ve demografik verilerinin karşılaştırılması

	İBH'lı tüm grup (n=72)	Crohn Hastalığı (n=36)	Ülseratif Kolit (n=36)	Sağlıklı Kontrol (n=36)
Yaş (yıl)	39.7 ± 12.1	38.1 ± 10.8	41.2 ± 13.1	37.2 ± 5.1
Erkek/Kadın (n/n)	0,40±,49	0,51± 0,50	0,40±,49	0,40±,49
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	24.8 ± 4.2	24.8 ± 4.2	24.7± 4.3	25.6 ± 1.7
Sistolik KB (mmHg)	118.9 ± 11.0	119.7 ± 12.8	118.2 ± 9.1	119.5 ± 8.4
Diastolik KB (mmHg)	74.9 ± 7.0	74.4 ± 6.9	75.5 ± 7.2	76.8 ± 5.4
Kalp hızı (atım/dk)	72,7±11,6	75.2 ± 7.9	73.1 ± 7.6	73.6 ± 11.8
Glukoz (mg/dl)	92.6 ± 10.2	92.9 ± 9.3	92.4 ± 11.2	90.9 ± 5.8
Total kolesterol (mg/dl)	184.3 ± 27.1	179.2 ± 31.3	189.6± 21.4	180.8 ± 27.1
Trigliserid (mg/dl)	118.4 ± 40.5	115.2 ± 43.1	121.7 ± 38.1	128.4 ± 52.2
HDL kolesterol (mg/dl)	43.1 ± 7.1	42.4 ± 8.3	43.9 ± 5.7	42.6 ± 10.4
LDL kolesterol (mg/dl)	117.9 ± 22.2	113.7 ± 24.6	122.4 ± 18.9	111.7 ± 23.2
Hemoglobin (mg/dl)	13.7 ± 1.6	13.9 ± 1.4	13.4 ± 1.7	14.1 ± 1.1
Hs-CRP (mg/l)	3.67 ± 3.21***	3.76 ± 3.62*	3.57 ± 2.80**	1.87 ± 1.35
ESH (mm/h)	17.2 ± 12.6 ***	18.8 ± 12.3*	15.7 ± 12.9	10.1 ± 3.4
Hastalık süresi (yıl)		3.5 ± 1.9	6.5 ± 6.9	
Hastalık Aktivite Skoru (CDAI veya TWAS)		63.7 ± 21.4	3.52 ± 0.69	

\* Crohn hastalığına karşı kontrol grubu P değeri < 0.05

\*\* Ülseratif kolite karşı kontrol grubu P değeri < 0.05

\*\*\* İBH'lı tüm gruba karşı kontrol grubu p değeri < 0.05

**Tablo: 2** Grupların arasında ekokardiyografik verilerinin karşılaştırılması

	İBH'lı tüm grup (n=72)	Crohn Hastalığı (n=36)	Ülseratif Kolit (n=36)	Sağlıklı Kontrol (n=36)
Aortanın diyastolik çapı (cm)	2.76 ± 0.38***	2.74 ± 0.40	2.78 ± 0.33**	2.56 ± 0.35
Aortanın sistolik çapı (cm)	2.93 ± 0.38***	2.91 ± 0.41	2.95 ± 0.35	2.79 ± 0.33
Sistolik KB (mmHg)	118.9 ± 11.0	119.7 ± 12.8	118.2 ± 9.1	119.5 ± 8.4
Diyastolik KB (mmHg)	74.9 ± 7.0	74.4 ± 6.9	75.5 ± 7.2	76.8 ± 5.4
Aortik stiffness (%)	6.46 ± 4.33***	6.52 ± 3.77*	6.40 ± 4.88**	9.23 ± 3.36
Aortik stiffness indeksi	11.75 ± 11.09***	10.52 ± 7.73*	12.99 ± 13.67**	5.46 ± 2.31
Aortik distensibilite	3.06 ± 2.15***	3.11 ± 2.13*	3.02 ± 2.20**	4.36 ± 1.60
Bazal hız (atım/dk)	74.1 ± 7.8	75.2 ± 7.9	73.1 ± 7.7	73.6 ± 11.8
Pik hız (atım/dk)	98.6 ± 9.2	100.1 ± 8.2	97.1 ± 10.1	97.9 ± 13.0
Bazal koroner akım (cm/sn)	24.1 ± 3.9***	24.4 ± 4.4	23.9 ± 3.4	22.4 ± 2.9
Pik koroner akım (cm/sn)	56.1 ± 12.5***	56.1 ± 13.1*	56.2 ± 12.0**	70.6 ± 15.3
Koroner akım rezervi	2.34 ± 0.44***	2.33 ± 0.49*	2.35 ± 0.40**	3.14 ± 0.54

\* Crohn hastalığı ve kontrol grubu arasında p değeri<0.05

\*\* Ülseratif kolit ve kontrol grubu arasında p değeri< 0.05

\*\*\*İBH tüm grup ve kontrol grubu arasında p değeri<0.05

**Tablo: 3** Hastaların medikal tedavi durumları

	Crohn Hastalığı (n=36)	Ülseratif Kolit (n=36)
Medikal tedavi almayan	4	5
Steroid	0	0
Mesalamin (oral ve/veya topikal)	32	31
Azotiopürin	20	3
Metotreksat	1	0
TNF-α blokerleri	2	0

**Tablo: 4 İBH'lı hastalar da koroner akım rezervi ile diğer değişkenler arasında Spearman korelasyon analizi**

	Korelasyon katsayısı (r)	P değeri
Yaş	-0.298	0.002
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.30	0.76
Total kolesterol	-0.17	0.87
HDL kolesterol	0.229	0.029
Trigliserid	0.16	0.87
LDL kolesterol	-0.13	0.22
Glukoz düzeyi	-0.64	0.52
Sistolik KB	-0.005	0.95
Diyastolik KB	0.49	0.61
ESH	-0.335	0.002
Hastalık süresi	-0.17	0,16
Hs-CRP	-0.364	<0.001
CDAİ skoru	-0.316	0.062
TWAS skoru	-0.331	0.048
Aortik distensibilite	0.359	<0.001
Aortik stiffness indeksi	-0.306	0.001

**Table 5 Aortanın elastik özellikleri ve diğer klinik ve demografik değişkenler arasındaki korelasyon analizi**

	Aortik distensibilite		Aortik stiffness indeksi	
	R değeri	P değeri	R değeri	P değeri
Yaş	-0.431	<0.001	0.357	<0.001
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.105	0.286	0.079	0.41
Total kolesterol	-0.078	0.462	-0.020	0.85
HDL kolesterol	0.132	0.212	-0.058	0.58
Trigliserid	-0.07	0.495	0.119	0.26
LDL kolesterol	-0.144	0.173	-0.042	0.69
Glukoz düzeyi	-0.249	0.01	0.317	0.001
Sistolik KB	-0.296	0.002	0.119	0.22
Diastolik KB	-0.039	0.69	-0.039	0.69
ESH	-0.187	0.09	0.083	0.46
Hastalık süresi	-0.188	0.14	0.174	0.17
Hs-CRP	-0.140	0.16	0.211	0.03
CDAİ skoru	0.346	0.042	-0.112	0.52
TWAS skoru	-0.387	0.02	-0.192	0.27

## 6. TARTIŞMA

Bu çalışmada biz; 1. koroner arter hastalığı, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabeti bulunmayan, genç remisyondaki inflamatuvar barsak hastalarında arteriyel stiffnessın arttığını, esnekliğin azaldığını, 2. Koroner akım rezervinin, dolayısıyla koroner mikrovasküler fonksiyonların bozulduğunu, 3. hs-CRP ile ifade edilen inflamatuvar aktivitenin koroner akım rezervi ve aortik stiffnessda etkilenmeyi anlamlı şekilde predikte ettiğini gösterdik. Ayrıca çalışmaya alınan hastaların tamamı remisyonda olmasına karşın, hem CH hem de ÜK'de vasküler etkilenmenin düzeyi ile hastalık aktivite indeksleri arasında ilişki saptadık.

Aortanın esnek yapısının bozulduğunu gösteren aortik stiffness artışı ve distensibilitenin azalması; genellikle koroner arter hastalığı ve risk faktörleri ile birlikte



(9,64). Nitrogliserinle aortik stiffnessdaki düzelmenin değerlendirilmesi ile koroner arter hastalığının yaygınlığının öngürülebileceği gösterilmiştir (66). Arteriyal stiffness ve distensibilite değişimi, girişimsel yöntemle veya basınç-çap ilişkisine dayanan formüllerle değerlendirilmektedir (67). Ekokardiyografik yöntemlerdeki güncel gelişmeler invaziv yöntemlere olan ihtiyacı azaltmıştır. Arteriyal stiffness, klasik ateroskleroz risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalite için bir risk faktörüdür (68). Roman ve ark. Sistemik Lupus Eritamatozis ve Romatoid Artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda inflamasyonla ilişkili olarak arteriyal stiffnessın belirgin olarak arttığını rapor ettiler (69). Bizim çalışmamızda da İBH'lı hastalarda aortanın distensibilite özelliği önemli şekilde etkilenmiş bulundu. Arteriyal stiffnessın (dolayısıyla fonksiyonel ateroskleroz) en önemli belirleyicilerinden biri Hs-CRP ile ifade edilen kronik inflamasyon olduğu görüldü. Epidemiyolojik veriler, inflamasyon ve ateroskleroz arasında sıkı bir ilişki olduğunu gösterdi (70). Bu nedenle bazı görüntüleme yöntemleri ve serolojik testler prelinik evrede aterosklerotik hastalığı tespit etmek için geliştirilmiştir. İntima mediya kalınlığının değerlendirilmesi, arteriyal duvarda erken yapısal aterosklerotik değişikliklerin saptanmasına izin verirken, FMD ölçümü endotel fonksiyonları araştırmak için yaygın bir şekilde kullanılan invaziv olmayan görüntüleme yöntemidir. FMD, aortik stiffness indeksi, distensibilite ve koroner akım rezervi IMT'den farklı olarak fonksiyonel ateroskerozu göstermektedir. Bilindiği üzere endotel disfonksiyonu ve aortanın distensibilite kaybı, aterosklerozun ilk evresini temsil eder. Şu ana kadar İBH'lı hastalarda FMD'nin değerlendirildiği 3 çalışma bildirilmiştir. Sehzari ve ark. (71) sınırlı bir hasta grubunda Crohn hastalarında endotel bağımlı dilatasyonun bozulduğunu, ancak Ülseratif kolit hastalarında ise endotel fonksiyonların korunduğunu rapor ettiler. Kocaman ve ark. tarafından yapılan bir araştırma ise orta ve ağır seyirli İBH hastalarında endotel disfonksiyonu olduğu sonucuna ulaşılmıştır (72). Diğer bir çalışma 48 İBH (17'si ülseratif kolit, 31'i Crohn hastalığı) ve 50 sağlıklı gönüllüde yapıldı. İki grup arasında FMD değeri yönünden fark izlenmedi. Ancak bu çalışmada periferik mikrovasküler fonksiyonları gösteren 'pulse arteriyal tonometri indeksi'nin İBH'lı olgularda anlamlı şekilde bozulduğu gösterildi (8). Bizim çalışmamız periferde gözlenen bu mikrovasküler etkilenmenin, hafif aktiviteli İBH hastalarında koroner mikrovasküler düzeyde de oluşabileceğini gösterdi. Kardiyovasküler risk faktörleri makrovasküler endotel disfonksiyonundan daha ziyade, mikrovasküler disfonksiyonla daha yakından ilişkilidir (8). Dolayısıyla İBH'lı hastalarda aterosklerozun en erken bulgusunun, KAR'de bozulma ile ifade edilen koroner mikrovasküler disfonksiyon olabileceği düşünülebilir.

Koroner akım rezervi hem epikardiyal koroner arter hem de koroner mikrovasküler yatak hakkında bütünleyici bilgi verir. Britten ve ark. (73) koronerleri normal olan veya minimal KAH olan olgularda, koroner akım rezervinin prognoz belirleyici öneme sahip olduğunu bildirdiler. Epikardiyal koroner arterlerde darlık olmaksızın KAR'deki azalma saptanması koroner mikrodolaşım bozukluğunun göstergesidir. Hirata ve ark. koroner arter hastalığı hikayesi olmayan, premenopozal genç SLE'lu olgularda, hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak koroner akım rezervinin bozulduğunu bildirdiler (74). Ricio-Mayoral ve ark. ise, benzer ölçütleri taşıyan SLE ve RA'li hastalarda pozitron emisyon tomografi yöntemi ile bölgesel miyokardiyal kan akımının ve KAR'nin anlamlı şekilde bozulduğunu, KAR'deki etkilenme hastalık aktivitesi ve hs-CRP ile ilişkili olduğunu rapor etti. Bizim çalışmamız, İBH'lı hastalarda bu konuda yapılan ilk araştırmadır (1). Diğer kronik inflamatuvar hastalıklara paralel olarak bizde çalışmamızda koroner akım rezervinin hastalık aktivitesi ve hsCRP ile ilişkili olarak bozulmuş olduğunu gözlemledik.

İnflamatuvar barsak hastalarında koroner akım rezervinin bozulmasında çeşitli mekanizmalar öne sürülebilir. Bunlardan ilki; farmakolojik stres altında koronerlerin vazodilatasyon yeteneğinin bozulması ile ifade edilen endotel işlev bozukluğudur. İkincisi; İnflamatuvar barsak hastalıklarına eşlik eden geleneksel risk faktörlerinin katkısı. Üçüncüsü ve en önemliside; inflamasyonun etkisidir. Güncel veriler, kronik inflamatuvar hastalıklarda kardiyovasküler riski en aza indirmek için; geleneksel risk faktörlerinin modifikasyonunun yanında, etkin bir şekilde inflamasyonun da tedavi edilmesi gerektiğini vurgu yapmaktadır. CDAİ, günlük pratikte ve araştırmalarda CH'nin aktivitesini değerlendirmek için kullanılan bir skorlama sistemidir. CDAİ skoru 150'nin altında olan hastalar, klinik olarak remisyonda olabileceği düşünülür. Ancak remisyon tanımının klinik skora, inflamasyona veya her ikisine birden mi dayandırılması gerektiği konusu açık değildir. İnflamasyonun sensitif biyomarkırlarının klinik remisyon süresince, normal veya normale yakın olması beklenir. Ancak, Maharshak ve ark. CDAİ'ye göre remisyondaki CH'larında bile, inflamatuvar biyomarkırlarının kan düzeylerinin yüksek seyredebileceğini gösterdiler (75). Biz de araştırmamızda benzer sonuçlar gözlemledik. Bu tersine söylem, klinisyenlerin mevcut tedavi hedeflerini değiştirebilir. İBH'larında, kardiyovasküler hastalığa karşı korunmada, klinik remisyon yanında belkide biyokimyasal remisyon sağlamaya yönelik de çaba göstermeye iter. Sistemik inflamasyon durumunda aterosklerotik sürecin hızlanmasında; endotelin sitokin aracılı hasarlanması ve immün sistemin aktivasyonu kilit rol oynar (71,72). Subklinik düzeyde de olsa inflamasyonun devam etmesi durumunda, birtakım aterosklerotik değişiklikler meydana gelir. Bunlardan ilki, lipoprotein metabolizmasındaki değişikliklerdir.

Normal koşullarda, HDL-kolesterol; tersine kolesterol transportu yaparak ateroskleroza karşı korunmada etkili bir endojen mediyatör olarak görev alır. HDL kolesterol ayrıca, endotelden çeşitli adezyon moleküllerinin ve kemokinlerin salınımını azaltmak suretiyle, lökositlerin subendotelial aralığa geçişini engeller. Aktif hastalık döneminde, serum amiloid A'nun başını çektiği inflamatuvar mediyatörler HDL'nin yapısını bozarak, kolesterolün hepatositlerden ziyade lökositlere yönelmesini sağlar (53). Damar cidarında kolesterolden zengin lökositler, köpük hücrelerinin oluşmasına neden olur. Diğer taraftan lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonu aterogeneizde esas rol oynar. HDL, oksidan molekülleri bağlayan enzimler taşır. İnflamasyonun neden olduğu yoğun oksidatif stres durumunda HDL lipitlerin peroksidasyonunu engellemede yetersiz kalır (53,76). Grip ve ark. (77) atorvastatin tedavisinin; intestinal inflamasyonun spesifik bir markeri olan kalprotektin düzeyini azaltmak suretiyle intestinal düzeyde inflamasyonu baskılayabileceğini gösterdiler. Diğer taraftan atorvastatin hs-CRP gibi karaciğer kaynaklı akut faz reaktanlarını da etkin bir şekilde azaltarak, İBH'da ateroskleroza azaltabileceğini gösterdiler.

Koroner akım rezervinde azalmanın (dolayısıyla ateroskleroza artmanın) bir diğer nedeni; inflamatuvar mediyatörlerin, projenitör hücre havuzunu uzun süreli uyarması sonucunda, kemik iliği projenitör hücre rezervuarının tükenmesine ve desensitizasyonuna neden olmasıdır. Proliferasyon yeteneği bozulmuş, apoptotik indeksi artmış entotelial projenitör hücreler, bu hastalardaki endotel hasarını tamirde yetersiz kalırlar (78).

Yaşla birlikte koroner akım rezervi azalmakta, arteryel stiffness artmakta, stiffnessdaki artış ortalama kan basıncı ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olmaktadır (10). Çalışma ve kontrol grubumuzun yaşları arasında fark olmamakla birlikte, yaşı kovaryant olarak yaptığımız analizde çalışma gruplarında aortik stiffness artışı ve koroner akım rezervinde azalma devam etmekteydi.

## 7. SONUÇLAR

1. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabeti bulunmayan, genç remisyonadaki inflamatuvar barsak hastalarında arteryel stiffnessın arttığını, distensibilitenin azaldığını,
2. Koroner akım rezervinin, dolayısıyla koroner mikrovasküler fonksiyonların bozulduğunu,
3. hs-CRP ile ifade edilen inflamatuvar aktivitenin koroner akım rezervi ve aortik stiffnessdaki etkilenmeyi anlamlı şekilde predikte ettiğini gösterdik.

4. Ayrıca çalışmaya alınan hastaların tamamı remisyonda olmasına karşın, hem CH hem de ÜK'de vasküler etkilenmenin düzeyi ile hastalık aktivite indeksleri arasında ilişki saptadık.

Güncel veriler, kronik inflamatuvar hastalıklarda kardiyovasküler riski en aza indirmek için; geleneksel risk faktörlerinin modifikasyonunun yanında, etkin bir şekilde inflamasyonun da tedavi edilmesi gerektiğini vurgu yapmaktadır. İBH'larında, kardiyovasküler hastalığa karşı korunmada, klinik remisyon yanında belki de biyokimyasal remisyon sağlamaya yönelik de çaba göstermek gerekebilir.

## KAYNAKLAR

1. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2009 Aug;30(15):1837-43.
2. 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 May;102(5):1050-5.
3. Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, Tamariz L, Abreu MT, Sussman DA. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol.* 2011 Apr;106(4):741-7
4. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet.* 2007 May 12;369(9573):1627-40. Review.
5. Dağlı Ü. Epidemiology and genetics of inflammatory bowel disease in Turkey. *Falk symposium 159. IBD 2007-Achievements in research and clinical practice: 3-12*
6. Ibrahim CB, Aroniadis OC, Brandt LJ. On the role of ischemia in the pathogenesis of IBD: a review. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Apr;16(4):696-702. Review.
7. Dagli N, Poyrazoglu OK, Dagli AF, Sahbaz F, Karaca I, Kobat MA, Bahcecioglu IH. Is inflammatory bowel disease a risk factor for early atherosclerosis? *Angiology.* 2010 Feb;61(2):198-204.
8. Roifman I, Sun YC, Fedwick JP, Panaccione R, Buret AG, Liu H, Rostom A, Anderson TJ, Beck PL. Evidence of endothelial dysfunction in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Feb;7(2):175-82.

9. Eryol NK, Topsakal R, Çiçek Y, Abaci A, Oguzhan A, Basar E, Ergin A. Color Doppler tissue imaging in assessing the elastic properties of the aorta and in predicting coronary artery disease. *Jpn Heart J.* 2002 May;43(3):219-30.
10. Gullu H, Erdogan D, Caliskan M, Tok D, Yildirim E, Ulus T, Turan Sezgin A, Muderrisoglu H. Interrelationship between noninvasive predictors of atherosclerosis: transthoracic coronary flow reserve, flow-mediated dilation, carotid intima-media thickness, aortic stiffness, aortic distensibility, elastic modulus, and brachial artery diameter. *Echocardiography.* 2006 Nov;23(10):835-42.
11. Rigo F, Richieri M, Pasanisi E, Cutaia V, Zanella C, Della Valentina P, Di Pede F, Raviele A, Picano E. Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dual-imaging dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol.* 2003 Feb 1;91(3):269-73.
12. Bruce E. Sands Crohn Disease; Chinyu Su and Gary R. Lichtenstein Ulcerative Colitis. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* Ed by; Frirdman LS, Feldman,. Saunders Company, Philadelphia. 2006; Vol 2 (Ch 108,109): 2459-2488, 2499-2538.
13. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004 May;126(6):1504-17.
14. Soncini M, Triossi O, Leo P, Magni G, et al. Seasonal patterns of hospital treatment for inflammatory bowel disease in Italy. *Digestion.* 2006;73(1):1-8.
15. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2004 Nov;80(5):1342-52. Review.
16. Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut.* 2005 Oct;54(10):1481-91. Review.
17. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004 Jun;18(3):481-96. Review.

18. Wakefield AJ, Montgomery SM. Immunohistochemical analysis of measles related antigen in IBD. *Gut*. 2001 Jan;48(1):136-7.
19. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Genes and environment: how will our concepts on the pathophysiology of IBD develop in the future? *Dig Dis*. 2010;28(3):395-405.
20. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *Lancet*. 2006 Apr 15;367(9518):1271-84. Review.
21. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*. 2001 Feb 2;291(5505):881-4.
22. Elphick DA, Mahida YR. Paneth cells: their role in innate immunity and inflammatory disease. *Gut*. 2005 Dec;54(12):1802-9. Review.
23. Irvine EJ, Marshall JK. Increased intestinal permeability precedes the onset of Crohn's disease in a subject with familial risk. *Gastroenterology*. 2000 Dec;119(6):1740-4.
24. van Heel DA, Ghosh S, Butler M, Hunt KA, Lundberg AM, Ahmad T, McGovern DP, Onnie C, Negoro K, Goldthorpe S, Foxwell BM, Mathew CG, Forbes A, Jewell DP, Playford RJ. Muramyl dipeptide and toll-like receptor sensitivity in NOD2-associated Crohn's disease. *Lancet*. 2005 May 21-27;365(9473):1794-6.
25. Cruickshank SM, McVay LD, Baumgart DC, Felsburg PJ, Carding SR. Colonic epithelial cell mediated suppression of CD4 T cell activation. *Gut*. 2004 May;53(5):678-84.
26. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity*. 2006 Feb;24(2):179-89.
27. Anthony A, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. Ulceration of the ileum in Crohn's disease: correlation with vascular anatomy. *J Clin Pathol*. 1997 Dec;50(12):1013-7.

28. Tateishi S, Arima S, Futami K. Assessment of blood flow in the small intestine by laser Doppler flowmetry: comparison of healthy small intestine and small intestine in Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 1997 Aug;32(4):457-63.
29. Papa A, Scaldaferrri F, Danese S, Guglielmo S, Roberto I, Bonizzi M, Mocci G, Felice C, Ricci C, Andrisani G, Fedeli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Vascular involvement in inflammatory bowel disease: pathogenesis and clinical aspects. *Dig Dis.* 2008;26(2):149-55.
30. Tolstanova G, Deng X, French SW, Lungo W, Paunovic B, Khomenko T, Ahluwalia A, Kaplan T, Dacosta-Iyer M, Tarnawski A, Szabo S, Sandor Z. Early endothelial damage and increased colonic vascular permeability in the development of experimental ulcerative colitis in rats and mice. *Lab Invest.* 2012 Jan;92(1):9-21.
31. Tolstanova G, Khomenko T, Deng X, Chen L, Tarnawski A, Ahluwalia A, Szabo S, Sandor Z. Neutralizing anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody reduces severity of experimental ulcerative colitis in rats: direct evidence for the pathogenic role of VEGF. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009 Mar;328(3):749-57.
32. Binion DG, West GA, Volk EE, Drazba JA, Ziats NP, Petras RE, Fiocchi C. Acquired increase in leucocyte binding by intestinal microvascular endothelium in inflammatory bowel disease. *Lancet.* 1998 Nov 28;352(9142):1742-6.
33. Synnestvedt K, Furuta GT, Comerford KM, Louis N, Karhausen J, Eltzschig HK, Hansen KR, Thompson LF, Colgan SP. Ecto-5'-nucleotidase (CD73) regulation by hypoxia-inducible factor-1 mediates permeability changes in intestinal epithelia. *J Clin Invest.* 2002 Oct;110(7):993-1002.
34. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskis L, Mantzaris G, Travis S, Stange E; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2010 Feb;4(1):7-27.



35. Ha C, Magowan S, Accortt NA, Chen J, Stone CD. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2009 Jun;104(6):1445-51. Epub 2009 Apr 21.
36. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2001 Mar;85(3):430-4.
37. Hatoum OA, Binion DG. The vasculature and inflammatory bowel disease: contribution to pathogenesis and clinical pathology. *Inflamm Bowel Dis.* 2005 Mar;11(3):304-13. Review.
38. Freilinger T, Riedel E, Holtmannspötter M, Dichgans M, Peters N. Ischemic stroke and peripheral arterial thromboembolism in a patient with Crohn's disease: a case presentation. *J Neurol Sci.* 2008 Mar 15;266(1-2):177-9.
39. Mutlu B, Ermeýdan CM, Enç F, Fotbolcu H, Demirkol O, Bayrak F, Basaran Y. Acute myocardial infarction in a young woman with severe ulcerative colitis. *Int J Cardiol.* 2002 May;83(2):183-5
40. Nuutinen H, Reunanen M, farrkkila M. Association of Crohn's disease and ischemic herat disease. *Gastroenterology* 1996;110A:981
41. 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 Mar;102(3):662-7. Review.
42. Koutroubakis IE. Therapy insight: Vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005 Jun;2(6):266-72. Review.
43. 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 Nov;16(11):1147-52.

44. Thompson NP, Wakefield AJ, Pounder RE. Inherited disorders of coagulation appear to protect against inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1995 Apr;108(4):1011-5.
45. Haslam N, Standen GR, Probert CS. An investigation of the association of the factor V Leiden mutation and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Nov;11(11):1289-91.
46. Over HH, Ulgen S, Tuğlular T, Tezel A, Avşar E, Geyik G, Başgöl S, Sayhan N, Ulusoy N, Kalayci C, Tözün N. Thrombophilia and inflammatory bowel disease: does factor V mutation have a role? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998 Oct;10(10):827-9.
47. Prajapati DN, Newcomer JR, Emmons J, Abu-Hajir M, Binion DG. Successful treatment of an acute flare of steroid-resistant Crohn's colitis during pregnancy with unfractionated heparin. *Inflamm Bowel Dis*. 2002 May;8(3):192-5.
48. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec 1;54(23):2129-38. Review.
49. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993 Apr 29;362(6423):801-9. Review.
50. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Nov;50(5):397-404. Review.
51. Kayahan H, Sari I, Cullu N, Yuksel F, Demir S, Akarsu M, Goktay Y, Unsal B, Akpınar H. Evaluation of early atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2012 Aug;57(8):2137-43.
52. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2008 Jul;40 Suppl 2:S253-9. Review.

53. 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 Dec;48(12):2640-6.
54. Broide E, Schopan A, Zaretsky M, Kimchi NA, Shapiro M, Scapa E. Intima-media thickness of the common carotid artery is not significantly higher in Crohn's disease patients compared to healthy population. *Dig Dis Sci.* 2011 Jan;56(1):197-202.
55. Aloï M, Tromba L, Di Nardo G, Dilillo A, Del Giudice E, Marocchi E, Viola F, Civitelli F, Berni A, Cucchiara S. Premature Subclinical Atherosclerosis in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr.* 2012 May 10. [Epub ahead of print]
56. Scaldaferrì F, Lancellotti S, Pizzoferrato M, De Cristofaro R. Haemostatic system in inflammatory bowel diseases: new players in gut inflammation. *World J Gastroenterol.* 2011 Feb 7;17(5):594-608. Review.
57. Cioffi U, Ciulla MM, De Simone M, Paliotti R, Pierini A, Magrini F, Botti F, Contessini-Avesani E. Effects of chronic inflammatory bowel diseases on left ventricular structure and function: a study protocol. *BMC Public Health.* 2002 Sep 10;2:19.
58. Bragagni G, Brogna R, Franceschetti P, Zoli G. Cardiac involvement in Crohn's disease: echocardiographic study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jan;22(1):18-22.
59. Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, Akasaka T, Asami Y, Takagi T, Morioka S. Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation.* 1998 Apr 28;97(16):1557-62.
60. Kiviniemi T. Assessment of coronary blood flow and the reactivity of the microcirculation non-invasively with transthoracic echocardiography. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2008 May;28(3):145-55.
61. Koskenvuo JW, Saraste M, Niemi P, Knuuti J, Sakuma H, Toikka JO, Komu M, Järvisalo MJ, Hartiala JJ. Correlation of transthoracic Doppler echocardiography and magnetic

resonance imaging in measuring left anterior descending artery flow velocity and time-course of dipyridamole-induced coronary flow increase. *Scand J Clin Lab Invest.* 2003;63(1):65-72.

62. Chrysohoou C, Skoumas J, Oikonomou E, Tsiachris D, Metaxa V, Lagoudakou S, Felekos J, Masoura C, Athanassopoulou S, Kosyfa H, Pitsavos C, Stefanadis C. Aortic artery distensibility shows inverse correlation with heart rate variability in elderly non-hypertensive, cardiovascular disease-free individuals: the Ikaria Study. *Heart Vessels.* 2012 Jul 19. [Epub ahead of print]

63. Farrar DJ, Bond MG, Sawyer JK, Green HD. Pulse wave velocity and morphological changes associated with early atherosclerosis progression in the aortas of cynomolgus monkeys. *Cardiovasc Res.* 1984 Feb;18(2):107-18.

64. Erdogan D, Caliskan M, Yildirim I, Gullu H, Baycan S, Ciftci O, Yildirim A, Muderrisoglu H. Effects of normal blood pressure, prehypertension and hypertension on left ventricular diastolic function and aortic elastic properties. *Blood Press.* 2007;16(2):114-21.

65. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 Dec;18(12):1440-63.

66. Görgülü Ş, Eren M, Çelik S, et al: Nitrogliserin ile aort sertliğinin değişimi ve koroner arter hastalığının yaygınlığı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30:493-97

67. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1990 Nov;11(11):990-6.

68. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001 May;37(5):1236-41.
69. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, Lockshin MD, Paget SA, Davis A, Crow MK, Sammaritano L, Levine DM, Shankar BA, Moeller E, Salmon JE. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension*. 2005 Jul;46(1):194-9.
70. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, Curhan GC, Rifai N, Cannuscio CC, Stampfer MJ, Rimm EB. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med*. 2004 Dec 16;351(25):2599-610.
71. 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 Jan;83(1):70-6.
72. Kocaman O, Sahin T, Aygun C, Senturk O, Hulagu S. Endothelial dysfunction in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Mar;12(3):166-71.
73. Britten MB, Zeiher AM, Schächinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome. *Coron Artery Dis*. 2004 Aug;15(5):259-64.
74. Hirata K, Kadirvelu A, Kinjo M, Sciacca R, Sugioka K, Otsuka R, Choy A, Chow SK, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Homma S, Lang CC. Altered coronary vasomotor function in young patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun;56(6):1904-9.
75. Maharshak N, Zilberman L, Arbel Y, Shapira I, Berliner S, Arber N, Dotan I. Microinflammation in patients with Crohn's disease in clinical remission. *J Crohns Colitis*. 2008 Dec;2(4):310-4.
76. Ripollés Piquer B, Nazih H, Bourreille A, Segain JP, Huvelin JM, Galmiche JP, Bard JM. Altered lipid, apolipoprotein, and lipoprotein profiles in inflammatory bowel disease:

consequences on the cholesterol efflux capacity of serum using Fu5AH cell system.  
Metabolism. 2006 Jul;55(7):980-8.

77. Grip O, Janciauskiene S, Bredberg A. Use of atorvastatin as an anti-inflammatory treatment in Crohn's disease. Br J Pharmacol. 2008 Dec;155(7):1085-92.

78. Garolla A, D'Inca R, Checchin D, Biagioli A, De Toni L, Nicoletti V, Scarpa M, Bolzonello E, Sturniolo GC, Foresta C. Reduced endothelial progenitor cell number and function in inflammatory bowel disease: a possible link to the pathogenesis.  
Am J Gastroenterol. 2009 Oct;104(10):2500-7