

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLESİ**

**SKLERODERMALİ HASTALARDA SUBKLİNİK
ATEROSKLEROZUN KAROTİS İNTİMA-MEDİYA
KALINLIĞI ÖLÇÜMÜYLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sina ALIHELKHCHI

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN:

Doç. Dr. Mustafa KILIÇKAP

Ankara

2008

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLESİ**

**SKLERODERMALİ HASTALARDA SUBKLİNİK
ATEROSKLEROZUN KAROTİS İNTİMA-MEDİYA
KALINLIĞI ÖLÇÜMÜYLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sina ALIHELKHCHI

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN:

Doç. Dr. Mustafa KILIÇKAP

Ankara

2008

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemi boyunca desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Çetin Erol ve diğer tüm öğretim üyelerine, bu tezin hazırlanmasında başından sonuna kadar yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Mustafa Kılıçkap, Sayın Prof. Dr. Murat Turgay ve Sayın Prof. Dr. İrem Dinçer başta olmak üzere Doç. Dr. Çağdaş Özdöl ve Doç. Dr. Sibel Turhan'a, Uz. Dr. Başar Candemir'e ve Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi Laboratuvarı çalışanlarına, Dr. Hüseyin Ede, Dr. Hüseyin Göksülük, Dr. Cegergun Polat, ve Dr. Özgür Özcan Ulaş başta olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, eğitim hayatım boyunca manevi her türlü yardımları ile destek olan eşim Uzm. Eczacı Jila Ali, bana yaşama sevinci veren oğlum Armin ve kızım Yasmin'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
Önsöz ve Teşekkür	ii
İçindekiler	iii
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	vi
Şekiller Dizini	viii
Tablolar Dizini	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Ateroskleroz	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Endotel disfonksiyonu	4
2.1.4. Hücre dışı lipit birikimi	5
2.1.5. Lökositlerin bir araya toplanması	5
2.1.6. Hücre içi lipit birikimi , Köpük Hücresinin Oluşumu	7
2.1.7. Fibroz Kılıf Oluşumu	8
2.1.8. Ateroskleroz İçin Risk Faktörleri	9
2.2. Ateroskleroz – İnflamasyon İlişkisi	13
2.2.1. C-Reaktif protein	14
2.2.2. Sitokinler	15
2.2.3. Serbest oksijen radikalleri	16
2.2.4. İnflamasyonun Sistemik Göstergeleri	17
2.3. Sistemik İnflamatuvar Hastalıklar ve Ateroskleroz	17
2.3.1. Romatoid Artrit (RA)-Ateroskleroz İlişkisi	18
2.3.2. Sistemik Lupus Eritematoz (SLE) – Ateroskleroz ilişkisi	19
2.3.3. Skleroderma ve subklinik ateroskleroz	20
2.4. Skleroderma (Sistemik Skleroz)	21
2.4.1. Epidemiyoloji	21
2.4.2. Etiyopatogenez	21
2.4.3. Klinik Bulgular	23
2.4.4. Cilt Bulguları	23

2.4.5. Raynaud Fenomeni	24
2.4.6. Kas İskelet Sistemi	24
2.4.7. Gastrointestinal Sistem	24
2.4.8. Solunum Sistemi	25
2.4.9. Kardiyak Tutulum	25
2.4.10. Renal Tutulum	25
2.4.11. Diğer Organ Tutulumu	26
2.4.12. Sınıflandırma	26
2.4.13. Hastalık Aktivitesi	28
2.4.14. Tedavi	29
2.5. Aterosklerozun Non-invazif Tanı Yöntemleri	30
2.5.1. Dupleks Ultrasonografi	31
2.5.2. Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)	31
2.5.3. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisi (BTA)	31
2.5.4. Dijital Substraksiyon Anjiyografisi (DSA)	32
2.5.5. Akıma Bağlı Vazodilatasyon (ABV)	32
2.5.6. Karotis İntima-mediya Kalınlığı (KİMK) ve değerlendirilmesi	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1 Çalışma Protokolü	37
3.2. Çalışmaya Hasta Alımı	37
3.3. Biyokimyasal ve İmmünojenik Değerlendirme	38
3.4. Risk Faktörlerin Tanımlanması	38
3.5. Karotis arter intima-mediya kalınlığı ölçümleri	39
3.6. İstatistiksel İnceleme	40
4. BULGULAR	41
4.1. Genel Özellikler	41
4.2. Karotis İntima-mediya Kalınlığı	41
4.3. Romatolojik ve İnflamatuvar Parametreler	42
4.4. Skleroderma altgruplarında KİMK	44
5. TARTIŞMA	46

6. SONUÇLAR	51
ÖZET	52
SUMMARY	53
KAYNAKLAR DİZİNİ	54

Kısaltmalar ve Simgeler Dizini

ABV	Akıma Bağlı Vazodilatasyon
AKK	Arteria Karotis Kommünis
ANA	Antinükleer Antikor
AT-1	Anjiyotensin II reseptörü tip 1
BTA	Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
BUN	Blood Urea Nitrogen
DM	Diabetes Mellitus
DSA	Digital Substraksiyon Anjiyografi
HDL	Yüksek dansiteli kolesterol
HLA	Human Leukocyte Antigen
HT	Hipertansiyon
hsCRP	High sensitive C-Reaktif Protein
İKA	İnternal Karotis Arter
İMK	İntima-mediya kalınlığı
İL	İnterlökin
ICAM	Hücrelerarası Adhezyon Molekülü
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KİMK	Karotis İntima-mediya Kalınlığı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LDL	Düşük dansiteli kolesterol
M-CSF	Monocyte Colony Stimulating Factor
Mİ	Miyokart İnfarktüsü
MKP	Monosit Kemoatraktan protein
MRA	Manyetik Rezonans Anjiyografi
NADH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid fosfat
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
PAİ	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
RA	Romatoid Artrit

SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
US	Ultrason
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
VCAM	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü

Şekiller Dizini

Şekil 1.1. Aterosklerotik plak evriminin şeması	6
Şekil 2.1. Ön duvarda öncül ve uzak sınırın ultrasonografik görünümü	35
Şekil 2.2. Karotis arterde USG kayıtlarına denk gelen anatomik bölgeler	35
Şekil 3.1: Kardiyoloji kliniği ekokardiyografi laboratuvarında sağ AKK intima-mediya kalınlığı ölçülmüş bir hastaya ait B-mod ultrasonografi görüntüsü	39
Şekil 4.1. Sklerodermalı hastalarda ve kontrol grubunda karotis intima-mediya kalınlığı	42
Şekil 4.2. Sklerodermalı hastalarda ve kontrol grubunda ortalama karotis intima-mediya kalınlığı	42
Şekil 4.3. Diffüz ve sınırlı tip sklerodermada maksimum karotis intima-mediya kalınlıkları (KİMK).	45
Şekil 4.4. Diffüz ve sınırlı tip sklerodermada ortalama karotis intima-mediya kalınlıkları (KİMK).	45

Tablolar Dizini

Tablo 2.1. Koroner arter hastalığı risk faktörleri	9
Tablo 2.2. Ateroskleroz için yeni potansiyel risk faktörleri	13
Tablo 2.3. ‘Amerikan Romatoloji Cemiyeti’ sistemik sklerozis tanı kriterleri	26
Tablo 2.4. Sınırlı ve diffüz skleroderma klinik özellikleri	27
Tablo 2.5. Skleroderma sınıflandırılması	28
Tablo 2.6. Avrupa Skleroderma Çalışma Grubu Aktivite İndeksi	29
Tablo 3.1: Çalışmadan dışlama kriterleri	38
Tablo 4.1. Kontrol ve hasta gruplarının bazal özellikleri karşılaştırılması	41
Tablo 4.2. Karotis intima-mediya kalınlıkları	42
Tablo 4.3. Romatolojik ve inflamatuvar parametreler	42
Tablo 4.4. Diffüz ve sınırlı tip sklerodermada KIMK değerleri	44

1.GİRİŞ

Ateroskleroz, büyük ve orta çaplı arterlerin intima tabakasında oluşan bir süreçtir. Ateroskleroz yaygın bir hastalık olmakla birlikte, bütün arter yatağı aterosklerozdan eşit düzeyde etkilenmez. Bu patolojik olayın koroner arterleri, karotisleri, abdominal aortu, böbrek ve alt ekstremitte arterlerini daha çok tuttuğu gözlenmektedir. Kan akımını engelleyecek boyutlara ulaştığında klinik bulgular vermeye başlar ve akut koroner sendrom, serebrovasküler olay ve ani ölüm gibi komplikasyonlara yol açar. Mısır mumyalarında bile bulunduğu saptanan, endüstri devriminin başladığı 1700'lü yıllardan sonra daha sık olarak klinik sonuçları gözlenmeye başlanan bu hastalık, 21. yüzyılda bütün dünyada bir epidemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ilk sırada gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Bu konu ile ilgili olarak "Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF)" çalışması kohortunun 1990-2002 yılları arasındaki dönemi içeren değerlendirmesinde, Türkiye'de erişkin nüfusta koroner arter hastalığı prevalansı %3.8 bulunmuştur (1). Ancak, hastalığın klinik bulgular vermeye başladığı yaş gruplarına bakıldığında, örneğin 60-69 yaş grubunda, prevalansın %14'ü aştığı gözlenmektedir. Türkiye'de yaklaşık 2 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu, yılda 260 bin kişide yeni koroner olay geliştiği ve yıllık 160 bin koroner nedenli ölümün gerçekleştiği saptanmıştır. Hastalığın Türkiye'deki önemini vurgulayan Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2000 yılında yayınladığı bir rapora göre aterosklerozun neden olduğu koroner arter hastalıkları ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin %43'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir (2).

Günümüzde aterosklerotik plak oluşumunda en yaygın görüş 'endotel hasarına karşı verilen yanıt' hipotezidir. Bu hipoteze göre hipertansiyon, sigara v.b. gibi risk faktörleri endotel disfonksiyonu ve hasarını tetikleyerek aterosklerotik sürecin başlamasına yol açmaktadır. Oluşan patofizyolojik süreçte en belirgin olay ise düşük derecedeki inflamatuvar aktivitedir. Bugün için aterosklerotik hastalığın düşük dereceli bir inflamatuvar olay olduğu kabul edilmektedir (3). Ayrıca inflamatuvar aktivitenin göstergesi olarak son zamanlarda giderek popülarite kazanan yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) düzeyleri ile koroner olaylar arasında ilişkinin

gösterilmesi, inflamatuvar aktivitenin aterosklerozun başlaması yanında progresyon ve komplikasyonlarını belirlemede de rolünün olduğunu düşündürmektedir (4, 5).

Bağ dokusu hastalıkları, her birinin kendine özgü kliniği ve tanı kriterleri olan, aterosklerozla kıyaslandığında inflamatuvar aktivitenin çok daha belirgin yüksekliği ile karakterize bir grup hastalığı içermektedir. Bu hastalıkların prototiplerinden sistemik lupus eritematozusta (SLE) kardiyovasküler riskin klasik risk faktörleriyle açıklanamayacak derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (6) . Ayrıca bu hastalarda aterosklerozun non-invaziv olarak gösterilebilen bir bulgusu olan karotis intima-mediya kalınlığının kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu değişikliklerin oluşumunda immünolojik ve inflamatuvar değişikliklerin rolü olduğu düşünülmektedir (6).

Benzer şekilde romatoid artritli hastalarda da subklinik aterosklerozun kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğunu düşündüren yayınlar mevcuttur (7). Diğer taraftan bu görüşün aksine romatoid artritli hastalarda kontrol grubuna göre histolojik olarak inflamasyonun daha fazla aterosklerozun ise daha az olduğunu düşündüren veriler de mevcuttur (8). Bulgulardaki çelişkiler çalışma grubuna ait özelliklerden veya romatolojik hastalıkların her birinin kendine özgü özelliğinden kaynaklanıyor olabilir.

Bu konuda skleroderma ile ilgili veriler kısıtlıdır. Sklerodermalı hastalarda endotel disfonksiyonunun göstergesi olarak brakial arterin akıma bağlı vadodilatasyon yeteneğinin azaldığı, subklinik aterosklerozun göstergesi olarak da karotis intima-mediya kalınlığının arttığını gösteren veriler yanında (9), karotis intima-mediya kalınlığının yaşla ve hastalık süresiyle ilişkili olarak arttığını gösteren veriler de mevcuttur (10). Diğer taraftan anjiyografik olarak gösterilebilen koroner arter hastalığının kontrol grubundan farklı olmadığını düşündüren bulguar da elde edilmiştir (11). Ateroskleroz patogenezinde düşük dereceli inflamasyonun rol oynadığı düşünüldüğünde, teorik olarak immün/inflamatuvar aktivitenin daha belirgin olduğu skleroderma hasta grubunda da subklinik aterosklerozun daha fazla olması beklenir. Ancak bu konudaki bilgiler diğer romatizmal hastalıklara kıyasla

göreceli olarak daha az ve çelişkilidir. Bu nedenle bu çalışmada sklerodermalı hasta grubumuzda risk faktörleri açısından eşleştirilmiş kontrol grubuna göre subklinik aterosklerozun göstergelerinden biri olan ve non-invazif olarak değerlendirilebilen karotis intima-mediya kalınlığının fazla olup olmadığını değerlendirmeyi planladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

2.1.1. Tanım

Ateroskleroz, arterlerin intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipidlerin birikmesiyle oluşan karmaşık bir inflamatuvar/fibroproliferatif yanıttır. Hastalık; aort, iliofemoraller, epikardial koronerler, karotisler ve daha az oranda intrakraniyal arterleri de içeren büyük ve orta çaplı damarları tutar. Epikardiyal koroner arterler vücutta ateroskleroza yatkın damarlar olmasına karşın intramiyokardiyal arterler ateroskleroza oldukça dirençlidirler (12).

2.1.2. Epidemiyoloji

Koroner arter hastalığının temel nedeni olan ateroskleroz, gelişmiş ülkelerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bu durumun kişinin yaşam süresi ve kalitesini etkilemesi yanında toplumsal maliyeti de oldukça büyüktür. Türkiye’de yaklaşık 2 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu, yılda 260 bin kişide yeni koroner olay geliştiği ve yıllık 160 bin koroner nedeni ölümün gerçekleştiği saptanmıştır (2). Türk Kardiyoloji Derneğinin 2000 yılında yayınladığı rapora göre ise, aterosklerozun neden olduğu KAH ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin %43’ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir (2).

2.1.3. Endotel disfonksiyonu:

Son 20 yıl içerisinde yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonlarındaki bozuklukların aterosklerozun ve komplikasyonlarının gelişmesinde ana etken olduğu anlaşılmıştır (13, 14). Endotel disfonksiyonu, vazodilatör maddelerin azalması ile karakterize olup en belirgin azalma NO’de olmaktadır (15). Sonuç olarak vazokonstriktör/vazodilatör mediyatörler arasındaki dengenin bozulmasıyla endotel disfonksiyonunun en önemli özelliği olan endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma

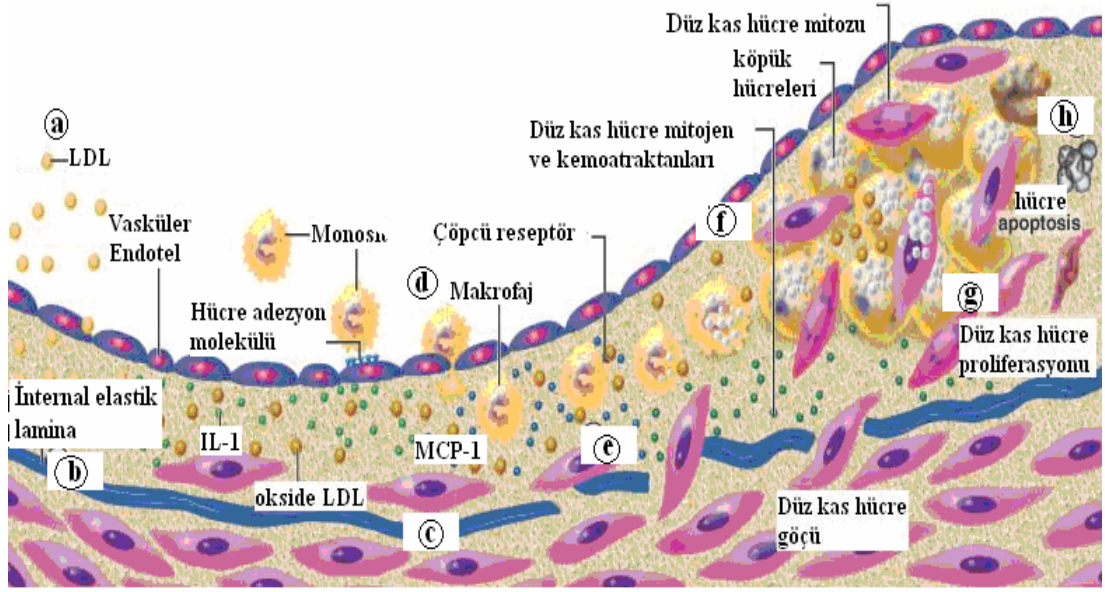
olur. Diğer yandan endotel disfonksiyonu proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagulan ortam yaratmaktadır (16). Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz arasındaki bu ilişki düşünüldüğünde, endotel disfonksiyonu istenmeyen kardiyovasküler olayların belirleyicisi olarak ele alınabilir.

2.1.4. Hücre dışı lipit birikimi:

Kolesterol ve doymuş yağdan zengin, aterojenik bir diyetle başlamayla küçük lipoprotein partikülleri intima içinde birikmektedir (Şekil:1-a,b). Bu lipoprotein partikülleri arter intimasının proteoglikanlarına bağlanmakta ve belirli alanlarda birikmektedir (Şekil 1-e) (17). Proteoglikana bağlanan lipoprotein partiküllerinin oksidatif veya diğer kimyasal modifikasyonlara eğilimi artmış olup, bu durum birçok araştırmacı tarafından erken aterosklerozun önemli bir ögesi olarak değerlendirilmektedir (Şekil 1-b,d) (18). Başka çalışmalar tek katmanlı endotelin predispozisyon gösteren bölgelerinin düşük yoğunluklu lipoproteinlere (LDL) geçirgenliğinin arttığını düşündürmektedir. Yeni oluşmakta olan ateromda oksidatif strese katkıda bulunan faktörler arasında damar hücrelerinin ürettiği NADH/NADPH oksidazlar, infiltratif lökositlerin ürettiği lipoksijenazlar veya miyeloperoksidazlar sayılabilir (19).

2.1.5. Lökositlerin bir araya toplanması

Lezyon oluşum sürecinin erken evresinde aterogenezin diğer bir basamağı lökositlerin toplanması ve birikimidir. Normal endotel hücresi genellikle lökositlerin adezyonuna direnç gösterir. Lökositlerin göçü ve bir araya toplanması arterlerde değil postkapiller venüller içinde gerçekleşmektedir. Hiperkolesteromi başladıktan sonra erken evrelerde lökositler endotele yapışır ve diyapedezle intimaya girer ve lipit biriktirerek köpük hücrelerine dönüşür (Şekil:1-d,e,f). Monositlere ek olarak erken dönemde insan ve hayvan aterosklerotik lezyonlarda T-lenfositleri de birikme eğilimi göstermektedir. Endotel hücre yüzeyinde belirli bazı lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonu monositler ve T hücrelerinin endotele adezyonunu düzenlemektedir.



Şekil 1.1. Aterosklerotik plak evriminin şeması; **a**-İntima içinde lipoprotein partiküllerinin birikimi ve modifikasyonu **b**- Oksidatif stres ile birlikte modifiye lipoproteinlerin içinde bulunan ürünler intima içinde lokal sitokinlerin oluşmasını uyarır **c**- Sitokinler sağlayan lökositler, adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artmasını indükledikleri gibi intima içine göç etmelerini yönlendiren kemoatraktan molekülleri de tetiklemektedir **d**- Kan monositleri monosit kemoatraktan protein (MCP-1) gibi kemoatraktan sitokinlere yanıt olarak arter duvarı içine girdiklerinde çöpçü reseptörlerin ekspresyonunu artırabilen makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) gibi uyarılarla karşılaşır. **e**- Çöpçü reseptörler modifiye lipoprotein partiküllerinin tutulumuna aracılık eder ve köpük hücrelerinin gelişmesini teşvik ederler. Makrofaj köpük hücreleri ileri dönem sitokinlerin kaynağıdır. **f**- İntimadaki düz kas hücreleri bölünür, diğer düz kas hücreleri medyadan intimaya göç eder. **g**- Düz kas hücreleri daha sonra bölünebilir ve hücre dışı matriksi oluşturarak giderek büyüyen plakta matriks oluşumunu artırabilirler. **h**- Daha sonraki evrelerde kalsifikasyon oluşabilir ve fibrozis devam eder. Bazen bu duruma düz kas hücre ölümü eşlik edip lipitten zengin, ölen veya ölmekte olan hücreler ve döküntülerini içerebilen bir çekirdek etrafında göreceli olarak hücreden yoksun kapsüle yol açarlar (20).

İki geniş lökosit adezyon molekülü kategorisi bulunmaktadır. Birinci grubu oluşturan immünglobülin üst ailesi vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi üyelerden oluşmaktadır. Özellikle yeni oluşan aterom, monositler ve T hücrelerinde biriken lökositler tarafından üretilen bir integrinle (çok geç dönem antijen-4, VLA-4) etkileşim içindedir. Lökosit adezyon moleküllerinin immünglobülin üst ailesinin bir diğer üyesi ise hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'dir. Bu molekül yaygın olarak dolaşımdaki endotel hücrelerinde üretilir.

Selektinler yaygın bir diğer lökosit adezyon molekül kategorisini oluşturmaktadır. Selektinlerin prototipi olan E-selektin endotel tarafından üretilir. E-Selektin polimorfonükleer lökositleri bir araya toplamaktadır. Ancak aterosklerozda daha önemli rol oynadığı düşünülen P-selektindir. P-selektin lökositlerin endotel üzerinde yuvarlanma ve sıçrama hareketini teşvik eder (21).

Bir kez endotel yüzeyine yapıştıktan sonra endotel hücreleri içine nüfuz etmek ve arter duvarı içine girmek için lökositlerin bir sinyal almaları gerekmektedir. Okside olmuş lipoprotein ve diğer uyarılara cevap olarak monosit kemoatraktan protein (MKP-1) olarak bilinen bir molekül üretilir. Endotel ve düz kas dahil olmak üzere normal arterlere özgü hücreler inflamatuvar araçlar tarafından uyarıldığında bu kemokini üretebilirler. MKP-1 monositlerin seçicilikle yönlendirilmiş göçünü ve kemotaksisini desteklemektedir. Lökositler üzerindeki CXCR2'ye bağlanan bir kemokin olan interlökin-8 (IL-8) de deneysel ateroskleroz oluşumunda önemli rol oynamaktadır (22).

2.1.6. Hücre içi lipit birikimi, Köpük Hücresinin Oluşumu:

Arterlerin intima tabakasında toplanan monositler burada lipidi içine alarak köpük hücresi veya lipit yüklü makrofajlar haline dönüşebilmektedir (Şekil 1-d,e). Endotel hücresinde LDL molekülünün ilk modifikasyonu olur. Makrofajlardan salgılanan lipooksijenaz, reaktif oksijen türevleri ve malondialdehitin etkisi ile LDL tekrar okside olur. Malondialdehit, apo B proteininin lizin halkasını değiştirir (23). Bu sayede okside LDL partikülleri makrofajlar üzerinde bulunan çöpçü reseptörlerce

tanınırlar. Böylece makrofajlar, okside LDL partiküllerini fagosite edip parçalar ve kolesterol esterleri şeklinde depo ederler. Hücrenin kolesterol ile yüklenmesi çöpçü reseptör sayısında bir down regülasyona neden olmadığından, bu depolanma kesintisiz devam eder. Sonuçta köpük hücreleri oluşur. Makrofaj köpük hücreleri, TNF-alfa ve matriks metalloproteinazlar gibi inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler salgırlarlar.

Çöpçü reseptörler düz kas hücrelerinin üzerinde de vardır. Düz kas hücreleri de okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücreleri oluşturur (24). Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipit birikmeye başlar. Ekstrasellüler lipidin olası iki kaynağı vardır. Dolaşımdaki LDL'nin doğrudan doğruya intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması ya da köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkması. Hücre dışı lipidin çoğunun bu ikinci yoldan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Köpük hücre oluşumunda rol alan iki hücre tipinin, yani makrofaj ve düz kas hücrelerinin yaşam süreleri bilinmemektedir. Ancak ileri lezyonlarda düz kas hücre proliferasyonunun oldukça sınırlı olduğunun gösterilmesi, bu hücrelerin uzun ömürlü olduklarını düşündürmektedir. Bu sırada bir yandan düz kas hücreleri tarafından kollajen yapımı sürerken, diğer yandan düz kas hücrelerinin ve makrofajların salgıladığı matriks metalloproteinazlar tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Bu yapım ve yıkım işleri arasında çok sayıda sitokin tarafından kontrol edilen bir denge vardır (25).

2.1.7. Fibroz Kılıf Oluşumu:

Olgunlaşmış aterom plağında lipit çekirdeğin üstü fibroz bir başlıkla örtülüdür. Fibroz başlık, çoğunlukla düz kas hücreleri ve bu hücrelerin ürettiği bağ dokusundan oluşur. Lezyonun yaşı ilerledikçe düz kas hücrelerinin sayıları da artar. Lezyonda kollajen sentezinden sorumlu oldukları için matriks yapılarının ve fibroz başlığın oluşması düz kas hücrelerinin işidir (25). Düz kas hücrelerinin medyadan migrasyonu ve proliferasyonu; PDGF ve bFGF gibi büyüme faktörleri ve sitokinlerin uyarısı ile gerçekleşir (24). Bu faktörler aterogenezde rol alan hemen her hücre tarafından üretilebilirler. Tümör nekrozis faktör-alfa gibi inhibitörler ile bFGF gibi

uyarıcılar, düz kas hücrelerinin çoğalma hızını ayarlarlar. Aynı faktörler, bu hücrelerin bağ dokusu proteinlerini üretmelerini de uyarırlar. Makrofaj ve trombositlerden salgılanan TNF-alfa, güçlü bir bağ dokusu yapımı uyarıcısı olmasına karşın, bu güne dek bulunan en güçlü düz kas hücre proliferasyon inhibitörüdür. Bugün artık fibroz başlığın dinamik bir yapı olduğu bilinmektedir. Bir yandan düz kas hücreler tarafından kollajen yapımı sürerken, diğer taraftan proteazlar tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır (25).

2.1.8. Ateroskleroz İçin Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığı için kabul edilen majör risk faktörleri; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, aile öyküsü, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, DM ve HDL kolesterol düşüklüğüdür (26). Major risk faktörlerinden DM, oluşturduğu kardiyovasküler riskin yüksekliği nedeni ile son kılavuzlarda KAH eşdeğeri olarak tanımlanmaktadır. Risk faktörleri birden fazla sayıda aynı kişide varsa; tek tek oluşturdukları riskin aritmetik toplamından daha fazla risk oluştururlar (27).

Tablo 2.1. Koroner arter hastalığı risk faktörleri (NCEP ATP III'e göre)

1. Aile öyküsü
2. HDL kolesterol (erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl)
3. LDL kolesterol (LDL \geq 130 mg/dl)
4. Yaş (erkeklerde \geq 45, kadınlarda \geq 55)
5. Sigara içiyor olmak
6. Hipertansiyon (Kan basıncı \geq 140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)

*HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında 1 risk faktörü çıkarılır (Çünkü HDL kolesterol yüksekliği koroner arter hastalığı riskini azaltır).

*DM varlığı artık koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak değerlendirilmektedir.

Lipoproteinler

Lipoprotein bozuklukları yaygındır ve koroner arter hastalığı ve her tür aterosklerotik damar hastalıkları için olumsuz etkileri vardır. Yüksek serum total ve LDL kolesterol düzeyi ile düşük HDL kolesterol düzeyi KAH için bağımsız risk faktörleridir. Epidemiyolojik gözlemler, anjiyografik çalışmalar, lipit düşürücü çalışmaları ve deneysel çalışmalar LDL'nin aterosklerozun önemli bir nedeni olduğunu doğrulamıştır. Total kolesterol ve LDL kolesterol yüksekliği ile aterosklerotik olay görülme sıklığı arasında güçlü bir ilişki vardır. Son bilgiler hipertrigliserideminin bir KAH risk faktörü olduğunu daha iyi göstermektedir (28). LDL kolesterolü düşürücü diyet ve ilaç girişimlerinin kardiyovasküler olaylar ve total mortaliteyi azalttığı kanıtlanmıştır. Mevcut aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan veya gelişme riski yüksek olan hastalarda LDL kolesterol düşürücü tedavi sadece kolesterol düzeyi yüksek olduğunda değil aynı zamanda kolesterol düzeyi ortalama düzeylerde olduğunda da klinik açıdan faydalı bulunmuştur. Zengin klinik çalışma verilerinin temelinde koroner arter hastalığı olan tüm hastaların ilişkili kardiyovasküler olayların riskini azaltmak için agresif şekilde lipit düzenleyici tedaviyle tedavi edilmesi gerektiği konusunda genel bir kabul mevcuttur.

Sigara

Sigara ve tütün kullanımı gerek KAH ve gerekse diğer aterosklerotik hastalıklar için güçlü bir risk faktörü durumundadır. Miyokart infarktüsü oluşumunda hiperkolesterolemi ile sigara arasında güçlü bir sinerjistik etki vardır, ilki koroner aterosklerozu teşvik eder diğeri Mİ'ı tetikler. Sigara, kan basıncı ve sempatik tonus üzerindeki olumsuz etkilerinin ve miyokardın oksijen teminini azaltmasının ötesinde LDL oksidasyonunu artırabilir ve endotel aracılı vazodilatasyonu bozar. Sigara tüketimi, endotel disfonksiyonu ve nitrik oksit biyosentezinde azalmaya neden olarak vazodilatasyonu bozmaktadır (29). Ek olarak C-reaktif protein (CRP), ICAM-1, fibrinojen ve homosistein düzeylerinde artışla beraber olumsuz hemostatik ve inflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Yine sigara içmek spontan trombosit agregasyonu, monositlerin endotel hücrelerine adezyonunun artması ve endotelden salınan fibrinolitik, antitrombotik faktörlerle tersinir bir ilişki içindedir (28).

Hipertansiyon

Sistemik arteriyel hipertansiyon KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi koroner ateroskleroz oluşumunda güçlü bir şekilde etkileşir. Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin katılığı arttığı için sistolik kan basıncı yükselir ve diyastolik kan basıncı normal veya düşük olur, böylece nabız basıncı artar. Framingham çalışmasına göre KAH riskini öngörmede nabız basıncı; sistolik ve diyastolik kan basıncından daha üstündür (30). Hipertansif hastalarda KAH sıklığı 5 kat daha fazladır. Günümüze dek 50.000'e yakın hasta üzerinde yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmalara göre, tedavi ile sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncında sırasıyla 13 ve 6 mmHg'lık azalma, koroner olay insidansını % 16 oranında azalma sağlamaktadır (30).

Diyabetes Mellitus

Tip I diyabette ateroskleroz hayatın daha erken safhasında meydana gelir, daha yaygındır ve mortalite daha yüksektir. Koroner arter hastalığının en erken belirtileri hayatın 3. veya 4. dekadında ortaya çıkar. Risk 40 yaşından sonra hızla artar ve tip I diyabetlilerin %35'i 55 yaşına kadar koroner arter hastalığından ölürlür. Kronik hipergliseminin derecesi tip I diyabetlilerde koroner arter hastalığının ilerlemesiyle ilişkilidir (31). Kontrol altında olmayan diyabet koroner kalsifikasyonu ve KİMK gibi ateroskleroz belirteçlerinin daha fazla ilerlemesiyle ilişkilidir.

Tip II diyabetteki göreceli kardiyovasküler hastalık riski genel popülasyonla karşılaştırıldığında 2-4 kat artmıştır (32). Artmış kardiyovasküler risk özellikle kadınlarda çarpıcıdır. Aslında premenapozal kadınlardaki ateroskleroza karşı olan koruma diyabet varlığında nerdeyse tamamen kaybolmaktadır.

Tip I diyabetli hastalarda, glisemik kontrol lipoprotein profilinin baş belirleyicisidir. İyi kontrol edilenlerde lipoprotein seviyesi genellikle normal sınırlardadır. Zayıf kontrollü hastalarda, trigliserid belirgin olarak yüksektir, LDL orta derecede artar ve HDL düzeyleri azalır. Hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi yoğun insülin tedavisiyle kolayca geri dönebilir ve HDL düzeyleri yükselebilir (33).

Tip II diyabette dislipidemi, insülin direnci, obezite ve hiperglisemi arasındaki kompleks bir karşılıklı etkileşimden kaynaklanır ve tip II diyabet tanısı ve açlık hiperglisemisi gelişiminden çoğunlukla yıllar öncesinden vardır. Tip II diyabetle ilişkili tipik lipit profili yüksek trigliserid, düşük HDL ve normal LDL seviyelerini içerir. Bununla birlikte LDL partiküllerinin bileşimi değişir, küçük trigliseridden zengin, kolesterolden fakir partiküller şeklinde olur (küçük yoğun LDL). Bu lipoprotein profili aterojenik lipoprotein fenotipi olarak isimlendirilir ve bu metabolik sendrom ve obezitenin de karakteristiğidir (33).

Aile Öyküsü, Cinsiyet ve yaş

Aile öyküsü, 1.derece akrabalarından herhangi birisinde erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaşından önce angina, miyokard infarktüsü, ispatlanmış koroner arter hastalığı, koroner revaskülarizasyon veya ani ölüm varlığı olarak tanımlanır. Aile öyküsü olan kişilerde erken koroner kalp hastalığı riski 12 kat artar. Ateroskleroza genetik yatkınlık birçok güçlü kanıtlarla gösterilmiştir. İkiz kardeşlerde yapılan çalışmalarda ateroskleroz plaklarının yeri de aynı olmaktadır ki bu, kalıtımla geçen aterojenik etken veya etkenlerin sadece biyokimyasal tabiatta olmadığını, arter duvarının yapısı ile ilgili kusurların da söz konusu olabileceğini göstermektedir (34). Erkek cinsiyet birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirlemekte ve her iki cinste majör kardiyovasküler risk faktörleri aynı olmasına rağmen KAH erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır. Erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak çoğu çalışmada ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak görülmektedir (27).

Ateroskleroz İçin Yeni Potansiyel Risk faktörleri

Aterosklerozu her hastada klasik risk faktörleri ile açıklamak mümkün olmadığı gibi klasik risk faktörleri olan kişilerin bir kısmında da koroner olaylar görülmemektedir. Nitekim, Mİ geçirmiş hastaların üçte birinde klasik risk faktörleri olmayıp yarısında da lipit düzeyleri normaldir. Klasik risk faktörlerindeki bu yetersizlik ve vasküler risk saptamasının geliştirilmesine önemli ihtiyaç olduğundan son 10 yılda çok sayıda araştırmada yeni aterosklerotik risk faktörünün saptanması ve değerlendirilmesine odaklanılmıştır (Tablo-2).

Tablo 2.2. Ateroskleroz için yeni potansiyel risk faktörleri

İnflamatuvar	Tromboza eğilim	Oksidatif Stres	Farklı Lipitler
hsCRP IL-6 / IL-18 SAA Miyeloperoksidaz sCD40L ICAM-1	t-PA/PAİ-1 Fibrinojen Homosistein D-dimer	Okside LDL	Lipoprotein (a) LDLpartikül boyutu

hsCRP: high sensitif C-reaktif protein, IL-6: İnterlökin-6, IL-18: İnterlökin-18, SAA: serum amiloid A, sCD40: soluble CD40 ligand, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekül -1, t-PA: doku plazminojen aktivatörü, PAI-1: plazminojen aktivatör inhibitör-1 (28).

2.2. Ateroskleroz-İnflamasyon İlişkisi

Ateroskleroz multifaktöriyel ve çok basamaklı bir hastalıktır. Tüm aşamalarında kronik inflamasyon söz konusu olup, plak rüptürüne kadar devam etmektedir (35). Vasküler hastalığın inflamasyona sekonder olarak geliştiği ilk defa 1995 senesinde Helsinki de kabul edilmiş ve 2000 senesinde detayları ortaya konmuştur (36).

Aterosklerozda endotelin normal hemostatik fonksiyonu bozularak bir inflamatuvar cevaba zemin hazırlanmaktadır (37). Örneğin, hasar görmüş endotelden salınan adezyon molekülleri monosit dahil lökositleri uyarak intimaya geçmelerini sağlar.

İnflamatuvar mediyatörler lipit alımını artırarak lipit yüklü makrofaj oluşumuna yardım eder. T lenfositler de intimaya girerek sitokin salgılamasını artırarak inflamatuvar cevabı güçlendirir ve intimal düz kas hücrelerinin göç ve proliferasyonuna neden olur. Sürecin geç aşamalarında, inflamatuvar mediyatörler ateromun koruyucu fibroz şapkasının zayıflamasına, çatlaması ve sonuç olarak akut

koroner sendroma neden olabilmektedir (35, 38). Okside LDL, inflamasyonun başlaması için muhtemel bir risk faktörüdür. LDL oksidasyonunun miyeloperoksidaz, seruloplazmin ve NO tarafından modüle edildiği düşünülmektedir (39, 40). Bir çalışmada AMİ geçiren hastalarda angina pektoris olanlara veya sağlıklı bireylere kıyasla plazma lipit düzeylerinin yüksek olmamasına karşın okside LDL'nin yüksek olduğu saptanmıştır (41).

HDL kolesterolün ateroskleroza karşı koruyucu etkisinin kısmen antiinflamatuvar ve antioksidan özelliğinden kaynaklanabildiği düşünülmektedir. HDL kolesterol LDL'nin oksidatif modifikasyonunu inhibe edip onun proinflamatuvar etkisini bloke eder. Paradoks olarak akut faz reaktanı olan serum amiloid A (SAA) varlığında HDL, makrofajların inflamatuvar cevabını uyarabilmektedir (42).

2.2.1. C-Reaktif Protein

CRP eskiden sadece romatizmal hastalıklar gibi inflamasyonun belirgin olduğu hastalıkların bir belirteci olarak kabul görünken, artık vasküler inflamatuvar sürecin de bir göstergesi olduğu bilinmektedir. CRP bir akut faz reaktanı olup primer olarak karaciğerde sitokin stimülasyonu sonrası sentezlenmektedir (43). Aynı zamanda lokal olarak koroner intimal ve mediyal düz kas hücreleri ve aterosklerotik plaktaki makrofajlar tarafından da sentezlenebilir. CRP yüksekliği ile aterosklerotik plaktaki fibroz kılıfın kalınlığı arasında ters yönde bir korelasyon olduğu gözlenmiştir (44, 45). Klasik kompleman sistemi aktivasyonunda rol oynayan immünitinin bir parçasıdır. Ayrıca insan endotel hücrelerinde IL-6 ve endotelin-1 salınımını indükler ve endotelial nitrik oksit sentazı azaltır. Dolaşımdaki monositlerin kemotaksisi ve aktivasyonunu sağlar. Makrofajların sitokin ve doku faktörü salınımını artırmasının yanında LDL'nin makrofaj tarafından alınmasını da stimüle eder. Protrombotik aktivitenin artışına neden olur ve ekstrasellüler matriksin remodelingini kolaylaştırır (45).

CRP'nin plazma konsantrasyonu, dolaşıma salınan sitokin konsantrasyonu ve inflamatuvar mediyatörlerin indüklemesine bağlı olarak değişir. Dolayısıyla CRP

konsantrasyonu, beyaz küre aktivasyonu ve inflamatuvar aktivitenin doğru ve objektif bir indeksidir (43, 46). Yarı ömrü 19 saat olan CRP'nin dolaşımdan temizlenmesi organ yetmezlikleri gibi faktörlerden etkilenmemektedir. Ölçümü kolay ve rutin olarak yapılabilen bir tetkiktir.

Sağlıklı bireylerde normal serum konsantrasyonu <3mg/L olan CRP'nin, akut faz durumlarında konsantrasyonu binlerce kat artabilir. İnflamatuvar durumun ortadan kalkmasıyla birkaç gün içerisinde normal seviyelerine döner (47). Kandaki CRP konsantrasyonunu artıran diğer durumlar aynı zamanda endotel hasarına da sebep olan sigara kullanımı, obezite, yüksek kan basıncı, yüksek trigliserid düzeyleri, diyabet ve insülin rezistansıdır (48).

Serum CRP konsantrasyonu yüksekliğinin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu ve koroner arter hastalarında prognostik değeri olduğu yönünde kanıtlar mevcuttur. Kardiyovasküler risk değerlendirmesi için CRP ölçümü yüksek duyarlı CRP (hsCRP) kullanılarak yapılmaktadır. hsCRP ölçümü ile 10 mg/L'nin altındaki değerler de hassas olarak ölçülebilmektedir. Sağlıklı bireylerde ölçülen serum hsCRP düzeylerinin uzun dönem miyokart infarktüsü (Mİ), iskemik inme ve periferik vasküler hastalık riskini öngörmede kullanılabilecek bir belirteç olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur. Bilinen koroner arter hastalarında ise yüksek hsCRP seviyeleri yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğundan, bu hastalarda daha agresif medikal tedavi ve yakın takip gerektiği görüşü savunulmaktadır (48).

2.2.2. Sitokinler

İlk kez 1974 de Stanley Cohen tarafından tanımlandı. Ateroskleroza açıklayan inflamatuvar mekanizmaya dair bilgilerin artması ile yeni tipleri tanımlandı. Şu ana kadar 50'nin üzerinde tipi tanımlanmıştır. Değişik sınıflamalar yapılmakla birlikte aterojenik (TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 ve IFN- γ) ve antiaterojenik (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β) etkililer olarak ayrılabilir. Pleiotropik olarak etki gösterirler ve kendi aralarında sinerjistik etkileşim (IL-12 ve IL18, TNF-alfa ve IFN- γ gibi) içindedirler. Aterosklerotik süreç içinde ilk aşamalarda rolü olan TNF-alfa önemli bir

proinflamatuvar sitokindir. Makrofaj, NK (natural killer) hücreleri yanında aterosklerotik plaktaki düz kas hücrelerinden de üretilebilir. Nötrofil aktivasyonu ve antikoagülan etkileri de bulunmaktadır (49).

Çeşitli klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda IL-6'nın hem ateroskleroz oluşumunda kilit rol oynadığı, hem de kardiyovasküler olayları öngörücü değerini olduğu saptanmıştır. IL-6 tek zincirli glikoprotein yapısındadır. Aktive monosit/makrofaj, endotel hücresi ve adipoz dokuda üretilebilir. Makrofajları stimüle ederek MKP-1 (monosit kemotaktik protein) sekresyonuna neden olur. Düz kas hücre proliferasyonunu indükler. Yine IL-6 etkisi ile endotel hücreleri tarafından ICAM-1 salgılanır. Ateroskleroz ile ilgili deneysel modellerde aşırı miktarda rekombinant IL-6 enjeksiyonu sonrası yağ lezyonları gelişiminin arttığı izlenmiştir (50). IL-6 insan aterosklerotik plağında lipit yüklü miktarlarda tespit edilmiştir. Kararlı ve kararsız plak yapısında omuz bölgelerinde ve Anjiotensin II tip 1 (AT-1) reseptörlerinin olduğu yerlerde daha yoğun olduğu bildirilmiştir. Yine IL-6 aracılığı ile AT-I reseptörlerinde artış, anjiotensin II aracılı vazokonstriksiyonda artış ve endotel disfonksiyonu geliştiği bildirilmektedir (51). The Fragmin and Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease II (FRISC II) çalışmasında IL-6'nın akut koroner sendrom hastalarında sadece kardiyovasküler olayları öngörmeye değil, erken invazif stratejinin hastaya ne kadar fayda getireceği konusunda da öngörücü olduğu iddia edilmiştir (52).

2.2.3. Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest oksijen radikalleri (SOR), ateroskleroz gelişimi açısından büyük öneme sahiptirler (53). SOR'nin önemli bir kısmı vasküler düz kaslar, endotel hücreler, fibroblastlar ve dokuya geçmiş lökositler tarafından salınır (53). Oksidatif sürecin bir sonucu olan okside LDL pro-aterojenik gen transkripsiyonu, matriks metaloproteinazların üretilmesi, doku faktörünün ortaya çıkması, endotelden NO salınımının engellenmesi ve vasküler düz kas apoptozuna yatkınlık oluşturulması gibi birçok aterojenik mekanizmanın devreye girmesine aracılık eder (54).

2.2.4. İnflamasyonun Sistemik Göstergeleri

Yüksek CRP düzeylerinin endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (55). Fibrinojen, IL-7, IL-8, CD40 ligandı vb diğer inflamatuvar belirteçlerin seviyesi de ateroskleroz varlığında yüksektir (56, 57). CRP düzeyleri aterosklerotik plağa bağlı koroner tromboz ile ilişkili bir durum olan kararsız anjina pectorisi olan hastalarda yüksek iken vazospazma bağlı bir durum olan variant anginada yüksek bulunmamıştır (56). Yani, akut koroner sendromlu hastalarda artmış CRP düzeyleri muhtemelen iskemik myokarddan ziyade koroner arterlerdeki inflamasyonu göstermektedir. Akut koroner sendromlu hastalarda kanda aynı zamanda aktif T hücreleri artmaktadır (56). Bütün bu bulgular dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin düzeyinin klinik prognozu göstermesi yanında koroner arterlerdeki inflamasyonunun akut koroner sendromu başlattığını destekler.

Akut koroner sendromlu hastaların aktif plaklarında inflamasyon derecesi artmış iken sessiz plaklarda daha hafif düzeyde bir inflamasyon görülmektedir. Aterosklerotik lezyonlardan sistemik dolaşıma inflamatuvar mediyatörler de salınmaktadır. Yüksek oranda duyarlı immunoassay ölçümleri ile saptanan orta derecede bir CRP yüksekliği sağlıklı insanlarda da koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür (56). Fakat bu testin asemptomatik bireylerde tarama için kullanılıp kullanılmayacağı tartışmalıdır. Sedimentasyon, fibrinojen ve diğer plazma proteinlerinin düzeyi gibi akut faz reaktanları ile ilgili diğer ölçümler ve aktif hücreler tarafından salınan dolaşımdaki çözünebilir adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1, P-selektin) düzeyi de koroner arter hastalığı riski hakkında bilgi verebilir (58).

2.3. Sistemik İnflamatuvar Hastalıklar ve Ateroskleroz

İnflamasyon ateroskleroz patogenezinde kilit role sahiptir. Sistemik inflamatuvar hastalıklar inflamatuvar aktivitenin aterosklerozdakine kıyasla çok daha fazla olduğu bir grup hastalığı içermekte olup, bu hastalıklarda ateroskleroz ve komplikasyonlarının artmış olduğunu gösteren bulgular mevcuttur.

2.3.1. Romatoid Artrit (RA)-Ateroskleroz İlişkisi

KAH, RA'lı hastalarda mortaliteden %35-50 oranında sorumludur. RA'lı hastalarda mortaliteden sorumlu ikinci faktör ise serebrovasküler hastalıklardır (59). Epidemiyolojik gözlemler güçlü bir şekilde desteklemektedir ki; klasik risk faktörleri dışındaki diğer mekanizmalar RA'da hızlanmış aterogenezi tetiklemektedir. İnflamasyonun sistemik göstergelerinin (RA'dakinden çok daha düşük seviyelerde olsa da) erkeklerde ve kadınlarda mevcut bir kalp hastalığı olsun veya olmasın KAH için bağımsız bir gösterge olduğu kabul edilmiştir (60, 61). İnflamasyonun tetiklediği aterogenez, kararsız koroner lezyonların plak bileşiminde yer alan moleküller ve hücreler açısından ve fibröz başlığın erozyonu göz önüne alındığında RA'daki inflamatuvar sinovite benzemektedir (61). Bununla birlikte, RA'da CRP sinoviyal inflamasyonun güçlü bir göstergesi ve CRP düzeyindeki değişiklikler tedaviye klinik yanıtın faydalı bir göstergesi iken, vasküler risk için aynı düzeyde bir ilişki mevcut değildir. Toplum çalışmalarında, sistemik sitokin düzeyleri veya akut faz reaktanlarındaki artışın, etkilenen kan damarlarının yaygınlığı ile ilişkili olduğu tam olarak gösterilememiştir (61).

Yaş, sigara ve özellikle de adipozite gibi faktörler CRP ve sistemik sitokin konsantrasyonu ile daha yakından ilişkili gibi görünmektedir (60). Toplum çalışmalarında adipozitenin sistemik inflamatuvar yükün %30 kadarından sorumlu olduğu gösterilmiştir (60). Yani, karaciğerde akut faz yanıtına neden olan dolaşımdaki sitokinler sadece damar duvarındaki inflamasyondan değil aynı zamanda diğer dokulardan da kaynaklanmaktadır.

RA'da artmış aterogenezin inflamasyon ile ilişkili olduğuna dair kanıtları şöyle sıralayabiliriz (61):

- RA hastalık şiddeti KAH için risk artışını belirler.
- RA'da artmış KAH riski klasik risk faktörleri ile tam olarak açıklanamamaktadır.
- RA'da çeşitli tedaviler ile inflamasyonun azaltılması sonucu endotel fonksiyonu, lipit profili, insulin direncinde düzelme görülmektedir.

- Sitokinlerin immün etkilerinin yanında iyi tanımlanmış metabolik (pleiotropik) etkileri de mevcuttur.
- Hayvan deneylerinde pro-inflamatuvar sitokinlerin aterogenezi tetikleyebildiği ve sitokinlerin inhibisyonu ile bu sürecin baskılanabileceği gösterilmiştir.

2.3.2. Sistemik Lupus Eritematoz (SLE) – Ateroskleroz ilişkisi

Üç dekad önce yapılan iki çalışmada ateroskleroz riskinin SLE'li hastalarda yüksek olduğu gösterilmiştir (62, 63). Prospektif kohort çalışmalarda SLE'li hastalarda kardiyovasküler olay prevalansının %6-%10 arasında ve yıllık insidansın %1,5 olduğu gösterilmiştir (64, 65). Başka bir vaka-kontrol çalışmasında MI riskinin SLE'li hastalarda yüksek olduğu gözlenmiştir (66).

Aterom inflamatuvar bir süreçtir. Erken aterom lezyonlarında monosit, makrofaj ve T hücreleri bu bölgeye infiltre olur. Sub-endothelial bölgede makrofajlar büyük miktarda okside LDL'yi içeri alıp köpük hücrelerine dönüşürler. Ateromatöz lezyonlara infiltre olan makrofajlar bu bölgede proinflamatuvar sitokin ve CRP üreterek kronik inflamatuvar bir sürece neden olurlar. Bu maddeler plak oluşması, gelişmesi ve rüptüründe önemli rol almaktadırlar. SLE'li hastalarda aterosklerozun gelişmesinde inflamasyonun da rolü olduğu düşünülmektedir. İkiyüzondört SLE'li hasta kohortunda CRP yüksekliğinin aterom plağı ve yüksek KİMK ile ilişkili bulunmuştur (67). SLE'li hastalarda C3 yüksekliği ile aterom plak büyüklüğü ve koroner arter kalsifikasyonu ilişkili bulunmuş olup, bu hastalarda inflamasyonun KVH riskini artırdığının bir göstergesi olduğu düşünülmüştür (68).

KVH riskinin SLE'li hastalarda yüksek olmasının muhtemel bir açıklaması bu hastalardaki konvansiyonel risk faktörlerinin sık görülmesi olabilir. İkiyüzelli SLE'li ve aynı sayıda kontrol grubu içeren ve Kanada'da yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında SLE'li hastalarda hipertansiyon ve DM oranının yüksek olduğu saptanmıştır (69).

2.3.3. Skleroderma ve subklinik ateroskleroz

Sklerodermada vasküler tutulum, özellikle endotel yaralanması, erken ve esas patojenik aşamadır. Bunun sonucunda hedef organ hasarı ve klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır (70). Endotel disfonksiyonu ile damarlarda vazomotor regülasyon bozulur, ardından damarda yapısal değişiklikler, intima proliferasyonu, tromboz ve tıkanmalar meydana gelir.

Son zamanlarda, skleroderma'lı hastalarda makrovasküler tutulum üzerinde bir hayli durulmaktadır. Makrovasküler hastalığa ilişkin iki hipotez öne sürülmektedir. Birincisi mikrovasküler hasara benzer şekilde vasküler yaralanmanın bir uzantısı olabileceği ve ikincisi ise hızlanmış ateroskleroz ile ilişkili olabilmesidir (71). Bilinen risk faktörlerin yanısıra ateroskleroz, inflamasyon, sitokinler, artmış lipit oksidasyonu ve otoantikör gibi faktörlerle de tetiklenir veya hızlanabilir. Ateroskleroz ve sklerodermada damar yatağında aynı patolojik değişiklikleri gözlenir (71).

Brakiyal arterde akıma bağlı vazodilatasyon (ABV) ve KİMK, günümüzde subklinik ateroskleroz, damar fonksiyon ve yapısıyla ilgili iki non–invazif test olarak kullanılmaktadır (72, 73).

KİMK damar duvarındaki yapısal değişikliğin erken tanısında kullanılabilecek bir yöntem olarak kabul edilmektedir. KİMK artışı, kardiyovasküler risk faktörleriyle korelasyon göstermekte olup (74, 75), kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların bağımsız bir prediktörüdür (76, 77).

Birçok grup tarafından skleroderma'lı hastalarda subklinik, erken ateroskleroz araştırılmıştır. Erken aterosklerozun belirtisi olarak KİMK'yı kullanan çalışmalarda çelişkili raporlar bildirilmiştir. Bir kısım araştırmacılar KİMK ve intralüminal çapta anlamlı değişiklik bulmazken (78, 79), diğerleri skleroderma'lı hastalarda KİMK'da anlamlı artışlar bulmuşlardır (9, 80).

Sonuç olarak, sklerodermada erken ateroskleroz tanısıyla ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur, fakat bunlar belki de hastalarla ilgili farklılıklar, komorbidite ve kullanılan non-invazif teknikler gibi metodolojik farklılıklarla açıklanabilir. Dolayısıyla, sklerodermalı hastalarda klinik ve subklinik erken ateroskleroz ile ilgili daha fazla araştırma ve çalışma gerekmektedir.

2.4. Skleroderma (Sistemik Skleroz)

Skleroderma nedeni bilinmeyen, deride progresif kalınlaşma ve fibrozis ile karakterize, sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır (81).

2.4.1. Epidemiyoloji

Skleroderma insidansı çalışmanın yapıldığı tarihe, ülkeye, o dönemdeki hastalık tanımına göre farklılık göstermekle birlikte iyi tasarlanmış güncel çalışmalarda 18-20 hasta/milyon/yıl olarak bulunmuştur (82, 83). Hastalık bütün coğrafi bölgelerde ve ırklarda görülebilir (84). Hastalara genellikle 30-50 yaşlar arası tanı konulmaktadır (82, 84). Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden fazladır (K/E oranı:3-4/1); fark yaşla birlikte artar. Doğurganlık dönemindeki kadınlar daha sık etkilenir (84, 85). Hastalık mevsim, coğrafya ve sosyoekonomik durum gibi faktörlerden bağımsız, sporadik olarak ortaya çıkar (85).

2.4.2. Etiyopatogenez

Genetik ve çevresel faktörler hastalık gelişiminde etkilidir. Human leukocyte antigen (HLA) A1, B8, DR3 ile birlikte DRw52 ve DR5 varlığı ile hastalık gelişimi arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir (86). Antisentromer antikor varlığı HLA-DQB1*05 ve antitopoizomeraz-1 (anti Scl-70) antikor varlığı HLA-DQB1*0301 ile ilişkilidir (87). Sklerodermalı hastalar ve ailelerinde kromozom kırıklarında artış olması, mikroşimerizm, fibrillin-1 ve fibronektin genleri hastalık gelişiminde etkili oldukları düşünülen diğer genetik faktörlerdir. Sklerodermalı hasta yakınlarında hastalığın görülme sıklığı artmış olmakla birlikte ailesel kümelenme belirgin değildir, monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre hastalık sıklığında belirgin artış olmadığı

gösterilmiştir. Bu bulgular çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde belirgin etkileri olduğunu göstermektedir. Silika tozları, silikon, organik çözücüler, bleomisin ve vinblastin maruziyeti hastalığa neden olabilecek çevresel etkenler olarak suçlanmıştır (81, 86).

Dokularda ekstrasellüler matriks artışı ve kollajen birikimi skleroderma'nın karakteristik özelliğidir. Erken dönemde özellikle damar çevresinde mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu dikkat çekicidir. Endotel hücrelerinde apoptoz, intimal proliferasyon, mediya tabakasında incelmeye ve trombüs oluşumu mikrovasküler alanda görülen patolojik bulgulardır (88).

Skleroderma sürecinin endotel hasarına ve immün sistem aktivasyonuna yol açan bilinmeyen bir neden tarafından başlatıldığı, endotel, trombosit ve immün hücreler tarafından fibroblastların uyarılması sonucu dokularda artmış kollajen birikimi ile sonuçlandığı düşünülmektedir. Bu hipoteze göre; immün hücreler, endotel ve fibroblastlardan salınan sitokin ve büyüme faktörleri, patolojik süreçte kısır bir döngü yaratarak hastalığın kronikleşmesine katkıda bulunmaktadır. Mikrovaskülopati, immün sistem aktivasyonu ve fibrozis skleroderma patogenezinin üç temel ögesidir (81, 88).

Endotel hücre hasarının skleroderma gelişiminde önemli rol aldığı düşünülmektedir. Endotelde adezyon molekül ekspresyonu ve geçirgenlik artışı inflamatuvar hücre göçüne neden olur. Hasarlı endotel nedeni ile aktive olan trombositlerden salınan transforming growth factor- β (TGF- β), Platelet-derived growth factor (PDGF) fibroblastlarda kollajen yapımını uyaran önemli mediyatörlerdir. Endotelin-1 patogenezi yer aldığı düşünülen ve endotel hücrelerinde sentezlenen önemli bir vazokonstriktördür (81, 88). Sklerodermada anjiogenezin bozulduğu ve bu durumun lezyonların oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (89).

Sklerodermada hem hücresel ve hem de hümorale immün sistem aktivasyonu vardır (81, 88). Cilt lezyonlarında CD4+ T hücreleri, akciğerde CD8+ T hücreleri belirgin olarak fazladır (90). Sitotoksik hücreler endotel hasarının gelişmesine, CD4+

hücreler antikor yapımının yanı sıra sitokinler aracılığı ile fibroblast aktivasyonuna neden olmaktadır. Sklerodermalı hastalarda antinükleer antikor (ANA) %95 oranında pozitif olarak saptanmaktadır. Antisentromer antikor, anti Scl-70 antikorlar ile birlikte antiRNA-polimeraz I-II-III, anti fibrillarin, antiribonükleoprotein, antiendotelial ve antikollajen antikorlar gibi çeşitli otoantikorların varlığı hümmoral immün sistem aktivasyonunu gösterir (81, 88). IL-2 düzeyleri ile hastalık aktivasyonu arasında ilişkinin varlığı immün aktivasyonun hastalık patogenezindeki önemini vurgulayan bir başka bulgudur (91). Sklerodermada T helper-2 kaynaklı sitokin düzeylerinde artış saptanmıştır; IL-4, IL-13 fibroblastları uyaran sitokinlerdir (92).

Skleroderma hastalarından alınan fibroblastların doku kültüründe aşırı kollajen sentezine devam ettikleri gösterilmiştir. Fibroblastların bu özelliklerinin mikroçevrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Sklerodermada arttığı gösterilmiş olan IL-4, IL-6, IL-13, TGF- β , PDGF ve bağ dokusu büyüme faktörü fibrozis gelişiminde rol oynayan mediyatörlerdir. Sklerodermada biriken ana kollajen tipleri tip I ve tip III tür. Kollajen sentezi yanı sıra yıkımında da azalma olduğu düşünülmektedir (81, 88).

2.4.3. Klinik Bulgular

Skleroderma karakteristik cilt tutulumuna eşlik eden çeşitli derecelerde iç organ tutulumları ile birçok farklı klinik tabloların oluştuğu sistemik bir hastalıktır. Halsizlik, çabuk yorulma ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar hastalığa eşlik edebilir. Ateş sık raslanan bir yakınma değildir ve bu durumda hastalar enfeksiyonlar açısından araştırılmalıdır. Hastalık alevlenme ve remisyonlarla seyreder (81, 88).

2.4.4. Cilt Bulguları

Ödematöz, enduratif ve atrofik faz olmak üzere üç dönemde farklı bulgular gözlenir. Hastalık başlangıcında el ve ayaklarda sabahları daha belirgin şişlik ve sertleşme görülür. Birkaç ay sonra cilt kalınlaşır ve cilt altı dokusuna sıkıca yapışık hale gelir.

Deri ekleri, kıllar, yağ ve ter bezelerinin kaybı görülür. Derinin gerginleşmesi sonucu fleksiyon kontraktürleri gelişebilir. Yüzde alın derisi düzleşir, palpebral aralık ve oral orifis daralır, dudaklar inceler, ağız çevresinde radyal kırışıklıklar oluşur, telenjektaziler belirir (Mouse face). Yıllar sonra deri gevşer, inceler ve atrofik bir görünüm alır. Bu dönemde hiper-hipopigmente alanların geliştiği gözlenebilir (tuz biber görünümü). Hastalık seyrinde cilt altı kalsifikasyonlar gelişebilir. Cilt tutulumunun yaygınlığı iç organ tutulumu ile ilişkilidir (93).

2.4.5. Raynaud Fenomeni

Raynaud fenomeni hastalığın ikinci en sık bulgusudur ve %85'den fazla oranda görülür (94). Diğer bulgu ve semptomlardan yıllar önce bulunabilir. Digital ülserasyonları ve tırnak dibi kapiller değişiklikleri olan, otoantikorları pozitif ve yaşlı Raynaud fenomeni olan hastalar skleroderma açısından araştırılmalıdır (88).

2.4.6. Kas İskelet Sistemi

Hastalar sıklıkla el ve ayak küçük eklemlerinde ağrı ve sabah tutukluktan yakınır. Gerçek sinovit sık görülmez, nadiren eroziv artrit tablosu gelişir. Cilt gerginliğine ve tendon kalsifikasyonlarına bağlı eklemlerde hareket kısıtlılıkları oluşabilir. Tendonlarda krepitasyon varlığı, cilt tutulumu yaygınlığı ile ilişkilidir. Hastalarda kas güç kaybı; kullanılmamaya bağlı atrofi, primer miyopati ve/veya inflamatuvar miyozit sonucu görülebilir (81, 93).

2.4.7. Gastrointestinal Sistem

Özefagus en sık tutulan iç organdır. Hastaların %80'inde özefagus disfonksiyonu vardır. Özefagus tutulumu, gastroözefageal reflü ve özefajite neden olabilir. İshal, kabızlık şikayetleri ve malabsorbsiyon tablosu bağırsak tutulumu sonucu görülebilir. Bağırsak hipomotilitesi; bakterilerin aşırı çoğalmasına neden olabilir. Pnömatözis intestinalis ve telenjektazilere bağlı gastrointestinal kanama hastalık seyrinde görülebilir (95).

2.4.8. Solunum Sistemi

Akciğer tutulumu hastaların %70'inde görülür, en önemli mortalite nedenidir. İnterestisiyel akciğer hastalığı sıklıkla, diffüz skleroderma'da hastalığın erken döneminde gelişir. Dispne ve kuru öksürük en sık semptomlardır. Akciğer bazallerinde raller duyulabilir. Akciğer grafisinde patolojik bulgu saptanmayabilir. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern, interestisiyel akciğer hastalığı gelişimini düşündürmelidir. Karbon monoksit diffüzyonunda azalma ve yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi hastalığın tanımlanmasında duyarlılığı yüksek yöntemlerdir. İnterestisiyel akciğer hastalığı aktivitesinin belirlenmesinde bronkoalveoler lavaj ve galyum sintigrafisinden yararlanılabilir (88, 96).

İzole pulmoner hipertansiyon sınırlı skleroderma tipinde 10 yıl içinde gelişen bir tutulum şeklidir. Tanı, ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu ile konur. Vokal kord tutulumu hastalarda ses kısıklılığına neden olabilir (97).

2.4.9. Kardiyak Tutulum

Kalp tutulumu sıktır ancak genellikle asemptomatiktir. Hastalarda perikardiyal effüzyon saptanabilir. Semptomatik perikardit nadir görülür. Talyum sintigrafisinde miyokard tutulumuna bağlı iskemik alanlar saptanabilir. Ciddi aritmiler görülebilir. Patolojik olarak miyokarda yamalı fibrotik alanlar saptanabilir (kontraksiyon band nekrozu). Akciğer tutulumuna sekonder olarak da kalp etkilenebilir (98).

2.4.10. Renal Tutulum

Skleroderma renal krizi, yaygın cilt tutulumu olan hastalarda, ilk 4 yıl içinde görülen, böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma, malign hipertansiyon, hematüri, proteinüri ve mikroanjiyopatik hemolitik anemi ile karakterize, mortalitesi yüksek bir klinik tablodur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin tedavide kullanımı sonrası

mortalitede belirgin azalma görülmüştür. Hastalık seyrinde nadiren glomerülonefrit gelişebilir (99).

2.4.11. Diğer Organ Tutulumu

Sjögren sendromu başta olmak üzere diğer kollajen doku hastalıkları ve primer biliyer siroz skleroderma ile birlikte görülebilir (81). Santral sinir sistem tutulumu nadirdir; periferik nöropati ve tuzak nöropatileri hastalık seyrinde görülebilir (100). Otonom sinir sistem tutulumu ve bunun yol açtığı kardiyavasküler, ürolojik ve oküler bulgular da literatürde mevcuttur (101).

2.4.12. Sınıflandırma

1980 yılında ‘American College of Rheumatology’ (ACR) çok merkezli bir çalışmanın ardından sklerodermanın tanısında kriterler oluşturmuştur (Tablo 2.3) (102). Bu kriterler araştırmalarda homojeniteyi sağlamış olsa da klinik olarak ayırıcı tanıda yeterli değildir (103). Ayrıca bu kriterler içerisine serolojik ve diğer bazı labratuvar bulguların o dönem için eklenmemiş olduğu unutulmamalıdır.

Tablo 2.3. Amerikan Romatoloji Cemiyeti’ sistemik sklerozis tanı kriterleri

Majör Kriter
Parmaklarda ve metakarpofalangeal eklemlerin proksimalinde ciltte simetrik kalınlaşma, sertleşme ve indürasyon bulunması. (yüz, boyun ve gövdeyi etkileyebilir)
Minör kriterler
1-Sklerodaktili 2- Dijital ‘pitting’, skar veya pulpa atrofisi 3- Bibaziler pulmoner fibrozis
Bir majör kriter veya iki yada daha fazla minör kriterin varlığı %97 duyarlılık, %98 özgüllükle tanı konmasını sağlar.

Sklerodermanın deri ve diğer organ tutulumunun yaygınlığına göre sınırlı ve diffüz olmak üzere iki ana alt tipi mevcuttur. İki grup arasında ana farklılık cilt tutulumunun yaygınlığıdır. Antisentromer ve antitopoizomeraz gibi sklerodermaya özgü antikorlar sayesinde ve klinik tablolardaki farklılıkların ortaya konulmasıyla ilk kez 1988 yılında diffüz ve sınırlı skleroderma tanımları kullanılmıştır (104). Sınırlı ve diffüz skleroderma arasındaki klinik farklılıklar tablo 2.4’de gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Sınırlı ve diffüz skleroderma klinik özellikleri

Sınırlı Skleroderma	Diffüz Skleroderma
<ul style="list-style-type: none"> -Raynaud erken başlar. -Yumuşak ödem, geçici veya kalıcıdır. -Hafif artralji ve halsizlik olabilir, tendon krepitasyonu yoktur. -Cilt kalınlaşması geç olur, ellerde ve yüzde sınırlıdır. -Telenjektaziler, kalsinosis sıktır ve erken dönemde olur. -Özefagus tutulur. -Parmak uçlarında iskemi olur. -Antisentromer antikor + olabilir. 	<ul style="list-style-type: none"> -Raynaud yeni veya geç başlar. -Eller ve ayaklar ödemlidir. -Halsizlik akut başlar. Ciddi artralji ve tendon krepitasyonu vardır. -Cilt kalınlaşması erkendir, vücudun her tarafına yayılır. -Telenjektaziler ve kalsinozis ileri dönemde oluşur.. -Özefagus tutulur ve bazı intestinal sorunlar vardır. -Proksimal interfalangeal eklem sırtlarında ve parmak uçlarında iskemi vardır. -AntiScI-70, antiRNA-Polimeraz-II pozitif olabilir. -Kardiyomiyopati ve aritmiler olabilir. -Renal kriz görülür. -Ciddi pulmoner fibrozis olur

Geniş bir klinik yelpazeyle kendini gösteren skleroderma, bu iki ana tip dışında Le Roy ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan 3 alt gruba sahiptir (104). İki ana grup ve üç alt grup tablo 2.5’de gösterilmiştir.

Tablo 2.5. Le Roy ve arkadaşları tarafından yapılan skleroderma sınıflaması (104).

Diffüz Skleroderma: Yüzde, proksimal-distal ekstremitelerde ve ayrıca gövdede cilt tutulmuştur.
Sınırlı Skleroderma: Cilt kalınlaşması dirsek ve diz altındadır, yüz ve boyun tutulabilir. CREST sendromu da bu sınıftadır.
Sine Skleroderma: Vasküler tutulum ve organ tutulumuna seroloji de eşlik eder, belirgin cilt tutulumu yoktur.
Çakışma (overlap) sendromu: Sklerodermanın tüm bulguları mevcut olup, sistemik lupus eritematoz, romatoid artrit veya inflamatuvar kas hastalıklarının da özellikleri eklenir.
Ayrırt edilemeyen kollajen doku hastalığı: Raynaud fenomeni ile birlikte sklerodermanın klinik ve/veya labratuvar özellikleri eşlik eder. Bunlar sklerodermaya özgü antikorların varlığı, anormal tırnak yatağı kapilleroskopisi, parmak ödemi ve iskemik zedelenme şeklinde olabilir.

2.4.13. Hastalık Aktivitesi

Skleroderma kronik bir hastalıktır, bu yüzden zaman içinde meydana gelen doku ve organ hasarları hastalık aktivitesiyle karıştırılabilir. Aktivite, planlanan tedavi ile kontrol altına alınmaya çalışılır. Klinik ve laboratuvar olarak ideal bir aktivite değerlendirmesi mevcut değilse de 2001 yılında ortaya konulan aktivite değerlendirme çalışmasında, 0-10 arasında yapılan skorlama ile son bir ay içindeki klinik değişim değerlendirmektedir. Fakat bu skorlamada CRP, yüksek çözünürlüklü akciğer bilgisayarlı tomografisi, tendon krepitasyonları, parmak ülserleri gibi önemli bulgular değerlendirmeye katılmamıştır ve hasta uzun süreden beri aktivite bulgusu taşıyorsa bunu saptayamamaktadır (Tablo 2.5) (105).

Geniş bir popülasyonda her bir majör organ tutulumunun değerlendirmeye alınmasıyla hazırlanan, hastalık şiddetini kantitatif olarak değerlendiren bir başka

skorlamada her bir patoloji 0-4 puanla değerlendirilmiş ve bunların toplamları ile yorum yapılmıştır (Tablo 2.6) (106).

Tablo 2.6. Avrupa Skleroderma Çalışma Grubu Aktivite İndeksi

Skleroderma Tipi	Kriterler	Puan
Diffüz	Kardiyopulmoner semptom değişiklikleri	4
	Ciltte kalınlaşma	3
	Raynaud'da artış	2
	Eklem/kas bulgularında artış	1
Sınırlı	Ciltte kalınlaşma	2.5
	Sed. >30 mm/saat	2.5
	Raynaud fenomeni	1
	Kardiyopulmoner semptom değişiklikleri	1.5
	Muayenede artrit	1
	Serum kompleman düzeyinde azalma	1
	Cilt muayenesinde ödem	0.5

Cilt bulgularının evrelemesini ve seyrini gösteren modifiye Rodnan skorlamasında vücudun 17 bölgesinin muayene bulgularına göre her bir alana 0-3 arası puan verilerek hesaplama yapılır (107).

2.4.14. Tedavi

Skleroderma tedavisinde amaç; gelişebilecek organ tutulumları ve fonksiyon bozukluklarının engellenmesi, mümkünse geri döndürülmesi ve/veya progresyonunun engellenerek hasta yaşam kalite ve süresinin artırılmasıdır. Günümüzde skleroderma seyrini tamamen değiştirebilen etkin bir tedavi yöntemi geliştirilmemiş olmakla birlikte, hastaların hayat kalitesini artıran ve organ fonksiyon kayıpları progresyonu üzerine etkili olduğu düşünülen tedaviler mevcuttur.

Kolşisin, D-penisilamin, siklosporin A, İnterferon gama ve 5-Florourasil ile yapılan çalışmalarda bu ajanların cilt bulguları üzerine olumlu etkileri olduğu saptanmıştır (88, 93). Hastaların sınıflandırılmasında güçlükler ve cilt bulgularında dönemsel değişikliklerin görülmesi elde edilen bulguların değerlendirilmesinde sorunlar yaratmaktadır.

Steroid kullanımının tek başına etkisiz olduğu düşünülmektedir. Aktif alveolitli hastalarda steroid-siklosporin kombinasyonu interstisiyel akciğer hastalığı progresyonu üzerinde etkilidir (88). D-penisilamin ile bu kombinasyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada klinik ve laboratuvar verileri üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (108).

Pulmoner hipertansiyon gelişen sklerodermalı hastalarda prostasiklin tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Endotelin-1 antagonisti olan bosentan pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılmakta olan yeni bir ajandır (109). Tedaviye dirençli vakalarda kemik iliği transplantasyonu ile tedavi denenmektedir (110).

Raynaud fenomeni tedavisi; soğuktan korunma, kalsiyum kanal blökerleri ve anti-agreganlar ile yapılmaktadır. Özefagus tutulumu olan hastalarda proton pompa inhibitörleri, gastrik motilite düzenleyici ajanlar kullanılmaktadır. Antibiyotikler bakteriyel aşırı çoğalma görülen hastalarda faydalıdır. Parenteral beslenme intestinal yalancı obstirüksiyon ve malabsorbsiyon tablolarında diğer tedavi yöntemlerinin yanı sıra destek tedavinin önemli bir parçasıdır (88, 93).

2.5. Aterosklerozun Non-invazif Tanı Yöntemleri

Aterosklerozun tanısında hasta için herhangi bir risk oluşturmayan ve kolaylıkla yapılabilen non-invazif yöntemlerden yararlanılabilmektedir. Bu yöntemlerin bazılarını aşağıda kısaca değinilmiştir.

2.5.1. Dupleks Ultrasonografi

Ultrasonografi (US), insan kulağının duyamadığı yüksek frekanslı ses dalgalarının dokuya yönlendirilmesi ve yansıyan ses dalgalarının yeniden değerlendirilmesi tekniğine dayanır (111). Günümüzde kullanılan US cihazlarında 10-15 MHz frekansında B-mode (parlaklık) teknolojisi kullanılarak gerçek zamanlı, gri skalalı görünüm sağlanabilmektedir (111). B-mode US ile damarların çapı ve Doppler yönteminin eklenmesiyle daralmalar ve damar içerisindeki akım değişiklikleri kantitatif olarak ölçülebilmektedir (111). Dupleks US'nin subklinik ateroskleroz tanısı için kullanıldığı durumlar şu şekildedir: Brakiyal indeks, periferik arter hastalığının tanısı amacı ile karotis intima ve mediya kalınlığının ölçülmesi, kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde brakiyal arter reaktivitesi, endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesinde abdominal aortanın değerlendirilmesi, anevrizmaların saptanması (55, 111).

2.5.2. Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)

Bu yöntemle, aorta ve periferik damarlar yüksek görüntü kalitesi ile değerlendirilebilir (112). Kontrast ile güçlendirilmiş 3 boyutlu MRA, anjiyograma yakın görüntü elde edilmesini sağlayan yeni bir yöntem olup, gadolinyum enjeksiyon sonrası alınan seri 3 boyutlu görüntülerin değerlendirilmesi temeline dayanır. Hastaların damar duvarlarında gelişen aterosklerotik değişiklikler bu yöntemle erken dönemde saptanabilir (112).

2.5.3. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisi (BTA)

Birçok vasküler hastalığın değerlendirilmesinde kullanılabilen hızlı ve güvenilir bir yöntemdir. Son zamanlarda kullanılan sıralı multi-detektör sistemlerle, eskiden kullanılan tek dedektörlü BTA'ya kıyasla yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilebilmektedir (113). Konvansiyonel anjiyografiye kıyasla bazı üstünlükleri vardır. Tek işlem sonrası birçok açıdan volumetrik ölçümler elde edilebilir, daha az invazifdir, damarların anatomik yapılarla ilişkisi değerlendirilebilir, daha ucuzdur.

MRA'dan üstünlükleri ise tarayıcılarla daha dar alanları değerlendirilerek daha yüksek çözünürlüklü görüntü elde edilebilir, kalsifikasyonları daha iyi gösterir (111). MRA'ya göre dezavantajı ise kullanılan kontrast maddenin daha nefrotoksik olması ve hastaların iyonize radyasyona maruz kalmasıdır (111).

2.5.4. Dijital Subtraksiyon Anjiyografisi (DSA)

Konvansyonel anjiyografi tekniği ile yapılan anjiyogramın, yüksek çözünürlüklü cihazlarla görüntülenmesi ve bilgisayar programları ile görüntülerden damar dışı yapıların silinmesi yöntemiyle elde edilen verilerin değerlendirilmesi temeline dayanır (114). Bu yöntemin US, MRA ve BTA yöntemlerine üstünlüğü tanı ve tedavinin aynı seansta yapılabilmesi, damar gradiyentlerinin kateter yardımıyla ölçülmesi, fizyolojik ve yüksek çözünürlüklü görüntü elde edilmesidir (113). Geliştirilen gadolinyum + CO₂ şelasyonlarının düşük nefrotoksisite ve alerjik yan etkilerinin azlığı, daha küçük kateterlerin ve radyal arter gibi daha küçük arterlerin kullanılması bu yöntemin güvenilirliğini ve uygulanabilirliğini arttırmaktadır (114). DSA'nın dezavantajları; radyasyona maruziyet, kateterizasyona bağlı vasküler komplikasyonların yanı sıra diğer tekniklere göre daha pahalı olmasıdır (114).

2.5.5. Akıma Bağlı Vazodilatasyon (ABV)

Damarların fiziksel ve kimyasal uyarılar sonucu vazomotor tonus değişiklikleri yapabilmeleri ve kan akımını ve dağılımını yerel özelliklere göre değiştirebilmeleri en önemli özelliklerinden bir tanesidir. Birçok kan damarı akıma bağlı makaslama etkisine (shear stress) vazodilatasyonla yanıt verirler. Bu durum akıma bağlı vazodilatasyon olarak adlandırılır. ABV'nin en etkin mediyatörü endotel kaynaklı nitrik oksittir (NO).

Endotel tarafından makaslama etkisinin algılanması ve takiben gerçekleşen vazomotor tonus regülasyonunun mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Endotel hücre membranı, makaslama etkisine maruz kaldığında aktive olan, kalsiyum ile tetiklenen potasyum kanalları içerir (115, 116). Potasyum kanallarının açılması sonucu endotel hücreleri hiperpolarize olur ve endotelden nitrik oksit sentaz

(eNOS) enziminin aktivasyonu ile NO üretimi tetiklenir. NO'nun bilinen vazodilatör etkilerinden dolayı, ABV'den en çok NO'nun sorumlu olduğu düşünülmektedir (117, 118). Endotelin dökülmesi veya soyulması veya NOS inhibitörü verilmesinden sonra bir çok arterde ABV kaybolur. Genetik olarak eNOS aktivitesi ortadan kaldırılan farelerde, yine de makaslama etkisine bağlı olarak bir miktar ABV gelişmektedir. Bu farelerde ABV'nin prostanoidler aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir; çünkü indometazin ile ABV ortadan kaybolmaktadır (119).

Birçok mekanizma, makaslama etkisi sonrası NO artışından sorumludur. Hiperakut değişiklikler, intrasellüler kalsiyumun artışı ile gerçekleşir. Aradan birkaç dakika geçtikten sonra makaslama etkisi tarafından tetiklenen mekanizmalar, serine/threonine protein kinaz üzerinden (Akt/PKB) eNOS'u fosforile ederek aktive eder ve hücre içinde düşük kalsiyum düzeyleri olmasına rağmen devamlı NO üretimi ve salınımı başlar (120, 121). Saatler sonra ise makaslama etkisi devam ediyorsa eNOS geni transkripsiyonu aktive olur ve devamlı NO yapım ve salınımını sağlar.

Başlangıçta endotel fonksiyonları, koroner arter içine verilen vazoaaktif maddelere (asetilkolin ya da nitrogliserin) karşı oluşan vazomotor tonus cevabı ile değerlendirilmekte idi. Ardından yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi (USG) cihazlarının gelişmesi ile birlikte endotel fonksiyonları non-invazif olarak yüzeyel arterler (örneğin: brakiyal arter) üzerinde incelenmeye başlandı. Brakiyal arterin tercih edilmesinin sebebi, endotel yapısı ve aterosklerotik değişiklikler açısından koroner arterlerle korelasyon göstermesidir. Bu yöntemle; akıma bağlı artmış dilatasyon cevabı yüksek rezolüsyonlu USG yardımı ile değerlendirilebilmektedir.

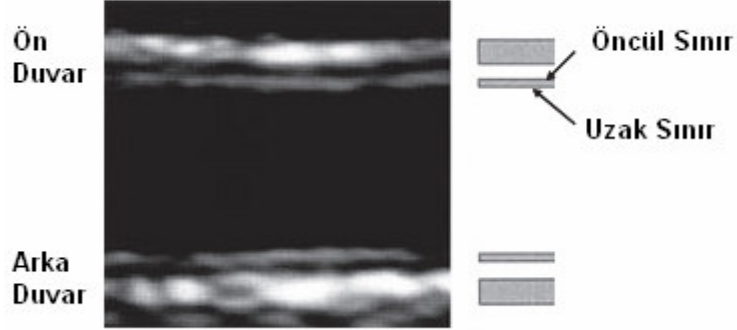
2.5.6. Karotis İntima-mediya Kalınlığı (KİMK) ve değerlendirilmesi

Ateroskleroz vücuttaki tüm damarları etkileyen bir hastalıktır. İntima ve mediya kalınlığının artışı, plak gelişimi öncesinde ortaya çıkar ve ateroskleroz gelişimi açısından prediktif değere sahiptir (60, 122). Birçok karşılaştırmalı çalışma göstermiştir ki; kardiyovasküler hastalığı (KVH) olanlarda İMK artmıştır ve İMK artmış kişilerde de kardiyovasküler hastalık sıklığı daha fazladır (123). Geroulakos

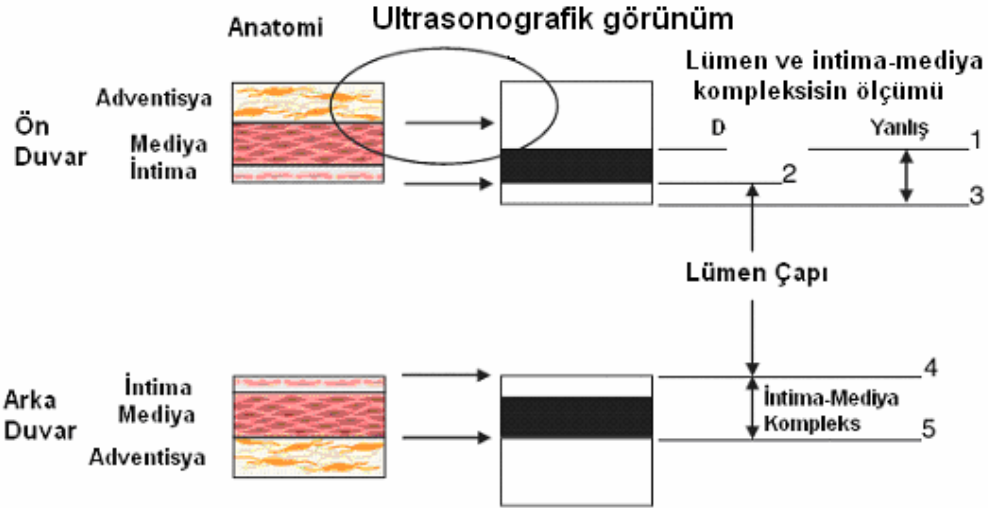
ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada koroner anjiyografisi yapılan 75 semptomatik koroner arter hastası ile asemptomatik 40 olgunun karotis İMK (KİMK)'ları karşılaştırmış ve semptomatik koroner arter hastalığı olanların KİMK'ları kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur (124). Genel toplumda B-mode US ile ölçülen İMK'nın aterosklerotik hastalıkla ilişkisini göstermek açısından yapılmış üç büyük ölçekli çalışma vardır. Siyah ve beyaz ırklardan, 13,870 kadın ve erkek hasta içeren ARIC çalışmasında, (74) kardiyovasküler hastalığı olanların, olmayanlara göre ırk ve cinsiyetten bağımsız olarak ortalama İMK'ları daha yüksek bulunmuştur (74). Bu çalışmadaki veriler değerlendirildiğinde, KİMK'nın 0,2 mm artışı ile miyokart infarktüsü (Mİ) gelişimi için göreceli riskin %33 arttığı görülmüştür (74). Benzer sonuçlar tek merkezli prospektif bir çalışma olan ve 55 yaş üzeri 8000 kişinin katıldığı Rotterdam çalışmasında da elde edilmiştir (123). Hastalar 2,7 yıl takip edilmiş, çalışmanın sonunda, başlangıçtaki İMK'nın artmış Mİ riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (123). Asemptomatik hastalarda İMK ile KVH ilişkisi Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group tarafından 4476 hastanın katıldığı, 6 yıl takipli çalışma ile de ortaya konulmuştur (125). Bu çalışmada hastaların bazal İMK'ları ölçülmüş, sonrasında yapılan ölçümler bazal İMK ile karşılaştırılmış ve İMK'daki değişime göre hastalar 5 gruba ayrılmış. 1. grup en düşük (<%5), 5. grup en yüksek (>%25) İMK artışı olan hastaları içermektedir. Gruplar arasında Mİ gelişme riskleri karşılaştırıldığında birinci gruba göre risk ikinci grupta 1,54, üçüncü grupta 1,84, dördüncü grupta 2,01 ve beşinci grupta 3,15 kat artmış olarak bulunmuştur (125). Bu çalışmaların ortak sonucu; non-invazif bir yöntem olan B-mode ultrasonografiyle İMK ölçümünün koroner arter hastalığının gösterilmesinde prediktif değere sahip olduğudur.

Karotis arterlerin B-mod US görüntülemesinde, damarın ön duvarı (transdusere yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserden uzak olan duvar) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir. Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı (öncül sınır), eko veren anatomik geçiş gölgesine denk (126) gelmektedir ve "gain" ayarı bağımlı değildir. Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı (uzak sınır)

ultrasonografi sisteminin “gain” ayarlarına bağlıdır ve herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Ön duvarda öncül ve uzak sınırın ultrasonografik görünümü (111).



Şekil 2.2. Karotis arterde ultrasonografi kayıtlarına denk gelen anatomik bölgeler gösterilmektedir. 1= ön duvar adventisyasının uzak sınır ekosu, 2= ön duvar intima-lümen arayüz öncül sınırı, 3= ön duvar intima-lümen arayüz uzak sınırı, 4=arka duvar lümen-intima arayüz öncül sınırı, 5= arka duvar mediya-adventisya arayüz öncül sınırı (111).

İMK'nın ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine “öncül sınır yöntemi” denmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk

gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise mediya-adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda İMK'nın ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur. Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar kalınlığı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir (127) (şekil 2.2). Adventisya, mediyaya göre daha ekojeniktir ve yakın (ön) duvarda adventisya-mediya sınırından potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakarındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır. İMK ile ilgili çalışmaların çoğunda arteria karotis komünis (AKK) kullanılmıştır. İnternal karotis arter (İKA) ve karotis bulbusu daha seyrek olarak kullanılmıştır (128, 129). AKK distal ucu, karotis bulbusunun başladığı yer olan ön ve arka duvarlarının paralel seyrinin bozulduğu bölge olarak alınmaktadır. İKA başlangıcı ise bulbusun hemen distali olarak alınmaktadır. İKA, AKK'ya göre incelemesi daha zordur. Daha derinde yer alır ve tortüzdür. Yalnız AKK'nın aterosklerotik lezyonları, İKA'ya göre daha geç ortaya çıkar. Bu yüzden İKA'nın da ölçümlerinin yapılması önemlidir (130).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Protokolü

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Klinik İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı'nın işbirliği ile gerçekleştirildi. Sklerodermalı hastalar Klinik İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen hastalardan, kontrol grubu ise Kardiyoloji polikliniğinde takip edilen hastalardan seçildi. Çalışmadan dışlama kriterleri olmayan hastalara çalışmaya dair bilgi verilip sözlü ve yazılı onayları alındıktan sonra sağ karotis arterdeki intima-mediya kalınlığı ölçüldü.

3.2. Çalışmaya Hasta Alımı

Ocak 2008 ve Haziran 2008 tarihleri arasında Klinik İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran skleroderma tanısını almış olan ancak çalışmadan dışlama kriterleri olmayan 30 hasta (1 erkek, 29 kadın) yaş ve cinsiyet açısından herhangi bir kısıtlama yapılmadan çalışmaya alındı. Tablo 3.1'de çalışmadan dışlama kriterleri belirtilmiştir.

Kontrol grubu olarak yukarıda belirtilen tarihler arası Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve herhangi bir nedenle ekokardiyografik inceleme endikasyonu konmuş olan 30 hasta alındı. Analizlerde olası karıştırıcı (confounding) etkiyi en aza indirmek amacıyla kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve koroner arter risk profili açısından hasta grubuyla olabildiğince benzer olmasına çalışıldı. Bu amaçla hasta grubu bu faktörler açısından tabakalandırılıp kontrol grubundaki hastaların bu tabakalara uygun seçilmesine çalışıldı.

Tablo 3.1: Çalışmadan dışlama kriterleri

Dışlama Kriterleri
<ul style="list-style-type: none">• Hastanın onam vermemesi• Koroner arter hastalığı hikayesi• Koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilen diyabetes mellitus, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, aort anevrizması varlığı• Son 1 ay içerisinde enfeksiyon anamnezi• Kronik böbrek yetersizliği• Skleroderma dışında kollajen doku hastalığı varlığı

Dışlanma kriteri bulunmayan ve onam formunu okuyup imzalayan 30'u hasta ve 30'u da kontrol grubu olarak toplam 60 kişi çalışmaya dahil edildi.

3.3. Biyokimyasal ve İmmünolojik Değerlendirme

Biyokimyasal tetkiklerden; açlık plazma glukozu, BUN, kreatinin, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP) ve RF 12 saatlik açlık sonrası İbn-i Sina Hastanesi merkez laboratuvarında değerlendirildi. High-sensitive CRP ve RF immünonefelometrik yöntemle (Dade Behring BN II Sistem, Almanya) çalışıldı.

İmmünolojik tetkikler, daha önceden Klinik İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı polikliniği istemi üzerine İbn-i Sina Hastanesi Klinik İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı laboratuvarında yapıldı. Bu tetkiklerden ANA indirekt immünofloresan, antisentromer antikor ve anti Scl-70 immüno blot yöntemleri kullanılarak değerlendirildi. Bu tetkikler kontrol grubunda istenmedi.

3.4. Risk Faktörlerin Tanımlanması

Diabetes mellitusun varlığı, daha önceden konulmuş tanının olması veya Amerikan Diyabet Derneği kılavuzları esas alınarak yeni teşhis konulması şeklinde tanımlandı.

Hipertansiyon, JNC VII kılavuzuna göre tanımlandı. Aile hikayesi, 1.derece akrabalarından herhangi birisinde erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaşından önce miyokart infarktüsü, ispatlanmış koroner arter hastalığı, koroner revaskülarizasyon veya ani ölüm varlığı olarak tanımlandı. Sigara kullanımı için halen içiyor olması veya 6 aydan kısa süredir bırakmış olması kriter olarak alındı.

3.5. Karotis arter intima-mediya kalınlığı ölçümleri

B-Mode ultrasonografi incelemeleri, Vivid 7 ultrasonografi cihazı (Vivid 7, Wipro GE Healthcare, GE Medical Systems Inc, Chicago, U.S.A) kullanılarak 13 MHz lineer array transducer ile yapıldı. Bütün ultrasonografik incelemeler aynı operatör tarafından sağ karotis arterde yapıldı. Ultrasonografik görüntüleme görüntüler, dijital ortamda kaydedilerek “off-line” olarak yorumlandı.



Şekil 3.1: Kardiyoloji kliniği ekokardiyografi laboratuvarında sağ AKK’te intima-mediya kalınlığı ölçülmüş bir hastaya ait B-mod ultrasonografi görüntüsü.

Yatar durumda olan hastaların başı, boyundan hafif ekstansiyona getirilerek boyun orta hattına transducer transvers olarak yerleştirildi. Transducer hafif sağa ve sola kaydırılarak karotis arterler transvers kesitten görüntülendi. Karotis arter üzerinde

olduğu görülen transducer longitudinal kesite rotasyon yapılarak karotis bulbusu lokalize edilmeye çalışıldı. Hastaların ana karotis arterinin bulbus düzeyinin yaklaşık 1 cm öncesindeki segmentten, bulbus ve internal karotis arterden, longitudinal planda görüntüler elde edildi. Elde edilen görüntüler üzerinden karotis arterlerin posterior duvarının lümen-intima ve mediya-adventisya arayüzleri cihazın büyütme-yakınlaştırma fonksiyonları kullanılarak belirginleştirildi. Her segmentte arka duvardan en az 3 ölçüm yapıldı ve bunların ortalaması alındı (şekil 3.1). İstatiksel analiz için bu değerlerin en yüksek olanı (maksimum KİMİK) ve bu değerlerin ortalaması (ortalama KİMİK) kullanıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde Windows için SPSS 11,5 (Statistical Package for Social Sciences-SPSS, Inc., Chicago, Illinois) paket programında yapıldı.

Normal dağılım gösteren parametreler ortalama \pm Standart deviyasyon (SD) olarak ifade edilip bağımsız gruplar için student *t* testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler ortalama \pm Standart deviyasyona ek olarak median (interquartile range: IQR) ile ifade edildi ve Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Skleroderma grubunda KİMİK ve inflamatuvar belirteçler arasındaki korelasyon Spearman Testi ile değerlendirildi. *p* değerinin <0,05 olması anlamlı farklılığın bulunduğu şeklinde yorumlandı.

4.BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya 30 sklerodermalı ve 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 60 hasta alındı.

Tablo 4.1. Kontrol ve hasta gruplarının başlangıç özelliklerinin karşılaştırılması. Değerler ortalama±standart sapma veya n (%) olarak verilmiştir.

		Skleroderma (n=30)	Kontrol (n=30)	p	
Yaş		51,3 ± 11,7	49,3 ±10,5	0,51	
Cinsiyet					
	Kadın	n(%)	29 (96,7)	29 (96,7)	1,00
	Erkek	n(%)	1 (3,3)	1 (3,3)	
Diyabetes Melitus	n(%)	1 (3,3)	1 (3,3)	1,00	
Hipertansiyon	n(%)	5 (16,7)	5 (16,7)	1,00	
Sigara	n(%)	5 (16,7)	5 (16,7)	1,00	
Total Kolesterol	(mg/dl)	189,1 ± 56,4	186,1 ± 39,8	0,81	
LDL Kolesterol	(mg/dl)	113,5 ± 45,7	109,9 ± 33,0	0,73	
HDL Kolesterol	(mg/dl)	48,3 ± 7,9	50,1 ± 10,6	0,48	
Trigliserid (TRG)	(mg/dl)	135,2 ± 57,8	134,8 ± 61,6	0,98	

Hastaların başlangıç klinik özellikleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir. Hasta grubunda yaş ortalaması 51,3 ± 11,7 kontrol grubunda ise 49,3 ±10,5 olup fark anlamlı bulunmamıştır (p=0,51). Cinsiyet, diyabetes melitus, hipertansiyon, sigara içimi, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri açısından da gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 4.1).

4.2. Karotis İntima-mediya Kalınlığı

Tablo 4.2’de gösterildiği gibi hem maksimum hem de ortalama KİMK ölçümleri sklerodermalı hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede

yüksek bulundu ($p<0,001$).

Tablo 4.2. Karotis intima-mediya kalınlıkları

	Skleroderma (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Maksimum KİMK(cm)	0,076 ± 0,013	0,054 ± 0,009	< 0,001
Ortalama KİMK(cm)	0,070 ± 0,011	0,048 ± 0,008	< 0,001

4.3. Romatolojik ve İnflamatuvar Parametrelerin KİMK ile ilişkisi

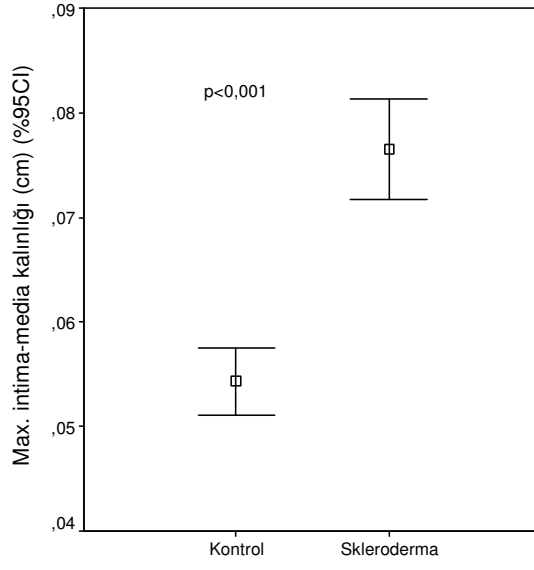
Sklerodermalı hastalarda, romatolojik ve inflamatuvar belirteçlerin düzeyleri tablo 4.3'de özetlenmiştir.

İnflamatuvar belirteçlerden hsCRP ve sedimentasyon ile ortalama KİMK arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon gözlenmiştir (hsCRP için $r=0,48$ $p<0,001$; sedimentasyon için $r=0,50$, $p=0,007$). Antisentromer antikor tüm hasta grubunda negatif, anti Scl-70 ise iki hasta hariç tüm hasta grubunda pozitif olduğundan istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

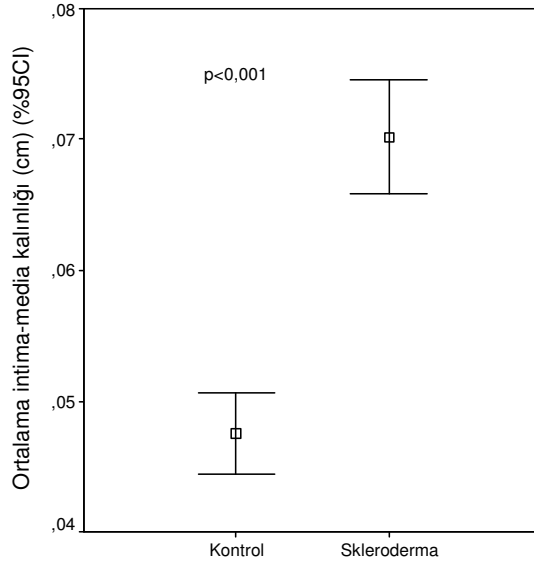
Tablo 4.3. Romatolojik ve inflamatuvar parametreler (hasta grubu; n=30)

	Ortalama ± SD	Median	IQR
hs CRP (mg/L)	4,9 ± 5,4	0,97	1,63
Sedimentasyon (mm/saat)	23,2 ± 18,24	19,00	17,00
ANA	2,2 ± 0,76	2,0	1,0
RF (IU/ml)	12,6 ± 8,33	10,1	2,5

SD=Standard deviasyon, IQR= interquartile range, hsCRP= high sensitive C-reactive protein, ANA= antinükleer antikor, RF= romatoid faktör



Şekil 4.1. Sklerodermalı hastalarda ve kontrol grubunda karotis intima-mediya kalınlığı



Şekil 4.2. Sklerodermalı hastalarda ve kontrol grubunda ortalama karotis intima-mediya kalınlığı

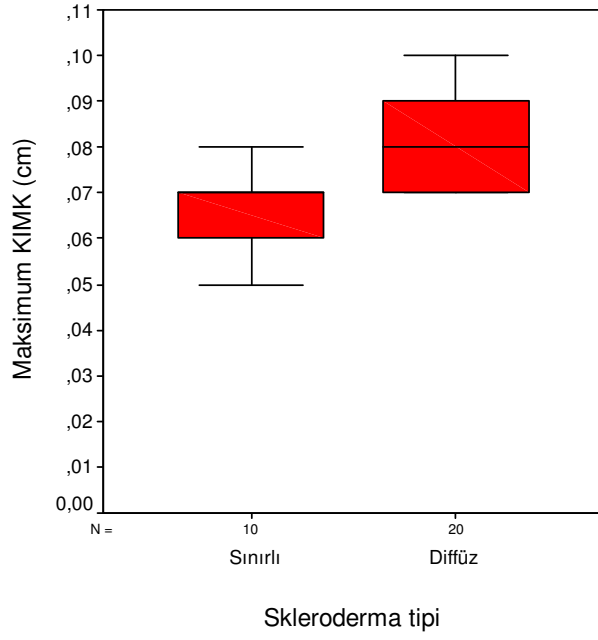
4.4. Skleroderma altgruplarında KİMK:

Yirmi hastada diffüz tip, 10 hastada ise sınırlı tipte skleroderma saptandı. Bu altgruplarda yapılan değerlendirmelerde hem ortalama KİMK hem de maksimum KİMK değerleri diffüz skleroderma tipinde anlamlı olarak daha fazla bulundu (Tablo 4.4; Şekil 4.3 ve 4.4). Ek olarak hastalık süresi diffüz tipte sınırlı tipte kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulundu [diffüz tipte ortalama (SD): 13,00 (4,14) yıl; median (IQR) 12,50 (6,50) yıl; sınırlı tipte ortalama (SD): 8,50 (6,19) yıl; median (IQR) 7,50 (8,75) yıl, p=0,024]. Benzer şekilde trigliserid düzeyleri de diffüz tipte anlamlı derecede fazla bulundu [diffüz tipte ortalama (SD): 154,00 (58,34) mg/dl; median (IQR) 140,00 (60,00) mg/dl; sınırlı tipte ortalama (SD): 97,80 (35,25) mg/dl; median (IQR) 89,50 (57,50) mg/dl, p=0,011]. Ateroskleroz için diğer klasik risk faktörleri ve inflamatuvar belirteçler açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

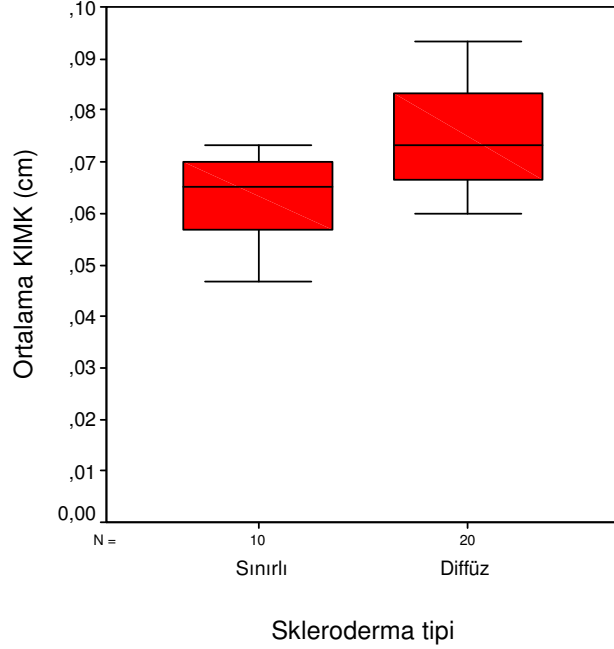
Tablo 4.4. Diffüz ve sınırlı tip sklerodermada KİMK değerleri

	Diffüz tip		Sınırlı tip		p
	Ortalama ± SD	Median (IQR)	Ortalama ± SD	Median (IQR)	
Maksimum KİMK	0,082 ± 0,011	0,080 (0,020)	0,066 ± 0,008	0,070 (0,010)	0,001
Ortalama KİMK	0,074 ± 0,010	0,073 (0,017)	0,062 ± 0,009	0,065 (0,015)	0,011

IQR: Interquartile range; KİMK: Karotis intima media kalınlığı; SD: standart deviasyon



Şekil 4.3. Diffüz ve sınırlı tip sklerodermada maksimum karotis intima-mediya kalınlıkları (KİMK).



Şekil 4.4. Diffüz ve sınırlı tip sklerodermada ortalama karotis intima-mediya kalınlıkları (KİMK).

5.TARTIŞMA

Ateroskleroz ve komplikasyonları birçok ülkede en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bu durumun kişinin yaşam süresi ve kalitesini etkilemesi yanında ekonomik yükü de oldukça ağırdır. Sadece Amerika’ da 1997 yılında aterosklerotik kalp hastalıklarının ekonomik maliyetinin 259 milyar dolar olduğu bildirilmektedir (131). Türkiye’de yaklaşık 2 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu, yılda 260 bin kişide yeni koroner olay geliştiği ve yıllık 160 bin koroner nedeni ölümün gerçekleştiği saptanmıştır (2). Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre 1990 yılında ölüm ve inme nedenleri arasında 5. sırada yer alan kardiyovasküler hastalıkların 2020 yılına göre bir hesaplama yapıldığında günümüzde olduğu gibi 1. sırada yer almaya devam edeceği ve yılda 14 milyon olan ölüm sayısının 25 milyon kişiye çıkacağı öngörülmektedir (132).

Ateroskleroz multifaktöriyel ve çok basamaklı bir hastalıktır. Tüm aşamalarında kronik inflamasyon söz konusu olup, plak rüptürüne kadar devam etmektedir (35). RA ve SLE gibi inflamatuvar hastalıklarda KAH riski artmaktadır. KAH RA’lı hastalarda mortalitenin önemli oranından sorumludur. RA’lı hastalarda mortaliteden sorumlu ikinci faktör ise serebrovasküler hastalıklardır (59). RA’da klasik risk faktörleri dışındaki diğer mekanizmaların aterogenezi tetiklediği epidemiyolojik gözlemlerle güçlü bir şekilde desteklenmektedir. İnflamasyonun sistemik göstergelerinin mevcut bir kalp hastalığı olsun veya olmasın KAH için bağımsız bir gösterge olduğu kabul edilmiştir (61).

RA’da klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak subklinik ateroskleroz riskinin yüksek olduğu değişik çalışmalarla gösterilmiştir (133). Hindistan’da 2006 yılında yapılan, KAH, klasik risk faktörleri ve KAH risk eşdeğeri olmayan 57 RA’lı hastayı içeren bir çalışmada AKK bifürkasyonundan ölçülen İMK hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup bu hastalarda subklinik aterosklerozun daha sık olduğu sonucuna varılmıştır (133).

İnflamatuvar bir hastalık olan SLE’de kardiyovasküler morbidite ve mortalite genel popülasyona göre yüksektir. Bir çalışmada ateroskleroz riskinin SLE’li hastalarda yüksek olduğu gösterilmiştir (62). Prospektif kohort çalışmalarda kardiyovasküler olay prevalansının %6-%10 arasında ve yıllık insidansın %1,5 olduğu gösterilmiştir (65). Başka bir vaka-kontrol çalışmasında Mİ riskinin SLE’li hastalarda yüksek olduğu gözlenmiştir (66). Kardiyovasküler bulguları olan SLE’li hastalarda, kontrol grubu ve bu bulguları olmayan SLE’li hastalara kıyasla KİMK yüksek bulunmuştur. SLE’li hastalarda aterosklerozun gelişmesinde inflamasyonun da rolü olduğu düşünülmektedir. İkiyüzondört SLE’li hastadan oluşan kohortta CRP yüksekliği aterom plağı ve yüksek KİMK ile ilişkili bulunmuştur (67). SLE’li hastalarda C3 yüksekliği ile aterom plak büyüklüğü ve koroner arter kalsifikasyonu ilişkili bulunmuş olup SLE’li hastalarda inflamasyonun KVH riskini artırdığının bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir (68).

Benzer şekilde inflamatuvar aktivitenin yüksek olduğu sklerodermalı hastalarda makrovasküler hastalık ve subklinik ateroskleroz riskinin yüksek olduğu öne sürülmektedir. Ancak bununla ilgili veriler çelişkilidir. KAH şüphesi olan 172 sklerodermalı hastada yapılan makrovasküler hastalıkla ilgili bir çalışmada, KAH varlığı koroner anjiyografi yapılarak değerlendirilmiş olup KAH prevalansının genel popülasyonuna göre yüksek olmadığı bildirilmiştir (134). Ancak koroner anjiyografi aterosklerozun gösterilmesinde yeterli değildir. Şöyle ki; koroner anjiyografi kontrast madde verilerek sadece koroner arter lümeninin değerlendirildiği bir tanı yöntemidir. Hafif derecedeki plaklar, özellikle de lümene doğru değil de dışa doğru genişleme göstermişse (pozitif yeniden şekillenme), koroner anjiyografide kolaylıkla atlanabilir. Ayrıca ateroskleroz diffüz tutulum gösterdiğinden, koroner anjiyografide normal olarak değerlendirdiğimiz (varsaydığımız) referans segmentlerde de aterosklerotik plak bulunabilir. Bu açılardan baktığımızda koroner arter hastalığı prevalansının koroner anjiyografi ile değerlendirilmesinin doğru bilgi vermeyeceği sonucu çıkarılabilir.

Makrovasküler hastalık riskinin sklerodermalı hastalarda yüksek olduğu verilerine dayanarak 2007 yılında İtalya’da yapılan bir çalışmada 35 sklerodermalı ve 20

kontrol grubu ele alınmıştır. Endotel fonksiyonları ve subklinik ateroskleroz varlığı brakial arter'de ABV ve KİMK ölçülerek değerlendirilmiştir. KAH'ın geleneksel risk faktörleri de dikkate alınmıştır. Sklerodermalı hastalarda ABV'de bozulma, KİMK'de ise anlamlı derecede artma saptanmıştır, KİMK ve ABV bozukluğuyla geleneksel risk faktörleri arasında ilişki saptanmamıştır (9). Bu bulgular sklerodermalı hastalarda erken ateroskleroz gelişiminin daha fazla olduğunu düşündürebilir.

Aterosklerozun geleneksel risk faktörlerinin prevalansının sklerodermalı hastalarda yüksek olduğu bilinmekle birlikte makrovasküler hastalık gelişimini ne derecede etkilediği veya hızlandırıp hızlandırmadığı bilinmemektedir. Yukarıda söz edilen çalışmada geleneksel risk faktörleriyle makrovasküler hastalık arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmada sklerodermalı hastalarda subklinik aterosklerozun patogenezinde inflamasyon, sitokinler ve artmış lipit oksidasyonu gibi faktörlerin rol oynayabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Ayrıca subklinik ateroskleroz ile skleroderma hastalığının süresi, klinik seyri ve laboratuvar özellikleri arasında ilişki saptanmamıştır (9).

Bir çalışmada sklerodermalı hastalarda intermitan klaudikasyon prevalansının yüksek olması periferik arteriyal hastalıkla ilişkilendirilmiş, fakat kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların genel toplumdan yüksek olmadığı saptanmıştır (135). Diğer yandan ABV bozukluğu ve KİMK'nin artmış olması aterosklerotik hastalığın önemli belirteçleri olarak kabul edilmektedir. Ayrıca ABV ve KİMK'nin artmış olması kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler olayların güçlü prediktörü olarak da kullanılmaktadır (136).

Lekakis ve arkadaşları sklerodermaya sekonder veya primer Raynaud fenomeni olan 12 hastada ABV'nin bozuk ve KİMK'nin artmış olduğunu saptamışlardır (137). Szucs ve arkadaşları 29 sklerodermalı hastanın incelemesinde ABV'nin bozuk olduğunu, fakat KİMK'nin artmadığını gözlemlemişlerdir (10).

Veriler sklerodermalı hastalarda subklinik ateroskleroz riskinin yüksek olduğu yönünde olmakla birlikte, sınırlı sayıda çalışmadan elde edilmiş olması ve çelişkili sonuçların da varlığı nedeniyle başka çalışmalarla desteklenmesi gerektiği yönünde görüşler mevcuttur.

Ateroskleroz kronik inflamatuvar bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Bazı otoimmün romatoid hastalıklarda erken ateroskleroz gelişimin söz konusu olduğunu düşündüren veriler mevcuttur. Bu hastalıklarda aterosklerozun gelişiminde klasik ve klasik olmayan risk faktörlerinin rolü de bilinmektedir. Skleroderma vaskülopatiyle karakterizedir ve mikrovasküler tutulum sıktır. Makrovasküler tutulumun olduğu da bazı çalışmalarda rapor edilmiştir. Sklerodermalı hastalarda parmaklarda distal arter hastalığının varlığı bilinen klasik bir bilgidir. Bu hastalarda KİMK ölçümüyle çelişkili sonuçlar bildirilmesine karşın koroner arter ve serebrovasküler hastalık prevalansının yüksek olmadığı yönünde bulgular da mevcuttur (134, 138).

Sklerodermalı hastalarda klasik risk faktörlerinin yanı sıra lipoprotein (a), okside LDL, inflamasyon gibi klasik olmayan risk faktörlerinin varlığı da bir gerçektir. Ayrıca okside LDL'ye karşı antikor ve çözünür vasküler adezyon molekülleri gibi vasküler yaralanma belirteçlerinin sklerodermalı hastalarda yüksek olması bu hastalardaki vasküler hasarla ilişkilendirilmektedir.

Tüm bu çelişkili ve karmaşık sonuçlardan dolayı KİMK'nın ölçülmesiyle sklerodermalı hastalarda subklinik ateroskleroz varlığının değerlendirilmesi amacıyla çalışmamız yürütülmüştür. Sklerodermalı hastalardaki KİMK ile kontrol grubundaki KİMK karşılaştırılmıştır. Çalışmaya skleroderma tanısı almış olan 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Gruplar yaş, cinsiyet ve ateroskleroz için risk faktörleri açısından benzer seçilmiştir.

Ortalama ve maksimum KİMK değerleri, sklerodermalı hastalarda anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca sklerodermalı hastalarda, ortalama KİMK ile hsCRP arasında, ve ortalama KİMK ile eritrosit sedimentasyon hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu korelasyon daha önceki

çalışmalarda gösterilmemiştir. Çalışmamızda subklinik ateroskleroz, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sklerodermalı hastalarda daha belirgin olarak saptanmıştır. Bu bulgunun nedeniyse, sklerodermalı hastalarda artmış inflamatuvar aktivite ile ilişkili olabilir. Sklerodermanın alt tipleri açısından yapılan değerlendirmede diffüz tipte KİMK sınırlı tipe göre anlamlı derecede fazla bulundu. Diffüz ve sınırlı gruplar arasında inflamatuvar belirteçler arasında fark saptanmazken, diffüz tipte hastalık süresi daha uzun, trigliserid düzeyi daha yüksek bulundu, ateroskleroz için diğer risk faktörleri açısından ise farklılık saptanmadı. Bu bulgular sklerodermalı hastalarda inflamasyonun KİMK artışında rol oynadığını ancak, sınırlı ve diffüz tipteki farklılıktan esas olarak inflamasyonun derecesinden çok uzun süren hastalık aktivitesinin rol oynadığını düşündürmektedir. Ancak altgruplardaki hasta sayısının azlığı bu tür değerlendirme için şüphesiz önemli bir sınırlılık oluşturmaktadır. Vaka sayısının azlığından dolayı altgruplar arasındaki inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinin olası farklılığı gösterilememiş olabilir. Ateroskleroz için majör risk faktörleri benzer iken trigliserid düzeyinin farklı bulunmasının benzer şekilde vaka sayısının azlığına bağlı olarak oluşan şans fenomeni ile açıklanabileceği dşnld.

Yukarıda da belirtildiği gibi sklerodermalı hastalarda erken ateroskleroz ile ilgili veriler çelişkilidir. Bu çelişki metodolojik farklılıklar, komorbid durumlar ve diffüz ve sınırlı tipteki hastaların farklı oranlarda olması gibi multiple faktörlerle açıklanabilir.

6.SONUCLAR

Sklerodermalı hastalarda KİMK ölçümleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu da sklerodermalı hastalarda subklinik aterosklerozun sıklığının artmış olduğunu düşündürmektedir. Sklerodermalı hastalarda subklinik aterosklerozun bu hastalardaki artmış inflamatuvar aktiviteyle ilişkili olduğu görülmektedir. Ayrıca diffüz tip sklerodermada KİMK sınırlı tipe kıyasla daha fazla bulunmuştur.

Çalışmamız kesitsel bir çalışma niteliğinde olup küçük bir hasta ve kontrol grubunu içermektedir. Bu bulguların daha büyük çalışmalarla desteklenmesi ve özellikle de prognostik rolünün olup olmadığının prospektif çalışmalarla desteklenmesi, hem romatizmal ve hem de ateroskleroz patofizyolojisi açısından önemli bulgular verecektir.

ÖZET

Sklerodermalı Hastalarda Subklinik Aterosklerozun Karotis İntima-mediya Kalınlığının Ölçümü ile Değerlendirilmesi.

Giriş: İnflamasyon ateroskleroz gelişiminde önemli yere sahiptir. Sistemik lupus eritamatozis ve romatoid artrit gibi inflamatuvar aktivitenin yüksek olduğu hastalıklarda ateroskleroz ve komplikasyonlarının gelişme riski normale göre daha fazladır. Ancak sklerodermalı hastalarda bu durumla ilişkili çelişkili sonuçlara sahip az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada, sklerodermalı hastalardaki karotis intima-mediya kalınlığı (KİMK) ile kontrol grubundaki KİMK karşılaştırıldı.

Metot: Çalışmaya skleroderma tanısı almış olan 30 hasta (ortalama yaş $51\pm 11,8$ yıl) ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Gruplar yaş, cinsiyet ve ateroskleroz için risk faktörleri açısından benzerdi. Yüksek çözünürlüklü ultrason probu (13 MHz) kullanarak ana, bulbus ve internal karotis arterde KİMK ölçüldü. Her segment için en az 3 ayrı ölçüm yapıldı ve ölçümlerin ortalaması hesaplandı. İstatiksel analiz için 3 segmentte yapılan ölçümlerin en yüksek olanı (maksimum KİMK) ve bu ölçümlerin ortalaması (ortalama KİMK) kullanıldı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, cinsiyet, lipit seviyesi, hipertansiyon ve diyabetes mellitus sıklığı açısından istatiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Ortalama KİMK (skleroderma grubu: $0,070\pm 0,011$, kontrol grubu: $0,048\pm 0,008$, $p<0,001$) ve maksimum KİMK değerleri (skleroderma grubu: $0,076\pm 0,013$ kontrol grubu: $0,054\pm 0,009$, $p<0,001$) sklerodermalı hastalarda anlamlı derecede daha yüksekti. Sklerodermalı hastalarda, ortalama KİMK ile hsCRP arasında ($r=0,48$, $p<0,001$); ve ortalama KİMK ile eritrosit sedimentasyon hızı arasında ($r=0,50$, $p=0,007$) istatiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu. Diffüz tipteki skleroderma hastalarında maksimum ve ortalama KİMK sınırlı tiptekilere göre anlamlı derecede fazla bulundu (p değerleri sırasıyla 0,001 ve 0,011).

Sonuç: Bulgularımız sklerodermalı hastalarda KİMK'nin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu ve bunun da artmış inflamatuvar aktivite ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Ateroskleroz; İnflamasyon, Korotis İntima-mediya Kalınlığı, Skleroderma; Ultrason

SUMMARY

Evaluation of Subclinical Atherosclerosis in Scleroderma Patients through measuring Carotid Intima-media Thickness.

Introduction: Inflammation plays a key role in the development of atherosclerosis. The relative risk for the development of atherosclerosis and its complications is higher in diseases which have higher inflammatory activity, such as systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. However, there is a scant and contradictory data for patients with scleroderma. We evaluated carotid intima-media thickness (CIMT) in patients with scleroderma and matched control group.

Methods: We enrolled 30 patients diagnosed with scleroderma (mean age 51.3 ± 11.8), and 30 healthy controls, which were matched for age, sex and atherosclerotic risk factors. CIMT was measured at common carotid artery, bulbous and internal carotid artery by using high resolution ultrasound (13 MHz). At least 3 measurements were made at each segments and then averaged. Mean CIMT and maximum CIMT values were used for statistical analysis.

Results: There were no significant differences between age, gender, lipid levels, frequency of hypertension and diabetes mellitus between the two groups ($p > 0.05$). Mean CIMT (scleroderma group: 0.070 ± 0.011 , control group: 0.048 ± 0.008 , $p < 0.001$) and maximum CIMT (scleroderma group: 0.076 ± 0.013 , control group: 0.054 ± 0.009 , $p < 0.001$) values were significantly higher in patients with scleroderma ($p < 0.001$). There is a significant correlation between the mean CIMT and hsCRP ($r = 0.48$, $p < 0.001$); and mean CIMT and erythrocyte sedimentation rate ($r = 0.50$, $p = 0.007$) in scleroderma group. Maximum and mean CIMT values were significantly higher in patients with diffuse type scleroderma ($n = 20$) compared to limited type ($n = 10$) (p values are 0.001 and 0.011, respectively).

Conclusion: CIMT is more prominent in patients with scleroderma compared to matched controls. This finding seems to be related with increased inflammatory activity in patients with scleroderma.

Keywords: Atherosclerosis; Carotid Intima-media Thickness; Inflammation; Scleroderma; Ultrasound

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Onat A. Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. In: Onat A, editor. Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. İstanbul, ARGOS iletişim hizmetleri, 2003:15-23.
2. Türk Kardiyoloji Derneği. Türk halkında kalp kökenli ölümler. Türkiye Kalp Raporu. İstanbul: Yenilik Basımevi 2000; 11-15.
3. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology*. 2007;58:513-22.
4. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E. C-Reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005; 352: 20–28.
5. Onat A. Halkımızda Koroner Kalp Hastalığının Morbidite ve Mortalitesi İçin Bağımsız Öngördürücülerinin Nisbi Riski. In: Onat A, editor. Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. İstanbul, ARGOS iletişim hizmetleri, 2003:25-32.
6. Soubrier M, Mathieu S, Dubost JJ. Atheroma and systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine*. 2007;74:566-570.
7. Grover S, Sinha RP, Singh U, Tewari S, Aggarwal A, Misra R. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis in India. *J Rheumatol*. 2006;33:244-247.
8. Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, Crowson CS, Edwards WD, Gabriel SE. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34:937-942.

9. Bartoli F, Blagojevic J, Bacci M, Fiori G, Tempestini A, Conforti ML, Guiducci S, Miniati I, Di Chicco M, Del Rosso A, Perfetto F, Castellani S, Pignone A, Cerinic MM. Flow-mediated vasodilation and carotid intima-media thickness in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:283-290.
10. Szucs G, Tímár O, Szekanecz Z, Dér H, Kerekes G, Szamosi S, Shoenfeld Y, Szegedi G, Soltész P., Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis--relevance for prevention of vascular complications. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:759-62.
11. Akram MR, Handler CE, Williams M, Carulli MT, Andron M, Black CM, Denton CP, Coghlan JG. Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45:1395-8.
12. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds). *Hurst's The Heart.* 10. Bask₁, USA: International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2000:1065-1093.
13. Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340:115–126
14. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol.* 1997;80:11-17
15. Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation.* 1992; 86: III-12, II-19.
16. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34;631-638.
17. Kruth HS. Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:483.

18. Williams KJ, Tabas I. Lipoprotein retention-and clues for atheroma regression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1536.
19. Heinecke JW. Oxidative stress, new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003;91:12 A.
20. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's Heart Disease Textbook of Cardiovascular Medicine. In: Libby P, eds. The vascular biology of atherosclerosis. Pennsylvania: Saunders Elsevier,2008:985-1002.
21. Ley K. The role of selectins in inflammation and diseases. *Trends Mol Med* 2003;9:263.
22. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 2006;354:610.
23. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997;95:1062-1071.
24. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *BJH* 1993;69:377-381.
25. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *BJH* 1993;69:30-37.
26. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. Tokgözoğlu L (editor). *Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi*. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri, 2002:2-22.
27. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High

Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-2497.

28. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald's Heart Disease Textbook of cardiovascular medicine. In: Libby P, Ridker PM, eds. Risk Factors For Atherothrombotik Disease. Pennsylvania: Saunders Elsevier, 2008: 1003-1025.

29. Ezzati M, Henley SJ, Thun MJ, Lopez AD: Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. Circulation 2005;112:489-497.

30. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennkens CH. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short term reduction in blood pressureoverview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990;335:827-838.

31. Libby P, Nthan DM, Abraham K, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Cardiovascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. Circulation 2005;111;3489-3493.

32. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL: Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. JAMA 1991;265:627-631.

33. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care 1998;21:160-178.

34. Holmes DR Jr, Kennel AJ, Smith HC, Gordon H, Moore SB. Coronary arter disease in Twins. Brit Heart J 1981;45:193.

35. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002;105:1135–1143.

36. Jousilahti P, Salomaa V, Rasi V, Vahtera E, Palosuo T. The association of c-reactive protein, serum amyloid a and fibrinogen with prevalent coronary heart disease--baseline findings of the PAIS project. *Atherosclerosis*. 2001;156:451-456.
37. Prescott SM, McIntyre TM, Zimmerman GA, Stafforini DM, Molecular events in acute inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:727-733.
38. Shah PK. Plaque disruption and thrombosis: potential role of inflammation and infection. *Cardiol Clin* 1999;17:271-281.
39. Carr A, McCall MR, Frei B. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1716-1723.
40. Bloodsworth A, O'Donnell VB, Freeman BA. Nitric oxide regulation of free radical- and enzyme-mediated lipid and lipoprotein oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1707-1715.
41. Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Itoh A, Otsuka M, Komatsu R, Matsuo T, Itabe H, Takano T, Tsukamoto Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Becker AE: Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;103:1955-1960.
42. Navab M, Berliner JA, Subbanagounder G, Hama S, Lusis AJ, Castellani LW, Reddy S, Shih D, Shi W, Watson AD, Van Lenten BJ, Vora D, Fogelman AM: HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:481-488.
43. Pepys MB. The acute phase response and C-reactive protein: In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, eds. *Oxford Textbook of Medicine*, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1995:1527-1533.

44. Jabs WJ, Theissing E, Nitschke M, Bechtel JF, Duchrow M, Mohamed S, Jahrbeck B, Sievers HH, Steinhoff J, Bartels C. Local generation of C- reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation* 2003;108:1428 –1431.
45. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaque. *Am J Pathol* 2001;158:1039 –1051.
46. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993;91:1351–1357.
47. Gabay C, Kushner I. Mechanisms of disease: acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Eng J Med* 1999;340:448-50.
48. de Maat MPM, Kluft C. Determinants of C-reactive protein concentration in blood. *Ital Heart J* 2001;2:189-195.
49. Alain Tedgui and Ziad Mallat. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006;86:515-581.
50. Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2364–2367.
51. Schieffer B, Selle T, Hilfiker A, Hilfiker-Kleiner D, Grote K, Tietge UJ, Trautwein C, Luchtefeld M, Schmittkamp C, Heeneman S, Daemen MJ, Drexler H. Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis. *Circulation* 2004;110:3493–3500.

52. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *J Am Med Assoc* 2001;286:2107–2113.
53. Elahi MM, Matata BM. Free radicals in blood: evolving concepts in the mechanism of ischemic heart disease. *Arch Biochem Biophys*. 2006; 450:78-88.
54. Galle J, Hansen-Hagge T, Wanner C, Seibold S. Impact of oxidized low density lipoprotein on vascular cells. *Atherosclerosis*. 2006;185:219-26.
55. Verma S. C-reactive protein incites atherosclerosis. *Can J Cardiol*. 2004 Aug;20 Suppl B:29B-31B.
56. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-1695.
57. Zaman AG, Helft G, Worthley SG, Badimon JJ. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000;149:251-266.
58. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory biomarkers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252:283-294.
59. Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:286-292.
60. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.

61. Satar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-2963.
62. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60:221-225.
63. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975;58:243-264.
64. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine* 1992;71:291-302.
65. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger Jr TA, Jansen-McWilliams L, D'Agostino RB, Kuller LH: Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145: 408-415.
66. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:198-200.
67. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Pratt JE, Tracy RP, Kuller LH. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;50:151-159.
68. Maksimowicz-McKinnon K, Magder LS, Petri M. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33:2458-2463.

69. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3159-3167.
70. Le Roy EC. Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1996;22: 675–694.
71. Matucci M, Fiori G, Grenbaum E. Macrovascular disease in systemic sclerosis. *In: Furst D, Clements P, Eds. Systemic Sclerosis.* Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore. 2003: 241-268.
72. Fathi R, Marwick TH: Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am. Heart. J.* 2001;141:694–703.
73. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R: International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39: 257–265.
74. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX: Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483–494.
75. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age. The Muscatine Study. *Circulation* 2001;104: 2815–2819.

76. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older patients. *N Engl J Med* 1999;340:14–22.
77. Salonen J.T. & Salonen R.. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245–1249.
78. Cheng KS, Tiwari A, Boutin A et al. Carotid and femoral arterial wall mechanics in scleroderma. *Rheumatology* 2003;42:1299–1305.
79. Stafford L, Englert H, Gover J, Bertouch J. Distribution of macrovascular disease in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1998;57:476–479.
80. Bartoli F, Angotti C, Fatini C, Conforti ML, Guiducci S, Blagojevic J, Melchiorre D, Fiori G, Generini S, Damjanov N, Rednic S, Pignone A, Castellani S, Abbate R, Cerinic MM: Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and macrovascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2007;46:772–775.
81. Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med.* 2004;140:37-50.
82. Steen VD, Oddis CV, Conte CG, Janoski J, Caterline GZ, Medsger TA. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania: A twenty-year study of hospital diagnosed cases, 1963-1982. *Arthritis Rheum* 1997;40:441.
83. Mayes MD, Laing TJ, Gillespie BW, Cooper B, Lacey J Jr, Hirschenberger W, Atty S, Schottenfeld D: Prevalence, incidence and survival rates of systemic sclerosis in Detroit metropolitan area. *Arthritis Rheum* 1996;39:150.

84. Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB, Mayes MD, Gallavan RH Jr, Burns CJ. Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum* 1997;40:734.
85. Mayes MD: Epidemiology of systemic sclerosis and related diseases. *Curr Rheumatol* 1997;9:557.
86. Johnson RW, Tew MB, Arnett FC. The genetics of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4:99-107.
87. Reveille JD, Durban E, Macleod-St Clair MJ, Goldstei R, Moreda R, Altman RD, Arnett FC. Association of amino acid sequences in the HLA-DQB1 first domain with antitopoisomerase I autoantibody response in scleroderma (progressive systemic sclerosis). *J Clin Invest.* 1992;90:973-980.
88. Denton CP, Black CM. Scleroderma – clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18:271-290.
89. D'Alessio S, Fibbo G, Cinella M, Guiducci S, Del Rosso A, Margheri F, Serrati S, Pucci M, Kahaleh B, Fan P, Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, Matucci-Cerinic M, Del Rosso M, Matrix metalloproteinase 12-dependent cleavage of urokinase receptor in systemic sclerosis microvascular endothelial cells results in impaired angiogenesis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3275-3285.
90. White B, Yurovsky W, Oligoclonal expansion of V delta 1+ gamma/delta T-cells in systemic sclerosis patients. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;756:382-391.
91. Kahaleh MB, Le Roy EC. Interleukin-2 in scleroderma: correlation of serum level with extent of skin involvement and disease duration. *Ann Intern Med.* 1989;110:446-450.

92. Hasegawa M, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K, Elevated serum levels of interleukin 4 (IL-4), IL-10 and IL-13 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1997;24:328-332.
93. Hausteil UF. Systemic sclerosis-scleroderma. *Dermatol Online J.* 2002;8:3.
94. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet.* 2001;357:2042-2048.
95. Lock G, Holstege A, Lang B, Scholmerich J. Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:763-771.
96. Matucci-Cerinic M, D'Angelo S, Denton CP, Vlachoyiannopoulos P, Silver R, Assesment of lung involvement. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:S19-23.
97. Sataloff RT, Spiegel JR, Rosen DC. Vocal fold consequences of scleroderma. *Ear Nose Throat J.* 1996;75:12-13.
98. Steen V. The heart in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2004 ;6:137-140.
99. Shor R, Halabe A. New trends in the treatment of scleroderma renal crisis. *Nephron.* 2002;92:716-718.
100. Poncelet AN, Connolly MK. Peripheral neuropathy in scleroderma. *Muscle Nerve* 2003;28:330-335.
101. Bertinotti L, Bracci S, Naci F, Colangelo N, Del Rosso A, Casale R, Pignone A, Matucci-Cerinic M. The autonomic nervous system in systemic sclerosis. A review. *Clin Rheumatol.* 2004;23:1-5.

102. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA Jr, Altman R, D'Angelo W, Fires J, LeRoy EC: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-590.
103. Jablonska S, Blaszczyk M: Differential diagnosis of scleroderma-like disorders. In Clements PJ, Furst DE Eds. *Systemic sclerosis*, 1st ed. Baltimore, William&Wilkins, 1996 pp99-120.
104. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-207.
105. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S. European multicenter study to define disease activity variables and development of preliminary activity indices. *Ann Rheum* 2001;60:592-598.
106. Medgesker TA Jr, Silman AJ, Steen VD, Black C, Akesson A, Bacon P, Harris C, Jablonska S, Jayson M, Jimenez S, Krieg T, Leroy E, Maddison P, Russel M, Schachter R, Wollheim F, Zachariae H: A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol* 1999;26:2159-2167.
107. Clements PJ, Lachenbruch P, Seibold J, Wigley FM. Inter – and intra-observer variability of total skin thickness score (modified Rodnan) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995;22:1281-1285.
108. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ertenli L, Kiraz S, Ozturk MA, Celik L. The efficacy of oral cyclophamide plus prednisolone in early diffuse systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2003;22:289-294.
109. Hachulla E, Coghlan JG. A new era in the management of pulmonary arterial hypertension related to scleroderma: endothelin receptor antagonism. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1009-1014.

110. Farge D, Passweg J, Van Laar JM, Marjanovic Z, Besenehal C, Finke J, Peter HH, Breedveld FC, Fibbe WE, Black C, Denton C, Koetter I, Locatelli F, Martini A, Schattenberg AV Van Den Hoogen F, Van de Putte L, Lanza F, Arnold R, Bacon PA, Bingham S, Ciceri F, Didier B, Diez-Martin JL, Emery P, Feremans W, Hertenstein B, Hiepe F, Luosujarvi R, Leon Lara A, Marmont A, Tyndall A, EBMT/EULAR Registry. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. *Ann Rheum Dis* 2004;63:974-981.

111- Wikstrand J. Methodological considerations of ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness and lumen diameter. *Clinical Physiology and Functional Imaging* 2007;27:341-345.

112. Wasserman BA, Smith WI, Trout HH 3rd, Cannon RO 3rd, Balaban RS, Arai AE. Carotid artery atherosclerosis: in vivo morphologic characterization with gadoliniumenhanced double-oblique MR imaging initial results. *Radiology* 2002;223:566–573.

113. Olin JW, Kaufman JA, Bluemke DA, Bonow RO, Gerhard MD, Jaff MR, Geoffrey DR, Hall W: Atherosclerotic Vascular Disease conference: Writing Group IV: Imaging. *Circulation* 2004;109:2626-2633.

114. Oliva VL, Denbow N, Therasse E, Common AA, Harel C, Giroux MF, Soulez G. Digital subtraction angiography of the abdominal aorta and lower extremities: carbon dioxide versus iodinated contrast material. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10:723–731.

115. Cooke JP, Rossitch E, Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest* 1991; 88: 1663–1671.

116. Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K-current in endothelial cells. *Nature* 1988; 331:168–170.
117. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of the endothelium in the vasodilator response to flow in vivo. *Hypertension* 1985;8:37–44.
118. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Nitric oxide is responsible for flowdependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314–1319.
119. Sun D, Huang A, Smith CJ, Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. *Circ Res* 1999; 85: 288.
120. Corson MA, James NL, Latta SSE, Nerem RM, Berk BC, Harrison DG. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. *Circ Res* 1996; 79: 984–991.
121. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999; 399:601–605.
122. Kastelein JJP, Groot E, Sankatsing R. Atherosclerosis Measured by B-Mode Ultrasonography: Effect of Statin Therapy on Disease Progression *Am J Med* 2004;116: 31-36.
123. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432–1437.

124. Geroulakos G, O’Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolaides AN. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart J* 1994;15:781–785.
125. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older patients. *N Engl J Med* 1999;340:14–22.
126. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-1406.
127. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* 1993;13:482-486.
128. Riley WA, Barnes RW, Bond MG, Evans G, Chambless LE, Heiss G. High-resolution B-mode ultrasound reading methods in the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) cohort. *J Neuroimaging* 1991;1:168-172.
129. Bond MG, Barnes RW, Riley WA, Wilmoth SK, Chambless LE, Howard G, Owens B. High-resolution B-mode ultrasound scanning methods in the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *J Neuroimaging* 1991;1:68-73.
130. Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation* 1971;43:711-724.
131. Milner JA. Functional foods: the US perspective. *Am J Clin Nutr* 2000;71 (suppl):1654S-9S.

132. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality, and disability by cause 1990-2020. Global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 498-504.
133. Grover S, Sinha RP, Singh U, Tewari S, Aggarwal A, Misra R: Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis in India. *J Rheumatol* 2006;33:244-247.
134. Akram MR, Handler C. E, Williams M, Carulli MT, Andron M, Black CM, Denton CP, Coghlan JG: Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma. *Rheumatology* 2006;45:1395-1398.
135. Veale DJ, Collidge TA, Belch JJF. Increased prevalence of symptomatic macrovascular disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1995;54: 853–855.
136. Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JP. Measurement of Arterial Wall Thickness as a Surrogate Marker for Atherosclerosis. *Circulation* 2004;109 [Suppl I]:III-33, III-38.
137. Lekakis J, Mavrikakis M, Papamichael C, Papazoglou S, Economou O, Scotiniotis I, Stamatelopoulos K, Vemmos C, Stamatelopoulos S, Mouloupoulos S. Short-term estrogen administration improves abnormal endothelial function in women with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Am. Heart J.* 136: 905–912.
138. Youssef P, Englert H, Bertouch J. Large vessel occlusive disease associated with CREST Syndrome and scleroderma. *Ann. Rheum. Dis.* 1993;52:464–466.