



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان کرمان

دانشکده پزشکی مهندس افضلی پور

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکترای تخصصی رادیولوژی

عنوان:

بررسی اختلال عملکرد اندوتلیوم به وسیله (Flow Mediated Dilatation) (FMD) در بیماران مبتلا به IBD (Inflammatory Bowel Disease) مراجعه کننده به بیمارستان افضلی پور

استاد راهنما:

دکتر احمد انحصاری

استاد مشاور:

دکتر بیژن احمدی

پژوهش و نگارش:

دکتر زهرا حیدری

پاییز ۱۳۹۹



**Kerman University of Medical Sciences
And Health Systems**

Thesis to To receive a doctorate in radiology

Title:

**Evaluation of endothelial dysfunction by Flow Mediated Dilatation
(FMD) in patients with IBD (Inflammatory Bowel Disease) referred to
Afzalipour Hospital**

Supervisor:

Dr. Ahmad Enhesari

Advisor:

Dr. Bijan Ahmadi

Research and writing:

Dr. Zahra Heidari

Autumn 2020

فهرست مطالب و جداول

چکیده فارسی	۴
چکیده	۵
چکیده انگلیسی	۷
فصل اول	۱
مقدمه	۱
فصل دوم	۷
مروری بر مطالعات انجام شده	۷
فصل سوم	۱۰
مواد و روش ها	۱۰
جدول ۱- فعالیت بیماری کرون براساس (Crohn's Disease Activity Index C.DAI)	۱۱
جدول ۲- فعالیت بیماری کولیت اولسرو (Ulcerative Colitis Activity Index):	۱۲
فصل چهارم	۱۶
نتایج	۱۶
نمودار شماره یک - مقایسه میانگین سنی افراد شرکت کننده در مطالعه	۱۷
جدول شماره یک - مقایسه فراوانی جنسی افراد شرکت کننده در مطالعه	۱۸
نمودار شماره دو - مقایسه میانگین مدت زمان ابتلا در دو گروه کورون و کولیت السراتیو بر حسب سال	۱۸
نمودار شماره سه - مقایسه میانگین شدت بیماری در دو گروه مورد مطالعه	۱۹
نمودار شماره پنج - مقایسه میانگین FMD در دو گروه کنترل و کولیت السراتیو	۲۱
نمودار شماره شش - مقایسه میانگین FMD در دو گروه کنترل و کرون	۲۱
نمودار شماره هفت - مقایسه میانگین FMD در دو گروه کنترل و بیماری های التهابی روده	۲۲
نمودار شماره هشت - مقایسه میانگین FMD در دو گروه کورون و کولیت السراتیو	۲۲
نمودار شماره نه - بررسی ارتباط بین FMD و سن در گروه کنترل	۲۳
فصل پنجم	۲۴
بحث و نتیجه گیری	۲۴
بحث:	۲۵
منابع و مأخذ	۲۷

چکیده فارسی

چکیده

معرفی: بیماری التهابی روده (IBD) شامل بیماری کرون (CD) و کولیت السراتیو (UC) می باشد که گروهی از بیماری های مزمن دستگاه گوارشی هستند. مطالعات در دهه های اخیر نشان داده است که نقص میکروواسکولار روده می تواند در ایجاد IBD نقش داشته باشد. اندازه گیری FMD یک روش مفید و غیر تهاجمی برای ارزیابی نقص عملکرد اندوتلیال می باشد. در نتیجه هدف این مطالعه تعیین اختلال عملکرد اندوتلیوم به وسیله FMD در بیماران مبتلا به IBD مراجعه کننده به بیمارستان افضلی پور می باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه مقطعی از نوع توصیفی - تحلیلی می باشد. جمعیت مورد مطالعه ۷۵ بیمار مبتلا به کولیت اولسرو و ۱۵ بیمار مبتلا به کرون مراجعه کننده به کلینیک IBD بیمارستان افضلی پور کرمان می باشد. ۷۵ فرد سالم نیز به عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. پس از ورود به مطالعه چک لیستی شامل اطلاعات لازم مثل سن، طول دوره ی بیماری، جنس و وضعیت کنونی بیمار و بیماری های همراه و فعالیت بیماری و داروهای مصرفی بیماران تکمیل شد. سپس تمامی افراد مورد مطالعه توسط یک متخصص رادیولوژیست و در ساعت ۱۰-۱۲ صبح سونوگرافی داپلر شده و FMD در آنها اندازه گیری شد. پس از جمع آوری اطلاعات، داده ها توسط نرم افزار SPSS20 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: میزان متوسط FMD در بیماران IBD کمتر از گروه کنترل بود (FMD در گروه کنترل $16/68 \pm 2/2$ و در بیماران $IBD 8/3 \pm 04/12$ $p= 0/01$). میزان متوسط FMD در بیماران کرون $12/02 \pm 3/5$ و در بیماران کولیت اولسراتیو $12/07 \pm 4/2$ می باشد که اختلاف معناداری بین آنها یافت نشد ($p= 0/78$). در گروه کنترل ارتباط معناداری بین سن و FMD دیده شد به طوری که با افزایش سن میزان FMD کاهش یافت ($r=0/6$, $p= 0/01$) اما در گروه بیماران ارتباطی بین سن و FMD دیده نشد

نتیجه گیری: با توجه به اینکه افراد فاقد ریسک فاکتورهای شناخته شده آترواسکلروز در این مطالعه بررسی شدند این نتایج نشان دهنده نقص عملکرد اندوتلیال در بیماران التهابی روده می باشد و میتوان IBD را به عنوان فاکتور مستقل در ایجاد اترواسکلروز در نظر گرفت.

چکیده انگلیسی

Introduction:

Inflammatory bowel disease (IBD) which includes Crohn's disease (CD) and ulcerative is a group of chronic gastrointestinal diseases,. Conclusions In recent decades, microvascular gut defects have been implicated in the development of IBD. FMD measurement is a useful and non-invasive method for evaluating endothelial dysfunction. Therefore, the aim of this study was to determine the endothelial dysfunction caused by FMD in patients with IBD referred to Afzalipour Hospital .

Materials and Methods: This is a cross-sectional descriptive-analytical study. The study population consisted of 75 patients with ulcerative colitis and 15 patients with Crohn's disease referred to IBD clinic of Afzalipour Kerman Hospital. 75 healthy subjects were also evaluated as control group. After entering the study, a checklist was completed including information such as age, duration of illness, gender and current status of the patient and comorbidities, disease activity and medications used. Then, all subjects were evaluated by a radiologist at 10-12 am Doppler ultrasound and FMD were measured. After data collection, data were analyzed by SPSS 20 software

Results: : The mean FMD in the IBD patients (12.04 ± 3.8) was lower than that of the persons in the control group (16.68 ± 2.2). Besides, the mean FMD in Crohn's patients was 12.02 ± 3.5 and the corresponding value in the patients with ulcerative colitis was 12.07 ± 4.2 , showing no significant difference ($p = 0.78$). There was a significant relationship between age and FMD in the control group so that with increasing age, FMD decreased ($r = 0.6$, $p = 0.01$). However, there was no association between age and FMD among IBD patient.

Conclusion : Given that this study focused on people without known risk factors for atherosclerosis, the results pointed to endothelial dysfunction in IBD patients, and IBD can be considered as an independent factor in the development of atherosclerosis

منابع و مأخذ

- 1-Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, "et al". Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012 Jan; 142(1): 46-54. PubMed PMID: 220.1864.
- 2-Lakatos L, Lakatos PL. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? *Postgraduate Med J* 2006 May; 82(967): 332-7. PubMed PMID: 16679472.
- 3-Safarpour AR, Hosseini SV, Mehrabani D. Epidemiology of inflammatory bowel diseases in Iran and Asia; a mini review. *Iranian journal of medical sciences*. 2013 Jun; 38(2 Suppl):140-9. PubMed PMID: 24031103.
- 4-Valdez R, Appelman HD, Bronner MP, Greenson JK. Diffuse duodenitis associated with ulcerative colitis. *The Am J Surg Pathol* 2000 Oct; 24(10):1407-13. PubMed PMID: 11023103.
- 5-Yantiss RK, Odze RD. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology* 2006 Jan; 48(2):116-32. PubMed PMID: 16405661.
- 6-Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of G. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004 Jul; 99(7): 1371-85. PubMed PMID: 15233681.
- 7-Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006 Jun; 55(6): 749-53. PubMed PMID: 16698746.
- 8-Brand S, Staudinger T, Schnitzler F, Pfennig S, Hofbauer K, Dambacher J, "et al". The role of Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms and CARD15/NOD2 mutations in the susceptibility and phenotype of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005 Jul; 11(7):645-52. PubMed PMID: 15973118.
- 9-Cummings JR, Ahmad T, Geremia A, Beckly J, Cooney R, Hancock L, "et al". Contribution of the novel inflammatory bowel disease gene IL23R to disease susceptibility and phenotype. *Inflamm Bowel Dis* 2007 Sep; 13(9): 1063-8. PubMed PMID: 17508420.
- 10-Beattie RM, Croft NM, Fell JM, Afzal NA, Heuschkel RB. Inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 2006 May; 91(5): 426-32. PubMed PMID: 16632672.
- 11-Naser SA, Arce M, Khaja A, Fernandez M, Naser N, Elwasila S, "et al". Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in

- Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012 Feb 7; 18(5): 412-24. PubMed PMID: 22346247.
- 12-Silverberg MS, Cho JH, Rioux JD, McGovern DP, Wu J, Annese V, "et al". Ulcerative colitis-risk loci on chromosomes 1p36 and 12q15 found by genome-wide association study. *Nature genetics* 2009 Feb; 41(2): 216-20. PubMed PMID: 19122664.
- 13-Zhang SZ, Zhao XH, Zhang DC. Cellular and molecular immunopathogenesis of ulcerative colitis. *Cellular & molecular immunology* 2006 Feb; 3(1): 35-40. PubMed PMID: 16549047.
- 14-Schirbel A, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Established and evolving considerations on its etiopathogenesis and therapy. *Journal of digestive diseases*. 2010;11(5):266-76
- 15-Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2005;352(16):1685-95
- 16-Lin T-Y, Chen Y-G, Lin C-L, Huang W-S, Kao C-H. Inflammatory Bowel Disease Increases the Risk of Peripheral Arterial Disease: A Nationwide Cohort Study. *Medicine*. 2015;94(52):e2381-e
- 17-Hatoum OA, Binion DG, Otterson MF, Gutterman DD. Acquired microvascular dysfunction in inflammatory bowel disease: Loss of nitric oxide-mediated vasodilation. *Gastroenterology*. 2003;125(1):58-69
- 18-Ravikumar R, Deepa R, Shanthirani C, Mohan V. Comparison of carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and brachial artery flow mediated dilatation in diabetic and nondiabetic subjects (The Chennai Urban Population Study [CUPS-9]). *The American journal of cardiology*. 2002;90(7):702-7
- 19-Matsuura E, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Turiel M, Lopez LR, Nurmohamed MT. Is atherosclerosis an autoimmune disease? *BMC Medicine*. 2014;12(1):47
- 20-Libby P, Lichtman AH, Hansson GK. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity*. 2013;38(6):1092-104
- 21-Ng SC. Epidemiology of inflammatory bowel disease: focus on Asia. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2014;28(3):363-72
- 22-Zanoli L, Rastelli S, Inserra G, Castellino P. Arterial structure and function in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(40):11304-11
- 23-Roifman I, Sun YC, Fedwick JP, Panaccione R, Buret AG, Liu H, et al. Evidence of endothelial dysfunction in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(2):175-82
- 24-Cappello M, Licata A, Calvaruso V, Bravata I, Aiello A, Torres D, et al. Increased expression of markers of early atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *European journal of internal medicine*. 2017;37:83-9

- 25-Papa A, Danese S, Urgesi R, Grillo A, Guglielmo S, Roberto I, et al. Early atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2006;10(1):7-11
- 26-Charakida M, Masi S, Luscher TF, Kastelein JJ, Deanfield JE. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *European heart journal*. 2010;31(23):2854-61
- 27-Peretz A, Leotta DF, Sullivan JH, Trenga CA, Sands FN, Aulet MR, et al. Flow mediated dilation of the brachial artery: an investigation of methods requiring further standardization. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2007;7(1):11
- 28-Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasani RS, Keaney JF, Jr., et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;109(5):613-9
- 29-Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-17
- 30-Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Progress in cardiovascular diseases*. 1997;39(4):287-324
- 31-Sappati Biyyani RS, Fahmy NM, Baum E, Nelson KM, King JF. Inflammatory bowel disease and coronary artery disease. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*. 2009;28(1):28-30
- 32-Andreozzi M, Giugliano FP, Strisciuglio T, Pirozzi E, Papparella A, Caprio AM, et al. The Role of Inflammation in the Endothelial Dysfunction in a Cohort of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Sep;69(3):330-335.
- 33- Ozturk K, Guler AK, Cakir M, et al. Pulse wave velocity, intima media thickness, and flow-mediated dilatation in patients with normotensive normoglycemic inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1314–20
- 34- Principi M, Mastrolonardo M, Scicchitano P, Gesualdo M, Sassara M, Guida P, et al. Endothelial function and cardiovascular risk in active inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(10):e427-33
- 35-.Kayahan H, Sari I, Cullu N, Yuksel F, Demir S, Akarsu M, et al. Evaluation of Early Atherosclerosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2012;57(8):2137-43

- 36- Aloï M, Tromba L, Di Nardo G, et al. Premature subclinical atherosclerosis in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 2012; 161:589.e1–94.e1.
- 37- Kocaman O, Sahin T, Aygun C et al: Endothelial dysfunction in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2006; 12: 166–71
- 38-Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008;6(1):41-5
- 39- Ha C, Magowan S, Accorrtt NA, Chen J, Stone CD. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(6):1445-51
- 40-Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, Tamariz L, Abreu MT, Sussman DA. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(4):741-7
- 41-Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, Erichsen R, Jensen GV, Torp-Pedersen C, et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death--a Danish nationwide cohort study. *PloS one*. 2013;8(2):e56944
- 42- Cibor D, Domagala-Rodacka R, Rodacki T, Jurczyszyn A, Mach T, Owczarek D. Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: Pathogenesis, assessment and implications. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(3):1067-77



وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی کرمان

دانشکده پزشکی - آموزش بالینی

نمره نهایی دفاع از پایان نامه

پایان نامه تحصیلی دکتر زهرا حیدری

تحت عنوان: بررسی اختلال عملکرد اندوتلیوم به وسیله Flow Mediated Dilation در بیماران مبتلا به IBD(Inflammatory Bowel Disease) مراجعه کننده به بیمارستان افضل پور»

جهت دریافت درجه دکترای تخصصی رادیولوژی

در تاریخ ۹۹/۸/۲۷ باحضور اساتید راهنما و اعضای محترم هیئت داوران دفاع و با میانگین نمره ۲۰ مورد تایید قرار گرفت.

سمت

استاد راهنما

دانشیار

دکتر احمد انحصاری

سمت

استاد مشاور

استادیار

دکتر بیژن احمدی

مهر و امضای مسئول امور آموزشی بالینی



مرکز آموزش درمانی فیزیوتراپی

صور تجلسه دفاع از پایان نامه

جلسه دفاع از پایان نامه خانم اکثی فرهنگ مراد حسینی دانشجوی دوره دستیار علمی و راهبردی توانبخشی پزشکی

افضلی پور با عنوان

..... بررسی اثربخشی تمرینات ورزشی در بهبود عملکرد عضلات در بیماران مبتلا به سندرم تونل کارپال در ساعت

..... ۱۱ روز ۲۶ تاریخ ۱۳۹۹ با حضور اعضای محترم هیئت داوران و نماینده شورای پژوهشی

بالینی دانشکده پزشکی برگزار گردید.

سمت	نام و نام خانوادگی	نمره (از بیست)	مهر و امضاء
استاد(ان) راهنما	<u>دکتر فرهنگ مراد حسینی</u>	<u>۲۰</u>	
استاد(ان) مشاور	<u>دکتر سحر امین</u>	<u>۲۰</u>	
عضو هیات داوران	<u>دکتر سحر امین</u>	<u>۲۰</u>	
عضو هیات داوران	<u>دکتر سحر امین</u>	<u>۲۰</u>	
عضو هیات داوران	<u>دکتر سحر امین</u>	<u>۲۰</u>	
نماینده شورای پژوهشی بالینی	<u>دکتر سحر امین</u>	<u>۲۰</u>	

پس از استماع مراحل اجرا و نتایج حاصله، پایان نامه با درجه عالی و نمره ۲۰ (از بیست) مورد تأیید قرار گرفت.

روال برگزاری جلسه دفاع از پایان نامه و صحت مدارک ارائه شده شامل خلاصه مقالات و مقالات استخراج شده از پایان نامه مورد تأیید

اینجانب دکتر سحر امین نماینده شورای پژوهشی بالینی می باشد.

مهر و امضاء
 دکتر سحر امین
 نماینده شورای پژوهشی بالینی
 ۱۳۹۹