

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANTI-NÖTROFİL SİTOPLAZMİK ANTİKOR (ANCA)
İLİŞKİLİ VASKÜLİT HASTALARINDA SNOT-22 ANKETİ İLE
SİNONAZAL TUTULUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. DEMET BAŞ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. HAMİT KÜÇÜK

ANKARA
MART 2024

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANTI-NÖTROFİL SİTOPLAZMİK ANTİKOR (ANCA)
İLİŞKİLİ VASKÜLİT HASTALARINDA SNOT-22 ANKETİ İLE
SİNONAZAL TUTULUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. DEMET BAŞ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. HAMİT KÜÇÜK

ANKARA
MART 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde çok değerli katkıları ve sonsuz emeği bulunan Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yasemin TEKBU-DAK ERTEN başta olmak üzere tüm Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın öğretim görevlilerine,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgisi ve deneyimiyle bana yol gösteren, eğitim sürecim boyunca bilgilerinden faydalandığım, akademik çalışma yapma konusunda beni teşvik eden, tezimin her aşamasında yanımda olan çok kıymetli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK'e,

Mesleki bilgi ve öngörüsüyle örnek teşkil edecek hekimlik kimliği, çalışkanlığı ve mesleğini özverili icrasıyla bana romatolojiyi tekrar sevdiren, bu çalışmanın bana kazandırdığı en değerli insanlardan olan, tezimde sayısız katkısı bulunan değerli ağabeyim Uzm. Dr. Rıza Can KARDAŞ'a,

Hayatımın her alanında yanımda olup, üzerimdeki emeklerini asla ödeyemeyeceğim, varlıklarına her zaman şükrettiğim canım aileme,

Ve son olarak yollarımız kesiştiğinden beri hayatıma anlam katan, her anımı güzelleştiren, sevgisini ve desteğini hep yanımda hissettiğim yol arkadaşım, sevgili eşim Murat BAŞ ve biricik oğlum Asaf Kayra'ma,

İçtenlikle sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Demet BAŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ANCA İlişkili Vaskülitler (AAV)	4
2.1.1. <i>Epidemiyoloji</i>	6
2.1.2. <i>Klinik Bulgular</i>	6
2.1.3. <i>Sınıflandırma Kriterleri</i>	8
2.1.4. <i>Histopatoloji</i>	14
2.1.5. <i>Genetik</i>	16
2.1.6. <i>Tanı-Ayırıcı Tanı</i>	17
2.1.7. <i>Hastalık Aktivitesi ve Hasarın Değerlendirilmesi</i>	19
2.1.8. <i>Tedavi</i>	23
2.1.9. <i>Prognoz</i>	27
2.2. AAV'de Sinonazal Tutulum	29
2.3. Sinonazal Sonuç Testi-22 (SNOT-22).....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması ve Veri Toplama	34
3.2. Çalışmada Kullanılan Parametreler	34
3.3. İstatistiksel Analiz.....	35
3.4. Etik Kurul Onayı	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler	36
4.2. Tanı Dönemi Özellikleri	38
4.3. Tedavi Dönemi.....	41
4.4. Anket Dönemi Özellikleri.....	42
4.5. Verilerin Değerlendirilmesi.....	46
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ.....	76
7. KAYNAKÇA	79
8. EKLER.....	96
9. ÖZGEÇMİŞ.....	98

KISALTMALAR

AAV	:Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor İlişkili Vaskülit
ACR	:Amerikan Romatoloji Cemiyeti
ALT	:Alanin Aminotransferaz
ANA	:Anti-Nükleer Antikor
ANCA	:Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
AZA	:Azatiopürin
BVAS	:Birmingham Vaskülit Aktivite Skorlaması
C-ANCA	:Sitoplazmik Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
CHCC	:Chapel Hill Uzlaşı Konferansı
CRP	:C-Reaktif Protein
KRS	:Kronik Rinosinüzit
CSS	:Churg-Strauss Sendromu
CYC	:Siklofosfamid
DM	:Diyabetes Mellitus
EGFR	:Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
EGPA	:Eozinofilik Granülomatöz Polianjitis
ELISA	:Enzim-Bağlı İmmün Assay
ESR	:Eritrosit Sedimentasyon Oranı
ESS	:Endoskopik Sinüs Cerrahisi
EULAR	:Avrupa Romatoloji Cemiyeti
EUVAS	:Avrupa Vaskülit Çalışma Grubu
FFS	:Beş Faktör Skoru
GC	:Glukokortikoid
GPA	:Granülomatöz Polianjitis
HCV	:Hepatit C Virüsü
HIV	:İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HSP	:Henoch-Schönlein Purpurası
HT	:Hipertansiyon
IGA	:İmmünglobulin A
IGE	:İmmünglobulin E
IGG	:İmmünglobulin G

IIF	:İndirekt İmmünfloresan
IL	:İnterlökin
IVIG	:İntravenöz İmmünglobulin
İAH	:İnterstisyel Akciğer Hastalığı
KAH	:Koroner Arter Hastalığı
KBB	:Kulak Burun Boğaz
KBH	:Kronik Böbrek Hastalığı
KKY	:Konjestif Kalp Yetmezliği
KVH	:Kardiyovasküler Hastalık
LDH	:Laktat Dehidrogenaz
MMF	:Mikofenolat Mofetil
MPA	:Mikroskopik Polianjiitis
MPO	:Myeloperoksidaz
MTX	:Metotreksat
NET	:Nötrofil Ekstrasellüler Tuzak
PAH	:Pulmoner Arteryal Hipertansiyon
P-ANCA	:Perinükleer Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
PLEX	:Plazmaferez
PR3	:Proteinaz-3
RF	:Romatoid Faktör
RLV	:Böbreğe Sınırlı Vaskülit
RPGN	:Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit
RTX	:Rituksimab
SII	:Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi
SIR	:Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi
SLE	:Sistemik Lupus Eritematozus
SNOT-22	:Sinonazal Outcome Test-22
SVO	:Serebrovasküler Olay
TNF- α	:Tümör Nekrozis Faktör- α
VDI	:Vaskülit Hasar İndeksi
VTE	:Venöz Tromboemboli

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. ANCA ilişkili vaskülit alt tiplerinin organ tutulumları	7
Şekil 2. Chapel Hill Uzlaşı Konferansı'na göre vaskülit tipleri	8
Şekil 3. AAV'lerde patogeneze.....	15



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 1990 ACR vaskülit sınıflaması.....	8
Tablo 2. 2012 CHCC sınıflaması ile AAV alt gruplarının tanımı.....	9
Tablo 3. 2022 ACR/EULAR GPA sınıflandırma kriterleri.....	10
Tablo 4. 2022 ACR/EULAR MPA sınıflandırma kriterleri	10
Tablo 5: 2022 ACR/EULAR EGPA sınıflandırma kriterleri	10
Tablo 6. Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (BVAS)	20
Tablo 7. Revize 2009 Beş Faktör Skoru (FFS)	21
Tablo 8. Vaskülit Hasar İndeksi (VDI).....	22
Tablo 9. Granülomatöz polianjitisin KBB özelliklerinin prevalansı	30
Tablo 10. Eozinofilik granülomatöz polianjitisin KBB özelliklerinin prevalansı	31
Tablo 11. Sinonazal Outcome Test-22 (SNOT-22).....	33
Tablo 12. Çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri.....	37
Tablo 13. Komorbid hastalıklar.....	38
Tablo 14. Hastaların tanı dönemindeki klinik özellikleri	39
Tablo 15. Hastaların tanı dönemindeki laboratuvar özellikleri	40
Tablo 16. Hastaların tanı dönemindeki hastalık şiddet ve prognostik değerlendirmesi ...	41
Tablo 17. Hastalara uygulanan tedaviler	42
Tablo 18. Anket dönemi klinik özellikler	44
Tablo 19. Anket dönemi laboratuvar sonuçları.....	45
Tablo 20. Anket dönemi klinik aktivite değerlendirme.....	45
Tablo 21. SNOT-22 puanına ait tanımlayıcı istatistikler	46
Tablo 22. Tanı anındaki kategorik değişkenlere göre SNOT-22 puanının karşılaştırılması	46
Tablo 23. Komorbid hastalıklara göre SNOT-22 puanının karşılaştırılması	47
Tablo 24. Tanı dönemindeki klinik semptomlara göre SNOT-22 puanının karşılaştırılması	48
Tablo 25. Uygulanan tedavilere göre SNOT-22 puanının karşılaştırılması.....	48
Tablo 26. Anket döneminde klinik semptomlara göre SNOT-22 puanının karşılaştırılması	49
Tablo 27. Hastalık aktivasyonu ve relaps durumuna göre SNOT-22 puanının karşılaştırılması	49
Tablo 28. SNOT-22 toplam puanı ile tanı anındaki laboratuvar sonuçları arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	50
Tablo 29. SNOT-22 toplam puanı ile anket dönemindeki laboratuvar sonuçları arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	51
Tablo 30. SNOT-22 gruplarına göre tanı dönemindeki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması	52
Tablo 31. SNOT-22 gruplarına göre anket dönemindeki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması	53
Tablo 32. SNOT-22 gruplarına göre tanı dönemindeki nicel parametrelerin karşılaştırılması	55
Tablo 33. SNOT-22 gruplarına göre anket dönemindeki nicel parametrelerin karşılaştırılması	56

ÖZET

Amaç: Anti-nötrofil sitoplazma antikorları ile ilişkili vaskülitler (AAV), küçük ve orta çaplı damar duvarlarının pauci-immün nekrotizan enflamasyonu ile seyreden kronik, otoimmün ve sistemik bir vaskülit grubudur. Anti-nötrofil sitoplazma antikorlar (ANCA), nötrofillerin sitoplazmik granüllerindeki proteinlere karşı gelişen otoantikorlardır ve AAV patogeneğinde en önemli paya sahiptirler. AAV'nin en sık görülen formu granümatöz polianjitis (GPA) iken, daha az sıklıkta eozinofilik granümatöz polianjitis (EGPA) ve mikroskopik polianjitis (MPA) görülür. Sitoplazmik ANCA (c-ANCA) için hedef antijen proteinaz-3 (PR3) olup tipik örneği GPA iken; perinükleer ANCA (p-ANCA) için hedef antijen myeloperoksidaz (MPO) olup, EGPA ve MPA'da görülür. AAV'de alt-üst solunum yolları ve böbrekler en sık tutulan bölgelerdir. Tedavisi remisyon indüksiyonu ve idamesi şeklinde iki başlıkta incelenen bu hastalık grubunda güncel kılavuzlara göre bireyselleştirilmiş immünsupresif ilaçlar kullanılır.

Sinonazal outcome test-22 (SNOT-22), kronik rinosinüzit hastaları için özelleştirilen, tedaviye yanıt değerlendirmede yaygın olarak kullanılan ve hastanın kendisi tarafından oluşturulan bir ankettir. Sinonazal tutulum için spesifik bir anket olması sebebi ile sinonazal inflamasyonun yaygın görülüşü hastalık grubu olan AAV'lerin değerlendirilmesinde SNOT-22 anketi önemlidir. Tek merkezli, kesitsel ve gözlemsel çalışmamızda ANCA ilişkili vaskülit hastasında SNOT-22 anketi ile sinonazal tutulumun değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç- Yöntem: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları/Romatoloji polikliniğine 01/08/2022-01/08/2023 tarihleri arasında başvuran 90 AAV hastası incelendi. Başlangıçta hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, AAV tanısı, tanı kriterlerine uygunluğu, tanı gecikme süresi not edildi. Çalışma konumuz sinonazal tutulum olduğu için KBB alanı daha detaylı olmak üzere semptom sorgulaması yapıldı. Tanı ve anket dönemine ait klinik ve la-

boratuvar sonuçları incelendi. Hayatı/organı tehdit eden hastalık olup olmaması değerlendirildi. Tanı ve anket dönemindeki BVAS puanları, tanı dönemindeki FFS puanları, anket dönemindeki VDI skorları, uygulanan tedaviler, relaps durumu, hastalık şiddeti değerlendirme skorları incelendi.

Bulgular: Tanı dönemindeki nörolojik semptomlar ve anket dönemindeki konstitusyonel semptomlara göre SNOT-22 toplam puan ortancaları arasında bir fark elde edildi ($p=0,044$ ve $p=0,049$). SNOT-22 toplam puan ile tanı dönemindeki monosit/lenfosit ve sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIR) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf düzeyde bir ilişki elde edildi ($r=0,301$; $p=0,028$ ve $r=0,302$; $p=0,028$). SNOT-22 gruplarına göre tanı dönemindeki monosit/lenfosit ortancaları arasında (<1 arası puan alan grup ile 4-9 arası puan alan grup) bir fark bulundu ($p=0,046$). SNOT-22 gruplarına göre tanı dönemindeki SIR ortancaları arasında (<1 arası puan alan grup ile 4-9 arası puan alan grup) fark saptandı ($p=0,032$). SNOT-22 gruplarına göre oral steroid doz ortancaları arasında (1-3 ile 4-9 arası puan alan gruplar) bir fark bulundu ($p=0,027$).

Sonuç: Sinonazal tutulumun sıkça görüldüğü AAV'de esas olarak kronik rinosinüzit için geliştirilen SNOT-22 anketi hem üst solunum yollarına spesifik hem de genel sistem sorgulaması yönünden kliniği daha net anlamada ve tedavi değerlendirmede klinisyen için avantaj sağlamaktadır. Çalışmamız daha fazla örneklem sayısı ve uzun süreli gözlem yapılan prospektif incelemelerle desteklenebilir.

Anahtar Kelimeler: ANCA ilişkili vaskülit, KBB tutulumu, Sinonazal Sonuç Testi-22

ABSTRACT

Aim: This text aims to provide an overview of anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated vasculitis (AAV), which are a group of chronic, autoimmune, and systemic vasculitis characterized by pauci-immune necrotizing inflammation of small and medium-sized vessel walls. The pathogenesis of AAV is mainly attributed to the development of autoantibodies against proteins in the cytoplasmic granules of neutrophils, known as anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA). The most common form of AAV is granulomatous polyangiitis (GPA), while eosinophilic granulomatous polyangiitis (EGPA) and microscopic polyangiitis (MPA) are less common. C-ANCA targets proteinase-3 (PR3) and is typically associated with GPA, while P-ANCA targets myeloperoxidase (MPO) and is seen in EGPA and MPA. AAV primarily affects the lower and upper respiratory tracts and kidneys. Individualized immunosuppressive treatments are applied in this disease group, which is examined under two headings: remission induction and maintenance, according to current guidelines.

The Sinonasal Outcome Test-22 (SNOT-22) is a questionnaire designed for patients with chronic rhinosinusitis. It is widely used to evaluate treatment response and is filled in by patients themselves. The SNOT-22 questionnaire can be particularly important in the evaluation of AAVs, a group of diseases in which sinonasal inflammation is common. Our study was a single-center, cross-sectional, and observational evaluation of sinonasal involvement in patients with ANCA-related vasculitis using the SNOT-22 questionnaire.

Materials and Methods: The study examined 90 AAV patients who visited the Internal Medicine/Rheumatology Outpatient Clinic of Gazi University Faculty of Medicine between 01.08.2022 and 01.08.2023. The patients' demographic characteristics, comorbid diseases, AAV diagnosis, fulfilment of diagnostic criteria and delay in diagnosis were recorded. As sinonasal involvement was the focus of the study, a comprehensive symptom inquiry was conducted in the ENT domain. The study analyzed clinical and laboratory results from both the diagnostic and survey

periods to assess the presence of life-threatening or organ-threatening disease. The BVAS scores during the diagnosis and survey periods, FFS scores during the diagnosis period, VDI scores during the survey period, treatments administered, relapse status, and disease severity assessment scores were evaluated.

Results: There was a difference in SNOT-22 total score based on neurological symptoms during the diagnosis period and constitutional symptoms during the survey period ($p=0.044$ and $p=0.049$, respectively). A statistically significant weak positive correlation was found between SNOT-22 total score and monocyte/lymphocyte ratio, as well as systemic inflammation response index (SIR) at diagnosis ($r=0.301$; $p=0.028$ and $r=0.302$; $p=0.028$, respectively). A difference was observed in the median monocyte/lymphocyte ratio between the SNOT-22 groups that scored less than 1 and those that scored between 4-9 during diagnosis period ($p=0.046$). Similarly, a difference median SIR values during diagnosis period was observed between SNOT-22 groups (group score <1 and group score 4-9 points) ($p=0.032$). Finally, a difference was found in the median oral steroid dose between the SNOT-22 groups that scored between 1-3 and those that scored between 4-9 ($p=0.027$).

Conclusion: The SNOT-22 questionnaire was primarily developed for chronic rhinosinusitis. It can be used in AAV where sinonasal involvement is prevalent. It offers clinicians an advantage in gaining a clearer understanding of the clinic and evaluating treatment efficacy, encompassing both upper respiratory tract-specific and general systemic inquiries. Prospective studies with a larger sample size and long-term observation could bolster our study.

Key Words: ANCA associated vasculitis, ENT involvement, sinonasal outcome test-22

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anti-nötrofil sitoplazma antikorları (ANCA) ile ilişkili vaskülitler (AAV), küçük ve orta çaplı damar duvarlarının (arterler, arterioller, kapiller, venüller) inflamatuvar hücre infiltrasyonu, nekroz, trombüs oluşumu ve oklüzyonu sonrasında, doku ve organ hasarı ile sonuçlanan heterojen bir hastalık grubudur (1). Nötrofillerin sitoplazmik granüllerinde bulunan proteinlere karşı gelişen otoantikorlar olan ANCA'lar, küçük damar vaskülitlerinin serolojik belirtecidir. AAV, %80-90 oranında granümatöz polianjitis (GPA), %10-20 oranında eozinofilik granümatöz polianjitis (EGPA) ve %10-15 oranında mikroskopik polianjitisten (MPA) oluşur. C-ANCA paterninde hedef antijen proteinaz-3 (PR3) olup örneği GPA iken; p-ANCA paterninde hedef antijen myeloperoksidaz (MPO) olup örnekleri EGPA ve MPA'dır. Patogeneizde humoral olduğu kadar hücressel immün sistem de rol oynar. İmmünsupresif tedaviler ile 5 yıllık sağ kalım %75'e kadar çıkan bu hastalık grubunda erken tanı ve tedavi mortalite ile yakından ilişkilidir. Tedavide remisyon indüksiyonu ve idamesi şeklinde iki aşamalı yaklaşım uygulanır; genellikle de immünsupresif ilaçların kombinasyonu ile remisyon sağlanır.

En sık görülen AAV olan GPA, glomerülonefrit ile üst ve alt solunum yollarının c-ANCA ilişkili nekrotizan granümatöz vaskülit ile karakterizedir. Yaygın GPA olgularının %95'inde c-ANCA pozitif iken, lokalize hastalıkta yaklaşık %50 oranında negatiftir (2). Üst solunum yollarında tutulum başlangıçtaki olguların %70'inde, tüm olguların %90'ında görülür (3). Hastalarda ateş, miyalji, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı gibi konstitusyonel semptomların yanında kronik sinüzit, seröz otitis media, kronik rinit gibi üst solunum yolları tutulumuna bağlı semptomlar görülebilir. Alt solunum yollarına ait semptomlar genelde hemoptizi, öksürük, dispne ve nadiren plöretik göğüs ağrısı şeklindedir. Solunum yolları ve böbrek tutulumunun yanı sıra kas-iskelet sistemi, cilt, göz, sinir sistemi ve kardiyak tutulum da görülebilir.

SNOT-22, sinonazal hastalıkları olan hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılan, doğrulanmış, hasta tarafından bildirilen ve

hastalığa özgü bir ankettir (4). Anket, 6 düzeyde derecelendirilen 22 madde içermektedir (semptom yok için 0, en kötü semptom için 5 puan) ve puanlar toplanarak nihai puan elde edilmektedir (5). SNOT-22 anketi, sinonazal hastalığın yaşam kalitesine etkisini tedavi öncesi ve sonrasını değerlendirmede hem spesifik hem genel semptom sorgulaması yönünden özel bir avantaja sahiptir. Sinonazal tutulum için özelleştirilmiş bir anket olması sebebi ile SNOT-22, sinonazal tutulumun yaygın görüldüğü ANCA ilişkili vaskülitlerin değerlendirilmesinde önemlidir.

Cerrahi branşlarda genellikle operasyon öncesi ve sonrası değerlendirme ile tedavi yanıtında kullanılan bu anketle ilgili poster, sunum düzeyinde yapılmış sayıca az ve küçük çalışmalar olsa da; ulusal-uluslararası literatürde bu konuda geniş çaplı yayın bulunmamaktadır. Bu çalışmada AAV hastalarında sinonazal tutulumun SNOT-22 anketi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

ANCA ilişkili vaskülit (AAV), özellikle küçük çaplı damarlarda endotel ve doku hasarı ile seyreden bir grup sistemik vaskülitin ortak adıdır. Bu grupta granüloamatöz polianjitis (GPA), mikroskopik polianjitis (MPA) ve eozinofilik granüloamatöz polianjitis (EGPA) olarak adlandırılan üç fenotip yer alır (6).

İndirekt immünfloresan (IIF) üzerindeki perinükleer ve sitoplazmik (p-ANCA ve c-ANCA) modellerin keşfi, MPO (myeloperoksidaz) ve PR3'ün (proteinaz 3) ana özellikleri fark edilmesi 1980'lerde olmuştur (7). ANCA ile vaskülit arasındaki ilişkinin ilk olarak 1982'de segmental nekrotizan glomerülonefrit tanısı alan sekiz hastada tanımlanmasıyla, AAV'nin diğer vaskülitlerden farklı bir hastalık antitesi olduğu kanıtlanmıştır (8, 9). 1985'te aktif GPA'da yüksek orandaki ANCA duyarlılığının hastalık aktivitesinde kullanılabileceği öne sürülmüş, ANCA'nın majör hedef antijeni PR-3 tanımlanmıştır (10).

AAV vakalarının yaklaşık %90'ında ANCA pozitifliği görülür (11). MPA'da %60-80 oranında çoğu MPO-ANCA olmak üzere ANCA pozitifliği vardır. Şiddetli GPA'da çoğu PR3-ANCA olmak üzere %90 oranında ANCA pozitifliği görülür (12). ANCA negatif GPA'lı hastaların çoğunda sınırlı hastalık vardır, ancak hastalık şiddetli bir forma ilerlerse ANCA pozitifleşebilir. EGPA'da çoğu MPO-ANCA olmak üzere %30-40 oranda ANCA pozitifliği mevcuttur (13, 14). ANCA, IIF reaksiyonlarıyla belirlenen sitoplazmadaki yerleşim yerine göre p-ANCA veya c-ANCA olabilen, genelde immünglobulin G (IgG) tipinde antikorlardır. C-ANCA neredeyse tamamen nötrofillerin azurofilik granüllerinde bulunan bir serin proteaz olan PR-3 antijenine karşı oluşur ve sitoplazmik granüler bir immünfloresan boyanma paterni gösterir; P-ANCA ise MPO, laktoferrin, elastaz, katepsin G, alfa enolaz, betaglukuronidaz, bakterisidal permeabilite arttırıcı protein, lizozim gibi birçok antijene karşı gelişebilir. Fakat en önemlisi MPO'ya karşı olanıdır ve perinükleer ya da nükleer boyanma paterni sergiler (15). Tam nedeni bilinmese de, ANCA'nın immüno-lojik oluşumu muhtemelen enfeksiyonlar, genetik etkiler, çevresel maruziyetler ve immün bozukluklar gibi multifaktöriyal karmaşık bir süreci içermektedir (16).

2.1. ANCA İlişkili Vaskülitler (AAV)

AAV, genellikle PR-3 ve MPO adı verilen nötrofil sitoplazmik antijenlere karşı otoantikörlerin varlığı ile karakterize sistemik pauci-immün nekrotizan bir küçük damar vaskülitidir (17). GPA (eski adıyla Wegener granülomatozu), MPA ve EGPA (eski adıyla Churg-Strauss sendromu) olmak üzere başlıca üç fenotipe ayrılabilen, ağırlıklı olarak küçük damar duvarı inflamasyonu ile karakterize nadir görülen otoimmün hastalık grubudur (18). ANCA vaskülitinin klinik sınıflandırması patogeneizde ANCA anahtar rol oynadığı için hem serotipi (PR3-ANCA MPO-ANCA veya ANCA negatif) hem de klinikopatolojik fenotipi (MPA, GPA, EGPA) içerir (19). Böbreğe sınırlı AAV (RLV) dördüncü grup olarak düşünülebilir ve sistemik tutulum olmaksızın pauci-immün kresentik glomerülonefrit ile seyreden bu hastalıkta yaklaşık %70-80 oranında MPO-ANCA pozitifliği görülür (20).

Klinik spektrumu oldukça heterojendir; deri döküntüsü gibi hafif bir semptomdan yaşamı tehdit eden multipl organ yetmezliğine kadar değişebilen tablolarla ortaya çıkabilir (21). Sistemik bir otoimmün bozukluk olan AAV'de en sık böbrekler ve akciğerler etkilense de neredeyse her organın tutulumu görülebilir. Alveolar hemoraji ve hızlı ilerleyen glomerülonefrit (RPGN) en önemli prognostik faktörlerdir (22). Klinik bulgular, etkilenen damarların ve organların boyutuna, sayısına ve tipine, hastalığın evresine ve aktivitesine bağlıdır. GPA'nın tipik özellikleri arasında burunda kabuklanma, tıkanıklık, burun kanaması, üveit, üst solunum yolu tutulumu ve sıklıkla aktif idrar sedimenti bağlamında böbrek tutulumu yer alır. MPA'lı hastalar tipik olarak daha yaşlıdır, döküntü ve nöropatinin yanı sıra GPA'dan daha şiddetli böbrek hastalığıyla birliktedir. EGPA tipik olarak astım, nazal polipozis ve periferik kanda eozinofili zemininde çoklu sistem hastalığıyla ortaya çıkar (7). GPA ve MPA'da tüm organ ve dokulardaki küçük çaplı damarlar etkilenebilir ancak sıklıkla üst ve alt solunum yolları ile böbrekler etkilenir (1). GPA daha çok sinonazal hastalık, akciğerde granümatöz inflamasyon ve glomerülonefrite yol açar. MPA'da daha ciddi renal tutulum görülür ve klinik olarak GPA'ya benzer bazı özellikleri olsa da granümatöz inflamasyon izlenmez. EGPA'da ise astım, eozinofili ve vaskülit tablosu görülürken, GPA ve MPA'ya göre sıklığı daha azdır (2, 3). GPA

genellikle PR3-ANCA ile ilişkilendirilirken MPA ve EGPA, MPO-ANCA ile ilişkilendirilir. Bununla birlikte genetik, patogenezi, risk faktörleri, tedavi yanıtları ve sonuçlardaki farklılıklar, klinik sendromdan çok ANCA özgüllüğü (PR3 ve MPO-ANCA) ile yakından ilişkilidir (23).

Etiyolojisi net olmamakla birlikte genetik ve çevresel faktörlerin birbirini etkileyerek vaskülitte neden olan otoantikor ANCA'nın üretilmesine yol açtığı düşünülmektedir. Bu hastalıklar, nötrofil sitoplazmasında MPO-ANCA ve PR3-ANCA'nın yüksek saptanması ile karakterizedir (22). AAV'lerin genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen karmaşık bir patogenezi vardır. Nötrofil proteinlerine karşı tolerans kaybının, efektör T hücreleri ve tamamlayıcının alternatif yolunun aktivasyonu ile birlikte ANCA aracılı nötrofil aktivasyonuna ve hasarına yol açtığına dair kanıtlar vardır. MPO ve PR3 içeren nötrofil ekstrasellüler tuzaklar (NET), antijen sunumu da dahil olmak üzere farklı mekanizmalarla patogeneze katkıda bulunur. Bu otoimmünitenin yanı sıra doğrudan vasküler hasarı da tetikler (24). *Staphylococcus aureus* enfeksiyonu, *S. aureus*'un kronik nazal taşıyıcılığı hastalığın tekrarlama riskinin artmasıyla ilişkili olduğundan, AAV epizotlarını tetikleyebilir (25). Diğer çevresel faktörler arasında silika, hidrokarbon maruziyeti, pestisitler ve hidralazin, propiltiourasil gibi ilaçlar yer almaktadır (7, 26, 27).

AAV, küçük kan damarlarında inflamasyon ve nekroza sekonder multipl organ tutulumu sonucu morbidite ve mortalitede artışa neden olur (28). Dolayısıyla zamanında ve uygun şekilde tedavi edilmediği takdirde böbrek yetmezliği ve pulmoner hemoraji nedeniyle mortal seyredebilir (29, 30).

ANCA tipi, hastalık aktivitesi ve organ hasarının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi sonrası hastaya en uygun immünsupresif tedavi verilmesi amaçlanır. Güncel AAV tedavisi, glukokortikoid (GC) ve siklofosfamide kümülatif maruziyeti en aza indiren rejimlerle karakterizedir (24). İmmünsupresif tedavideki gelişmeler, son yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek remisyon oranlarının gözlemlenmesiyle, AAV'nin mortalitesini büyük ölçüde azaltmıştır (7). Kılavuzlar, kulak burun boğaz semptomları gibi sınırlı/hayatı tehdit etmeyen durumlarda, metotreksat (MTX)

veya mikofenolat mofetil (MMF) ile birlikte GC kombinasyonunu önermektedir (31). Hastalığın sistemik formu, daha agresif olarak glukokortikoidler ve sitotoksik ajanlarla tedavi edilirken, yaşamı tehdit eden durumlar için plazmaferез gerekebilir (32). Tarihte, AAV kaçınılmaz olarak mortal seyretmekte iken, siklofosfamid (CYC) ve rituksimab (RTX) gibi immünsupresif rejimlerle GC kombinasyonu, bu gidişatı kronik relaps-remisyon şeklinde rekürren bir hastalığa dönüştürmüştür (33). Tedavisiz vakalar mortal seyrederken, güncel immünsupresif tedavilerle remisyon ve sağkalım oranları artmıştır (34).

2.1.1. Epidemiyoloji

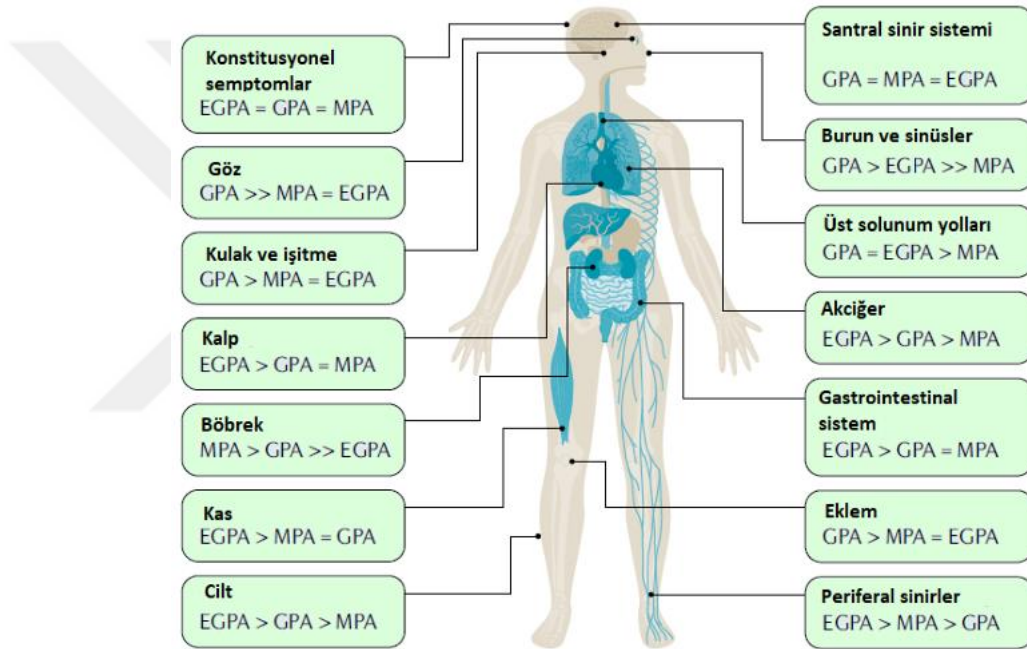
AAV, prevalansı milyonda 48-184 olarak bildirilen nadir bir hastalık grubu iken; klinisyen farkındalığında artış, ANCA kitlerinin yaygınlaşması, daha başarılı tedavi yöntemleriyle prognozun iyileşip yaşam beklentisinin artması sonucu günümüzde milyonda 300-421 olarak bildirilmektedir (6). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise prevalans 69,3/1.000.000 olarak saptanmıştır (35). AAV görülme sıklığı GPA>MPA>EGPA şeklinde sıralanabilir. Bazı kaynaklarda ise GPA prevalansı 3/100000, MPA prevalansı 3-5/100000 ve EGPA prevalansı milyonda 1-3 olarak belirtilmiştir (36). GPA veya MPA’nın tahmini yıllık insidansları birbirine yakındır ve her biri milyon nüfus başına 2 ile 30 vaka arasında değişir (37, 38). Birleşik Krallık ve Kuzey Avrupa’da PR3-ANCA ve GPA daha yaygınken; Güney Avrupa, Asya ve Hindistan’da ise MPO-ANCA ve MPA daha yaygındır (39).

Tüm AAV gruplarında yaşla orantılı belirgin artış görülmektedir (40). GPA ve MPA daha çok 6. ve 7. dekatta görülürken, EGPA daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır (41). Cinsiyet dağılımında hafif erkek baskınlığı mevcuttur.

2.1.2. Klinik Bulgular

AAV tipik olarak 40-50 yaşlarında kronik sinüzit, tekrarlayan pnömoni, glomerülonefrit ve cilt belirtileri ile başlar (42). Organ spesifik bulgulara ek olarak hastalar sıklıkla ateş, halsizlik, kilo kaybı, anoreksi, miyalji ve artralji gibi sistemik otoimmün patofizyolojiyle ilişkili konstitusyonel semptomlarla başvururlar (43).

AAV'nin pulmoner tutulumu pulmoner nodül, geçici fokal infiltrasyonlar ve interstisyel hastalıktan (İAH), diffüz alveolar hemorajiye kadar değişir. Alveolar hemoraji, pulmoner kapillerit sonucu ortaya çıkar; hemoptizi ve dispne ile kendini gösterir (44). AAV ile ilişkili İAH vakalarının %70'inde MPO-ANCA pozitifdir. İAH prevalansı GPA'da %23'e, MPA'da ise %45'e kadar bildirilmektedir. Pulmoner fibrozis, hastaların neredeyse yarısında görülür; AAV gelişiminden birkaç ay ile 12 yıl öncesine kadar ortaya çıkabilir. İAH, kötü prognoz anlamına gelir (45, 46).



Şekil 1. ANCA ilişkili vaskülit alt tiplerinin organ tutulumları (6)

Hastaların yaklaşık %75-90'ında renal tutulum mevcuttur ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edicidir (24). MPA'da renal tutulum GPA ve EGPA'ya göre daha fazladır (43). Renal tutulum genelde RPGN şeklinde olup, glomerüllerde immünglobulin ve kompleman depozitlerinin bulunmadığı veya minimal düzeyde bulunduğu "pauci-immün" hastalık olarak adlandırılır (24). En çok bildirilen oküler tutulum, orbital tutulum ve sklerit şeklindedir (44).

AAV'li hastalar yaklaşık %8 gibi yüksek bir oranda venöz tromboembolizm riski altındadır. Venöz tromboz nadiren remisyonda görülse de özellikle hastalık

aktif döneminde, atak döneminden hemen önce ve sonraki ilk 6 ay içinde gelişir (47, 48). Bu hastalarda hızlanmış ateroskleroz nedeniyle kardiyovasküler olay riski artmıştır ve genellikle tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde ortaya çıkar (49, 50). Benzer şekilde genel popülasyona göre üç kat daha fazla serebrovasküler olay riski vardır ve serebrovasküler olaylarda risk sekiz kattan fazla artar (50).

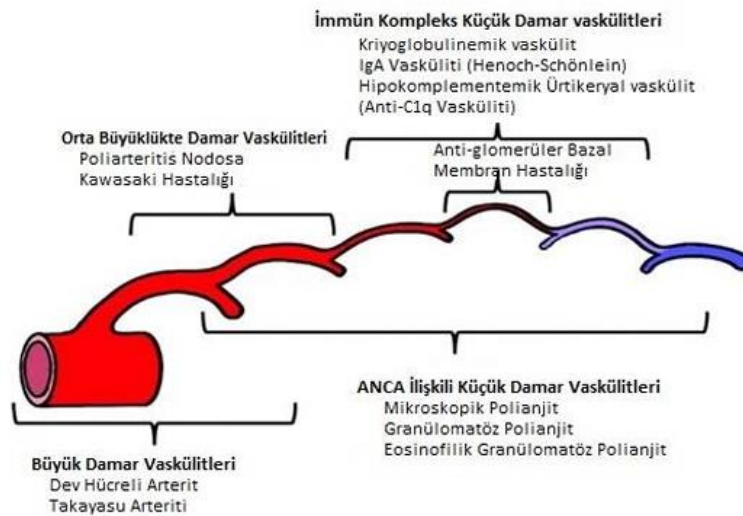
2.1.3. Sınıflandırma Kriterleri

Sınıflandırma kriterleri ilk defa MPA olmaksızın GPA ve EGPA için 1990 yılında Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) tarafından geliştirilmiştir (7).

Tablo 1. 1990 ACR vaskülit sınıflaması

Poliarteritis Nodosa
Eozinofilik Granülomatöz Polianjitis
Granülomatöz Polianjitis
Hipersensitivite Vaskülit
Dev Hücreli Arterit
Takayasu Arteriti
Henoch Schönlein Vaskülit

1994 yılında Chapel Hill Uzlaşı Konferansı'nda (CHCC) kabul gören vaskülit sınıflaması, 2012'de revize edilmiş olup bazılarının adı eponimler yerine yeni tanımlayıcı isimlerle değiştirilmiştir (20).



Şekil 2. Chapel Hill Uzlaşı Konferansı'na göre vaskülit tipleri

AAV, 2012 Uluslararası Chapel Hill Uzlaşı Konferansında küçük vaskülit olarak sınıflandırılan primer bir vaskülitir. Esas olarak küçük arterioller, kılcal damarlar ve küçük damarlarda nekrotizan vaskülit ile kendini gösteren AAV; GPA, MPA ve EGPA olarak sınıflandırılmıştır (19).

Tablo 2. 2012 CHCC sınıflaması ile AAV alt gruplarının tanımı

Tanımlamalar	
AAV	Çok az immün birikim olan ya da hiç olmayan nekrotizan vaskülit ile karakterizedir. Baskın olarak küçük damar tutulumu (kapiller, venüller, arterioller ve küçük arterler) görülür. PR-3 veya MPO-ANCA pozitifliği bulunur (tüm hastalarda ANCA pozitif olmayabilir).
MPA	Çok az immün birikim olan veya hiç olmayan, nekrotizan vaskülit histolojik bulgudur. Küçük çapta damar tutulumu görülür (kapiller, venüller, arterioller ve küçük arterler). Küçük veya orta boy arterleri etkileyebilen nekrotizan arterit görülebilir. Nekrotizan glomerülonefrit oldukça sık görülür. Pulmoner kapillerit sıktır. Granülomatoz inflamasyon görülmez.
GPA	Üst ve alt solunum yollarını tutan nekrotizan granülomatoz inflamasyon mevcuttur. Baskın olarak küçük damar (kapiller, venüller, arterioller ve küçük arterler) tutulumuyla karakterize nekrotizan vaskülit sık görülür.
EGPA	Sıklıkla solunum yollarının etkilendiği eozinofillerden zengin, nekrotizan granülomatoz inflamasyon, küçük ve orta boy damarları etkileyen nekrotizan vaskülit görülmektedir. Astım ve eozinofili ile ilişkilidir. ANCA pozitifliği, glomerülonefrit varlığında daha sıktır.

En son 2022'de Amerikan Romatoloji Cemiyeti/Avrupa Romatoloji Cemiyeti (ACR/EULAR) tarafından her AAV için yeni sınıflandırma kriterleri önerilmiştir (51-53). ACR'ın GPA tanısına yönelik kriterleri %88,2 oranında sensitif %92,0 oranında spesifiktir (54).

Tablo 3. 2022 ACR/EULAR GPA sınıflandırma kriterleri

KLİNİK KRİTERLER	
Kanlı burun akıntısı, ülser, kabuklanma, konjesyon/tıkanıklık, septal defekt/perforasyon	+3
Kıkırdak tutulumu (kulak veya burun kıkırdaklarında inflamasyon, boğuk ses ya da stridor, endobronşiyal tutulum veya semer burun deformitesi)	+2
İletim veya sensörinöral tip işitme kaybı	+1
LABORATUVAR, GÖRÜNTÜLEME VE BİYOPSİ KRİTERLERİ	
cANCA veya anti-PR3 test pozitifliği	+5
Toraks görüntülemesinde pulmoner nodül, kitle veya kavite	+2
Biyopside granülom, ekstrasvasküler granümatöz inflamasyon veya dev hücreler	+2
Görüntülemelerde nazal/paranasal sinüslerde inflamasyon, konsolidasyon, efüzyon veya mastoidit	+1
Biyopside pauci-immün glomerulonefrit	+1
pANCA veya anti-MPO test pozitifliği	-1
Kan eozinofil sayısı $\geq 1 \times 10^9/\text{litre}$	-4

Tablo 4. 2022 ACR/EULAR MPA sınıflandırma kriterleri

KLİNİK KRİTERLER	
Kanlı burun akıntısı, ülserler, krutlanma, konjesyon, tıkanıklık veya septal defekt/perforasyon	-3
LABORATUVAR, GÖRÜNTÜLEME VE BİYOPSİ KRİTERLERİ	
pANCA veya anti-MPO test pozitifliği	+6
Toraks görüntülemesinde fibrozis ya da interstisyel akciğer hastalığı	+3
Biyopside pauci-immün glomerulonefrit	+3
cANCA veya anti-PR3 test pozitifliği	-1
Kan eozinofil sayısı $\geq 1 \times 10^9/\text{litre}$	-4

Tablo 5: 2022 ACR/EULAR EGPA sınıflandırma kriterleri

KLİNİK KRİTERLER	
Obstruktif havayolu hastalığı	+3
Nazal polipler	+3
Mononöritis multipleks	+1
LABORATUVAR VE BİYOPSİ KRİTERLERİ	
Kan eozinofil sayısı $\geq 1 \times 10^9/\text{litre}$	+5
Biyopside ekstrasvasküler eozinofil-baskın inflamasyon	+2
cANCA veya anti-PR3 test pozitifliği	-3
Hematüri	-1

AAV hastalarının ANCA tipine göre sınıflandırılması, klinikopatolojik tanı-lara göre sınıflandırılması yerine giderek daha fazla tercih edilmektedir (55).

Granülomatozis Polianjitis

GPA, sinonazal, pulmoner ve renal tutulumu olan; küçük arterler, arterioller, venüller ve kılcal damarlar dahil olmak üzere küçük ve orta büyüklükteki damarların sistemik vaskülitidir (56, 57). Fokal veya proliferatif glomerülonefrite ek olarak üst ve alt solunum yollarının nekrotizan granümatöz inflamasyonu ile karakterizedir (58).

Üst veya alt solunum yolları (%90) ve böbrekler (%80) sıklıkla etkilenir. Ateş, iştahsızlık, kilo kaybı gibi yapısal semptomlar görülebilir. Akut veya kronik rinit, otit, sinüzit, mastoidit, trakeal veya subglottik stenoz görülebilir. Nazal kurutlanma, kanlı, pürülan burun akıntısı, burun tıkanıklığı, koku alma bozuklukları, paranasal sinüslerde hassasiyet, geniz akıntısı, otitis media üst solunum yolu tutulumu bulgularıdır. Kronik rinosinüzit, otitis media, nazal septal perforasyon ve semer burun deformitesi gelişimine neden olabilir. İletim ve sensörinöral işitme kaybı gelişebilir. Öksürük, hemoptizi, dispne, stridor ve plöretik ağrı alt solunum yolları tutulumunu düşündürmelidir. Trakeobronşiyal tutulum, trakeal veya bronşiyal stenoz, inflamatuvar psödötümörler şeklinde ortaya çıkabilir. Subglottik stenoz en sık görülen formudur ve trakeostomi gerektirecek kadar ağır olabilir. Yaklaşık %80 oranında görülen renal tutulum segmental, nekrotizan, pauci-immün, kresentik glomerülonefrit şeklindedir (59, 60); GPA ya bağlı ölümün en yaygın nedeni olan RPGN ve böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir (61). Cilt tutulumu %50 (purpura, papül, livedo retikülaris, nodüler, ülser), eklem bulguları %60 (oligoartrit, poliartralji), göz tutulumu %50-60 (konjunktivit, korneal ülserasyon, episklerit, sklerit, optik nöropati, retinal vaskülit, orbital psödötümör ve üveit), nörolojik tutulum (beyinde kitlesel lezyonlar, kranial sinir tutulumu, işitme kaybı, mononöritis multipleks, duysal polinöropati) %15 oranında görülebilmektedir (59, 60). Hastalık, şiddetli ve sınırlı hastalık olarak sınıflandırılabilir. Böbrek yetmezliği, alveolar hemoraji, santoral sinir sistemi tutulumu şiddetli hastalık olarak değerlendirilir (12). Sınırlı GPA, sistemik tutulum olmaksızın hastalığın solunum yolu veya göze sınırlı olduğu durumdur ve yaklaşık %50 oranında görülür (58).

ANCA varlığı inflamatuvar sitokinlerin ve serbest radikallerin üretimiyle sonuçlanan nötrofil aktivasyonunda rol oynar. Bu, GPA'nın patognomonik bir histolojik özelliği olan granülomatöz nekrotizan vaskülitin altında yatan nedenidir (62). Tanı, biyopside c-ANCA düzeylerinin yükselmesiyle doğrulanır. Ancak c-ANCA negatifliği hastalığı ekarte etmez (63).

Tedavi, remisyon indüksiyonu ve ardından idame tedavisini içerir. Tedavide kortikosteroidler ve immünsupresanların bir kombinasyonu (CYC, MTX, RTX) kullanılır (64). Relapslar genellikle CS'lerle kontrol altına alınır (62).

Mikroskopik Polianjiitis

MPA terimi, ilk defa 1948 yılında poliarteritis nodosa hastalarında görülen glomerülonefrit paternini tanımlamak için literatüre girmiştir. Daha sonra bu durum, immün kompleks birikimi olmaksızın, kılcal damarlar, venüller ve arterioller gibi küçük damarları etkileyen bir nekrotizan vaskülit modeli olarak tanımlanmıştır. Hastalık genellikle glomerülonefrit, pulmoner kapillerit ve diğer sistemik kılcal yatakları içerir. GPA ile birçok klinik özellik benzerlik gösterse de granülomatöz inflamasyonun yokluğu ve pulmoner kapilleritin varlığın MPA'yı GPA'dan ayırmakta yardımcıdır. Ayrıca MPA, GPA, Goodpasture hastalığı ve sistemik lupus eritematozusu (SLE) içeren pulmoner-renal sendrom adı verilen bir hastalık grubuna dahil edilmiştir (65, 66).

GPA'nın aksine, MPA'da %80'den fazla oranda non-granülomatöz nekrotizan glomerülonefrit ve %50 vakada akciğer tutulumu vardır (67). Hastaların %30'u nörolojik, deri veya gastrointestinal semptomlarla başvurur. MPO-ANCA pozitif hastalarda izole böbrek hastalığı veya izole pulmoner fibrozis nadir değildir (24). Astım, eozinofili ve nazal polipozis görülmemesi ile EGPA'dan, granülomatoz karakterde tutulum ve nodül olmamasıyla GPA'dan ayırt edilebilmektedir. Tedavide immünsupresif ilaçlar kullanılır. İlaç seçimi kısmen ilerleme hızına, hastalığın yaygınlığına ve inflamasyonun derecesine bağlıdır (68).

Eozinofilik Granülo-matozis Polianjitis

EGPA, küçük ve orta büyüklükteki damarları etkileyen sistemik nekrotizan nadir görülen bir vaskülitir (69). Hastaların yaklaşık %40'ında MPO-ANCA bulunur. Prevalansın milyonda 10,7-13, insidansın ise milyonda 1-4 olduğu tahmin edilmektedir (70).

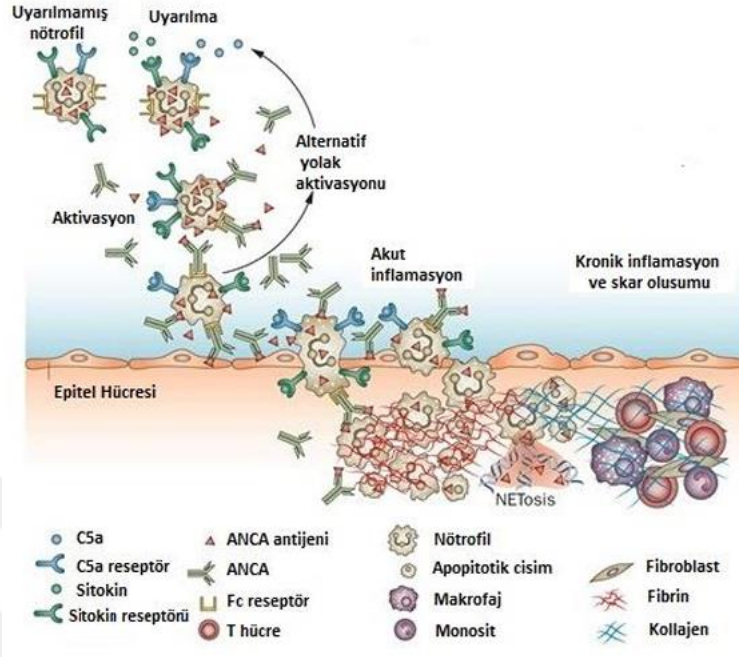
Sıklıkla ateş, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi nonspesifik bulgularla kendini gösterir. Alerjik rinit, astım, nazal polip, eozinofili hastalığın başlıca bulgularıdır. Pulmoner tutulum, ciddi astım atakları ve pulmoner infiltrasyonlar varlığıyla klinik tabloya belirgin şekilde hakimdir. %50-70 oranında görülen akciğer tutulumu, gezici akciğer infiltrasyonları, plevral efüzyon, nadiren kaviteleşen nodüller ve alveolar hemoraji şeklindedir (71). Mononöritis multipleks ikinci en sık görülen bulgudur ve yaklaşık %70 oranındadır. Alerjik rinit ve sinüzit görülme sıklığı ortalama %60 civarındır; genelde hastalığın erken dönemlerinde gözlenir. Cilt lezyonları hastaların yarısında görülmekle birlikte en sık görülen lezyon olan purpuraya ek olarak kutanöz ve subkutanöz nodüllerdir. Renal tutulum yaygın değildir; genellikle GPA ve MPA'a göre hem daha az görülür hem de daha hafif seyreder (36). ANCA pozitifliği durumunda alveolar hemoraji, periferik nöropati ve böbrek tutulumu; ANCA negatifliğinde ise ateş ve kardiyomiyopati sık görülmektedir. EGPA'da septal perforasyona veya destrüksiyona yol açan üst solunum yolu tutulumu beklenmez. Kardiyomiyopati, perikardit, ritm bozuklukları gibi kardiyovasküler tutulum hastaların yaklaşık %15'inde görülür ve hastalığa bağlı ölümlerin %50'sinden sorumludur (13, 72).

EGPA, histopatolojik olarak, eozinofilik doku infiltrasyonları ve eozinofil-lerden zengin granülo-matöz inflamasyon ile diğer AAV'lerden ayrılabilir (71). Astım ve eozinofili varlığı, EGPA'nın MPA'dan ayrımını sağlar. Histopatolojik olarak granülo-maların ve dev hücrelerin olmaması GPA'dan ayrımını sağlar (73). Sistemik tutulum (ateş, asteni, kilo kaybı ve artromiyalji) gösteren veya akciğer infiltrasyonları, kardiyomiyopati, periferik nöropati, glomerülo-nefrit gibi end organ hasarı geliştiren astım, sinüs tutulumu olan eozinofili hastalarında EGPA tanısı her zaman düşünülmelidir (74).

2.1.4. Histopatoloji

Nötrofil sitoplazmasındaki PR3, MPO başta olmak üzere, elastaz, katepsin-G, lizozim gibi sindirim enzimlerine karşı gelişen ve ANCA olarak adlandırılan antikorların 1982'de vaskülitli hasta serumlarında saptanması ile bu antikorların vaskülit patogenezinde önemli rolleri olduğu anlaşılmıştır (75). Net olmamakla birlikte AAV'nin etiyojisi ve patofizyolojisi muhtemelen multifaktöriyeldir. T hücre içi nötrofil granüler proteinlerine karşı self tolerans kaybı ANCA üretimine yol açar. ANCA bağlanması doğal bağışıklık sistemini tetikler, bu da granüllerin ve NET'lerin salınmasıyla nötrofil aktivasyonunun kaskad şeklinde ilerlemesine ve nekroinflamasyona, dolayısıyla endotel harabiyetine neden olur. Böylece üst solunum yolları, akciğer ve böbrekler başta olmak üzere büyük organlarda hasar gelişir (76).

ANCA, birkaç in vitro çalışmaya göre nötrofiller veya monositler tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), bakteriyel lipopolisakkarid, kompleman anafilatoksin C5a gibi proinflamatuvar uyaranlar tarafından aktive edildiğinde, MPO ve PR3 nötrofil ANCA ile etkileşeceği plazma membranının dış tabakasına doğru hareket eder ve ANCA'nın bağlanmasını kolaylaştırır. MPO-ANCA ve PR3-ANCA inkübasyonu toksik oksijen radikallerinin üretilmesini ve degranülasyonu tetikler, dolayısıyla çok sayıda litik enzim endotel hücrelerinde hasara ve ölüme sebep olur (77). ANCA'nın aktive ettiği nötrofiller ve monositler ayrıca proinflamatuvar sitokinleri salarak, monosit ve T hücreleri dahil daha fazla inflamatuvar hücrenin toplanmasına ve aktivasyonuna yol açarak, tahrip edici immün cevabı sürekli kılmaktadır (78).



Şekil 3. AAV'lerde patogenezi (79)

İstirahat halindeki nötrofillerde, PR3 yüzey ekspresyonunun bireysel bazal düzeylerinin oldukça değişken olduğu ve GPA'lı hastalarda yüksek derecede PR3 yüzey ekspresyonu olduğu görülmüştür, bu da PR3-ANCA'nın bağlanma ihtimalini artırmaktadır (80, 81).

Akut lezyonlar nötrofilden zengin nekrotizan inflamasyon olarak başlar. Erken bulgu nötrofil ve monositlerin marjinalizasyonu ve diapedezidir. Saatler içinde nötrofiller apoptoz ve nekroza gider. Nötrofillerin sitoplazmik ve nükleer içerikleri inflamasyon ve akut nekroz alanında bulunur. Damar duvarındaki nekrotizan hasar; hemoraji ve koagülasyon faktörleri, doku faktör gibi plazma proteinlerinin damar duvarına ve ekstravasküler dokuya salınmasıyla sonuçlanır. Birkaç gün içinde ilk lezyonlar yerini monosit, makrofaj ve son olarak T hücrelerden baskın inflamasyona bırakır. Glomerüllerde, segmental fibroid nekroz, monositler, makrofajlar ve aktive edilmiş epitel hücrelerinin oluşturduğu komşu hücresel reaksiyonları (kresent) oluşturur. AAV glomerülonefrit biyopsilerinde, lökositler genellikle monosit ve makrofajlardır. 1-2 hafta içerisinde vasküler yapılarda interstisyel kollajen depoları içeren skar dokusu fazı başlar. Skar dokusunun genişliği, normal doku ve fonksiyona dönüş ihtimali inflamatuvar hasarın şiddeti ve süresine bağlıdır. GPA ve

EGPA'da multinükleer dev hücreleri içeren makrofajlardan oluşan nodüler ekstrasvasküler inflamatuvar lezyonlar bulunmaktadır. Erken granümatöz pulmoner lezyonlarda; merkezde nekroz ve apoptozin değişen evrelerinde bulunan nötrofilleri içeren mikroabseler, kenarda ise makrofajlardan oluşan ince bir alan bulunmaktadır. Granümatozisin daha geç evrelerinde, merkezde komşu akciğer parankiminden epiteloid makrofajlarla belirgin bir şekilde ayrılan amorf nekrotik debris bulunur. Bu aşamada granümatöz inflamasyon daha çok lenfoid hücreleri içerir. Daha ileri aşamada nekrotik debris skar dokusuyla yer değiştirir ve lenfositler kronik granümatöz inflamasyonun bir parçası olur (79).

AAV'de etkilenen yer ve damardan bağımsız şu 4 patolojik özellik bulunur:

1. Damar boyunca segmental dağılım
2. Fibrinoid nekroz
3. Nötrofil infiltrasyonu, karyoreksis, lökositoklasis
4. Lezyonlarda immün depolanmanın çok az olması/olmaması (82, 83).

Hastalığı başlatan etkenler belirsizdir. Çevresel etkenler arasında üzerinde en fazla araştırma yapılan konu silika maruziyetidir. Diğer çevresel etmenler arasında asbest, solvent, civa, kurşun sayılabilir. Enfeksiyöz ajanlardan en bilineni *S. Aureus* 'tur ve kronik nazal *S.aureus* varlığı GPA'lı hastalarda relaps açısından bağımsız risk faktörü olabilir. *Stenotrophomonas maltophilia*, *pseudomonas aeruginosa* ve *haemophilus influenza* gibi diğer bakteriyel enfeksiyonlar kresentrik glomerülofritle ilişkilendirilmiştir. Propiltiourasil, hidralazin, levamizol, minosiklin, allopurinol gibi ilaçların ANCA serokonversiyonu oluşturduğu raporlanmıştır (23). AAV'nin nadir ve etyolojisinin aydınlatılamamış olması dolayısıyla, araştırmalar son otuz yıldır istikrarlı bir şekilde artarak devam etmektedir (84).

2.1.5. Genetik

Genom çalışmalarında, tanımlanmış klinik alt grupların değil, otoantikör alt gruplarının (PR3 ve MPO-ANCA) AAV ile anlamlı genetik yakınlık gösterdiği anlaşılmıştır. Kuzey Amerika ve Avrupa popülasyonlarında yapılan iki genom çalış-

masında, hastalığa duyarlılık lokuslarını tanımlanmıştır (23). PRTN3 ve SERPINA1'deki ANCA hastalığıyla ilişkili varyantlar PR3-ANCA'nın AAV'nin patogeneğinde merkezi bir rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Bu genetik ilişkilerin gücü, ANCA özgüllüğü (PR3-ANCA veya MPO-ANCA) açısından, klinik fenotipten (GPA, MPA, EGPA) daha fazladır (85). Bu veriler PR3-AAV ve MPO-AAV'nin farklı otoimmün sendromlar olduğu kavramını desteklemektedir. Buna karşın, klinik organ tutulumuna dayalı alt grup analizleri herhangi bir spesifik genetik ilişkiyi ortaya çıkarmamıştır (86).

PR3-AAV, alfa 1-antitripsin (SERPINA1) ve PR3'ü (PRTN3) kodlayan genlerindeki tek nükleotid polimorfizmi HLA-DP ile ilişkiliyken, MPO-AAV daha sıklıkla HLA-DQ ile ilişkilidir (87). PTPN22 ve CTLA4 lokusunun ise AAV duyarlılığında rol oynadığı görülmektedir (23, 85, 88).

2.1.6. Tanı-Ayırıcı Tanı

Klinik uygulamada AAV'nin serolojik tanısı, spesifik belirti ve semptomları olan hastaların serumlarında ANCA bulunmasına dayanmaktadır (89). AAV tanısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) düzeyi, tam kan sayımı, böbrek parametreleri, idrar sediment analizi gibi nonspesifik inflamatuvar belirteçlerle birlikte; klinik bulgular, görüntüleme yöntemleri, ANCA testi ve etkilenen organın biyopsisi dahil daha spesifik testlerin kombinasyonuna dayanır.

ANCA testi, AAV tanısında büyük bir önem taşımaktadır. ANCA'nın kantitatif tayini için yaygın olarak kullanılan iki tip ANCA ölçüm metodu vardır. Bunlar; indirekt immünfloresan (IIF) ve enzim-bağlı immün assay (ELISA) yöntemleridir. Bu yöntemlerden IIF daha sensitif, ELISA ise daha spesifiktir (90). Klinik olarak ANCA saptanmasında en uygun yaklaşım, bir tarama testi olarak IIF'den elde edilen sonuçların, vaskülitlere spesifik hedef antijenlere karşı ELISA testi ile doğrulanması şeklindedir. C-ANCA, ağırlıklı olarak PR3'ü hedef alan otoantikörlerin varlığıyla ilişkili yaygın granüler sitoplazmik boyamadan oluşan bir IIF modelini tanımlar. P-ANCA ise, MPO'ya karşı otoantikörlerin varlığıyla ilişkili perinükleer boyamadan oluşur (91). GPA'da hastaların %95'i tanı anında PR3-ANCA ağırlıklı

ANCA pozitifdir. MPA'da hastaların %90'ı, EGPA hastaların %40'ı tanı anında MPO-ANCA ağırlıklı ANCA pozitifdir (92, 93).

ANCA varlığı AAV için spesifik olmaması sebebiyle tanıdan şüphelenildiğinde enfeksiyon, malignite, ilaçlar dahil vaskülit taklit edebilen diğer tanıların ekartasyonu zorunludur (94). AAV'ye benzer şekilde otoimmün karaciğer hastalığı, romatoid artrit, ülseratif kolit, hepatit C virüsü (HCV), insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) enfeksiyonu, enfeksiyöz endokardit, glomerüler bazal membran hastalığı, sistemik lupus eritematozus (SLE), Henoch-schönlein purpurası (HSP), Immünglobulin A (IgA) nefropatisi, bazı malignite ve bazı enfeksiyon hastalıklarında da ANCA saptanabilir (95). Öte yandan, AAV vakalarının küçük bir kısmında bu otoantikörler bulunmaz (96). Propiltiourasil, minosiklin, allopurinol, levamizol katkılı kokain, D-penisilamin ve difenilhidantoin gibi bazı ilaçlar özellikle MPO-ANCA indüksiyonu yoluyla pulmoner kapillarit, diffüz alveoler hemoraji ve glomerülonefrit ile ilişkilendirilmiştir (97, 98). Primer AAV'nin aksine, ilaçlar genelde yalnızca MPO ve PR3'e değil aynı zamanda azurosidin, katepsin G, elastaz veya laktoferrin gibi diğer nötrofil granül proteinlerine karşı geliştirilen antikorlarla heterojen bir ANCA tepkisine neden olur (99, 100).

AAV'de rutin laboratuvar tetkiklerinde lökositoz, trombositoz, normokrom normositer anemi sık olarak saptanır. EGPA'da eozinofili, immünglobulin E (IgE) yüksekliği görülebilir. ESR ve CRP gibi akut faz reaktanları da AAV hastalarında aktivitenin ve inflamatuvar yükün gösterilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat ESR ve CRP; enfeksiyon, tümör ve inflamatuvar durumlarda da artabilen nonspesifik parametreler olması nedeniyle klinik uygulamada AAV aktivitesinin değerlendirilmesinde mutlak güven sağlayamaz (101). AAV'de romatoid faktör (RF) ve anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği görülebilmektedir. Serum kompleman düzeyleri normal veya artmış beklenmektedir. Protein elektroforezinde hiper-gamaglobulinemi görülebilir. Eozinofil ve IgE yüksekliğinin vaskülit aktivitesi ile paralellik gösterdiği bilinmektedir. Böbrek tutulumu; asemptomatik hematüri, hücre silindirleri, genelde nefrotik düzeyde olmayan proteinüri, kreatinin yüksekliği ve hızlı ilerleyen böbrek yetersizliği ile ortaya çıkabilir. Böbrek tutulumunun

olmadığı üst ve alt solunum yollarına sınırlı GPA'da ANCA pozitifliği %40-50 gibi daha düşük bir oranda görülür (1).

Tanıda doku ve organ tutulumlarına yönelik görüntüleme yöntemlerine sık başvurulur. Orbita, paranasal sinüs, trakea ve akciğerlerin bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeleri tanı ve takipte önemlidir. Görüntüleme yöntemleri ile organ tutulumu bulguları, hastalık aktivasyonu ve enfeksiyöz durumlar ortaya konur (1, 60). Tanının histopatoloji ile doğrulanması oldukça önemlidir. En sık deri, üst/alt solunum yolları ve böbrek tutulumu varlığında biyopsiye başvurulur. AAV'li hastaların %40-60'ında mevcut deri lezyonlarından biyopsi alınması kolaydır. Deri biyopsisinde, nonspesifik, immünfloresan incelemede kompleman/immünglobulin birikimi çok az olan veya hiç olmayan lökositoklastik vaskülit bulguları görülebilmektedir. EGPA'da, deride lökositoklastik vaskülit eozinofilik infiltrasyon ile birlikte görülebilir. Vasküler ve ektravasküler eozinofilik granülomlar daha çok EGPA'yı düşündürür. Sinonazal biyopsiler ülserli bölgelerde ve derin mukozal örnekleriyle yapıldığında dahi %20-50 gibi düşük bir duyarlılığa sahiptir; olguların yarısında nonspesifik akut ve kronik inflamasyon bulguları gösterir (1).

Bronkoalveolar lavaj sitolojisi ve mikrobiyolojik incelemesi, tanıdan çok olası fungal, mikobakteriyel enfeksiyon ve malignite ekartasyonuna katkı sağlar. Akciğer biyopsisi açık, torakoskopik veya transbronşiyal yapılabilir (102). Açık biyopsi invaziv bir işlem olmakla birlikte %80-90 gibi yüksek sensitivitede olmasına karşın, transbronşiyal biyopsinin tanı değeri %10 civarındadır (103). Böbrek biyopsisinde, tipik olarak pauci-immün nekrotizan kresentik glomerülonefrit beklenir. GPA ve EGPA'nın böbrek biyopsisinde nadiren granümatöz inflamasyon, granülom görülebilir (104). EGPA'nın kardiyak tutulumunda, endomiyokardiyal biyopsi ile vaskülit olmadan eozinofilik infiltrasyon ve endomiyokardit saptanabilir (105).

2.1.7. Hastalık Aktivitesi ve Hasarın Değerlendirilmesi

Mevcut hastalık klinik uygulamada aktivite, hasar ve fonksiyonel durum olmak üzere üç yolla değerlendirilir. Aktivite ve hasarın ayırt edilebilmesi, tedaviyi

belirleyiciliği açısından büyük önem taşımaktadır. AAV'nin kesitsel hastalık aktivitesini değerlendirmek ve prognozunu tahmin etmek için sırasıyla Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (BVAS, versiyon 3) ve Beş Faktörlü Skor (Revize 2009 FFS) hesaplanır (106, 107). Organ hasarının mevcut boyutunu tahmin etmek için Vaskülit Hasar İndeksi (VDI) kullanılır (108).

AAV'de hastalık aktivitesi, standart ve doğrulanmış bir değerlendirme gereci olan BVAS ile değerlendirilmektedir. BVAS, genel semptomlar (ateş, artralji ve artrit) ve sekiz majör doku/organın (deri, mukoza, kulak/burun /boğaz, kardiyovasküler, akciğer, gastrointestinal, renal ve sinir sistemi) değerlendirildiği bir skora sistemidir (109). BVAS, son 4 haftadaki her semptomun yeni kötüleşen/persistan oluşuna göre farklı puanlara sahip 10 maddeden oluşan geniş bir spektrum içerdiğinden, bugüne kadar AAV aktivitesini değerlendirmek için en güvenilir araç olarak kabul edilmiştir. Skorun 0 olması remisyonu, ≥ 1 aktif hastalığı temsil ederken, tedaviye rağmen aktif hastalık dirençli hastalık olarak tanımlanır (106).

Tablo 6. Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (BVAS)

	Yok	P*	Y/K*		Yok	P	Y/K
1. Genel	Max	2	3	6. KVS	Max	3	6
Miyalji		1	1	Nabız kaybı		1	4
Artralji/artrit		1	1	Valvüler tutulum		2	4
Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$		2	2	Perikardit		1	3
Kilo kaybı ≥ 2 kg		2	2	İskemik göğüs ağrısı		2	4
2. Deri	Max	3	6	Kardiyomiyopati		3	6
Enfarkt		1	2	KKY		3	6
Purpura		1	2	7. Batın	Max	4	9
Ülser		1	4	Peritonit		3	9
Gangren		2	6	Kanlı ishal		3	9
Diğer deri vaskülit		1	2	İskemik karın ağrısı		2	6
3. Muköz membran/göz	Max	3	6	8. Renal	Max	6	12
Ağız ülseri		1	2	Hipertansiyon		1	4
Genital ülser		1	1	Proteinüri 1+			
Adneksiyal inflamasyon		2	4	Hematüri ≥ 10 KK/BBA		3	6
Şiddetli propitoz		2	4	Kre 1,41–2,82 mg/dL		–	4
Sklerit/episklerit		1	2	Kre 2,83–5,64 mg/dL		–	6
Konjunktivit/blefarit/keratit		1	1	Kre $\geq 5,66$ mg/dL		–	8
Bulanık görme		2	3	Kre'de $>30 \uparrow$ /KrKl'de $>25 \downarrow$		–	6
Ani görme kaybı		–	6	9. Sinir	Max	6	9
Üveit		2	6	Baş ağrısı		1	1

Retina tutulumu (vaskülit, tromboz, eksüda, kanama)		2	6	Menenjit		1	3
4. KBB	Max			Organik konfüzyon		1	3
Kanlı burun akıntısı/kabuk/ülser/granülom		2	4	Nöbet (non-HT)		3	9
Paranasal sinüs tutulumu		1	2	SVO		3	9
Subglottik stenoz		3	6	M. spinalis lezyonu		3	9
İletim Tipi İşitme Kaybı		1	2	Kraniyal sinir palsisi		3	6
Sensörinöral Tip İşitme Kaybı		2	6	Duyusal per. nöropati		3	6
5. Göğüs	Max			MNM		3	9
Hırıltı		1	2	10 Diğer			
Nodül veya kavite		–	3				
Plevral efüzyon/plörezi		2	4				
İnfiltrasyon		2	4				
Endobronşiyal tutulum		2	4				
Masif hemoptizi/alveolar kanama		4	6				
Solunum yetmezliği		4	6	Yalnızca persistan hastalık var			

*P:Persistan, Y/K: Yeni/Kötüleşen

Revize 2009 FFS, AAV’de prognostik amaçlı kullanılan bir diğer değerlendirme gerecidir (107). Serum kreatinin, yaş (>65 yaş), kardiyomiyopati, gastrointestinal tutulum ve KBB belirtilerinin yokluğunu içeren beş parametreden oluşur (107). Kulak burun boğaz semptomları sadece GPA ve EGPA hastalarında uygulanırken; MPA hastaları 4 faktör üzerinden değerlendirmelidir.

Tablo 7. Revize 2009 Beş Faktör Skoru (FFS)

Yaş >65	1
Kalp yetmezliği	1
Gastrointestinal tutulum (kanama, perforasyon, enfarkt, pankreatit)	1
Böbrek yetmezliği (kreatinin>1,7 mg/dl)	1
Kulak burun boğaz semptomunun olmaması	1

AAV’de doku ve organların hasarı; hastalık aktivitesi, relapslar ve tedavi ile ilişkili olabilmektedir. VDI, 1997’de sistemik vaskülitler için standart hasar değerlendirme gereci olarak geliştirilmiştir. Altmış dört hasar alt başlığından oluşan güvenilir, kapsamlı, kolay uygulanabilen ve hastalığın başlangıcından itibaren tedavi veya hastalıkla ilişkili tüm geri dönüşümsüz hasarı kaydedebilen, tekrarlanabilir bir değerlendirme gerecidir (110). Başlangıçtaki hastalık aktivitesinin şiddeti ve relaps sıklığı, VDI skorlarını etkileyebilmektedir (111).

Tablo 8. Vaskülit Hasar İndeksi (VDI)

	Var		Var
1. Kas-iskelet		7.Periferik vasküler	
Hiçbiri yok		Hiçbiri yok	
Şiddetli kas atrofisi veya güçsüzlüğü		Bir ekstremitede nabız kaybı	
Deforme/eroziv artrit		Bir ekstremitede 2. kez nabız kaybı	
Osteoporoz/vertebral kollaps		Majör damar stenozu	
Avasküler nekroz		Klaudikasyon (≥3 ay)	
Osteomiyelit		Minör doku kaybı	
2. Deri/muköz membran		Majör doku kaybı	
Hiçbiri yok		Tekrarlayan majör doku kaybı	
Alopesi		Komplike venöz tromboz	
Deri ülseri		8. GİS	
Ağız ülseri		Hiçbiri yok	
3. Göz		Bağırsak enfarktüsü/rezeksiyon	
Katarakt		Mezenterik yetmezlik/pankreatit	
Retinal tutulum		Kronik peritonit	
Optik atrofi		Özofagus striktürü/cerrahisi	
Görme bozukluğu/diplopi		9. Renal	
Tek taraflı körlük		Hiçbiri yok	
Çift taraflı körlük		eGFR ≤%50 azalmış	
Orbita duvarı yıkımı		Proteinüri ≥500 mg/gün	
4. KBB		Son dönem böbrek yetmezliği	
Hiçbiri yok		10. Nöropsikiyatrik	
İşitme kaybı		Hiçbiri yok	
Burun tıkanıklığı/kronik akıntı/kabuk		Kognitif bozukluk	
Burun duvarı yıkımı/septal perforasyon		Majör psikoz	
Kronik sinüzit/radyografik		Nöbet	
Subglottik stenoz (cerrahi-)		Serebrovasküler olay	
Subglottik stenoz (cerrahi+)		Tekrarlayan SVO	
5. Göğüs		Kraniyal sinir tutulumu	
Hiçbiri yok		Periferik nöropati	
Pulmoner HT		Transvers miyelit	
Pulmoner fibrozis		11. Diğer	
Pulmoner enfarkt		Hiçbiri yok	
Plevral fibrozis		Gonadal yetmezlik	
Kronik astım		Kemik iliği yetmezliği	
Kronik dispne		Diyabetes mellitus	
Bozulmuş akciğer fonksiyonu		Hemorajik sistit	
6. KVS		Malignite	
Hiçbiri yok		Diğer (Belirtiniz)	
Anjina sebebiyle anjiyoplasti			
Miyokart enfarktüsü			
Kardiyomiyopati			
Kapak hastalığı			
Perikardit (≥3 ay) veya perikardiyektomi			
DKB ≥95 veya anti-HT gerektiren HT		Toplam skor	

VDI, hastalık ve tedavi kaynaklı kronik hasarı değerlendirmede kullanılır. Kas-iskelet sistemi, deri ve mukoza zarları, oküler, KBB, pulmoner, kardiyovasküler, periferik damar sistemi, gastrointestinal, renal ve nöropsikiyatrik sistemleri içerir; diğer sistemler için ise on birinci kategoriye sahiptir. VDI'daki artışla belirlenen hasarın, morbidite ve mortalite üzerinde etkili olduğu görülmüştür (110). Çalışmalar, hastaların %10-20'sinden fazlasının VDI = 0'da kalmayacağını göstermiş; bu da daha az yan etkiye sahip ve daha hızlı etkili tedavi stratejilerine olan ihtiyacı desteklemektedir (112, 113).

2.1.8. Tedavi

Yeni tedavi rejimleri ile AVV'nin klinik seyri, yüksek mortalite oranlarıyla karakterize akut formdan, daha düşük mortaliteli kronik bir duruma dönüşmüştür (114, 115). Etkili tedavilerin ortaya konulmasından önce AAV tanılı hastalarda özellikle renal yetmezlik ve solunum yetmezliğine bağlı olarak iki yıllık mortalite oranı yaklaşık %93 olarak bildirilmekteydi. 1948 yılında glukokortikoidlerin ve 1960' ta siklofosfamidin kullanılmaya başlanması ve etkili antihipertansif ajanların renal replasman tedavilerinin yardımcı olarak tedaviye eklenmesi ile birlikte sağkalımda birinci yılda %90 ve onuncu yılda %75' e kadar artış sağlanmıştır. Son zamanlarda ise yan etkilerin azaltılması için yeni biyolojik tedaviler gündemdedir (116, 117).

Genel olarak tedavi yaklaşımı; ilk olarak hastalık remisyonun sağlanması ve sonrasında remisyonun devamının sağlanması şeklindedir. Hastalık remisyonunun üç ay içinde sağlanması hedeflenmelidir. Daha geç remisyon, erken relaps ya da refrakter hastalığın daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle özellikle pulmoner veya renal tutulum varlığında biyopsi sonucu beklenmesi gibi nedenlerle tedavinin ertelenmesi önerilmemektedir (6, 116, 118). Tedavinin gecikmesi halinde hastalık morbidite ve mortalite açısından ciddi olumsuz sonuçlar doğurabileceğinden, AAV tanısı konulduğunda hastalık aktivite ve hasarı değerlendirilerek tedavi stratejisinin ivedilikle belirlenmesi gerekmektedir. Bununla birlikte tedavi öncesinde enfeksiyon, glukokortikoidlere bağlı olarak ağırlaşılabilecek diya-

betes mellitus, hipertansiyon, psikiyatrik hastalık ve osteoporoz varlığı değerlendirilmelidir. Eğer varsa bu durumların tedavi seçiminde göz önünde bulundurulması ve gerekli önlemlerin alınması önemlidir (6, 116, 117).

İndüksiyon tedavisinde ilk olarak glukokortikoidler ve hastalığın şiddetine göre diğer immünsupresif ve immünmodülatör tedavi seçenekleri ile kombinasyonu tercih edilmektedir. Remisyon indüksiyonu için güncel standart yaklaşımda, ciddi seyirli hastalık durumunda, glukokortikoidlerle kombine olarak CYC ya da RTX tercih edilmektedir. RTX etkinliğini destekleyen çalışmaların artmasıyla birlikte özellikle çocuklar, fertilitenin korunmasının önemli olduğu hastalar, PR3-ANCA pozitifliği ya da relaps durumlarında remisyon indüksiyonu için RTX kullanımı artmıştır ancak diğer durumlarda CYC etkinliğinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (6).

Hayatı/organı tehdit etmeyen, hafif şiddetli hastalık durumlarında CYC/RTX tedavilerine alternatif olarak MTX, MMF gibi immünsupresif ajanların kullanımı da remisyon indüksiyonunda etkili olabilmekte; ancak relaps ve ağır hasar gelişmesi özellikle PR3-ANCA pozitifliği durumunda daha sık olarak görülmektedir (6, 119). Relapsların önlenmesi, komorbidite ve ilaç toksisitesi risklerinin minimize edilmesi, kronik böbrek hastalığı gibi organ hasarı sonuçlarıyla mücadele edilmesinin amaçlandığı remisyon idamesi tedavisinde ise RTX, AZA, MMF, MTX tek başlarına ya da düşük doz oral kortikosteroidler ile birlikte kullanılabilir. İdame tedavisine ise ne kadar süreyle devam edilmesi gerektiği konusunda fikir birliği olmasa da mevcut kılavuzlarda en az 24 aylık tedavi önerilmektedir (62, 64).

Hastanın takiplerinde relaps düşünülmesi durumunda tanının gözden geçirilmesi ve vaskülit taklit eden durumların ekartasyonu ayrıca hastanın tedaviye uyumunun sorgulanması önerilmektedir. Relaps hastalıkta tedavi yaklaşımı başlangıç tedavisi ile benzerdir. Ancak relaps tedavisinde RTX'e yanıtın daha iyi olduğunu gösteren klinik çalışmalar mevcuttur. EGPA'nın ağır tutulum izlenen durumlarında tedavi yaklaşımı GPA ve MPA'dakine benzer şekilde iken, bu hastalarda

astıma bağılı bulguların uygun tedavisi de önem arz etmektedir (6). Tedaviye başlamadan önce hastalık aktivitesinin, organ hasarının ve yaşam kalitesinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Tedavide gecikme morbidite ve mortalitede artışa yol açabileceğinden, organ ve yaşamı tehdit eden belirtilere sahip AAV'den şüphelenildiği anda histolojik olarak tanının kesinleşmesi beklenmeden tedavi başlatılmalıdır. AAV tedavisi hızla gelişmekte olup, mortalite ve remisyon oranları yıllar içinde iyileşmiştir. Ancak hala yüksek enfeksiyon oranları gözlemlendiğinden, mevcut stratejiler tedavi toksisitesini azaltmaya odaklanmaktadır (24).

Son olarak 2021 yılında ACR tarafından hastalık aktivitelerini tanımlayan ve bu durumlara uygun tedavi önerilerinin yer aldığı bir kılavuz yayımlanmıştır. Bu kılavuzda, hastalık durumu aktif hastalık, şiddetli hastalık, şiddetli olmayan hastalık, remisyon, refrakter hastalık, relaps başlıkları ile tanımlanmış ve bu gruplara yönelik tedavi önerileri belirtilmiştir. GPA, MPA ve EGPA' ya bağılı olarak yeni gelişen, persistan veya kötüleşen klinik belirti ve/veya bulguların görüldüğü durum 'aktif hastalık'; hayatı veya organı tehdit eden tabloya yol açan vaskülit 'şiddetli hastalık'; hayatı veya organı tehdit edici tabloya yol açmayan vaskülit 'şiddetli olmayan hastalık'; immünsupresif tedavi altında veya immünsupresif tedavi olmaksızın GPA, MPA veya EGPA' ya bağılı klinik belirti ve bulguların görülmediği durum 'remisyon'; uygun immünsupresif tedaviye rağmen persistan aktif hastalık tablosu 'refrakter hastalık' ve bir remisyon periyodunu takiben gelişen rekürrens 'relaps' olarak tanımlanmıştır (120).

Remisyon İndüksiyonu

Remisyon, böbrek fonksiyonunun iyileşmesi veya stabilitesi, hematürinin düzelmesi ve hastalık aktivitesinin ekstrarenal özelliklerinin olmaması olarak tanımlanmıştır. İndüksiyon tedavisinde amaç yoğun immünsupresyon uygulayarak ilk 3 ayda remisyon sağlamaktır (24).

CYC ve GC'lerin kullanımı, tedavi edilmemiş AAV'nin ciddi prognozunu (1 yılda >%80 mortalite), uzun süreli remisyonun mümkün olduğu ancak relaps ve iatrojenik yan etkilerin yaygın olduğu bir noktaya kadar iyileştirmiştir. Ciddi renal

fonksiyon bozukluklarında, yüksek doz GC'lere ve CYC/RTX'a plazma değişiminin eklenmesi düşünülmelidir (7). Hastaların %70-90'ında indüksiyon tedavisi ile remisyon elde edilebilir (121). 2016 yılında EULAR; alveolar hemoraji, RPGN, sinir sistemi tutulumu, mezenter iskemisi, nekrotizan sklerit, retinal eksüda veya kanama gibi organı/yaşamı tehdit eden şiddetli tablolarda birinci basamak indüksiyon tedavisi olarak GC'lere ek olarak CYC veya RTX kombinasyonunu önermiştir. Sınırlı veya ciddi organ tutulumu olmayan AAV hastalarına GC'ye ek olarak MTX veya MMF verilebilir (31).

Remisyon İdamesi

Başarılı remisyon indüksiyonunu takiben relapsı önlemek için idame immüsupresyonun kullanılması standarttır (24). RTX bazlı rejimler, PR3 pozitif ve relaps olan hastalarda indüksiyon tedavisinin yanı sıra idame tedavisinin de temel taşıdır. Yeni terapötik stratejiler, kompleman blokajını ve kümülatif steroidlere maruz kalmanın en aza indirilmesine izin veren immüsupresanların kombinasyonunu içerir. Tedavinin ANCA özgüllüğüne, hastalık fenotipine ve relaps riskine göre bireyselleştirilmesi önemlidir (24).

Başarılı remisyon indüksiyonundan sonra kılavuzlar, başlangıçtaki immüsupresif ajanın kesilmesini, akabinde AZA veya MTX ile idame rejiminin başlatılmasını önermektedir (7, 122). Tedavinin erken kesilmesi (<1 yıl) artmış relaps riski ile ilişkilidir (123). Genellikle idame tedavisinin kademeli olarak kesilmeden önce en az 18-24 ay sürdürülmesi tavsiye edilir. Genel olarak, immüsupresif remisyon idame ajanının azaltılmasından önce GC'ler azaltılmalıdır. Başvuruda PR3-ANCA pozitif olan hastalarda ve idame immüsupresyona geçildiğinde PR3-ANCA pozitif kalan hastalarda relaps riski daha yüksektir (7). Intravenöz immünglobulin (IVIG), seçilmiş olgularda adjuvan bir tedavi seçeneğidir (28). *S. aureus* taşıyıcılığı durumunda trimetoprim sülfametoksazol ile tedavi düşünülebilir (124). CYC ile tedavi edilen hastalardaki sekonder maligniteler (125), CYC'nin RTX ile değiştirilmesiyle başarılı bir şekilde önlenebilir (126). Ancak enfeksiyon gibi ciddi yan etkilerin oranı, her iki ajanla da tedavi edilen aktif AAV'li hastalarda benzerdir (127).

2.1.9. Prognoz

AAV, morbidite ve erken mortalite ilişkili küçük damar vaskülitidir. Bu hastaların hayatta kalma oranlarının artmasına rağmen, mortalite oranı genel popülasyonla karşılaştırıldığında hala 2,7 kat fazladır (128). Özellikle böbrek yetmezliği, alveolar hemoraji gibi ciddi organ tutulumu olan vakalarda, immüsupresif tedaviye rağmen mortalite oranları göz ardı edilemez (129).

AAV'de prognoz son yıllarda iyileşmiştir, ancak genel sağ kalım oranları hala tatmin edici değildir. Son araştırmalar immüsupresif tedavi komplikasyonlarına ve AAV'nin komorbiditelerine odaklanmıştır (130). AAV'de aktivite, hasar ve fonksiyon kaybı prognozun belirleyicileridir. Başlangıç hastalık aktivitesi şiddeti, hasar ile ilişkili bulunmuştur. Hasar şiddeti ise mortaliteyi arttırmaktadır (111). AAV'de mortalite, tüm zamanlarda sağlıklı kişilere göre daha fazla olmakla birlikte erken (<1 yıl) ve geç dönemde (>8 yıl) pik yapmaktadır (131). Tanı konulduğu ilk yıl içerisinde enfeksiyon ve aktif vaskülit mortalitenin en sık nedenleri iken, sonraki en mortal komplikasyonlar kardiyovasküler olaylar olup, bunu maligniteler ve enfeksiyonlar takip etmektedir. Alveolar hemoraji, böbrek yetmezliği gibi ciddi organ yetmezliği, ileri yaş ve başlangıçtaki yüksek hastalık aktivitesi, mortalite için bağımsız belirleyicilerdir (129). Böbrek tutulumu olan AAV'de fokal glomerüler lezyonlar en iyi prognoza sahip olup genelde son dönem böbrek hastalığına ilerlemezken, glomerüllerin %50 sinin sklerotik olduğu lezyonlar en kötü prognoza ve yüksek mortaliteye sahiptir (132). Tanı anında, böbrek biyopsisindeki hasarın derecesi genel sağkalımla ilişkilidir (133).

Tedavide amaç, hastalık aktivitesini kontrol etmek ve başta enfeksiyonlar olmak üzere yan etki gelişimini en aza indirmeye çalışmak olmalıdır (24). Hastalarda yüksek kümülatif GC dozları çeşitli komplikasyonlar ve komorbiditelerle ilişkili bulunmuştur (134). CYC'ye bağlı tüm malignitelerin riski genel popülasyona göre 2 kat artmıştır, bu oran mesane kanseri için 4,8, skuamöz hücreli kanser için 7,3, lösemi için 5,7 ve lenfoma için 4.2 kattır (135). Bunun yanında GC toksisitesi, CYC'ye bağlı miyelodisplazi, infertilite, enfeksiyon, sitopeniler, trombotik olaylar,

kalp yetmezliği önemli morbiditeler arasındadır. Dolayısıyla AAV'de morbidite ve mortalite hem hastalık sürecinin kendisinden hem de immünsupresyona bağlı komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle immünsupresyon riskleri ile hastalık kontrolü arasındaki dengeyi sağlamak çok önemlidir (136-138). Tedavinin uzun süreli olması sebebiyle tedaviyle ilişkili morbiditeye dikkat etmek gerekir. Tüm hastalar kalp-damar hastalıkları açısından taranmalı, hastalarda osteoporoz için önlem alınmalı, immünsupresyon başlamadan önce uygun aşılama ve yıllık grip aşısı yapılmalıdır (139).

İyi bir öngörücü veya tanısal belirteç bulunmadığından relapsların tahmini, teşhisi ve tedavisi zor olabilir. Seri ANCA ölçümü, hala mevcut en iyi öngörücü seçenektir ancak hem özgüllük hem de duyarlılıktan yoksundur (140). RTX ile tedavi edilen hastalarda ANCA (ve CD19+ B hücrelerinin) takibi, AZA gibi geleneksel immünsupresif ilaçlara göre daha prediktif olabilir (93, 141, 142). Relaps şüphesi olduğunda; fırsatçı enfeksiyonları, CYC'ye sekonder mesane kanserine bağlı hematüriyi, maligniteye bağlı yeni akciğer nodülleri gibi diğer tedavi komplikasyonlarını ekarte etmek önemlidir (84). Majör organ tutulumu olan hastaların prognozu daha kötüdür; altta yatan vaskülit veya enfeksiyon başta olmak üzere tedaviye bağlı yan etkiler nedeniyle tedavinin ilk yılında mortalite oranı %10 civarındadır (143, 144). 2 yıl boyunca idame RTX kullanıldığında tanıdan sonraki 4 yıl içinde relaps oranı GPA'da yaklaşık %30'a, MPA'da %10'a ve EGPA'da %35'e kadar gözlenmiştir. Ancak EGPA hastaları %80'e varan oranda persistan veya relapsla seyreden astım/sinüs problemleri olması sebebiyle steroide bağımlı kalmışlardır (13, 145, 146).

AAV tekrarlayan kronik bir hastalıktır. Hastaların %30-60 kadarında özellikle de immünsupresyonun kesilmesinden sonraki ilk 2 yıl içinde relaps görülür ve bu, morbiditede önemli bir artışa işaret eder. Relaps için risk faktörleri arasında PR3-ANCA serotipi, GPA fenotipi, KBB tutulumu, kalıcı ANCA-pozitif titreler ve persistan mikrohematüri yer alır (147, 148). Mevcut optimal tedavilerle 6 ayda remisyon oranı %80-90'dır (129, 149).

2.2. AAV'de Sinonazal Tutulum

AAV'li hastaların çoğunda KBB belirtileri rapor edilmiştir. KBB tutulumu akciğerlerden sonra ikinci sıklıkta görülür ve genelde AAV tanısından aylar önce ortaya çıkar (150). Üst solunum yolu genellikle nazal, sinüs, trakeal veya kulak anormalliklerine neden olan yıkıcı inflamatuvar lezyonlardan etkilenir (151). KBB tutulumu sıklıkla tekrarlayan burun kanaması, mukozal ülserasyon, nazal septum deformiteleri ve perforasyon, sinüzit, otitis media veya subglottik stenoz ile kendini gösterir (152).

Sinonazal inflamasyon GPA'da yaygındır ve bildirilen kümülatif insidans en az %80'dir (153, 154). GPA'lı hastaların %70'ten fazlası, burun tıkanıklığı ve rinit olarak ortaya çıkan sinonazal semptomlar ile başvurur; hastaların %60'ından fazlasında hastalık remisyonu sırasında da bu semptomlar devam eder (155). Özellikle c-ANCA negatif GPA vakalarında, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, yüzde ağrı veya basınç, koku alma duyusunda azalma gibi sık görülen semptomlar yanlılıkla alerjik, enfeksiyöz veya kronik rinosinüzit olarak tanı alır (153).

Hastaların yaklaşık %85'inde baş ve boyun tutulumu görülür. Sinonazal bölge en sık tutulan baş boyun bölgesidir ve vakaların %25'inde izole sinonazal hastalık mevcuttur (32). Otolojik tutulum ikinci en sık görülen tablodur (156, 157). Nazal semptomlar %22-52 sinüs tutulumu %30-34, işitme kaybı, otitis media %11-8,5 oranında, subglottik stenoz hastaların yaklaşık %1'inde mevcuttur (137, 158). GPA hastalarının yaklaşık %30'unda burun etkilenen tek bölge olduğundan tanıda şüpheli olmak gerekir (159). GPA'nın klasik üst solunum yolu semptomları arasında burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kanaması ve kabuklanma yer alır. Hastalığın progresyonuyla birlikte septum perforasyonu ve semer burun deformitesi gelişebilir (160). GPA ile ilişkili kronik rinosinüzitin kıkırdak ve kemikte belirgin hasarı agresif bir hastalık seyrine işaret etmektedir (161).

Ağırlıklı olarak paranazal sinüs bilgisayarlı tomografisi olmak üzere görüntüleme, GPA'da tanı ve takibi için önemlidir. Bilgisayarlı tomografi ile sinonazal

mukozal kalınlaşma ve sıvı hastalık aktivitesini temsil edebilirken, osteit gibi inflamatuvar kemik kalınlaşması ve kemik yıkımları hastalık tutulumu ile ilişkili sinüs hasarını gösterir (155).

GPA hastalarından günlük hayatta hastalıkla ilgili zorlukları sıralamaları istendiğinde sinonazal semptomlar, yorgunluk, ağrı, kas-iskelet sistemi semptomlarının dispne ile birlikte ilk beşe girdiği görülmüştür (162). GPA ve EGPA'da üst solunum yolu tutulumu iyi prognoz olarak değerlendirilmiştir (16).

Tablo 9. Granümatöz polianjitisin KBB özelliklerinin prevalansı

ÖZELLİK	ORAN (%)
PR3 ANCA pozitif	56-83 (163, 164)
ANCA Negatif	11-31 (164, 165)
KBB tutulumu	70-99 (59, 166)
Rinolojik	
Sinüs tutulumu / Rinit	47-72 (163, 165)
Tekrarlayan burun kanaması/burunda kabuklanma	28-83 (165, 167)
Burun boşluğu adezyonları	19-26 (153, 168)
Rinore	35-54 (153, 165)
Mukozal ülserasyonlar/granülasyonlar	10-27 (153, 168)
Nazal septum perforasyonu	8-33 (167, 169)
Semer burun deformitesi	2-22 (167, 169)
Epifora	13 (169)
Retro-orbital granülom	3-10 (165, 169)
Otolojik	
İşitme kaybı	23-37 (153, 168)
Otitis media/İTİK	10-31 (153, 166)
SNİK	8-19 (166, 170)
Kulak çınlaması	24-30 (153, 168)

Baş ve boyun/laringolojik	
Ses kısıklığı	1-13 (153, 168)
Oral ülserasyonlar	2-4 (171)
Tükürük bezi tutulumu	<1 (172)
Kraniyal sinir felci	17 (173)
Subglottik stenoz	1-23 (167, 168)

Tablo 10. Eozinofilik granümatöz polianjitisin KBB özelliklerinin prevalansı

ÖZELLİK	ORAN (%)
ANCA pozitif	31-58 (13, 166)
MPO ANCA pozitif	25-50 (166, 174)
KBB tutulumu	48-96 (13, 145)
Rinolojik	
Nazal polipozisli kronik rinosinüzit	42-51 (13, 145)
Koku duyusunda değişiklik	40 (174)
Burun kabuklanması	8-43 (174, 175)
Otolojik	
Otitis media/İTİK	3-12 (166, 174)
SNİK	2-14 (166, 174)
Kulak çınlaması	13 (174)
Timpanik membran perforasyonu	3 (174)

2.3. Sinonazal Sonuç Testi-22 (SNOT-22)

SNOT-22, başlangıçta kronik rinosinüzite (KRS) özgü hem burun hem de genel sağlık semptomlarını kombine eden, çeşitli semptomların şiddetinin niceliksel bir ölçümünü sağlayan 22 soruluk bir ankettir (176, 177). SNOT-20'nin modifiye hali olan SNOT-22, genellikle KRS'li hastalar için yaygın olarak kullanılan, hastalığa özgü, hastanın kendisi tarafından bildirilen doğrulanmış bir sonuç ölçüsüdür (177, 178). Her bir soru semptomun şiddetiyle orantılı şekilde 0- 5 arası puanlanmakta olup, medyan skorunun 7 ve üstünde olması halinde hastalık ilişkili semptomların yaşam kalitesini bozduğu literatürde bildirilmiştir (179). Uluslararası pek çok dilde çevirisi yapılmış ve geçerliliği kabul görmüş olan SNOT-22'nin Türkçe validasyon çalışmasında, Türkçe versiyonunun da yaşam kalitesi sorgulamada etkinliği kanıtlanmıştır (4).

SNOT-22'de sinonazal semptomların küme şeklinde analiz edilmesi, hastaların ve tedavilere yanıtların değerlendirilmesinde yardımcı olmuştur (180, 181). Ayrıca SNOT-22 skorları farklı klinik özellikler ve KRS sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir. Örneğin, bu skorlar kullanılarak, tüm sinonazal semptomlar arasında KRS ile ilişkili uyku fonksiyon bozukluğunun genel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerinde en büyük etkiye sahip olduğu bulunmuştur (182). Duygusal belirtiler ve depresif duygudurum, hastalık ilişkili kaçırılan günler, iş veya okul ile ilişkili en belirgin semptomlardır (183). Daha da önemlisi, SNOT-22'nin, KRS'si olduğu bilinen hastalar ile olmayanlar arasında ayırım yapma, KRS hastalarının alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları belirleme ve yüksek SNOT-22 skorlarını düşük hayat kalitesiyle ilişkilendirme konusunda geçerliliği kanıtlanmış güvenilir bir ölçüm olduğu kanıtlanmıştır (177). SNOT-22, hastanın son 2 haftadaki semptomlarını değerlendirir ve bu da zaman içinde önemli klinik değişiklikleri tespit etme yeteneğini artırır. Klinik uygulamada çok çeşitli durumlar için öngörücü bir araç potansiyeline sahip olan SNOT-22; iyi bir anamnez ve klinik önsezinin yerini almasa da, öngörü yeteneği klinisyenlere doğru teşhis, tetkik ve tedavi konusunda rehberlik edebilir (184).

Tablo 11. Sinonazal Outcome Test-22 (SNOT-22)

	Sorun yok	Çok hafif sorun	Hafif sorun	Orta dere- cede sorun	Olabi- lecek en kötü du- rumda	En önemli beş madde
1. Burnu sümkürme ihtiyacı	0	1	2	3	4	
2. Burun tıkanıklığı	0	1	2	3	4	
3. Hapşıрма	0	1	2	3	4	
4. Burun akıntısı	0	1	2	3	4	
5. Öksürük	0	1	2	3	4	
6. Geniz akıntısı	0	1	2	3	4	
7. Katı burun akıntısı	0	1	2	3	4	
8. Kulakta dolgunluk	0	1	2	3	4	
9. Sersemlik hissi	0	1	2	3	4	
10. Kulak ağrısı	0	1	2	3	4	
11. Yüzde ağrı ve basınç hissi	0	1	2	3	4	
12. Koku veya tat alma kaybı	0	1	2	3	4	
13. Uykuya dalmakta zorluk	0	1	2	3	4	
14. Gece uyanma	0	1	2	3	4	
15. İyi gece uykusu yokluğu	0	1	2	3	4	
16. Yorgun uyanma	0	1	2	3	4	
17. Yorgunluk	0	1	2	3	4	
18. Verimliliğin düşmesi	0	1	2	3	4	
19. Konsantrasyon azalması	0	1	2	3	4	
20. Sinirlilik/huzursuzluk/asabilik	0	1	2	3	4	
21. Üzüntülü durum	0	1	2	3	4	
22. Sıkılganlık	0	1	2	3	4	
II. Lütfen sağlığını etkileyen en önemli öğeleri (en fazla 5 öğe) işaretleyiniz.						

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları/Romatoloji polikliniğine 01/08/22-01/08/2023 tarihleri arasında başvuran 90 ANCA ilişkili vaskülit hastasında SNOT-22 anketi ile sinonazal tutulumun değerlendirilmesi amaçlanan tek merkezli, kesitsel ve gözlemsel bir çalışmadır.

3.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması ve Veri Toplama

01/08/22-01/08/2023 tarihleri arasında iç hastalıkları/romatoloji polikliniğine başvuran ve anket doldurmayı kabul eden tüm AAV hastaları çalışmaya dahil edildi. Çalışma kriterlerini sağlayan ancak, anket doldurmayı kabul etmeyen veya skora için gerekli bilgilere ulaşamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamızda 48'i kadın, 42'si erkek olmak üzere toplam 90 AAV hastası incelendi. AAV hastalarında üst solunum yolu potansiyel bir morbidite sebebi olup, katılımcılara bu anketin üst solunum yolu kliniğini anlamada yardımcı olmada da önemli bir araç olabileceği anlatıldı. Poliklinik ziyaret tarihlerinde onamları alınarak hastalarla görüşüldü ve hastalara SNOT-22 anketi uygulandı. Çalışmamızda anket verileri ile birlikte hasta dosyalarında/hastane bilgi sisteminde var olan laboratuvar ve görüntüleme tetkik sonuçları kullanıldı. Hastaların demografik özellikleri, vaskülit tanısına ait bilgileri, tanı anı ve tüm takip süresince klinik bilgileri, laboratuvar parametreleri, tedavileri değerlendirildi. BVAS, VDI ve FFS skorları hesaplandı.

3.2. Çalışmada Kullanılan Parametreler

Çalışmada kullanılan tüm parametreler seçilmiş hasta grubunda rutin yapılan tetkikler olup, sadece çalışma hastalarına özel bir müdahalede bulunulmadı. Başlangıçta anketin yapılma tarihi, hastanın demografik özellikleri (adı-soyadı, dosya numarası, cinsiyeti, doğum tarihi, exitus durumu, komorbid hastalıkları), tanısı, sigara kullanımı not edildi. Semptomların başlama tarihi ve tanı tarihi kullanılarak tanı gecikme süresi hesaplandı. Tanı anında 1990 ACR ve 2022 ACR/EULAR kriterlerini sağlayıp sağlamadığı kontrol edildi. Klinik olarak genel semptomlar, deri, göz, kulak-burun-boğaz, pulmoner, kardiyovasküler, gastrointestinal, renal

ve nörolojik tutulum açısından kategorize edildi. Tanı ve anket dönemine ait klinik ve laboratuvar sonuçları (ESR, CRP, hemoglobin, beyaz küre, nötrofil, lenfosit, monosit, platelet, LDH, ferritin, ALT, albümin, kreatinin, eGFR, tam idrar tetkiki, spot idrarda/24 saatlik idrarda protein/kreatinin/mikroalbumin, total immünglobulin G, ANCA IFA ve titresi, ANCA ELISA ve titresi) dikkate alındı. Hayatı/organı tehdit eden hastalık olup olmaması değerlendirildi. Tanı ve anket dönemindeki BVAS puanları, tanı dönemindeki FFS puanları, anket dönemindeki VDI skorları, uygulanan tedaviler (başlangıç-bitiş tarihleri, süresi, kümülatif dozları, basamakları, son kontrolde alıp almadıkları, kesilme sebepleri, son kontroldeki dozları vb.), relaps durumu (varlığı, relaps varsa sayısı, tarihi, kliniği), hastalık şiddeti değerlendirme skorları incelendi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 (Statistical Package for Social Sciences) ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelendi. İkili gruplarda veriler normal dağılım göstermediği için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve üzeri gruplarda normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, çoklu karşılaştırmalarda Dunn testi ile kullanıldı. Üç ve üzeri gruplarda normal dağılan verilerin karşılaştırılması tek yönlü ANOVA ile yapıldı. Gruplara göre kategorik değişkenler Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılmayan nicel veriler arasındaki ilişkiler Spearman's rho korelasyon katsayısı ile incelendi. Analiz sonuçları; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (n, %), sayısal veriler içinse normal dağılım varlığına göre ortalama±standart sapma (ort±SS) ya da ortanca (çeyrekler aralığı-IQR) değerler şeklinde minimum-maksimum değerler ile birlikte sunuldu. İstatistiksel hesaplamalar, %95 güven aralığında, $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

3.4. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12.09.2022 tarih ve 688 Karar No ile onay alınmıştır (Ek 1. Etik Kurul Onayı).

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Araştırmada hastaların demografik özellikleri ve tanıları incelendiğinde, 48'i (%53,3) kadın ve 42'si (%46,7) erkek olmak üzere toplam hasta sayısı 90'dır. Hastaların yaş ortalaması $54,16 \pm 13,49$ 'dur ve yaş dağılımı 20,0 ile 83,0 arasındadır. Semptomların başlama yaşı $47,5 \pm 14,5$ olarak bulunmuştur. Tanı aldıkları yaş ortalaması $47,8 \pm 14,4$ olup yaş dağılımı 8,0 - 76,0 arasındadır. Tanıda gecikme ortancası 2 ay olup dağılımı 0-44 ay arasındadır. Çalışma süresince 1 hasta vefat etmiştir.

Hastaların 68'inde (%75,6) GPA, 5'inde (%5,6) MPA, 14'ünde (%15,6) EGPA ve 3'ünde (%3,3) böbreğe sınırlı AAV tanısı vardır. GPA tanısı konmuş olan hastaların %69,1'i ACR90 kriterlerini, %98,5'i ACR22 kriterlerini sağlamaktadır. MPA tanısı konan hastaların tamamı ACR22 kriterini sağlamaktadır. EGPA tanısı konan hastaların %42,9'u ACR90 kriterlerini, %85,7'si ACR22 kriterlerini sağlamaktadır.

ANCA-IFA sonuçlarına göre, %55,2 oranında c-ANCA ve %20,7 oranında p-ANCA pozitif bulunmuştur. %4,6 oranında ANCA IFA testi yapılmamış olup, %19,5 oranında ANCA IFA negatif sonuçlanmıştır. ANCA IFA testinde formalin direnci saptananların oranı %92,9'dur. ANCA IFA testi yapılmış olanlarda ise titre sırasıyla %22,6'sında zayıf, %28,3'ünde 1+, %37,7'sinde 2+, ve %11,3'ünde 3+ olarak belirlenmiştir. ANCA ELISA testi yapılan hastalarda ise PR3-ANCA ve MPO-ANCA sırasıyla ve %55,8 ve %16,3 oranında pozitif bulunurken, %22,1 oranında test negatif gelmiş ve %5,8 oranında test yapılmamıştır.

Sigara kullanımı incelendiğinde, hastaların %44,4'ü hiç sigara içmemiş, %33,3'ü içmiş ancak bırakmış, %22,2'si ise aktif içicidir. Aktif içicilerin ortalama sigara içme süresi ise 20 paket-yıldır.

Tablo 12. Çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri

Toplam hasta, n	90
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	48 (%53,3)
Erkek	42 (%46,7)
Yaş, ortalama±SS, (min-maks)	54,2±13,5, (20,0 - 83,0)
Semptom başlama yaşı, ortalama±SS	47,5 ± 14,5
Tanı yaşı, ortalama±SS, (min-maks)	47,8 ± 14,4, (8,0 - 76,0)
Tanıda gecikme süresi, ortanca (IQR); (min-maks)	2 ay (4); (0,0 - 44,0)
Tanı, n (%)	
GPA	68 (%75,6)
MPA	5 (%5,6)
EGPA	14 (%15,6)
Böbreğe sınırlı AAV	3 (%3,3)
ANCA IFA, n (%)	
Yapılmadı	4 (%4,6)
Negatif	17 (%19,5)
c-ANCA	48 (%55,2)
p-ANCA	18 (%20,7)
ANCA ELISA, n (%)	
Yapılmadı	5 (%5,8)
Negatif	19 (%22,1)
MPO-ANCA	14 (%16,3)
PR3-ANCA	48 (%55,8)
Sigara, n (%)	
Hiç içmemiş	40 (%44,4)
İçmiş, bırakmış	30 (%33,3)
Aktif içici	20 (%22,2)
Sigara paket-yıl, ortanca (IQR)	20 paket-yıl (29)

Komorbiditeler incelendiğinde, hastaların 78'inde (%86,7) en az bir komorbidite bulunmaktadır. En sık rastlanan komorbiditeler arasında HT (%56), DM (%36) ve PAH (%34,7) bulunmaktadır. Diğer komorbiditeler arasında KBH, dislipidemi, KAH, astım, hipotiroidi, osteoporoz, KKY, malignite, SVO ve VTE gibi durumlar yer almaktadır.

Tablo 13. Komorbid hastalıklar

Komorbidite, n (%)	78 (%86,7)
Hipertansiyon	42 (%56)
Tip 2 Diyabetes Mellitus	27 (%36)
Pulmoner Arteryal Hipertansiyon	26 (%34,7)
Kronik Böbrek Hastalığı	22 (%29,3)
Dislipidemi	20 (%26,7)
Koroner Arter Hastalığı	19 (%25,3)
Astım	15 (%20)
Hipotiroidi	12 (%16)
Osteoporoz	11 (%14,7)
Konjestif Kalp Yetmezliği	10 (%13,3)
Malignite	9 (%12)
Serebrovasküler Olay	2 (%2,7)
Venöz Tromboemboli	1 (%1,3)

4.2. Tanı Dönemi Özellikleri

Genel olarak, %83,3 oranında konstitusyonel semptomlar mevcuttur. Bu semptomlar arasında en sık rastlananlar sırasıyla %78,7 ile miyalji, %74,7 ile art-ralji/artrit, %30,7 ile ateş ve %24 ile kilo kaybıdır. Hastalarda %18,9 oranında deri semptomları mevcutken; bu semptomlardan en sık görülenler ise %82,4 ile purpura, %17,6 ile ülser ve %11,8 ile livedo retikularis şeklindedir. Muköz-göz semptomlarına sahip olan katılımcıların %60,9'unda bulanık görme, %39,1'inde sklerit, %26,1'inde görme kaybı, %17,4'ünde konjonktivit, %13'ünde propitozis, %8,7'sinde üveit, ve %4,3'ünde retina tutulumu görülmektedir.

Hastaların %67,8'inde KBB semptomları mevcuttur. Bu semptomlardan en sık rastlananlar %55,7 ile paranazal sinüs tutulumu, %47,5 ile iletim tipi işitme kaybı (İTİK), %45,9 ile kanlı burun akıntısı, %37,7 ile sensörinöral tip işitme kaybı (SNİK), ve %24,6 ile otitis media ve %1,6 ile subglottik stenozdur.

Akciğer semptomlarına sahip olan %78,7 hastanın, %82,9'unda nodül/kavite görülmekte olup, %44,3'ünde infiltrasyon, %42,9'unda alveolar kanama,

%24,3'ünde İAH, %22,9'unda astım, %10'unda plevral efüzyon, %2,9'unda solunum yetmezliği, %1,4'ünde endobronşiyal tutulum saptanmıştır. Hastaların %16,7'sinde kardiyovasküler semptomlar mevcuttur. Bu semptomlar arasında %86,7 ile kalp kapak hastalıkları, %26,7 ile konjestif kalp yetmezliği, %13,3 ile iskemik kalp hastalığı, 13,3 ile kardiyomiyopati semptomları öne çıkmaktadır. Hastaların %1,1'inde gastrointestinal semptomları mevcut olup kanlı ishal şeklindedir. Hastaların %61,1'inde renal semptomlar mevcuttur. Bu hastalarda %74,5 ile proteinüri, %56,4 ile hematüri, %49,1 ile renal akut böbrek hasarı, %47,3 ile renal hipertansiyon ve %45,5 ile glomerülonefrit yer almaktadır. Tanı anında hastaların %25,5'inde kreatinin 1,41-2,82 arası, %12,7'sinde kreatinin 2,83-5,64 arası, %12,7'sinde kreatinin $\geq 5,65$ bulunmuştur. Hastaların %28,9'unda nörolojik semptomu mevcuttur. Bu semptomlar arasında en sık rastlananlar %46,4 ile baş ağrısı, %28,6 ile mononöritis multiplex, %21,4 ile duyuşal periferik nöropati, %3,6 menenjit, %3,6 serebrovasküler olay ve %3,6 kraniyal sinir tutulumudur.

Tablo 14. Hastaların tanı dönemindeki klinik özellikleri

Semptomlar	n (%)
Konstitusyonel	75 (%83,3)
Cilt	17 (%18,9)
Muköz-Göz	23 (%25,6)
KBB	61 (%67,8)
Paranasal sinüs tutulumu	34 (%55,7)
İTİK	29 (%47,5)
Kanlı burun akıntısı	28 (%45,9)
SNİK	23 (%37,7)
Otitis Media	15 (%24,6)
Subglottik Stenoz	1 (%1,6)
Pulmoner	70 (%78,7)
Kardiyovasküler	15 (%16,7)
Gastrointestinal	1 (%1,1)
Renal	55 (%61,1)
Nörolojik	26 (%28,9)

Tanı döneminde ESR ortalaması $80,70 \pm 33,97$ olup dağılımı 13,0 ile 150,0 arasındadır. CRP ortancası 97,2 (187,2) olup dağılımı 2,8 ile 443,0 arasındadır. Hemoglobin ortalaması $10,05 \pm 2,46$ olup dağılımı 4,8 ile 15,9 arasındadır. Beyaz küre

ortalaması $14,58 \pm 5,75$ olup dağılımı 3,52 ile 27,99 arasındadır. Nötrofil ortalaması $10,86 \pm 5,09$ olup dağılımı 1,96 ile 26,47 arasındadır. Lenfosit ortancası 1,1 (1,65) olup dağılımı 0,1 ile 5,2 arasındadır. Monosit ortancası 0,55 (0,91) olup dağılımı 0,01 ile 2,25 arasındadır. Platelet ortalaması $430,69 \pm 175,16$ olup dağılımı 108,0 ile 886,0 arasındadır. LDH ortancası 281,0 (184) olup dağılımı 138,0 ile 904,0 arasındadır. Ferritin ortancası 270,0 (368) olup dağılımı 16,7 ile 5110,0 arasındadır. ALT ortancası 39,2 (47) olup dağılımı 2,0 ile 412,0 arasındadır. Albumin ortalaması $3,24 \pm 0,70$ olup dağılımı 2,2 ile 4,6 arasındadır. Kreatinin ortancası 0,97 (1,8) olup dağılımı 0,48 ile 19,97 arasındadır. eGFR ortancası 84,0 (84) olup dağılımı 3,0 ile 137,0 arasındadır. Proteinüri ortancası 448,0 (1376) olup dağılımı 10,5 ile 6747,0 arasındadır. Albuminüri ortancası 264,24 (583) olup dağılımı 1,0 ile 1975,0 arasındadır. Hematüri ortancası 7,5 (74) olup dağılımı 1,0 ile 682,0 arasındadır. Total IgG ortalaması $1246,71 \pm 319,14$ olup dağılımı 597,0 ile 2090,0 arasındadır.

Tablo 15. Hastaların tanı dönemindeki laboratuvar özellikleri

Parametre	Değer
ESR (mm/saat) ²	$80,7 \pm 34,0$, (13,0 - 150,0)
CRP (mg/L) ¹	97,20 (187,2), (2,8 - 443,0)
Hemoglobin (g/dL) ²	$10,05 \pm 2,46$, (4,8 - 15,9)
Beyaz küre ($\times 10^3 / \mu\text{L}$) ²	$14,6 \pm 5,75$, (3,52 - 28,0)
Nötrofil ($\times 10^3 / \mu\text{L}$) ²	$10,86 \pm 5,09$, (1,96 - 26,47)
Lenfosit ($\times 10^3 / \mu\text{L}$) ¹	1,1 (1,65), (0,1 - 5,2)
Monosit ($\times 10^3 / \mu\text{L}$) ¹	0,55 (0,91), (0,01 - 2,25)
Platelet ($\times 10^3 / \mu\text{L}$) ²	$430,7 \pm 175,16$, (108,0 - 886,0)
LDH (U/L) ¹	281,0 (184), (138,0 - 904,0)
Ferritin ($\mu\text{g/L}$) ¹	270,0 (368), (16,7 - 5110,0)
ALT (U/L) ¹	39,2 (47), (2,0 - 412,0)
Albumin (g/dL) ²	$3,24 \pm 0,70$, (2,2 - 4,6)
Kreatinin (mg/dL) ¹	0,97 (1,8), (0,48 - 19,97)
eGFR (CKD-EPI) ¹	84,0 (84), (3,0 - 137,0)
Proteinüri (mg/gün) ¹	448,0 (1376), (10,5 - 6747,0)
Albuminüri (mg/gün) ¹	264,2 (583), (1,0 - 1975,0)
Hematüri (RBC/bba) ¹	7,5 (74), (1,0 - 682,0)
Total IgG (mg/dL) ²	$1246,7 \pm 319,1$, (597,0 - 2090,0)

¹ Ortanca (IQR), (minimum-maksimum), IQR:Çeyrekler Açıklığı

² Ortalama $\pm$ Standart Sapma, (minimum-maksimum)

Hastaların %25,6'sında şiddetli hastalık belirtileri mevcuttur. Hastalığın aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan BVAS ortalama değeri $18,27 \pm 7,39$ olup en düşük 5 ve en yüksek 34 puan alınmıştır. FFS puanları incelendiğinde, ortalama FFS skoru 1,00 (1) bulunmuş olup en düşük 0 ve en yüksek 2 puan alınmıştır.

Tablo 16. Hastaların tanı dönemindeki hastalık şiddet ve prognostik değerlendirilmesi

Parametre	Değer
Şiddetli hastalık , n (%)	23 (%25,6)
BVAS , ortalama $\pm$ SS; (min-maks)	18,3 $\pm$ 7,4; (5–34)
FFS , ortalama (IQR); (min-maks)	1,00 (1); (0–2)

4.3. Tedavi Dönemi

Hastaların tedaviye yanıt ve kullanılan immüsupresif ajanlara dair önemli bulgular elde edilmiştir. Pulse steroid tedavisi uygulanan hastaların oranı %55,6 bulunmuştur. Oral steroid tedavisi uygulanan hastalar %96,7 iken, %70,1'i son kontrolde oral steroid kullanımına devam etmiştir. CYC tedavisi uygulanan hastaların oranı %64,4 olarak elde edilirken, hastaların %10,5 oranında son kontrolde CYC kullanımına devam ettiği görülmüştür. Hastalar CYC tedavisini %93,1 oranda ilk basamak, %6,9 oranında ise ikinci basamak tedavi olarak almıştır. CYC tedavisinin kesilme sebepleri arasında %64'ü tedavinin tamamlanması, %22'si etkisizlik, %10'u yan etki ve %4'ü diğer sebepleri belirtmiştir. RTX tedavisi uygulanan hastaların oranı %44,4 olarak elde edilirken, hastaların %35'i son kontrolde RTX almaktadır. RTX tedavisi basamaklarına bakıldığında, %12,5'i ilk basamak tedavi almış, %77,5'i ikinci basamak, %10'u üçüncü basamak tedavi olarak almıştır. RTX tedavisi %100 oranında tedavinin tamamlanması sebebiyle kesilmiştir. Hastaların %43,3'ünde AZA tedavisi kullanılmıştır. %35,9 oranında hasta son kontrolde de AZA kullanılmaktadır. AZA tedavisi basamaklarına bakıldığında, %79,5'i ilk basamak, %17,9'u ikinci basamak ve %2,6'sı üçüncü basamak tedavi olarak almıştır. AZA tedavisinin kesilme sebepleri arasında %56 tedavinin tamamlanması, %16 etkisizlik, %20 yan etki ve %8 diğer sebepler belirtilmiştir. Hastaların %26,7'sinde MTX tedavisi kullanılmıştır. %47,8 oranında hasta son kontrolde MTX almaktadır. Hastalar %69,6 oranında ilk basamak, %30,4 oranında ikinci basamak tedavi olarak

MTX almıştır. MTX tedavisinin kesilme sebepleri arasında %45,5 tedavinin tamamlanması, %9,1 etkisizlik, %18,2 yan etki ve %27,3 diğer sebepleri belirtilmiştir. Hastaların %25,6'sında MMF tedavisi kullanılmıştır ve %87'si son kontrolde MMF almaya devam etmektedir. MMF tedavisini hastalar, %47,8 oranında ilk basamak, %47,8 oranında ikinci basamak, %4,3 oranında üçüncü basamak tedavi olarak almıştır. MMF tedavisinin kesilme sebebi %100 oranda tedavinin tamamlanması olarak belirtilmiştir. Hastaların %1,1'inde LEF tedavisi yöntemi kullanılmıştır. Bu tedavi alan hastaların %100'ü LEF üçüncü basamak tedavi olarak almış ve tüm katılımcılar LEF tedavisine devam etmiştir. Hastaların %11,1'inde IVIG tedavisi ve %10'unda PLEX tedavisi kullanılmıştır.

Tablo 17. Hastalara uygulanan tedaviler

Tedavi	Son kontrol, n (%)	Kümülatif, n (%)
Pulse Steroid	-	50 (55,6)
Oral Steroid	61 (70,1)	87 (96,7)
CYC	6 (10,5)	58 (64,4)
RTX	14 (35)	40 (44,4)
AZA	14 (35,9)	39 (43,3)
MTX	11 (47,8)	24 (26,7)
MMF	20 (87)	23 (25,6)
LEF	1 (100)	1 (1,1)
IVIG	-	10 (11,1)
PLEX	-	9 (10)

CYC: Siklofosfamid, RTX: Rituksimab, AZA: Azatiyopürin, MTX: Metotreksat, MMF: Mikofenolat mofetil, LEF: Leflunomid, IVIG: Intravenöz immünglobulin, PLEX: Plazma değişimi

4.4. Anket Dönemi Özellikleri

Hastalar %8,9'luk bir oranda konstitusyonel semptomlar yaşamıştır. Konstitusyonel semptomlar yaşayan hastalarda en sık görülen belirtiler miyalji (%87,5) ve artralji (%62,5) olarak belirlenmiştir. Hastalar %3,3 oranında cilt semptomları yaşamıştır. Cilt semptomları yaşayan hastalarda ise en sık görülen belirtiler purpura (%66,7) ve ülser (%33,3) olarak tespit edilmiştir. Göz ve mukozal tutulum değerlendirildiğinde, hastaların %20'si göz ve mukozal semptomlar yaşamıştır. Göz ve mukozal semptomlar yaşayan hastalarda en sık görülen belirtiler bulanık görme

(%77,8), sklerit (%22,2), konjonktivit (%22,2), propitozis (%11,1), üveit (%11,1), retina patolojileri (%11,1) ve görme kaybı (%5,6) olarak belirlenmiştir.

KBB semptomlarına baktığımızda, hastalarda %38,9 oranda KBB semptomları yaşanmıştır. KBB semptomları yaşayan hastalarda en sık İTİK (%60), SNİK (%54,3), paranasal sinüs tutulumu (%20), kanlı burun akıntısı (%8,6) ve subglottik stenoz (%2,9) olarak görülmüştür.

Hastalar %44,3 oranında pulmoner semptomlar yaşamıştır. Pulmoner semptomlar yaşayan hastalarda en sık görülen belirtiler nodül/kavite (%61,5), astım (%38,5), infiltrasyon (%28,2), İAH (%25,6), plevral efüzyon (%7,7) olarak belirlenmiştir. Hastaların %23,3 oranında kardiyovasküler tutulum görülmüştür. Kardiyovasküler semptomlar yaşayan hastalarda en sık görülen belirtiler kalp kapak tutulumu (%81), konjestif kalp yetmezliği (%42,9), kardiyomiyopati (%23,8) olarak belirlenmiştir. Anket döneminde hastaların hiçbiri gastrointestinal semptom yaşamamıştır. Hastaların %58,9'u renal semptomlar yaşamıştır. Renal semptomlar yaşayan hastalarda en sık görülen belirtiler hipertansiyon (%76,9), proteinüri (%32,7), hematüri (%17,3), akut böbrek hasarı (%1,9), glomerülonefrit (%1,9) olarak belirlenmiştir. Hastalarda %25 oranında kreatinin 1,41-2,82 arasında, %7,7 oranında kreatinin 2,83-5,64 arasında, %5,8 oranında kreatinin $\geq 5,65$ saptanmıştır. Hastaların %20,2'sinde nörolojik semptom yaşanmıştır. Nörolojik semptomu olan hastalarda en sık görülen belirtiler mononöritis multiplex (%50), duyuşal periferik nöropati (%44,4), baş ağrısı (%16,7), kraniyal sinir tutulumu (%5,6), serebrovasküler olay (%5,6) olarak belirlenmiştir.

Tablo 18. Anket dönemi klinik özellikler

Yaş, ortalama $\pm$ SS	53,7 $\pm$ 13,5 yaş
Klinik Semptomlar, n (%)	
Konstitusyonel	8 (%8,9)
Cilt	3 (%3,3)
Muköz-Göz	18 (%20)
KBB	35 (%38,9)
Pulmoner	39 (%44,3)
Kardiyovasküler	21 (%23,3)
Gastrointestinal	3 (%3,3)
Renal	53 (%58,9)
Nörolojik	18 (%20,2)
KBB semptomları, n (%)	
Kanlı burun akıntısı	3 (%8,6)
Paranasal tutulum	7 (%20)
Subglottik stenoz	1 (%2,9)
İTİK	21 (%60)
SNİK	19 (%54,3)
Otitis media	Yok

ESR ortancası 22,5 (23) olup dağılımı 2,0 ile 85,0 arasındadır. CRP ortancası 5,1 (6,9 olup dağılımı 1,0 ile 125,0 arasındadır. Hemoglobin ortalaması 12,89 $\pm$ 1,72 olup dağılımı 8,1 ile 16,6 arasındadır. Beyaz küre ortancası 7,9 (3,4) olup dağılımı 2,2 ile 22,3 arasındadır. Nötrofil ortancası 5,2 (2,6) olup dağılımı 1,0 ile 185,0 arasındadır. Lenfosit ortancası 1,9 (1) olup dağılımı 0,5 ile 6,5 arasındadır. Monosit ortancası 0,6 (0,3) olup dağılımı 0,2 ile 1,7 arasındadır. Platelet ortalaması 279,58 $\pm$ 98,90 olup dağılımı 0,5 ile 579,0 arasındadır. LDH ortancası 192,0 (84) olup dağılımı 122,0 ile 572,0 arasındadır. Ferritin ortancası 40,45 (125) olup dağılımı 9,9 ile 1550,0 arasındadır. ALT ortancası 22,0 (16) olup dağılımı 2,0 ile 93,0 arasındadır. Albumin ortalaması 4,26 $\pm$ 0,45 olup dağılımı 2,0 ile 5,0 arasındadır. Kreatinin ortancası 0,86 (0,59) olup dağılımı 0,51 ile 7,57 arasındadır. eGFR ortancası 86,0 (49) olup dağılımı 6,0 ile 129,0 arasındadır. Proteinüri ortancası 163,5 (321) olup dağılımı 6,0 ile 6143,0 arasındadır. Albuminüri ortancası 28,95 (215) olup dağılımı 1,0 ile 2464,0 arasındadır. Hematüri ortancası 2,0 (3) olup dağılımı 1,0 ile 130,0 arasındadır. Total IgG ortancası 862,0 (584) olup dağılımı 120,0 ile 2490,0 arasındadır.

Tablo 19. Anket dönemi laboratuvar sonuçları

PARAMETRE	SONUÇ
ESR (mm/saat) ¹	22,50 (23), (2,0 - 85,0)
CRP (mg/L) ¹	5,10 (6,9), (1,0 - 125,0)
Hemoglobin (g/dL) ²	12,9±1,72, (8,1 - 16,6)
Beyaz Küre ($\times 10^3/\mu\text{L}$) ¹	7,9 (3,4), (2,2 - 22,3)
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$) ¹	5,2 (2,6), (1,0 - 185,0)
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$) ¹	1,9 (1), (0,5 - 6,5)
Monosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$) ¹	0,6 (0,3), (0,2 - 1,7)
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$) ²	279,6±99,0, (0,5 - 579,0)
LDH (U/L) ¹	192,0 (84), (122,0 - 572,0)
Ferritin ($\mu\text{g/L}$) ¹	40,45 (125), (9,9 - 1550,0)
ALT (U/L) ¹	22,0 (16), (2,0 - 93,0)
Albumin (g/dL) ¹	4,30 (0,4), (2,0 - 5,0)
Kreatinin (mg/dL) ¹	0,86 (0,59), (0,51 - 7,57)
eGFR (CKD-EPI) ¹	86,0 (49), (6,0 - 129,0)
Proteinüri (mg/gün) ¹	163,5 (321), (6,0 - 6143,0)
Albuminüri (mg/gün) ¹	28,95 (215), (1,0 - 2464,0)
Hematüri (RBC/bba) ¹	2,0 (3), (1,0 - 130,0)
Total IgG (mg/dL) ¹	862,0 (584), (120,0 - 2490,0)

¹ Ortanca (IQR), (minimum-maksimum), IQR: Çeyrekler Açıklığı² Ortalama±Standart Sapma, (minimum-maksimum)

Çalışmaya katılan hastaların %4,4'ü şiddetli hastalık belirtileri göstermiştir. Şiddetli hastalık durumunu değerlendirmek için kullanılan BVAS skoru ortancası 0,00, (0) ve dağılım olarak 0,00-6,00 arasında bulunmuştur. VDI skoru ortancası 3,00, (2) olarak bulunmuş olup dağılım aralığı 0,00-7,00 şeklindedir. Hastaların %57,8'i en az bir kez relaps yaşamıştır. Relaps sayıları incelendiğinde, hastaların büyük çoğunluğu (%72) bir relaps yaşamış, %20'si iki relaps ve %8'i üç relaps yaşamıştır.

Tablo 20. Anket dönemi klinik aktivite değerlendirme

Şiddetli Hastalık, n (%)	4 (%4,4)
BVAS, Ortanca (IQR); (min-maks)	0,0, (0); (0,0 - 6,0)
VDI, Ortanca (IQR); (min-maks)	3,0, (2); (0,0 - 7,0)
Relaps, n (%)	52, (%57,8)
1 relaps	36, (%72)
2 relaps	10, (%20)
3 relaps	4, (%8)

Hastaların SNOT-22 toplam puan ortancası 0,0 (4) olarak bulunmuş olup dağılım aralığı 0,0 - 23,0 şeklindedir. Hastaların çoğunluğunda (%62,2) SNOT-22 puanı 0 olarak elde edilirken, %10 oranında 1-3 arası, %14,4 oranında 4-9 arası ve %13,3 oranında ≥ 10 olarak saptanmıştır.

Tablo 21. SNOT-22 puanına ait tanımlayıcı istatistikler

SNOT-22, ortanca (IQR); (min-maks)	0,0 (4); (0-23)
SNOT-22 kategorik, n (%)	
0-1	56, (%62,2)
1-3	9, (%10)
4-9	13, (%14,4)
≥ 10	12, (%13,3)

4.5. Verilerin Değerlendirilmesi

Hastalara ait tanı anındaki kategorik değişkenler incelendiğinde; cinsiyet, sigara içme durumu, AAV tanı türü, ANCA IFA, ANCA ELISA, formalin direnci ve hastalığın şiddeti ile SNOT-22 toplam puan ortancaları arasında bir fark elde edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 22. Tanı anındaki kategorik değişkenlere göre SNOT-22 puanının karşılaştırılması

	n	Ortanca (min – maks)	p
Cinsiyet			
Kadın	48	0,0 (0 - 23)	0,613
Erkek	42	0,0 (0 - 18)	
Sigara			
Hiç içmemiş	40	0,0 (0 - 23)	0,212
İçmiş, bırakmış	30	0,0 (0 - 18)	
Aktif içici	20	2,0 (0 - 16)	
Tanı			
GPA	68	0,0 (0 - 23)	0,468
MPA	5	0,0 (0 - 11)	
EGPA	14	0,0 (0 - 10)	
Renal sınırlı AAV	3	0,0 (0 - 0)	
ANCA IFA			
Yapılmadı	4	0,5 (0 - 7)	0,938
Negatif	17	0,0 (0 - 12)	
c-ANCA	48	0,0 (0 - 23)	
p-ANCA	18	0,0 (0 - 14)	

ANCA ELISA			
Yapılmadı	5	2,0 (0 - 12)	0,327
Negatif	19	0,0 (0 - 7)	
MPO-ANCA	14	0,0 (0 - 20)	
PR3-ANCA	48	0,0 (0 - 23)	
Şiddetli Hastalık	23	0,0 (0 - 20)	0,636

Komorbiditesi olanların ortancası 0,00 olarak elde edilmiş olup komorbidite durumuna göre SNOT-22 toplam puan ortancaları arasında bir fark elde edilmemiştir ($p=0,453$). Komorbid hastalığa göre SNOT-22 toplam puan ortalamaları arasında bir fark elde edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 23. Komorbid hastalıklara göre SNOT-22 puanının karşılaştırılması

Komorbid Hastalıklar	n	Ortanca (min - maks)	p
Komorbid Hastalıklar	78	0,0 (0 - 23)	0,453
KAH	19	0,0 (0 - 20)	>0,050
Osteoporoz	11	0,0 (0 - 9)	
Malignite	9	0,0 (0 - 10)	
Astım	15	0,0 (0 - 20)	
PAH	26	0,0 (0 - 18)	
SVO	2	4,5 (0 - 9)	
KKY	10	0,0 (0 - 20)	
HT	42	0,0 (0 - 23)	
DM	27	0,0 (0 - 16)	
Dislipidemi	20	0,0 (0 - 16)	
VTE	1	16,0 (16 - 16)	
KBH	22	0,0 (0 - 20)	
Hipotiroidi	12	0,0 (0 - 12)	

Konstitusyonel semptomlar, deri, mukoz-göz ve KBB semptomları, pulmoner, kardiyovasküler ve renal semptomları olan hastalar değerlendirildiğinde bu semptomların SNOT-22 toplam puan ortancaları arasında bir fark elde edilmemiştir ($>0,05$). Nörolojik semptomu olanların ortancası 2,0 olarak elde edilmiş olup SNOT-22 toplam puan ortancaları arasında bir fark elde edilmiştir ($p=0,044$).

Tablo 24. Tanı dönemindeki klinik semptomlara göre SNOT-22 puanının karşılaştırılması

	n	Ortanca (min-maks)	p
Konstitusyonel	75	0 (0 - 23)	0,082
Deri	17	0 (0 - 10)	0,781
Muköz-Göz	23	0 (0 - 2)	0,230
KBB	61	0 (0 - 23)	0,736
Kanlı Burun Akıntısı	28	1 (0 - 20)	>0,05
Paranasal Sinüs Tutulumu	34	0 (0 - 23)	
Subglottik Stenoz	1	18 (18 - 18)	
İTİK	29	0 (0 - 23)	
SNİK	23	0 (0 - 14)	
Otitis Media	15	2 (0 - 23)	0,466
Pulmoner	70	0 (0 - 23)	
Kardiyovasküler	15	0 (0 - 23)	
Renal	55	0 (0 - 20)	
Nörolojik	26	2 (0 - 16)	

Pulse steroid, CYC, RTX, AZA, MTX, MMF, IVIG ve PLEX tedavi ortancaları ile SNOT-22 toplam puan ortancaları arasında fark elde edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 25. Uygulanan tedavilere göre SNOT-22 puanının karşılaştırılması

	n	Ortanca (min- maks)	p
PULSE STEROİD	50	0 (0 - 23)	0,476
CYC	58	0 (0 - 23)	0,255
RTX	40	0 (0 - 23)	0,054
AZA	39	0 (0 - 18)	0,617
MTX	24	1 (0 - 23)	0,127
MMF	23	0 (0 - 12)	0,115
IVIG	10	0 (0 - 9)	0,947
PLEX	9	0 (0 - 20)	0,422

Konstitusyonel semptomu olanların ortancası 5,0 olup, konstitusyonel semptomlara göre SNOT-22 toplam puan ortancaları arasında bir fark elde edilmiştir ($p=0,049$). Deri, mukoz-göz, KBB, pulmoner, kardiyovasküler, renal ve nörolojik semptomları olan hastalar değerlendirildiğinde bu semptomların SNOT-22 toplam puan ortancaları arasında bir fark elde edilmemiştir ($>0,05$).

Tablo 26. Anket döneminde klinik semptomlara göre SNOT-22 puanının karşılaştırılması

	n	Ortanca (min-maks)	p
Konstitusyonel	8	5 (0 - 23)	0,049
Deri	3	0 (0 - 2)	0,702
Muköz-Göz	18	0 (0 - 12)	0,871
KBB	35	0 (0 - 18)	0,450
Kanlı Burun Akıntısı	3	2 (1 - 7)	>0,05
Paranasal Sinüs Tutulumu	7	0 (0 - 12)	
Subglottik Stenoz	1	18 (18 - 18)	
İTİK	21	0 (0 - 18)	
SNİK	19	0 (0 - 14)	
Pulmoner	39	0 (0 - 23)	0,220
Kardiyovasküler	21	0 (0 - 20)	0,343
Renal	53	0 (0 - 23)	0,122
Nörolojik	18	0 (0 - 12)	0,991

Hastalık şiddeti, relaps varlığı ve relaps sayısı ile SNOT-22 toplam puanı arasında bir fark elde edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 27. Hastalık aktivasyonu ve relaps durumuna göre SNOT-22 puanının karşılaştırılması

	n	Ortanca (min - maks)	p
Şiddetli hastalık	4	0 (0 - 20)	0,887
Relaps	52	0 (0 - 23)	0,270
Relaps sayısı			
1 relaps	36	0 (0 - 23)	0,408
2 relaps	10	0 (0 - 4)	
3 relaps	4	0 (0 - 12)	

SNOT-22 toplam ile tanı dönemindeki monosit/lenfosit ve SIR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf düzeyde bir ilişki elde edilmiştir ($r=0,301$; $p=0,028$ ve $r=0,302$; $p=0,028$). SNOT-22 toplam ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 28. SNOT-22 toplam puanı ile tanı anındaki laboratuvar sonuçları arasındaki ilişkinin incelenmesi

	SNOT-22 Toplam Puanı		
	r	p	n
Yaş	0,000	0,999	90
Sigara (paket/yıl)	0,076	0,602	50
Tanı Yaşı	0,084	0,431	90
Tanı Gecikme	0,129	0,227	90
ESR (mm/saat)	0,113	0,436	50
CRP (mg/L)	0,225	0,105	53
Hemoglobin (g/dL)	-0,050	0,720	53
Beyaz Küre ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	-0,072	0,607	53
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	-0,001	0,995	53
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,011	0,937	53
Monosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,252	0,068	53
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,173	0,216	53
LDH (U/L)	0,138	0,344	49
Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	-0,018	0,910	41
ALT (U/L)	0,004	0,980	53
Albumin (g/dL)	0,008	0,956	52
Kreatinin (mg/dL)	-0,163	0,245	53
eGFR (CKD-EPI)	0,124	0,378	53
Proteinüri (mg/gün)	-0,045	0,793	37
Albuminüri (mg/gün)	0,106	0,647	21
Hematüri (RBC/bba)	0,195	0,185	48
Total IgG (mg/dL)	-0,016	0,937	28
Nötrofil/Lenfosit	0,054	0,699	53
Monosit/Lenfosit	0,301	0,028	53
Platelet/Lenfosit	0,067	0,631	53
SII	0,072	0,610	53
SIR	0,302	0,028	53
BVAS	-0,029	0,783	90
FFS	-0,164	0,123	90

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi ((Nötrofil/Lenfosit) $\times$ Platelet)

SIR: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi ((Nötrofil/Lenfosit) $\times$ Monosit)

SNOT-22 toplam puanı ile anket dönemindeki laboratuvar sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 29. SNOT-22 toplam puanı ile anket dönemindeki laboratuvar sonuçları arasındaki ilişkinin incelenmesi

	SNOT-22 Toplam Puanı		
	r	p	n
ESR (mm/saat)	0,162	0,137	86
CRP (mg/L)	0,191	0,076	87
Hemoglobin (g/dL)	0,038	0,730	87
Beyaz Küre ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,065	0,553	87
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,097	0,369	87
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,008	0,940	87
Monosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	-0,022	0,838	87
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,208	0,053	87
LDH (U/L)	0,169	0,290	41
Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	-0,119	0,488	36
ALT (U/L)	0,135	0,210	88
Albumin (g/dL)	0,074	0,518	79
Kreatinin (mg/dL)	-0,117	0,281	87
eGFR (CKD-EPI)	0,153	0,157	87
Proteinüri (mg/gün)	-0,161	0,254	52
Albuminüri (mg/gün)	-0,461	0,072	16
Hematüri (RBC/bba)	-0,106	0,354	79
Total IgG (mg/dL)	0,142	0,529	22
Nötrofil /Lenfosit	0,066	0,544	87
Monosit/Lenfosit	-0,016	0,883	87
Platelet/Lenfosit	0,138	0,204	87
SII	0,111	0,306	87
SIR	0,063	0,562	87
BVAS	0,056	0,601	90
VDI	-0,002	0,987	90

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

SNOT-22 grupları ile kategorik değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı elde edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 30. SNOT-22 gruplarına göre tanı dönemindeki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması

	SNOT-22				p
	<1	1-3	4-9	10+	
Cinsiyet					
Kadın	29 (51,8)	4 (44,4)	8 (61,5)	7 (58,3)	0,847
Erkek	27 (48,2)	5 (55,6)	5 (38,5)	5 (41,7)	
Sigara					
Hiç içmemiş	25 (44,6)	3 (33,3)	7 (53,8)	5 (41,7)	0,224
İçmiş, bırakmış	22 (39,3)	1 (11,1)	4 (30,8)	3 (25)	
Aktif içici	9 (16,1)	5 (55,6)	2 (15,4)	4 (33,3)	
Komorbidite	50 (89,3)	7 (77,8)	11 (84,6)	10 (83,3)	0,652
Tanı					
GPA	40 (71,4)	8 (88,9)	10 (76,9)	10 (83,3)	0,996
MPA	3 (5,4)	0 (0)	1 (7,7)	1 (8,3)	
EGPA	10 (17,9)	1 (11,1)	2 (15,4)	1 (8,3)	
Renal sınırlı AAV	3 (5,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Semptomlar					
Konstitusyonel	44 (78,6)	8 (88,9)	11 (84,6)	12 (100)	0,362
Deri	10 (17,9)	4 (44,4)	2 (15,4)	1 (8,3)	0,230
Muköz-Göz	12 (21,4)	3 (33,3)	4 (30,8)	4 (33,3)	0,626
KBB	38 (67,9)	5 (55,6)	9 (69,2)	9 (75)	0,820
Kanlı Burun Akıntısı	14 (36,8)	5 (100)	5 (55,6)	4 (44,4)	0,361
P. Sinüs Tutulumu	19 (50)	4 (80)	5 (55,6)	6 (66,7)	
Subglottik Stenoz	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	
İTİK	18 (47,4)	3 (60)	4 (44,4)	4 (44,4)	
SNİK	14 (36,8)	2 (40)	4 (44,4)	3 (33,3)	
Otitis Media	7 (18,4)	2 (40)	2 (22,2)	4 (44,4)	
Pulmoner	43 (76,8)	8 (88,9)	8 (61,5)	11 (100)	0,111
Kardiyovasküler	12 (21,4)	0 (0)	0 (0)	3 (25)	0,098
Gastrointestinal	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000
Renal	35 (62,5)	6 (66,7)	8 (61,5)	6 (50)	0,859
Nörolojik	12 (21,4)	4 (44,4)	5 (38,5)	5 (41,7)	0,211
ANCA İFA					
Yapılmadı	2 (3,7)	1 (11,1)	1 (8,3)	0 (0)	0,604
Negatif	11 (20,4)	3 (33,3)	2 (16,7)	1 (8,3)	
c-ANCA	29 (53,7)	5 (55,6)	7 (58,3)	7 (58,3)	
p-ANCA	12 (22,2)	0 (0)	2 (16,7)	4 (33,3)	
ANCA ELİSA					
Yapılmadı	1 (1,9)	3 (33,3)	0 (0)	1 (9,1)	0,054
Negatif	14 (25,9)	2 (22,2)	3 (25)	0 (0)	
MPO-ANCA	9 (16,7)	0 (0)	2 (16,7)	3 (27,3)	
PR3-ANCA	30 (55,6)	4 (44,4)	7 (58,3)	7 (63,6)	
Şiddetli Hastalık	16 (28,6)	1 (11,1)	2 (15,4)	4 (33,3)	0,577

Tablo 31. SNOT-22 gruplarına göre anket dönemindeki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması

	SNOT-22				p
	<1	1-3	4-9	10+	
Tedavi					
Pulse Steroid	33 (58,9)	4 (44,4)	7 (53,8)	6 (50)	0,835
CYC	39 (69,6)	5 (55,6)	7 (53,8)	7 (58,3)	0,575
RTX	29 (51,8)	3 (33,3)	6 (46,2)	2 (16,7)	0,142
AZA	22 (39,3)	7 (77,8)	5 (38,5)	5 (41,7)	0,195
MTX	12 (21,4)	3 (33,3)	4 (30,8)	5 (41,7)	0,416
MMF	18 (32,1)	0 (0)	3 (23,1)	2 (16,7)	0,188
IVIG	6 (10,7)	1 (11,1)	3 (23,1)	0 (0)	0,302
PLEX	7 (12,5)	0 (0)	1 (7,7)	1 (8,3)	0,935
Semptomlar					
Konstitusyonel	3 (5,4)	1 (11,1)	1 (7,7)	3 (25)	0,100
Deri	2 (3,6)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0,436
Muköz-Göz	11 (19,6)	3 (33,3)	3 (23,1)	1 (8,3)	0,524
KBB	19 (33,9)	6 (66,7)	6 (46,2)	4 (33,3)	0,273
Kanlı Burun Akıntısı	0 (0)	2 (33,3)	1 (16,7)	0 (0)	0,117
P. Sinüs Tutulumu	4 (21,1)	0 (0)	2 (33,3)	1 (25)	
Subglottik Stenoz	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	
İTİK	12 (63,2)	4 (66,7)	2 (33,3)	3 (75)	
SNİK	12 (63,2)	2 (33,3)	3 (50)	2 (50)	0,573
Pulmoner	21 (38,9)	5 (55,6)	6 (46,2)	7 (58,3)	
Kardiyovasküler	15 (26,8)	3 (33,3)	0 (0)	3 (25)	
Gastrointestinal (yok)	54 (100)	9 (100)	12 (100)	12 (100)	
Renal	36 (64,3)	6 (66,7)	6 (46,2)	5 (41,7)	0,359
Nörolojik	11 (20)	2 (22,2)	3 (23,1)	2 (16,7)	1,000
Şiddetli hastalık	3 (5,4)	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)	0,715
Relaps	35 (62,5)	4 (44,4)	7 (53,8)	6 (50)	0,666
1 relaps	22 (66,7)	3 (75)	6 (85,7)	5 (83,3)	0,816
2 relaps	8 (24,2)	1 (25)	1 (14,3)	0 (0)	
3 relaps	3 (9,1)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	

SNOT-22 gruplarına göre tanı monosit/lenfosit ortancaları arasında bir fark vardır (**p=0,046**). <1 grubunun ortancası 0,24, 1-3 grubunun ortancası 0,31, 4-9 grubunun ortancası 1,14, 10+ grubunun ortancası 0,33 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık <1 ile 4-9 grupları arasındadır. SNOT-22 gruplarına göre tanı SIR ortancaları arasında bir fark vardır (**p=0,032**). <1 grubunun ortancası 1,82, 1-3 grubunun ortancası 2,60, 4-9 grubunun ortancası 20,99, 10+ grubunun ortancası 4,93 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık <1 ile 4-9 grupları arasındadır. SNOT-22 gruplarına göre oral steroid doz ortancaları arasında bir fark vardır (**p=0,027**). <1 grubunun

ortancası 5, 1-3 grubunun ortancası 3,75, 4-9 grubunun ortancası 10,0, 10+ grubunun ortancası 5,0 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık 1-3 ile 4-9 grupları arasındadır. SNOT-22 gruplarına göre diğer parametrelerin dağılımları farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).



Tablo 32. SNOT-22 gruplarına göre tanı dönemindeki nicel parametrelerin karşılaştırılması

	SNOT-22				p
	<1	1-3	4-9	10+	
Yaş	56,0 (43,0-65,5)	60,00 (54-61)	52,00 (47-63)	55,0 (52,0-59,5)	0,997
Sigara (p/yıl)	20 (5-30)	37,00 (5-40)	13,5 (3-20)	30,0 (10-40)	0,335
Tanı yaşı	46,82±15,44	46,78±10,64	48,31±15,65	52,75±10,32	0,637
Tanı gecikme	1,0 (0-4)	3,0 (1-5)	2 (1-4)	2,00 (1,00-3,50)	0,574
ESR	79,57±34,06	36,33±32,15	95,25±27,25	86,33±31,03	0,071
CRP	77,9 (23-164)	91,80 (41,55-104,50)	204,0 (114-297)	97,2 (20,5-306,0)	0,171
Hemoglobin	10,08±2,54	12,08±3,18	8,97±1,63	10,12±2,29	0,216
Beyaz Küre	14,72±6,05	12,01±3,14	17,85±5,54	11,94±4,44	0,129
Nötrofil	10,70±5,27	8,38±2,04	13,98±4,90	9,39±4,71	0,163
Lenfosit	0,96 (0,63-2,28)	2,41 (2,00-3,07)	1,0 (0,6-1,1)	1,41 (0,64-2,39)	0,114
Monosit	0,49 (0,19-1,09)	0,93 (0,63-1,12)	1,35 (0,83-1,51)	0,51 (0,37-1,10)	0,082
Platelet	394,35±170,04	446,88±153,28	574,69±160,56	404,66±164,49	0,051
LDH	294,78±101,86	223,25±38,62	355,44±208,96	420,56±259,24	0,051
Ferritin	272,2 (92,2-491,5)	70,57 (55,00-86,13)	361,0 (184,5-702,0)	205,0 (118,0-369,3)	0,352
ALT	40,0 (17-99)	41,5 (23,5-102,5)	41,0 (17-54)	38,0 (22-46)	0,943
Albumin	3,2 (2,6-3,7)	4,00 (3,45-4,30)	2,7 (2,4-3,2)	3,1 (3,0-4,2)	0,084
Kreatinin	1,00 (0,80-3,49)	0,89 (0,73-0,93)	1,18 (0,56-1,85)	0,84 (0,65-1,38)	0,601
eGFR	79,00 (19-106)	101,0 (90,0-103,5)	77,0 (39-111)	102,0 (43-114)	0,786
Proteinüri	525,4 (181,7-1563,5)	359,88 (238,38-842,00)	1841,0 (240-2974)	448,0 (158-1073)	0,673
Albuminüri	207,1 (14,8-381,0)	---	1190,0 (52-1540)	313,0 (16-318)	0,371
Hematüri	3,5 (1-70)	3,0 (1,5-10,5)	80,0 (11-215)	19,0 (3-32)	0,204
Total IgG	1251,28±291,00	---	1219,4±436,79	1257,60±368,29	0,979
NLR	6,31 (2,91-18,79)	3,46 (2,79-4,09)	15,17 (12,35-16,27)	5,74 (3,52-14,97)	0,071
MLR	0,24 (0,17-0,48)a	0,31 (0,30-0,40)ab	1,14 (0,75-2,05)b	0,33 (0,26-0,62)ab	0,046
PLR	293,89 (132,63-793,75)	183,16 (147,63-216,54)	720,21 (491,47-885,00)	266,67 (127,50-579,69)	0,097
SII	2674,4 (886,0-9120,5)	1727,4 (1216,25-1845,7)	8053,5 (6054,9-14419,1)	3427,1 (1912,0-5553,4)	0,051
SIR	1,82 (1,23-4,62)a	2,60 (2,05-3,87)ab	20,99 (10,25-21,53)b	4,93 (1,88-6,60)ab	0,032
BVAS	18,43±7,81	18,44±5,85	17,77±8,34	17,92±6,02	0,990
FFS	1,0 (0,0-1,5)	0,0 (0-1)	0,0 (0-2)	0,0 (0-1)	0,372

*Birimler: ESR (mm/sa), CRP (mg/L), Hb (g/dL), Beyaz Küre/ Nötrofil/Lenfosit/ Monosit/ Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$), LDH (U/L), Ferritin ($\mu\text{g/L}$), ALT (U/L), Albumin (g/dL), Kre (mg/dL), eGFR (CKD-EPI), Proteinüri/ Albuminüri (mg/gün), Hematüri (RBC/bba), Total IgG (mg/dL)

*a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur.

Tablo 33. SNOT-22 gruplarına göre anket dönemindeki nicel parametrelerin karşılaştırılması

	SNOT-22				p
	<1	1-3	4-9	10+	
Oral Steroid	5,0 (2,5-10,0)ab	3,75 (2,5-5,0)a	10,0 (7,5-20,0)b	5,0 (2,5-5,0)ab	0,027
CYC	5,50 (2,25-8,50)	4,5 (4,0-6,0)	6,5 (4,0-8,0)	5,0 (2,5-7,5)	0,913
RTX	3,5 (3,0-5,5)	5,0 (3,0-12,5)	4,75 (4,0-7,0)	2,75 (1,50-4,00)	0,226
AZA	100 (100-150)	100,0 (75,0-100,0)	100,00 (75,0-100,0)	100,0 (75,0-100,0)	0,771
MTX	10,0 (7,5-10,0)	15,0 (15,0-15,0)	12,5 (10,0-15,0)	12,50 (8,75-15,00)	0,194
MMF	2,0 (1,5-2,0)	---	1,25 (1,00-1,50)	---	0,105
ESR	19,5 (11,5-35,5)	32,00 (14,00-34,00)	20,0 (17,0-23,0)	36,0 (20,0-53,0)	0,257
CRP	4,4 (2,5-9,0)	5,1 (4,3-6,8)	4,6 (2,6-7,9)	10,30 (5,30-18,95)	0,154
Hemoglobin	12,83±1,67	13,71±1,40	12,85±1,21	12,58±2,48	0,477
Beyaz Küre	7,8 (6,6-10,0)	7,7 (7,0-9,3)	10,4 (6,9-11,9)	8,05 (6,35-9,95)	0,557
Nötrofil	5,2 (3,9-6,7)	5,0 (4,0-6,3)	6,5 (3,9-10,2)	5,00 (4,35-7,25)	0,705
Lenfosit	2,0 (1,5-2,5)	1,9 (1,5-2,1)	2,1 (1,8-2,9)	1,70 (1,35-2,55)	0,46
Monosit	0,6 (0,5-0,9)	0,5 (0,5-0,7)	0,6 (0,5-0,8)	0,6 (0,5-0,8)	0,813
Platelet	253,0 (194,0-312,0)	330,0 (286,0-366,0)	324,0 (250,0-345,0)	257,0 (230,5-358,5)	0,051
LDH	183,0 (168,0-221,0)	193,0 (177,0-276,0)	224,5 (183,5-265,0)	211,5 (184,0-256,0)	0,729
Ferritin	40,50 (22,00-351,15)	36,80 (18,35-53,30)	90,3 (16,0-197,0)	62,75 (9,90-115,60)	0,651
ALT	22,0 (16,0-27,0)	33,0 (22,0-35,0)	22,0 (19,0-34,0)	21,5 (17,0-39,0)	0,455
Albumin	4,3 (4,1-4,5)	4,30 (4,30-4,70)	4,3 (4,0-4,5)	4,4 (4,2-4,6)	0,585
Kreatinin	0,86 (0,77-1,49)	0,83 (0,70-0,86)	0,78 (0,65-1,09)	0,88 (0,79-1,32)	0,219
eGFR	85,0 (52,0-100,0)	104,0 (95,0-106,0)	86,0 (75,0-107,0)	86,0 (54,0-107,0)	0,259
Proteinüri	213,0 (120,0-455,0)	119,0 (79,0-170,0)	144,0 (104,0-260,0)	178,0 (125,0-184,8)	0,429
Albuminüri	124,50 (28,95-253,20)	3,0 (1,0-5,0)	2,0 (1,0-88,0)	18,0 (1,0-246,0)	0,12
Hematüri	2,0 (1,0-4,0)	2,0 (1,0-4,0)	3,0 (1,0-4,0)	1,0 (1,0-3,0)	0,531
Total IgG	734,5 (526,0-1130,0)	1185,0 (1130-1240)	718,0 (540,5-1002,5)	883,0 (860,0-906,0)	0,315
NLR	2,61 (1,89-3,31)	3,00 (2,50-4,04)	2,31 (1,84-3,64)	3,04 (2,05-5,58)	0,719
MLR	0,33 (0,27-0,47)	0,31 (0,27-0,43)	0,31 (0,26-0,38)	0,35 (0,31-0,45)	0,673
PLR	130,53 (88,57-170,00)	183,00 (157,14-293,33)	138,13 (105,91-162,00)	177,14 (111,48-198,57)	0,152
SII	686,71 (457,70-1000,88)	990,0 (896,7-1574,4)	607,75 (560,34-1475,83)	702,44 (428,27-1140,85)	0,193
SIR	1,90 (1,16-2,44)	1,47 (1,28-3,04)	1,65 (1,20-3,93)	1,83 (1,34-3,23)	0,909
BVAS	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,152
VDI	3,0 (2,0-4,0)	4,0 (2,0-5,0)	3,0 (2,0-4,0)	2,5 (1,5-4,0)	0,816

*Birimler: ESR (mm/sa), CRP (mg/L), Hb (g/dL), Beyaz Küre/ Nötrofil/Lenfosit/ Monosit/ Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$), LDH (U/L), Ferritin ($\mu\text{g/L}$), ALT (U/L), Albumin (g/dL), Kre (mg/dL), eGFR (CKD-EPI), Proteinüri/ Albuminüri (mg/gün), Hematüri (RBC/bba), Total IgG (mg/dL)

*a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur.

5. TARTIŞMA

Anti-nötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülitler, küçük ve orta boyutlu damarların nekrotizan vaskülitleriyle karakterize hayatı tehdit edebilen otoimmün multisistemik nadir bir hastalık grubudur. GPA, MPA ve EGPA olmak üzere 3 başlıkta incelenen bu vaskülitlerde genellikle üst-alt solunum yolları ve böbrek tutulumu görülür. Böbreğe sınırlı AAV, MPO-ANCA'nın pozitif olduğu, dördüncü başlık olarak düşünülebilir ve sistemik tutulum olmaksızın renal tutulum görüldüğünden bu şekilde isimlendirilir. Tanıda ANCA pozitifliği şart olmasa da hastalık grubu ismini immünolojik olarak p-ANCA veya c-ANCA pozitifliği bulunmasından alır. Genellikle c-ANCA paterninde hedef antijen PR3 olup örneği GPA iken; p-ANCA paterninde hedef antijen MPO olup örnekleri EGPA ve MPA'dır.

AAV hastalarında yaşam kalitesi, özellikle KBB tutulumu varlığında önemli ölçüde azalır. AAV ile ilişkili nazal morbidite, KRS hastaları tarafından bildirilenlerle tutarlı ve karşılaştırılabilir niteliktedir. Kronik rinosinüzitin romatoid artrit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve tip 1 diyabet gibi diğer yaygın kronik hastalıklarla karşılaştırılabilir şekilde yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu daha önce gösterilmiştir (185). Hastaların yaşam kalitesini ve özellikle sosyal işlevselliğini önemli ölçüde etkileyerek günlük aktivitelerde kısıtlamaya yol açar. Bu hastalarda hedefe yönelik tedavi yaklaşımını sürdürmek için organ odaklı anketler ve multidisipliner yönetim gereklidir.

Hastalık genelde ateş, miyalji, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı gibi konstitusyonel semptomlar ve kronik sinüzit, seröz otitis media, kronik rinit üst solunum yolu tutulumu ile semptomatik hale gelir. Bunların haricinde klinik bulgular etkilenen organla ilişkili ortaya çıkabilir.

Sinonazal tutulum tutulumun sıkça görüldüğü AAV'de esas olarak kronik rinosinüzit için geliştirilen SNOT-22 anketi hem üst solunum yollarına spesifik hem de genel sistem sorgulaması yönünden kliniği daha net anlamada ve tedavi değerlendirmede klinisyen için avantaj sağlamaktadır. SNOT-22 ile ilgili az sayıda ve

küçük çalışmalar olsa da ulusal-uluslararası literatürde geniş çaplı yayın bulunmamaktadır. Bu çalışmada, 01/08/2022-01/08/2023 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran toplam 90 ANCA ilişkili vaskülit hastasında sinonazal tutulum SNOT-22 anketi ile değerlendirilmiştir.

Son 20 yılda KRS'ye özgü hasta tarafından bildirilen çok sayıda sonuç ölçütü önerilmiştir. Ancak SNOT-22 en yaygın kullanılan araçtır; en yüksek kalitede gelişimsel metodoloji ve psikometrik performansa sahip görünmektedir (186, 187). Bilgimiz dahilinde literatürde AAV hastalarında sinonazal tutulumu SNOT-22 gibi spesifik bir anketle değerlendiren geniş çaplı bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda öncelikle hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, tanıları, tanı kriterlerine uygunlukları, sigara kullanımları, tanıda gecikme süreleri incelendi. Tanı ve anket anındaki klinik bilgileri, laboratuvar parametreleri, aktivite skorları not edildi. Uygulanan tedaviler, relaps durumları ve hastalık şiddeti değerlendirme ölçekleri dolduruldu; BVAS, FFS, VDI skorları hesaplandı ve SNOT-22 anketi uygulandı. Çalışmamızda genel popülasyonla uyumlu bir şekilde komorbid hastalıklar olarak en sık HT (%56), tip 2 DM (%36), PAH (%34,7), KBH (%29,3), hiperlipidemi (%26,7), KAH (%25,3), astım (%20) görüldü. Bunların haricinde hipotiroidi (%16), osteoporoz (%14,7), KKY (%13,3), malignite (%12), SVO (%2,7) mevcuttu.

Mortalite genel olarak kardiyovasküler sebepler, vaskülit tutulumu ve enfeksiyona bağlı olarak değerlendirilir; çalışmamız süresi dahilinde vefat eden 1 hastamız vaskülitin immünsupresif idame tedavisi devam ederken üropnömosepsis+KBH sebebiyle kaybedilmiştir.

Literatür ile benzer şekilde çalışmamızda konstitusyonel semptomlardan (%83,3) sonra en sık pulmoner (%78,7), KBB (%67,8) ve renal (%61,1) semptomlar görüldü. Bu bulguların yanı sıra, sırasıyla azalan oranlarda nörolojik semptomlar, mukoz-göz semptomları, cilt semptomları, kardiyovasküler semptomlar ve GİS semptomları görüldü. Çalışmamızın konusu olan KBB semptomlarını kendi içinde detaylandırırsak; en sık etkilenme paranazal sinüslerde (%55,7) olup sırasıyla İTİK

(%47,5), kanlı burun akıntısı (%45,9), SNİK (%37,7), otitis media (%24,6) ve subg-lottik stenoz (%1,6) olarak saptandı.

Tanı döneminde akut faz reaktanları yüksek beklenen bu hastalık grubunda biz de tanı anında ESR ortalaması 80,7, CRP ortancası 97,2, ferritin ortancası 270,0 olarak elde edildi. Yine sistemik enflamasyonla uyumlu olarak tanı döneminde he-moglobin ortalaması 10,0, beyaz küre ortalaması 14,6, nötrofil ortalaması 10,9, len-fosit ortancası 1,1, monosit ortancası 0,55, platelet ortalaması 430,7, LDH ortancası 281,0, albumin ortalaması 3,2 olarak bulundu. AAV de özellikle GPA ve MPA'da renal tutulum sık görüldüğünden hastalarımızı renal fonksiyonlar açısından da tet-kik ettik. Hastalarımızda kreatinin ortancası 0,97, eGFR ortancası 84,0, proteinüri ortancası 448,0, albuminüri ortancası 264,2, hematüri ortancası 7,5 olarak bulundu.

Hastalara ait cinsiyet, sigara içme durumu, AAV tanı türü, ANCA IFA, ANCA ELISA, formalin direnci, hastalığın şiddeti, komorbidite, aldıkları tedaviler gibi tanı anındaki kategorik değişkenler ile SNOT-22 toplam puan ortancaları ara-sında bir fark elde edilmemiştir ($p>0,05$). Semptomlar arasında sadece nörolojik semptom ile SNOT-22 toplam puan ortancaları arasında bir fark elde edilmiştir ($p=0,044$).

AAV insidans ve prevalansını değerlendirmek için 25 çalışmanın incelererek yapıldığı bir meta analizde tanı gruplarına göre AAV prevalansı milyon kişide GPA için 96,8, MPA için 39,2 ve EGPA için 15,6 olarak bulunmuştur (188). Bazı çalış-malarda ise GPA prevalansı 3/100000, MPA prevalansı 3-5/100000 ve EGPA pre-valansı milyonda 1-3 olarak belirtilmiştir (36). En sık görülen AAV türü GPA olup çalışmamızda AAV prevalansları GPA (%75,6) >EGPA (%15,6) >MPA (%5,6) >böbreğe sınırlı AAV (%3,3) şeklindedir. Genel popülasyonda en sık görülen ANCA türü c-ANCA olup bizim çalışmamızda da en sık c-ANCA görülmüştür. AAV'de %90'a yakın oranda ANCA pozitifliği olmakla birlikte(11), çalışmamızda %75,9 oranda ANCA IFA (%4,6 test edilmeyen sonuç) ve %72,1 oranda ANCA ELISA (%5,8 test edilmeyen sonuç) pozitifliği görülmüştür.

Erkek ve kadın oranları açısından literatürde farklı görüşte çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda erkeklerde görülme oranının daha fazla olduğunu bildirmiştir. Ancak genel görüş kadın erkek oranlarının benzer olduğu yönündedir (189). Fakat bizim çalışmamızda %53,3 kadın ve %46,7 erkek hasta oranıyla kadın cinsiyet biraz daha ön plandaydı. Daha yüksek hasta sayısı ile daha homojen bir popülasyon sağlandığında belki bu benzerlik sağlanabilir.

AAV'lerin tanı yaşı bazı çalışmalarda 5. ve 6. dekat bazı çalışmalarda ise 6. ve 7. dekat olarak bildirilmektedir. Bu çalışmada tanı yaşı $47,8 \pm 14,4$ yaş olarak bulunmuştur. Semptomun başlaması ve tanı alma arasında geçen süre ile ilgili literatürde çok fazla çalışma olmasa da bizim çalışmamızda tanı gecikme ortancası 2 ay (4) olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda AAV tanısı konulmuş hastalarda kriterlerini sağlama oranı da değerlendirildi. GPA tanısı konmuş olan hastaların %69,1'i ACR90 kriterlerini, %98,5'i ACR22 kriterlerini sağlama oranı tanı koyarken mevcut olan en güncel kriterlere uygun şekilde değerlendirme yapmanın önemini gösterdi. MPA tanısı konan hastaların tamamı ACR22 kriterlerini sağlarken; EGPA tanısı konan hastaların %42,9'u ACR90 kriterlerini, %85,7'si ACR22 kriterlerini sağladığı görüldü.

Hastaların aldıkları tedavilere bakacak olursak; en sık oral steroid (%96,7), CYC (%64,4), RTX (%44,4) kullanıldığı görüldü. Diğer tedavi seçenekleri arasında AZA (%43,3), MTX (%26,7), MMF (%25,6), IVIG (%11,1), PLEX (%10), LEF (%1,1) vardı. Literatürle uyumlu şekilde remisyon indüksiyonunda en sık steroid eşliğinde CYC ve RTX, remisyon idamesinde ise AZA, MTX, MMF kullanıldı.

ESR ve CRP, inflamatuvar durumlar için prediktif değeri olduğu düşünülen akut faz reaktanlarıdır. Artmış ESR değeri atağı düşündürebilir ve hastalık takibinde faydalı olabilir. Küçük damar vaskülitlerinde aktif hastalık sırasında normal ESR düzeyine rastlamak nadir bir durumdur. Biz de çalışmamızda hastalar relapsta iken akut faz reaktanlarını yüksek bulduk.

Anket dönemini değerlendirecek olursak; hastalar en sık renal (%58,9), pulmoner (%44,3) ve KBB (%38,9) semptomları yaşamıştır. Bunların haricinde kardiyovasküler (%23,3), nörolojik (%20,2), göz ve mukozal (%20), konstitusyonel semptom (%8,9) ve cilt (%3,3) semptomları görülmüştür. Hastaların hiçbirinde gastrointestinal semptom görülmemiştir. Asıl konumuz olan KBB semptomlarını detaylandırırsak; en sık İTİK (%60), SNİK (%54,3), paranazal sinüs tutulumu (%20), kanlı burun akıntısı (%8,6) ve subglottik stenoz (%2,9) görülmüştür.

Anket döneminde semptomlar arasında sadece konstitusyonel semptomlara göre SNOT-22 toplam puan ortancaları arasında bir fark elde edilmiştir (**p=0,049**). SNOT-22 toplam puanı ile anket dönemindeki hastalık şiddeti, relaps durumu ve laboratuvar sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir ($p>0,05$).

Anket döneminde laboratuvar özellikleri genel olarak hastaların remisyonda olduğunu destekler nitelikteydi. ESR ortancası 22,5, CRP ortancası 5,1, hemoglobin ortalaması 12,9, beyaz küre ortancası 7,9, nötrofil ortancası 5,2, lenfosit ortancası 1,9, monosit ortancası 0,6, platelet ortalaması 279,6, LDH ortancası 192,0, ferritin ortancası 40,45, ALT ortancası 22,0, albumin ortalaması 4,26, kreatinin ortancası 0,86, eGFR ortancası 86,0, proteinüri ortancası 163,5, albuminüri ortancası 28,95, hematüri ortancası 2,0, total IgG ortancası 862,0 olarak elde edildi. Bu normal/normale yakın laboratuvar sonuçlarını hastaların çoğunun remisyonda olmasına bağlı düşündük.

Anket döneminde hastaların %4,4'ü şiddetli hastalık belirtileri göstermiştir. Şiddetli hastalık durumunu değerlendirmek için kullanılan BVAS skoru ortancası 0,00 ve hasar indeksi olan VDI skoru ortancası 3,00 bulunmuştur. Hastalık süreçleri boyunca hastaların %57,8'i en az bir kez relaps yaşamıştır. Büyük çoğunluğu (%72) bir relaps yaşamış, %20'si iki relaps ve %8'i üç relaps yaşamıştır. Relapsların varlığı, 350 yeni tanılı ANCA ilişkili vaskülit hastasının olduğu bir çalışmada (190), mortalite açısından anlamlı risk faktörü olarak değerlendirilmemiş.

Geçtiğimiz yıllarda PLR neoplastik, protrombotik ve inflamatuvar hastalıkları tahmin etmede prediktif bir değer olarak ortaya çıkmıştır. 1983'te Robins ve Barnard (191), yaptıkları kohort çalışmada enfeksiyona cevap olarak platelet parametrelerinde başta platelet sayısında ve volümünde azalma gibi bazı değişiklikler ortaya koymuşlar ve yapılan büyük gözlemsel çalışmalarda, sistemik inflamasyonun şiddetini değerlendirmede ve inflamatuvar romatizmal hastalıklarda enfeksiyonları ve diğer komorbiditeleri tahmin etmede platelet lenfosit oranındaki değişiklikler incelenmiştir. O zamandan beri inflamatuvar ve enfeksiyöz süreçlerde platelet parametrelerindeki değişiklikleri araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Örneğin Park ve arkadaşlarının (192) yaptığı bir çalışmada AAV tanılı hastalarda tanı anındaki PLR'nin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu görülmüş, şiddetli hastalıkta PLR düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Diğer bir çalışmada tanı anındaki nötrofil-lenfosit oranının hastalık aktivitesini ve aynı zamanda prognozu tahmin etmede bir belirteç olarak kullanılabileceği öngörülmüştür (193).

Benzer şekilde nötrofil/lenfosit oranının (NLR) da inflamasyonu göstermede etkinliği araştırılmıştır. Zahorec ve arkadaşları (194) septik yoğun bakım ünitesi hastalarında NLR kullanımını araştırmış ve hastanın inflamatuvar sürece yanıtının bir göstergesi olarak öne sürmüştür. Sargın ve arkadaşlarının (195) yaptığı bir çalışmada romatoid artrit tanılı hastalarda DAS28 (Hastalık Aktivite İndeksi-28)-ESR ile NLR ve PLR arasında korelasyon görülmüştür. Benzer şekilde Lee ve arkadaşlarının (196) Behçet hastalığı olanlarda yaptığı bir çalışmada NLR değerleri aktif hastalığı olanlarda inaktif hastalığı olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. SLE hastaları ile yapılan bir çalışmada NLR ve PLR oranları sağlıklı kontrol gruba göre daha yüksek bulunmuştur (197).

Suppiah ve arkadaşlarının (198) yaptığı bir çalışmada da CRP ile BVAS arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Buradan hareketle PLR ve NLR'nin hastalığın şiddetini tahmin etmede CRP'den daha üstün olabileceği düşünülmektedir.

Tanı anındaki NLR değerinin mortalite ile dahi ilişkisi olduğu öne sürülmüş. Huang ve arkadaşlarının MPO-ANCA pozitif hastalarda yaptığı bir çalışmada tanı

anı NLR değeri yüksek olan hastalarda olmayanlara göre tüm nedenlere bağlı ölümler daha yüksek bulunmuştur (199).

AAV tedavisinde kullanılan steroid, siklofosfamid gibi immünsupresifler platelet, lenfosit, nötrofil değerleri üzerinde değişikliğe neden olduğu bilinen ilaçlardır. Bu nedenle PLR ve NLR değerlerinin tedavi altındaki hastalarda hastalık aktivitesini öngörmedeki değerleri çok güvenilir görünmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda olduğu gibi tedavi başlanmamış hastalarda hastalığın şiddetini öngörmede kullanılması daha uygun olacaktır.

Biz de literatürdeki çalışmalara ek olarak nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit, monosit/lenfosit oranları, Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) ve Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIR) ile ilgili analizler yaptık. Çalışmamızda SNOT-22 toplam ile tanı anındaki monosit/lenfosit ve SIR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf düzeyde bir ilişki elde edilmiştir (**$r=0,301$; $p=0,028$ ve **$r=0,302$; $p=0,028$**). SNOT-22 toplam ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir ($p>0,05$).**

AAV tanılı hastalarda hastalık aktivitesi ve hasarı belirlemek için BVAS ve VDI gibi bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemleri hastalığın prognozunu öngörmede başarılı olsa da birçok parametreyi içermesi nedeniyle uygulanması pratik olmayabilmektedir. PLR ve NLR hesaplanması kolay olmasıyla AAV'li hastalarda anlık hastalık aktivitesini tahmin etmede yardımcı olabilir. PLR ve NLR'nin AAV'li hastalarda tanı anında anlık hastalık şiddetinin öngörülmesinde yardımcı bir araç olabileceği ve bunu CRP'den daha başarılı bir şekilde öngörebileceğini iddia eden yayınlar mevcuttur.

SNOT-22 anket maddelerindeki daha yüksek puanlar, daha kötü hasta işleyişini veya semptom şiddetini göstermektedir. Bazı çalışmalarda SNOT-22 anketinin maddeleri; rinolojik semptomlar, kulak/yüz semptomları, psikolojik işlev bozukluğu ve uyku bozukluğu olmak üzere 4 farklı alanda kategorize edilmiş.

SNOT-22 anketi, KRS ile ilgili semptomların yanı sıra durumun üretkenlik, uyku kalitesi ve sosyal ve duygusal refah üzerindeki etkisini değerlendirmek için kullanılır. Toplam puan aralığı 0 ile 110 arasında değişen ankette puanlama, Likert ölçeği yanıtları ile yapılır: 0 = "Sorun değil", 1 = "Çok hafif bir sorun", 2 = "Hafif veya hafif bir sorun", 3 = "Orta derecede sorun", 4 = "Ciddi sorun" ve 5 = "Olabilceği kadar kötü sorun".

Hastalarımızın anket dönemindeki SNOT-22 toplam puan ortancası 0,00 olarak bulunmuş olup dağılım aralığı 0,00-23,00 şeklindedir. Hastaların çoğunluğunda (%62,2) SNOT-22 puanı 0 olarak elde edilirken, %10 oranında 1-3 arası, %14,4 oranında 4-9 arası ve %13,3 oranında ≥ 10 olarak saptanmıştır.

Burada SNOT-22 puanı için cut-off değerinin ne olması gerektiği sorusu akla gelmektedir. Rinosinüzit hastası olduğu bilinmeyen kişilerde normal SNOT-22 skorunu belirlemek amacıyla Gillett ve arkadaşları (200) tarafından yapılan çalışmada; SNOT-22 anketinin genellikle kronik rinosinüzit hastaları sınıflandırmaya yardımcı olacak bir yöntem olarak kullanılması gerekiyorsa 'normal' SNOT-22 skorunun belirlenmesi de önemli olduğu fikrinden yola çıkılmıştır. Her ne kadar en yaygın yanıt 0 puan olsa da; çalışmadaki hastaların çoğu SNOT-22 ile değerlendirildiğinde semptomsuz bulunmamış. Çalışmanın sonucunda sinonazal hastalığı olmadığı düşünülen bir kohortta ortalama SNOT-22 skoru 7 olarak bulunmuş. Bu açıdan ortalama 'normal' puan olan < 7 puana sahip hastalarda KRS tedavisini değerlendirirken dikkatli olunması gerektiğinin altı çizilmiş. Bunun tersine, skoru > 7 olan hastaların hepsine müdahale gerekmeyp öykü ve klinik bulgular bağlamında değerlendirilmesi gerektiği öne sürülmüş. Bu çalışmaya göre medyan SNOT-22 puanının 7 olması, toplumdaki teşhis edilmemiş rinosinüzit prevalansının bir göstergesi olabilir. Bununla birlikte, aynı zamanda SNOT-22'deki sinonazal tutulum dışındaki gece uyanma, yorgunluk ve iyi gece uykusu yokluğu gibi bazı genel sorularla da ilişkili olabilir. Bu sorular başka tıbbi durumların varlığına işaret edebilir veya aslında sadece 'sağlıklı' bir popülasyon içindeki aralığı gösterebilir. Bu çalışmanın geçerliliği normal popülasyon olarak kabul edilenlere bağlıdır.

SNOT-22, 200'den fazla yayınlanmış çalışmada kullanılmış ve birçok ortak dile çevrilmiştir. Bir dizi makale SNOT-22 skorlarını hafif, orta ve şiddetli hastalığa göre keyfi olarak sınıflandırmıştır. Bugüne kadar SNOT-22 puanının istatistiksel olarak doğrulanmış bir sınıflandırması yapılmadığı düşüncesinden yola çıkan Toma ve arkadaşlarınca (201), SNOT-22'nin sınıflandırılması için istatistiksel olarak doğrulanmış bir tanım önerilmiş; SNOT-22 skorunda 'Hafif' 8-20 dahil, 'orta' >20-50 ve 'şiddetli' >50 olarak tanımlanmış.

Çalışmamızda çoğu hasta remisyonda ve SNOT-22 puanları düşük olduğundan daha detayları incelemek için puanlar <1, 1-3 arası, 4-9 arası ve >10 olmak üzere 4 gruba ayrıldı. SNOT-22 grupları ile cinsiyet, sigara durumu, AAV tipi, komorbidite, semptomlar, ANCA IFA, ANCA ELISA, hastalık şiddeti gibi tanı dönemindeki kategorik değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı elde edilmedi ($p>0,05$). Benzer şekilde anket dönemindeki uygulanan tedaviler, semptomlar, hastalık şiddeti ve relaps durumu gibi kategorik değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı elde edilmedi ($p>0,05$).

AAV hastaları sıklıkla hastalıkla ilgili farklı algılar bildirirse bile, genellikle hastalık aktivitesini değerlendiren BVAS puanı kullanılarak derecelendirilir (202). Kulak, burun, boğaz ve böbrek tutulumu, AAV'li hastaların %50 ile %80'inde görülen belirgin organ rahatsızlıklarıdır; sırasıyla granülomatöz ve vaskülitik bileşenleri yansıtır (203). Tanı döneminde hastalarımızın %25,6'sında şiddetli hastalık belirtileri saptadık. AAV tanısı anında sağkalımı değerlendirmek için kullanılan 3 farklı skorun (BVAS versiyon 3, 1996 FFS ve 2009 FFS) doğruluğunu karşılaştıran Solans-Laqué ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (166), BVAS ve FFS'nin AAV'de sağkalımı tahmin etmede faydalı olduğu, ancak 2009 FFS'nin hastalık seyrinin herhangi bir noktasında en iyi prognostik doğruluğa sahip olduğu ortaya konmuştur. Biz de çalışmamızda BVAS versiyon 3 ve 2009 FFS'yi kullandık. Hastalığın aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan BVAS ortalama değeri 18,27 ve ortanca FFS skorunu 1,00 olarak bulduk.

Vaskülit hastalarının klinik aktivite takibinde CRP, ESR, fibrinojen gibi laboratuvar testlerin önemli yeri vardır. AAV hastalık aktivitesi ile CRP'nin korele olduğu bildirilmiştir (148,149). Ancak, çalışmamızda BVAS skoru ile CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Aksu ve arkadaşları yayımladıkları makalede (204); ANCA ve ANA gibi otoantikörlerin sitokin salınımını artırarak inflamasyonu arttırdığını, platelet hiperaktivasyonu ve artmış prokoagulan aktivite ile tromboz geliştiğini belirtmişlerdir. Dolayısıyla AAV'de tromboembolik olayların, bu sebeplere bağlı morbidite/mortalitenin normal popülasyona göre artmış olarak görülmesi şaşırtıcı değildir.

Tanı anındaki yaş, sigara durumu, tanıda gecikme süresi, laboratuvar bulguları, nötrofil/lenfosit, monosit/lenfosit, platelet/lenfosit, SII, SIR, BVAS ve FFS ile SNOT-22 grupları incelendi. SNOT-22 gruplarına göre tanı monosit/lenfosit ortancaları arasında bir fark vardır (**p=0,046**). Bu fark <1 arası puan alan grup ile 4-9 arası puan alan grup arasında bulunmuştur. SNOT-22 gruplarına göre tanı SIR ortancaları arasında bir fark vardır (**p=0,032**). Bu fark <1 arası puan alan grup ile 4-9 arası puan alan grup arasında bulunmuştur.

Tedavi dozları, laboratuvar bulguları, nötrofil/lenfosit, monosit/lenfosit, platelet/lenfosit, SII, SIR, BVAS, VDI ile SNOT-22 grupları incelendi. SNOT-22 gruplarına göre oral steroid doz ortancaları arasında bir fark vardır (**p=0,027**). Bu farklılık 1-3 ile 4-9 arası puan alan grup arasında bulunmuştur. SNOT-22 gruplarına göre diğer parametrelerin dağılımları farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Literatüre baktığımızda BVAS ile VDI birbirinden ayrı parametreler gibi görünmemektedir. Başlangıç hastalık aktivitesinin genel hasara katkısı olabileceğine dair veriler mevcut olup (111), AAV'de VDI>5 olan hasar skorlarının sağkalıma olumsuz etkisi birçok çalışma ile ortaya koyulmuştur (110, 111, 205). Bizim çalışmamızın tersine Piccirillo ve arkadaşlarınca (206), BVAS ile ölçülen hastalık aktivitesi ve SNOT-22 skoru arasında pozitif bir korelasyon bulunmuş.

Literatürde SNOT-22 ile en sık yapılan çalışma, KRS hastalarında başta endoskopik sinüs cerrahisi (ESS), septoplasti olmak üzere yapılan cerrahilerde preoperatif-postoperatif dönemde SNOT-22 skorlarının karşılaştırılması olmuştur. Gerçekten de KRS hastalarının cerrahi tedavilerden önce SNOT-22'ye tabi tutulması, bireysel algıdan güçlü bir şekilde etkilenmesine rağmen olası sonuçlar hakkında bilgi verilmesine yardımcı olabilir.

Satish ve arkadaşlarınca (207), septoplastiden önce ve 8 hafta sonra hastalara verilen SNOT-22 anketi ile nazal semptomlarda ve genel yaşam kalitesinde iyileşme kaydedilerek septoplasti ameliyatının etkinliğini analiz etmek amacıyla anket çalışması yapılmış. Septoplastiden 8 hafta sonra gerçekleştirilen analizde toplam SNOT-22 skoru azaldığı görülmüş ve klinisyenler için günlük klinik pratikte semptomların ciddiyetini tahmin etmek amacıyla SNOT-22'yi daha sık kullanılması teşvik edilmiş. Benzer şekilde Behnke ve arkadaşlarının yaptığı bir prospektif kohort çalışmasında (208), nazal septum deviasyonuna ve/veya alt konka hipertrofisine bağlı burun tıkanıklığı nedeniyle başvuran hastalara septoplasti uygulanmış ve preoperatif döneme göre SNOT-22 skorlarında iyileşme görülmüş. Buckland ve arkadaşlarınca yapılan prospektif çalışmada (209), septal cerrahi öncesi ve sonrası hastaları değerlendirme aracı olarak SNOT-22 kullanmıştır. Kennedy ve arkadaşlarının bir çalışmasında (210), SNOT-22'nin KRS'li hastalarda cerrahi sonrası iyileşme belirteci olarak kullanılabileceği öngörülmüş.

Yim ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada, SNOT-22 skorlarının ve yanıt modellerinin, KRS benzeri semptomlarla başvuran KRS'li ve KRS'siz hastaları ayırt etmek için bir tanı aracı olarak kullanılabileceğini varsayılmış. Etkili bir sonuç aracı olmasına rağmen SNOT-22'nin KRS ve KRS olmayan hastalar arasında zayıf bir ayırıcı olduğu sonucuna varılmış (211).

SNOT-22, ESS'yi takiben semptomların iyileşmesi için iyi bir prediktif değere sahiptir. Önceki çalışmalar, başlangıçta daha kötü rinolojik olmayan semptomları olan hastaların tıbbi tedavi yerine cerrahi tercih etme olasılığının arttığını göstermiştir (181). Deconde ve arkadaşlarınca (181) yapılan çalışmada, hem cerrahi

hem de medikal tedavi sonrası hasta kohortlarında SNOT-22 alanları karşılaştırılmış. ESS'yi seçen hastaların medikal tedaviye kıyasla daha yüksek uyku ve psikolojik işlev bozukluğu bildirdiği görülmüş. Hastalar tedavi seçimi seçimini, KRS'ye özgü semptomla ilişkili alanlarına (rinolojik, kulak/yüz semptomları) göre daha az belirlediği görülmüş.

Gallo ve arkadaşlarının yaptığı bir prospektif çalışmada (212), maksimum tıbbi tedavinin başarısız olmasının ardından ESS ile tedavi edilen kronik rinosinitli hastalarda, klinik açıdan anlamlı bir sonuca ulaşma yüzdesi ve ameliyat sonrası iyileşme durumları incelenmiş; semptomlarda iyileşme başlangıçtaki ve tedavi sonrası SNOT-22 ile doğrudan orantılı bulunmuş.

Hastadaki semptom ve bulguların değerlendirilmesi, sinonazal semptomları olan bireysel hastada cerrahi veya başka bir tedavinin yapılıp yapılamayacağına karar vermede önemlidir. ESS sonrası SNOT-22'deki stabiliteyi öğrenmek isteyen Deconde ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada (213), tıbbi tedaviye yanıtızsız KRS'li hastalar, prospektif, çok merkezli, gözlemsel bir kohort çalışması ile klinik özellikler, KRS'ye özgü hastalık şiddeti ve SNOT-22 ile yaşam kalitesi açısından değerlendirilmiş. Ameliyat sonrası 6 aylık, 12 aylık ve 18 aylık aralıklarla yeniden değerlendirilmiş. Sonuçta hastaların hem SNOT-22 toplam hem de alt alan puanlarında başlangıç ve post op 6 ay arasında anlamlı iyileşme görülmüş. Ama 6 aylık, 12 aylık ve 18 aylık zaman noktaları arasında toplam SNOT-22 skoru veya etki alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış.

KRS için ESS uygulanan hastalarda ek opiat reçetesinin, SNOT-22'nin kulak/yüz bölgesinde karakterize edilen semptomların artmasıyla öngörüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur. KRS'nin semptomatoloji ile daha fazla karakterizasyonu, artmış analjezik gereksinimini öngörmede önemli olabilir. Sarek ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada (214), ESS geçiren hastaların bir kısmında postoperatif dönemde tek reçeteye taburcu olan hastalar ile ek bir opiat reçetesi gereken hastalar arasında hem preoperatif hem de hemen postoperatif SNOT-22 skorlarındaki fark-

lılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiş. Sonuç olarak mutlak iyileşme açısından fark bulunmasa da ek opiat reçetesi gerektiren hastaların, tek bir reçete gerektiren hastalara kıyasla hem başlangıçta hem de takipte özellikle yüz/kulak alanında daha yüksek SNOT-22 skorlarına sahip olduğu gösterilmiş. Takipte daha yüksek SNOT-22 skorlarının artmış analjezik gereksinimi ile ilişkili olacağı tahmin edilmiş. Özellikle, daha kötü kulak / yüz semptomları (hapşırma, kulak dolgunluğu, baş dönmesi, kulak ağrısı veya yüz ağrısı / basıncı) bildiren hastaların ek opioid reçetesi gerektirme olasılığı daha yüksekmiş. Daha önce de KRS'nin otolojik ve fasiyal semptomlarının genel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi disfonksiyonu üzerinde en belirgin etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (182).

Rudmik ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada (215), kronik rinosinüzit için endoskopik sinüs cerrahisini seçen hastalar incelenmiş. ESS'yi seçen KRS'li hastalar prospektif olarak çok merkezli, gözlemsel bir kohort çalışmasına dahil edilmiş. SNOT-22 skoru 30'un üzerinde olan hastalarda klinik olarak anlamlı farklılık görülme şansı %75'in üzerinde ve ESS'den sonra hastaların %45'lik kısmında göreceli bir iyileşme bulunmuş. SNOT-22 skoru 20'nin altında olan hastalarda ESS'den dolayı yaşam kalitesinde iyileşme yaşanmamış.

Le ve arkadaşlarınca yapılan bir meta analizde (216), nazal polipli kronik rinosinüzit için endoskopik sinüs cerrahisi öncesi ve sonrası SNOT-22 skorlarını bildiren yayınlanmış tüm İngilizce literatürün sistematik bir incelemesi yapılmış. Hastalarda ESS sonrası SNOT-22'deki ortalama değişimi belirlenmiş. SNOT-22 skorları ile ilgili 15 çalışmadan elde edilen birleştirilmiş analizler, postoperatif olarak 23 puanlık istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama değişiklik ortaya çıkardı ve bu, yaygın olarak kabul edilen minimal klinik olarak anlamlı fark olan 8,9'dan daha büyük bulunmuş.

Fu ve arkadaşlarınca 15 prospektif hasta kohortu yapılan meta analizdeki (217) tüm çalışmalar, başlangıç ve ameliyat sonrası zaman periyotları arasında ortalama SNOT-22 skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiş. Orta-

lama yaş ve ortalama ameliyat öncesi SNOT-22 skorları daha yüksek olan çalışmalarda ESS sonrası SNOT-22 skorlarında daha büyük değişiklikler görülürken, ortalama takip süresi daha uzun olan çalışmaların SNOT-22 skorlarında daha küçük değişiklikler olmuştur. Sonuç olarak SNOT-22 kullanılarak yapılan araştırmalar, endoskopik sinüs cerrahisinin yaşam kalitesinde daha iyi sonuçlara yol açtığını göstermiştir.

SNOT-22 skoru, hastaların KRS semptomatolojilerinin ne kadar hissettikleri ile ilişkilidir ve hasta tarafından bildirilen KRS semptom kontrolünü yansıtır. Bu, tüm SNOT-22 alt alanları için geçerli olsa da; en belirgin şekilde burun, otojenik ve uyku alt alanları için geçerlidir. Stacey ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada (218), 35'ten büyük bir SNOT-22 skoru, KRS semptomlarının kötü kontrol edildiği anlamına geldiği öngörülmüştür.

Birçok çalışmada, kronik rinosinüzite bağlı üretkenlikteki düşüşlerin, hastalığa özgü yaşam kalitesi ölçümleri ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bununla birlikte, hangi semptom alanlarının öncelikle üretkenlik kaybına katkıda bulunduğu açık değildir. Naweed ve arkadaşlarınca yapılan prospektif, çok merkezli, gözlemsel kohort çalışmasında (219), KRS'ye özgü yaşam kalitesi alt etki alanı bozulması ile üretkenlik kaybı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlayan bu çalışmada üretkenlik kayıpları uyku ve psikolojik SNOT-22 alanlarındaki bozukluklar ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamıza benzer şekilde Cazzador ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada (220), AAV'deki sinonazal morbiditenin yaşam kalitesi üzerindeki etkisi değerlendirilmiş. Bu kesitsel vaka kontrol çalışmasına KBB tutulumu olan/olmayan AAV vakaları ve kronik rinosinüzit vakaları dahil edilmiş, sonrasında SNOT-22 uygulanmış. Sonuçta bizim çalışmamıza benzer şekilde, SNOT-22 ile BVAS arasında ise herhangi bir korelasyon bulunmamış ve SNOT-22 ile yaş, hastalık süresi veya hasar skoru arasında ilişki görülmemiştir. SNOT-22 anketi ile KBB tutulumu olan AAV hastalarında KRS hastalarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksek sinonazal morbidite bulunmuş fakat AAV hastalarının mevcut sistemik ve lokal tedavileri ile

anlamli fark cikmamis. KBB tutulumu olan hastalarda daha yuksek BVAS ve VDI bulunmus; inflamasyon indeksleri ve toplam VDI skorunda fark gorulmemis. Tanida, KBB tutulumu olan hastalar anlamli olarak daha genç, daha az ANCA pozitifligi ve daha dusuk böbrek tutulumu öyküsü saptanmis. KBB tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında sistemik tedavi rejimleri (oral glukokortikoidler ve immünsupresif ajanlar) ve hastalik süresi açısından anlamli bir fark gözlenmemis. KBB tutulumu olan AAV hastalarında diğ er iki gruba kıyasla SNOT-22 skoru anlamli olarak daha yuksek bulunmus ve o hastaların %20'si koku/tat alma duyusunda azalma, %15'inde kulak dolgunluğu, %15'inde yorgunluk, %15'inde sinirli/huzursuz/sinirlilik ve %20'si üzgün olarak en sıkıntılı 5 semptomundan 1'i olarak bildirilmiş. SNOT-22 semptom alanı analizi, KBB tutulumu olan AAV kohortunda rinolojik, ektranazal rinolojik, kulak/yüz ve psikolojik işlev bozukluğu alanları için anlamli olarak daha yuksek puanlar ortaya koyarken, uyku bozukluğu alanı için herhangi bir fark gözlenmemis. Bu ç aliş ma, KBB tutulumu olan AAV hastalarında SNOT-22 skoru ile değ erlendirilen sinonazal morbiditenin en az KRS kadar anlamli olduğu, Srouji ve arkadaşlarının sonuçlarını doğrulamaktadır (221, 222).

Son gözlemlerde AAV hastalarında KBB ve böbrek hastalıkları arasında klinik bir etkileş im olduğ unu göstermektedir. KBB tutulumu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında KBB tutulumu olanlarda daha az böbrek hastalığı, daha iyi böbrek fonksiyonu ve daha genç tanı yaşı görölmektedir (167, 223).

AAV hastalarında fiziksel ve duygusal bozukluklar alanı, KRS'li hastalara kıyasla önemli ölçüde bozulmuş ve vaskülitik hastalarda daha kötü bir psikolojik-duygusal iyilik halini doğrulamıştır. En önemlisi, spesifik olarak aktif sinonazal hastalığı olan AAV'li hastaların, sinonazal tutulum olmayanlara göre daha kötü genel yaşam kalitesi skorları bildirdiğı, Srouji ve arkadaşlarının ç aliş ma sonuçlarında yer almaktadır (222).

Yim ve arkadaşları (211), SNOT-22'nin KRS ve KRS olmayan hastalar arasında ayırım yapma kapasitesini incelemiş ve tanisal etkinliğ inin sınırlı olduğ unu

ortaya koymuştur. Benzer şekilde Hildebranth ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada (224), SNOT-22 anketinin KRS için hastalık özgüllüğü incelenmiş. Çeşitli enfeksiyon sonrası mekanizmalardan kaynaklanan koku alma bozukluğunun, SNOT-22'nin KRS için hastalığa özgüllüğünü etkileyip etkilemediğini araştırmayı amaçlanmış. Uzun süreli COVID de dahil olmak üzere çeşitli post-enfeksiyöz etiyolojiler nedeniyle koku alma duyusu kaybı yaşayan hastaların SNOT-22 skorlarını ve alt skorlarını analiz edilmiş ve KRS hastalarıyla karşılaştırılmış. Yüksek puanlar öncelikle “uyku ve biliş” alanındaki yüksek alt alan puanlarından kaynaklandığı saptanmış. Çalışma, toplam SNOT-22 skorunun KRS için spesifik olmadığını ortaya çıkarmış. Sonuçta SNOT-22'nin spesifik semptom alanlarındaki puanlara odaklanmak, farklı etiyolojileri ayırt etmede değerli olabileceği düşünülmüş.

Benzer şekilde SNOT-22'nin KRS dışında kullanıldığı, yaşam kalitesini etkileyen bir dizi farklı koşul tanımlanmıştır. Örneğin, Farhood ve arkadaşları (225), SNOT-22 skorlarının, KRS olmayan popülasyonlar arasında değiştiğini göstermiştir. Astım ve psikiyatrik bozukluklar gibi durumların daha yüksek SNOT-22 skorları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (225, 226).

Sinonazal tutulumun pulmoner alevlenmeleri etkileyebileceği düşüncesinden yola çıkılarak hazırlanan, Kang ve arkadaşlarının kistik fibrozisli erişkin hastalarda SNOT-22 ile sinonazal özellikler ve yaşam kalitesinin incelendiği prospektif kesitsel çalışmasında (227), hastalara klinik değerlendirme, akciğer fonksiyon testleri, nazal endoskopi ve paranazal sinüs BT taraması yapılmış ve anket uygulanmış. Sonuçta SNOT-22 anketi klinik ve tetkik sonuçlarıyla uyumlu olarak bulunmuş.

Hastalarda sinonazal tutulumun psikiyatrik komponenti çoğu kez değerlendirilmiş. Önceki çalışmalar, SNOT-22'nin KRS'li hastalarda depresyon ve yaygın anksiyete bozukluğunu yansıtabileceğini göstermiştir (228). Phillips ve arkadaşlarınca (229), SNOT-22 depresyon ve anksiyete belirtilerinin skorlamayı etkileyip etkilemediğini belirlemek için çalışma yapılmış. SNOT-22 duygusal ve uyku alt alan

puanları, özellikle üzüntü veya işlevsel bozuklukla ilgili maddeler ile puanlandığında, aktif depresyon ve anksiyete semptomlarını tahmin etmek için kullanılabileceği sonucuna varılmış.

Sinonazal semptomatoloji, alerjik rinit, primer baş ağrısı bozuklukları ve KRS dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıklardan kaynaklanabilir. Sinojenik olmayan baş ağrısı ile KRS hastalarını ayırt etmek klinik bir zorluk olmaya devam etmektedir. Önceki çalışmalar, primer baş ağrısı bozukluğu olan hasta semptomlarının SNOT-22 ile etkili bir şekilde değerlendirilebileceğini göstermiş olsa da; SNOT-22'nin KRS'nin negatif tanısal belirleyicisi olarak faydası araştırılmamıştır. Wu ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada (230), sinojenik olmayan baş ağrısı ile KRS arasında toplam SNOT-22 skorları açısından anlamlı bir fark bulunmamış, bu da bu hasta popülasyonlarında hastalığa özgü yaşam kalitesi bozukluğunun benzer olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, SNOT-22 alt alanlarının analizinde, sinojenik olmayan baş ağrısı hastalarında anlamlı derecede daha yüksek kulak/yüz rahatsızlık belirtileri skorları ve psikolojik işlev bozukluğu görülürken, KRS'li hastalarda anlamlı derecede daha yüksek rinolojik semptomlar görülmüş.

Marambaia ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada (231), daha önce cerrahi geçirmemiş ve klinik tedavi endikasyonu olan kronik rinosinüzitli bireylerin yaşam kalitesini değerlendirmek için SNOT-22 anketini kullanılmış. Prospektif ve analitik kesitsel olarak yapılan çalışmada biri KRS'li hastalardan diğeri sinonazal hastalığı olmayan erişkin bireylerden oluşan 2 grup karşılaştırılmış ve kronik rinosinüzitin, SNOT-22 anketine göre hastaların yaşam kalitesini düşürdüğü saptanmış.

Wu ve arkadaşlarının araştırmasında, nazofarenks karsinomlu hastalarda SNOT-22 için beş faktörlü bir modelin (burun, kulak/yüz, uyku, fonksiyon ve duygu alanları) uygulanabileceğini öne sürülmüş. Ayrıca psikometrik analizlerce, beş faktörlü modelin, nazofarenks karsinomlu hastalarda kulak hastalıklarıyla ilişkili yaşam kalitesi ve tedaviyi değerlendirmede güvenilir olduğu gösterilmiş (232).

SNOT-22 skoru geniş semptomatolojik değerlendirme yelpazesıyla nöroşirurji alanında da kendine yer bulmuştur. Spontan beyin omurilik sıvısı (BOS) rinoresi olan hastalar, düşük yaşam kalitesine yol açan önemli sinonazal semptom yükü yaşayabileceği için Liu ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada (233); spontan BOS rinore nedeniyle endoskopik endonazal cerrahi uygulanan hastalar ve nazal polipsiz kronik rinosinüzit nedeniyle endoskopik sinüs cerrahisi geçiren hastaların SNOT-22 skorlarını karşılaştırılmış. Çok merkezli ve retrospektif yapılan çalışmada spontan BOS rinoresi olan ve nazal polipsiz kronik rinosinüzitli hastaların ameliyat öncesi ve sonrası SNOT-22 skorlarındaki iyileşmeler ve alanları karşılaştırılmış. İki grup karşılaştırıldığında, toplam SNOT-22 skorlarında benzer iyileşmeler saptanmış. BOS rinore grubunda burun akıntısı, geniz akıntısı, gece uyanma daha fazla düzelmiş. Nazal polipsiz kronik rinosinüzitli hasta grubunda hapşırma, burun tıkanıklığı, koku / tat alma duyusunda azalma, kalın burun akıntısı, yüz ağrısı / basıncı ve kulak / yüz alanında daha fazla iyileşme görülmüş.

Spontan BOS rinoresi, diğer sinonazal hastalıklarla örtüşen semptomatolojisi nedeniyle tanı konulması zor olması sebebiyle Liu ve arkadaşlarınca yapılan bir başka çalışmada (234), SNOT-22 öğelerinin spontan BOS rinoresine karşı kronik rinosinüzit tanısını önerip öneremeyeceğini araştırılmış. Spontan BOS rinoresine sıklıkla diğer sinonazal patolojilerle yanlış tanı konulabileceği için, tek tek SNOT-22 maddeleri bir BOS kaçağının önerilmesine yardımcı olabileceği düşünülmüş. Burun akıntısı için SNOT-22 skorları yüksek olan ve bu semptomu en önemli semptom olarak bildiren, ancak KRS'nin diğer kardinal semptomlarıyla ilişkili skorları daha düşük olan hastalarda spontan BOS rinoresinden şüphelenilmesi gerektiği öngörülmüş. Dolayısıyla SNOT-22'deki burun akıntısı skoru bir pusula görevi görebilir ve baş ağrısı bozukluklarını teşhis etmek için SNOT-22 kullanan çalışmalara benzer şekilde klinisyenlere rehberlik edebilir.

Zimmer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (235), transnazal endoskopik hipofiz cerrahisi sonrası 1. ayda sinonazal etkilenmenin kısa dönem yaşam kalitesine olan etkilerini incelemek için SNOT-22 skurunun kullanılabileceği belirtilmiş.

Araştırmamızın güçlü yanları; ANCA-ilişkili vaskülitlerde doğrudan hasta beyanına bağlı olarak güncel semptom sorgulaması yoluyla anket çalışması oluşudur. Ayrıca AAV nadir görülen bir hastalık grubu olmasına rağmen örneklem sayımızın fazla olması, 90 hasta ile çalışılmasıdır. Hastaların kliniğimizde düzenli olarak yakın takip edilip vizitlere zamanında gelmesi verilerin güvenilirliği açısından önemli olmuştur. Araştırmamızda SNOT-22 anketi ile yapılan analizlerin yanı sıra semptom, klinik, laboratuvar, indeksler anlamında birçok kalitatif ve kantitatif değerlendirilmenin yapılması da çalışmamızın avantajlı yönlerindendir.

Araştırmamızın en kısıtlayıcı yanı retrospektif ve kesitsel olmasıdır. Retrospektif değerlendirme nedeniyle hastaların tanı anındaki semptomları ve bazı bilgileri hatırlayamaması veya o dönemki tetkik sonuçlarına ulaşamaması çalışmamız için kısıtlayıcı olmuştur. Verilerin neden sonuç ilişkisi bakımından daha net yorumlanabilmesi için bu bulguların hastaların uzun süre takip edilip, tedavi öncesi-sonrası gibi iki aşamalı değerlendirme ile prospektif çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı bulunmaktadır. AAV hasta grubunun tek başlıkta değerlendirilmesi çalışmamız için eksiklik olarak düşünülebilir. Her ne kadar benzer klinik özelliklere sahip olsalar da; GPA, MPA ve EGPA olarak sinonazal tutulum açısından ayrı ayrı semptomatik değerlendirmesi daha uygun olabilir. Aynı şekilde SNOT-22 anketinin kendi alt grupları için tek tek değerlendirme yapılabilir. Hasta sayımız bu çalışma için az olmasa da; daha homojen hasta gruplarının oluşturulabilmesi için çok merkezli, daha büyük kohortlar ile çalışılması daha etkin olabilir.

Sonuç olarak son dönemlerde yapılan bazı araştırmalar, SNOT-22 skorlarını ve doku histopatolojisini birlikte kullanmanın, KRS'li kişiler için tedavinin ne kadar iyi yürütüleceğini tahmin etmenin yeni bir yolu olabileceğini göstermektedir. Aynı şekilde sinonazal tutulumu olan AAV vakalarında da bu değerlendirme yapılabilir. Sinonazal tutulumun sıkça görüldüğü AAV'de esas olarak kronik rinosinüzit için geliştirilen SNOT-22 anketi hem üst solunum yollarına spesifik hem de genel sistem sorgulaması yönünden kliniği daha net anlamada ve tedavi değerlendirmede kullanılabilir. Bu konuda çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

1. Çalışmaya katılan 48'i kadın 42'si erkek olmak üzere 90 AAV hastasında sinonazal tutulumu değerlendirmek için SNOT-22 anketi uygulandı. Hastaların yaş ortalaması 54,16, semptomların başlama yaşı 47,5, tanı aldıkları yaş ortalaması 47,8, tanıda gecikme ortancası 2 ay bulundu.
2. Hastaların %75,6'sında GPA, %5,6'sında MPA, %15,6'sında EGPA ve %3,3'ünde böbreğe sınırlı AAV tanısı vardı.
3. ANCA IFA sonuçlarında; %55,2 oranında c-ANCA ve %20,7 oranında p-ANCA pozitifken bulunmuşken; ANCA ELISA testinde %55,8 pr3-ANCA ve %16,3 MPO-ANCA pozitif bulundu.
4. Hastaların %86,7'sinde en az bir komorbidite bulunmaktadır. En sık rastlanan komorbiditeler hipertansiyon (%56), diyabetes mellitus (%36) ve pulmoner arter hipertansiyon (%34,7) bulunmaktadır. Diğer komorbiditeler arasında kronik böbrek hastalığı, dislipidemi, koroner arter hastalığı, astım, hipotiroidi, osteoporoz, konjestif kalp yetmezliği, malignite, serebrovasküler olay ve venöz tromboembolizmdir.
5. Tanı döneminde konstitusyonel semptomlardan (%83,3) sonra en sık pulmoner (%78,7), KBB (%67,8) ve renal (%61,1) semptomlar görüldü. Bu bulguların yanı sıra, sırasıyla azalan oranlarda nörolojik semptomlar, mukoz-göz semptomları, cilt semptomları, kardiyovasküler semptomlar ve GİS semptomları görüldü. Çalışmamızın konusu olan KBB semptomlarını kendi içinde detaylandırırsak; en sık etkilenme paranazal sinüslerde (%55,7) olup sırasıyla İTİK (%47,5), kanlı burun akıntısı (%45,9), SNİK (%37,7), otitis media (%24,6), subglottik stenoz (%1,6) olarak saptandı.
6. Cinsiyet, sigara içme durumu, AAV tanı türü, ANCA IFA, ANCA ELISA, formalin direnci, hastalığın şiddeti, komorbidite, tedavi gibi tanı dönemindeki kategorik değişkenler ile SNOT-22 toplam puan ortancaları arasında

fark elde edilmezken; semptomlar arasında sadece nörolojik semptom ile SNOT-22 toplam puan ortancaları arasında fark elde edildi (**p=0,044**).

7. Tedavi olarak en sık oral steroid (%96,7), CYC (%64,4), RTX (%44,4) kullanıldığı görüldü. Bunların haricinde AZA (%43,3), MTX (%26,7), MMF (%25,6), IVIG (%11,1), PLEX (%10), LEF (%1,1) vardı. Remisyon indüksiyonunda en sık steroid eşliğinde CYC ve RTX, remisyon idamesinde AZA, MTX, MMF kullanıldı.
8. Anket döneminde hastalar en sık renal (%58,9), pulmoner (%44,3) ve KBB (%38,9) semptomları görüldü. Bunların haricinde kardiyovasküler (%23,3), nörolojik (%20,2), göz ve mukozal (%20), konstitusyonel semptom (%8,9) ve cilt (%3,3) semptomları saptandı. KBB semptomlarında; en sık İTİK (%60), SNİK (%54,3), paranazal sinüs tutulumu (%20), kanlı burun akıntısı (%8,6) ve subglottik stenoz (%2,9) mevcuttu.
9. Anket döneminde semptomlar arasında sadece konstitusyonel semptomlara göre SNOT-22 toplam puan ortancaları arasında bir fark elde edildi (**p=0,049**). SNOT-22 toplam puanı ile anket dönemindeki hastalık şiddeti, relaps durumu ve laboratuvar sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmedi.
10. Tanı döneminde hastalarımızın %25,6'sında, anket döneminde hastaların %4,4'ünde şiddetli hastalık belirtileri saptadık. Tanı döneminde BVAS ortalama değeri 18,27, FFS skoru ortancası 1,00 bulunmuştur. Anket döneminde BVAS skoru ortancası 0,00 ve VDI skoru ortancası 3,00 bulundu. Hastalık süreçleri boyunca hastaların %57,8'i en az bir kez relaps yaşamıştır. Çoğunluğu (%72) bir, %20'si iki ve %8'i üç relaps yaşadı.
11. SNOT-22 toplam ile tanı anındaki monosit/lenfosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf düzeyde bir ilişki elde edildi (**r=0,301; p=0,028**). SNOT-22 toplam puanı ile tanı anındaki SIR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf düzeyde bir ilişki

elde edildi ($r=0,302$; $p=0,028$). SNOT-22 toplam ile diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki elde edilmedi.

12. Çalışmamızda çoğu hasta remisyonda ve SNOT-22 puanları düşük olduğundan daha detayları incelemek için puanlar <1 , 1-3 arası, 4-9 arası ve >10 olmak üzere 4 gruba ayrıldı. SNOT-22 grupları ile cinsiyet, sigara durumu, AAV tipi, komorbidite, semptomlar, ANCA IFA, ANCA ELISA, hastalık şiddeti gibi tanı dönemindeki kategorik değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmedi. Benzer şekilde anket dönemindeki tedaviler, semptomlar, hastalık şiddeti ve relaps durumu gibi kategorik değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmedi.
13. Hastalık aktivitesini BVAS ve FFS ile değerlendirdik. BVAS ortalama değeri 18,27, ortanca FFS skoru 1,00 bulundu.
14. Tanı dönemindeki yaş, sigara durumu, tanıda gecikme süresi, laboratuvar bulguları, nötrofil/lenfosit, monosit/lenfosit, platelet/lenfosit, SII, SIR, BVAS ve FFS ile SNOT-22 grupları incelendi. SNOT-22 gruplarına göre tanı monosit/lenfosit ortancaları arasında (<1 arası puan alan grup ile 4-9 arası puan alan grup) bir fark vardır ($p=0,046$). SNOT-22 gruplarına göre tanı SIR ortancaları arasında fark (<1 arası puan alan grup ile 4-9 arası puan alan grup) vardır ($p=0,032$).
15. Tedavi dozları, laboratuvar bulguları, nötrofil/lenfosit, monosit/lenfosit, platelet/lenfosit, SII, SIR, BVAS, VDI ile SNOT-22 grupları incelendi. SNOT-22 gruplarına göre oral steroid doz ortancaları arasında (1-3 ile 4-9 arası puan alan gruplar) bir fark vardır ($p=0,027$). SNOT-22 gruplarına göre diğer parametrelerin dağılımları farklılık göstermemektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Bijlsma JWJ, Hachulla E, da Silva JAP, Doherty M, van Laar JM, Cimmino MA, Lioté F. EULAR textbook on rheumatic diseases: BMJ Publishing Group United Kingdom; 2018.
2. Granülomatozu DNW. Romatoloji Kitabı. Ankara: Ankara Üniversitesi. 2014;348-52.
3. SÖNMEZ H, GÜRLER İ, KADİR B, SÜLEYMANLAR G, ÜNAL S. İç Hastalıkları Özet Kitabı. 2017.
4. Hancı D, Altun H, Şahin E, Altıntoprak N, Cingi C. Turkish translation, cross-cultural adaptation and validation of the SinoNasal Outcome Test (SNOT)-22. ENT Updates. 2015;5(2):51-7.
5. Jalessi M, Farhadi M, Kamrava SK, Amintehran E, Asghari A, Hemami MR, et al. The reliability and validity of the persian version of sinonasal outcome test 22 (snot 22) questionnaires. Iranian Red Crescent Medical Journal. 2013;15(5):404.
6. Kitching AR, Anders H-J, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. Nature reviews Disease primers. 2020;6(1):71.
7. Yates M, Watts R. ANCA-associated vasculitis. Clinical Medicine. 2017;17(1):60.
8. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. Nature Reviews Rheumatology. 2019;15(2):91-101.
9. Davies D, Moran J, Niall J, Ryan G. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? British medical journal (Clinical research ed). 1982;285(6342):606.
10. Van der Woude F, Lobatto S, Permin H, Van Der Giessen M, Rasmussen N, Wiik A, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. The Lancet. 1985;325(8426):425-9.
11. Falk RJ, Jennette JC. ANCA are pathogenic—oh yes they are! Journal of the American Society of Nephrology. 2002;13(7):1977-9.
12. Stone JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2003;48(8):2299-309.
13. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. Arthritis & Rheumatism. 2013;65(1):270-81.
14. Ennis D, Lee JK, Pagnoux C. Mepolizumab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Expert Opinion on Biological Therapy. 2019;19(7):617-30.
15. Kallenberg C, Tervaert JC, Van der Woude F, Goldschmeding R, von dem Borne AK, Weening J. Autoimmunity to lysosomal enzymes: new clues to vasculitis and glomerulonephritis? Immunology today. 1991;12(2):61-4.

16. Flores-Suárez LF, Alba MA, Mateos-Toledo H, Ruiz N. Pulmonary involvement in systemic vasculitis. *Current Rheumatology Reports*. 2017;19:1-8.
17. Pecher A-C, Henes M, Henes JC. Optimal management of ANCA-associated vasculitis before and during pregnancy: current perspectives. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2023;308(2):379-85.
18. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):71.
19. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1994;37(2):187-92.
20. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clinical and experimental nephrology*. 2013;17:603-6.
21. Ekman D, Sennblad B, Knight A, Karlsson Å, Rantapää-Dahlqvist S, Berglin E, et al. Stratified genetic analysis reveals sex differences in MPO-ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology*. 2023;kead152.
22. Kimoto Y, Horiuchi T. The complement system and ANCA associated vasculitis in the era of anti-complement drugs. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:926044.
23. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(3):214-23.
24. Villacorta J, Martinez-Valenzuela L, Martin-Capon I, Bordignon-Draibe J. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated Vasculitis: toward an individualized approach. *Nephron*. 2022;146(2):121-37.
25. Popa E, Stegeman C, Abdulahad W, Van Der Meer B, Arends J, Manson W, et al. Staphylococcal toxic-shock-syndrome-toxin-1 as a risk factor for disease relapse in Wegener's granulomatosis. 2007.
26. Clarkson A, Robson J. The effect of drugs on immunological renal disease. *Progress in biochemical pharmacology*. 1972;7:427-51.
27. Draibe J, Rodo X, Fulladosa X, Martínez-Valenzuela L, Diaz-Encarnacion M, Santos L, et al. Seasonal variations in the onset of positive and negative renal ANCA-associated vasculitis in Spain. *Clinical kidney journal*. 2018;11(4):468-73.
28. Chaudhry R, Bilal A, Austin A, Mehta S, Salman L, Foulke L, et al. ANCA associated vasculitis: experience of a tertiary care referral center. *J Bras Nefrol*. 2019;41(1):55-64.
29. Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette JC. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med*. 1990;113(9):656-63.
30. Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO, Tryfon S, Fervenza FC, Ytterberg SR, Specks U. Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(6):1467-76.

31. Yates M, Watts RA, Bajema I, Cid M, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;annrheumdis-2016-209133.
32. Cleary JO, Sivarasan N, Burd C, Connor SE. Head and neck manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *The British Journal of Radiology*. 2021;94(1119):20200914.
33. Cornec D, Cornec-Le Gall E, Fervenza FC, Specks U. ANCA-associated vasculitis - clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):570-9.
34. Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, Cassone G, Faverio P, Cavazza A, et al. Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2020;38(2):221-31.
35. Pamuk ÖN, Dönmez S, Calayır GB, Pamuk GE. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in northwestern Turkey. *Clinical rheumatology*. 2016;35:2063-71.
36. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*, 19e: Mcgraw-hill New York, NY, USA.; 2015.
37. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg–Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology*. 2009;48(12):1560-5.
38. Hellmich B, Lamprecht P, Spearpoint P, Götte D, Deichmann A, Buchholz I, et al. New insights into the epidemiology of ANCA-associated vasculitides in Germany: results from a claims data study. *Rheumatology*. 2021;60(10):4868-73.
39. Jennette JC, Nachman PH. ANCA glomerulonephritis and vasculitis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2017;12(10):1680.
40. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suárez LF. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(suppl_1):i14-i22.
41. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DG. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatic Disease Clinics*. 2010;36(3):447-61.
42. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(11):1121-5.
43. Rowaiye OO, Kuzstal M, Klinger M. The kidneys and ANCA-associated vasculitis: from pathogenesis to diagnosis. *Clinical kidney journal*. 2015;8(3):343-50.
44. Watkins AS, Kempen JH, Choi D, Liesegang TL, Pujari S, Newcomb C, et al. Ocular disease in patients with ANCA-positive vasculitis. *Journal of ocular biology, diseases, and informatics*. 2010;3:12-9.
45. Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG, Xiao H, Hu P, Nachman PH, et al. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. *Autoimmunity reviews*. 2017;16(7):722-9.

46. Katsumata Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Interstitial lung disease with ANCA-associated vasculitis. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*. 2015;9:CCRP. S23314.
47. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, Teixeira L, Guilpain P, Guillevin L. High frequency of venous thromboembolic events in Churg–Strauss syndrome, Wegener’s granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008.
48. Novikov P, Makarov E, Moiseev S, Meshkov A, Strizhakov L. Venous thromboembolic events in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):e27.
49. Houben E, Mendel A, van der Heijden JW, Simsek S, Bax WA, Carette S, et al. Prevalence and management of cardiovascular risk factors in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology*. 2019;58(12):2333-5.
50. Berti A, Matteson EL, Crowson CS, Specks U, Cornec D, editors. Risk of cardiovascular disease and venous thromboembolism among patients with incident ANCA-associated vasculitis: a 20-year population-based cohort study. *Mayo Clinic Proceedings*; 2018: Elsevier.
51. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Arthritis & Rheumatology*. 2022;74(3):400-6.
52. Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Takahashi H, Hirota T, Noma H, et al. Comparison of performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome with other sets of criteria in Japanese patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(12):1980-5.
53. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis & Rheumatology*. 2022;74(3):386-92.
54. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis & Rheumatism*. 1990;33(8):1101-7.
55. Pagnoux C, Springer J. classifying antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)–associated vasculitides according to ANCA type or phenotypic diagnosis: salt or pepper? 2016. p. 2837-40.
56. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri G, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2016;29(2):151-9.
57. Garlapati P, Qurie A. Granulomatosis with Polyangiitis. 2021 Dec 7. StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022.
58. Holle JU, Laudien M, Gross WL. Clinical manifestations and treatment of Wegener's granulomatosis. *Rheumatic Disease Clinics*. 2010;36(3):507-26.
59. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, De Groot K, Rudert H, Nölle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2000;43(5):1021-32.

60. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Annals of internal medicine*. 1992;116(6):488-98.
61. Sattui SE, Lally L. Localized granulomatous with polyangiitis (GPA): varied clinical presentations and update on treatment. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2020;20:1-8.
62. Maqbool U, Maqbool A, Maqbool A, Qadeer A, Mehmood MF, Loon M. An atypical presentation of granulomatosis with polyangiitis: A case report. *Radiology Case Reports*. 2023;18(6):2245-8.
63. Lutalo PM, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *Journal of autoimmunity*. 2014;48:94-8.
64. Puéchal X. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Joint bone spine*. 2020;87(6):572-8.
65. Chung SA, Seo P. Microscopic polyangiitis. *Rheumatic Disease Clinics*. 2010;36(3):545-58.
66. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Pagliuca G, et al. Goodpasture's syndrome: a clinical update. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(3):246-53.
67. Dekkema G, Rutgers A, Sanders J, Stegeman C, Heeringa P. The nasal microbiome in anca-associated vasculitis: Picking the nose for clues on disease pathogenesis. *Current rheumatology reports*. 2021;23(7):54.
68. Hashmi MF, Jain V, Tiwari V. Microscopic Polyangiitis. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2022.
69. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): state of the art. *Allergy*. 2013;68(3):261-73.
70. Lane SE, Watts R, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis. *Current rheumatology reports*. 2005;7(4):270-5.
71. Kamali S, Kasapoglu E, Aktürk F, Gül A, Inanc M, Öcal L, et al. Eosinophilia and hyperimmunoglobulinemia E as the presenting manifestations of Wegener's granulomatosis. *Clinical rheumatology*. 2003;22:333-5.
72. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Stern M, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *Journal of autoimmunity*. 2013;43:60-9.
73. Frankel SK, Schwarz MI. The pulmonary vasculitides. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;186(3):216-24.
74. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nature reviews Rheumatology*. 2023:1-15.
75. Kallenberg CG, Stegeman CA, Abdulahad WH, Heeringa P. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: new possibilities for intervention. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;62(6):1176-87.
76. Vegting Y, Vogt L, Anders H-J, de Winther MP, Bemelman FJ, Hilhorst ML. Monocytes and macrophages in ANCA-associated vasculitis. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(10):102911.

77. Xiao H, Hu P, Falk RJ, Jennette JC. Overview of the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Kidney Diseases*. 2016;1(4):205-15.
78. Day C, Hewins P, Savage C. New developments in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003;21(6; SUPP/32):S35-S48.
79. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):463-73.
80. Wai YT, Nash GB, Hewins P, Savage CO, Adu D. ANCA-induced neutrophil F-actin polymerization: implications for microvascular inflammation. *Kidney international*. 2005;67(1):130-9.
81. Schreiber A, Busjahn A, Luft FC, Kettritz R. Membrane expression of proteinase 3 is genetically determined. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(1):68-75.
82. Jennette JC, Wilkman AS, Falk R. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *The American journal of pathology*. 1989;135(5):921.
83. Jennette JC. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated diseases: a pathologist's perspective. *American journal of kidney diseases*. 1991;18(2):164-70.
84. Ross C, Makhzoum J-P, Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol*. 2022;9(3):153-66.
85. Rahmattulla C, Mooyaart AL, van Hooven D, Schoones JW, Bruijn JA, Dekkers OM, et al. Genetic variants in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015:annrheumdis-2015-207601.
86. Merkel PA, Xie G, Monach PA, Ji X, Ciavatta DJ, Byun J, et al. Identification of functional and expression polymorphisms associated with risk for antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Arthritis & rheumatology*. 2017;69(5):1054-66.
87. Wiczorek S, Holle JU, Epplen JT. Recent progress in the genetics of Wegener's granulomatosis and Churg–Strauss syndrome. *Current opinion in rheumatology*. 2010;22(1):8-14.
88. Xie G, Roshandel D, Sherva R, Monach PA, Lu EY, Kung T, et al. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA–DPB1*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(9):2457-68.
89. Rasmussen N, Wiik A. Indirect immunofluorescence examination for IgG-ANCA in sera submitted for the 1st international workshop on ANCA, 1988. *APMIS Supplementum*. 1989;6:16-20.
90. Berti A, Warner R, Johnson K, Cornec D, Schroeder DR, Kabat BF, et al. The association of serum interleukin-6 levels with clinical outcomes in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Journal of autoimmunity*. 2019;105:102302.
91. Schulte-Pelkum J, Radice A, Norman GL, López Hoyos M, Lakos G, Buchner C, et al. Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Journal of immunology research*. 2014;2014.

92. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg–Strauss syndrome. *Annals of internal medicine*. 2005;143(9):632-8.
93. Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J, Winkens B, Peters J, van Paassen P, Tervaert JWC. ANCA as a predictor of relapse: useful in patients with renal involvement but not in patients with nonrenal disease. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2015;26(3):537.
94. Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suárez LF, Guillevin L, et al. Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017;13(11):683-92.
95. Moiseev S, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, Bogdanos DP, Csernok E, Damoiseaux J, et al. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2020;19(9):102618.
96. Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P, Beauvils H, Mahr A, Guillevin L, et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(7):1392-9.
97. Dhillon SS, Singh D, Doe N, Qadri AM, Ricciardi S, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary capillaritis due to propylthiouracil. *Chest*. 1999;116(5):1485-8.
98. Yermakov VM, Hitti IF, Sutton AL. Necrotizing vasculitis associated with diphenylhydantoin: two fatal cases. *Human pathology*. 1983;14(2):182-4.
99. Yu F, Chen M, Gao Y, Wang S-x, Zou W-z, Zhao M-h, Wang H-y. Clinical and pathological features of renal involvement in propylthiouracil-associated ANCA-positive vasculitis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2007;49(5):607-14.
100. Merkel PA. Drug-induced vasculites. *Rheumatic Disease Clinics*. 2001;27(4):849-62.
101. Ahn S-S, Park Y-B, Lee S-W. Serological biomarkers and indices for the current activity and prognosis of ANCA-associated vasculitis: experience in a single centre in Korea. *Yonsei medical journal*. 2021;62(4):279.
102. Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K, Reuter M, Gross W. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *European Respiratory Journal*. 1997;10(12):2738-43.
103. Masiak A, Zdrojewski Z, Pęksa R, Smoleńska Ż, Czuszyńska Z, Siemińska A, et al. The usefulness of histopathological examinations of non-renal biopsies in the diagnosis of granulomatosis with polyangiitis. *Reumatologia/Rheumatology*. 2017;55(5):230-6.
104. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11.
105. Neumann T, Manger B, Schmid M, Kroegel C, Hansch A, Kaiser WA, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine*. 2009;88(4):236-43.

106. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Annals of the rheumatic diseases*. 2008.
107. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P, Group FVS. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine*. 2011;90(1):19-27.
108. Bhamra K, Luqmani R. Damage assessment in ANCA-associated vasculitis. *Current rheumatology reports*. 2012;14:494-500.
109. Luqmani R, Bacon P, Moots R, Janssen B, Pall A, Emery P, et al. Birmingham vasculitis activity score (BVAS) Dim system necrotizing vasculitis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1994;87(11):671-8.
110. Exley A, Bacon P, Luqmani R, Kitas G, Gordon C, Savage C, Adu D. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1997;40(2):371-80.
111. Kamali S, Erer B, Artim-Esen B, Gul A, Ocal L, Konice M, et al. Predictors of damage and survival in patients with Wegener's granulomatosis: analysis of 50 patients. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(2):374-8.
112. Seo P, Jayne D, Luqmani R, Merkel PA. Assessment of damage in vasculitis: expert ratings of damage. *Rheumatology*. 2009;48(7):823-7.
113. Seo P, Min YI, Holbrook JT, Hoffman GS, Merkel PA, Spiera R, et al. Damage caused by Wegener's granulomatosis and its treatment: prospective data from the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(7):2168-78.
114. Hilhorst M, Wilde B, van Paassen P, Winkens B, van Breda Vriesman P, Cohen Tervaert JW. Improved outcome in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis: a 30-year follow-up study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013;28(2):373-9.
115. Rhee RL, Hogan SL, Poulton CJ, McGregor JAG, Richard Landis J, Falk RJ, Merkel PA. Trends in long-term outcomes among patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with renal disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(7):1711-20.
116. Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*. (No Title). 2022.
117. Erten Ş. Antinötrofil Sitoplazmik Antikor İlişkili Vaskülitler: Tedavi ve Prognoz. *Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics*. 2018;11(1):39-48.
118. Gopaluni S, Flossmann O, Little MA, O'Hara P, Bekker P, Jayne D, Society EV. Effect of Disease Activity at Three and Six Months After Diagnosis on Long-Term Outcomes in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(5):784-91.
119. GROOT D. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2237-42.

120. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis. *Arthritis & Rheumatology*. 2021;73(8):1366-83.
121. Cornec D, Gall EC-L, Fervenza FC, Specks U. ANCA-associated vasculitis—clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;12(10):570-9.
122. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D’Cruz D, Harper L, Jayne D, et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology*. 2014;53(12):2306-9.
123. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JWC, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2005;52(8):2461-9.
124. Dirikgil E, Tas S, Rutgers A, Verhoeven P, Van Laar J, Hagen E, et al. A Dutch consensus statement on the diagnosis and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Netherlands Journal of Medicine*. 2020;78(2):71-82.
125. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, Loft AGR, Thomsen BS, Tvede N, Baslund B. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(1):100-5.
126. van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler A, Wolterbeek R, Bruijn JA, Jayne DR, et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016:annrheumdis-2016-209925.
127. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(3):211-20.
128. Tan JA, Dehghan N, Chen W, Xie H, Esdaile JM, Avina-Zubieta JA. Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017:annrheumdis-2016-210942.
129. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010:annrheumdis137778.
130. Kronbichler A, Leierer J, Gauckler P, Shin JI. Comorbidities in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology*. 2020;59(Supplement_3):iii79-iii83.
131. Luqmani R, Suppiah R, Edwards CJ, Phillip R, Maskell J, Culliford D, et al. Mortality in Wegener's granulomatosis: a bimodal pattern. *Rheumatology*. 2011;50(4):697-702.
132. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21(10):1628-36.
133. Berti A, Cornec-Le Gall E, Cornec D, Casal Moura M, Matteson EL, Crowson CS, et al. Incidence, prevalence, mortality and chronic renal damage of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a 20-year

- population-based cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(9):1508-17.
134. King C, Harper L. Avoidance of harm from treatment for ANCA-associated vasculitis. *Current treatment options in rheumatology*. 2017;3:230-43.
 135. Knight A, Askling J, Ekbom A. Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *International journal of cancer*. 2002;100(1):82-5.
 136. Garcia-Vives E, Segarra-Medrano A, Martinez-Valle F, Agraz I, Solans-Laqué R. Prevalence and risk factors for major infections in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: influence on the disease outcome. *The Journal of Rheumatology*. 2020;47(3):407-14.
 137. Solans-Laqué R, Fraile G, Rodriguez-Carballeira M, Caminal L, Castillo MJ, Martínez-Valle F, et al. Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine*. 2017;96(8).
 138. Specks U. Accurate Relapse Prediction in ANCA-Associated Vasculitis—the Search for the Holy Grail. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2015;26(3):505.
 139. Mooney J, Spalding N, Poland F, Grayson P, Leduc R, McAlear CA, et al. The informational needs of patients with ANCA-associated vasculitis—development of an informational needs questionnaire. *Rheumatology*. 2014;53(8):1414-21.
 140. Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, Silva F, Cartin-Ceba R, Snyder MR, et al. Factors determining the clinical utility of serial measurements of antineutrophil cytoplasmic antibodies targeting proteinase 3. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(7):1700-10.
 141. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Annals of the rheumatic diseases*. 2018:annrheumdis-2017-212878.
 142. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1166-9.
 143. Wallace ZS, Choi H, Stone JH. Risk of severe infection following rituximab and the efficacy of antimicrobial prophylaxis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019.
 144. Wallace ZS, Lu N, Unizony S, Stone JH, Choi HK, editors. Improved survival in granulomatosis with polyangiitis: a general population-based study. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2016: Elsevier.
 145. Durel CA, Berthiller J, Caboni S, Jayne D, Ninet J, Hot A. Long-term followup of a multicenter cohort of 101 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Arthritis care & research*. 2016;68(3):374-87.

146. Kim M-Y, Sohn K-H, Song W-J, Park H-W, Cho S-H, Min K-U, Kang H-R. Clinical features and prognostic factors of Churg-Strauss syndrome. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2014;29(1):85.
147. Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM, Kelly D, Scott J, Hamour S, et al. A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology*. 2019;58(2):260-8.
148. Salama AD. Relapse in anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Kidney international reports*. 2020;5(1):7-12.
149. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(8):1150-6.
150. Wojciechowska J, Kręćicki T. Clinical characteristics of patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in ENT practice: a comparative analysis. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2018;38(6):517.
151. Said MSM. Upper respiratory tract symptoms, renal involvement and vasculitis: a case report and review of Wegener granulomatosis. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2010;2(4):189.
152. Parra-García GD, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R, Sainz-Quevedo M, Ortego-Centeno N. Otolaryngologic manifestations of systemic vasculitis. *Acta Otorrinolaringologica (English Edition)*. 2012;63(4):303-10.
153. Kühn D, Hospowsky C, Both M, Hey M, Laudien M. Manifestation of granulomatosis with polyangiitis in head and neck. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(111):S78-84.
154. Holle JU, Gross WL, Latza U, Nölle B, Ambrosch P, Heller M, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(1):257-66.
155. Holme SS, Kilian K, Eggesbø HB, Moen JM, Molberg Ø. Impact of baseline clinical and radiological features on outcome of chronic rhinosinusitis in granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Research & Therapy*. 2021;23(1):1-11.
156. OHTANI I, BABA Y, SUZUKI C, SAKUMA H, KANO M. Temporal bone pathology in Wegener's granulomatosis. *Fukushima journal of medical science*. 2000;46(1-2):31-9.
157. Santos F, Salviz M, Domond H, Nadol JB. Otopathology of vasculitis in granulomatosis with polyangitis. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2015;36(10):1657.
158. Sharma A, Lakshman A, Nampoothiri RV, Verma R, Rathi M, Naidu GS, et al. Pulmonary and Ear, Nose and Throat (ENT) Involvement in ANCA-Associated Vasculitis at Diagnosis-Experience from a Tertiary Care Centre in North India. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2017;65(12):40-7.
159. Alam DS, Seth R, Sindwani R, Woodson EA, Rajasekaran K. Upper airway manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2012;79:S16-21.
160. Grygiel-Górniak B, Limphaibool N, Perkowska K, Puszczewicz M. Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: key considerations and major features. *Postgraduate medicine*. 2018;130(7):581-96.

161. D'Anza B, Langford CA, Sindwani R. Sinonasal imaging findings in granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): A systematic review. *American journal of rhinology & allergy*. 2017;31(1):16-21.
162. Herlyn K, Hellmich B, Seo P, Merkel PA. Patient-reported outcome assessment in vasculitis may provide important data and a unique perspective. *Arthritis care & research*. 2010;62(11):1639-45.
163. Martinez Del Pero M, Walsh M, Luqmani R, Flossmann O, Mukhtyar C, Jani P, et al. Long-term damage to the ENT system in Wegener's granulomatosis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2011;268:733-9.
164. Pagnoux C, Carette S, Khalidi NA, Walsh M, Hiemstra TF, Cuthbertson D, et al. Comparability of patients with ANCA-associated vasculitis enrolled in clinical trials or in observational cohorts. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015;33(2 0 89):S.
165. de Souza FHC, Radu Halpern AS, Valente Barbas CS, Shinjo SK. Wegener's granulomatosis: experience from a Brazilian tertiary center. *Clinical rheumatology*. 2010;29:855-60.
166. Solans-Laqué R, Rodriguez-Carballeira M, Rios-Blanco JJ, Fraile G, Sáez-Comet L, Martinez-Zapico A, et al. Comparison of the Birmingham vasculitis activity score and the five-factor score to assess survival in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a study of 550 patients from Spain (REVAS Registry). *Arthritis Care & Research*. 2020;72(7):1001-10.
167. Felicetti M, Cazzador D, Padoan R, Pendolino AL, Faccioli C, Nardello E, et al. Ear, nose and throat involvement in granulomatosis with polyangiitis: how it presents and how it determines disease severity and long-term outcomes. *Clinical rheumatology*. 2018;37:1075-83.
168. Martinez Del Pero M, Rasmussen N, Chaudhry A, Jani P, Jayne D. Structured clinical assessment of the ear, nose and throat in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2013;270:345-54.
169. Cannady SB, Batra PS, Koenig C, Lorenz RR, Citardi MJ, Langford C, Hoffman GS. Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases. *The Laryngoscope*. 2009;119(4):757-61.
170. McCaffrey TV, McDonald TJ, Facer GW, DeRemee RA. Otologic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1980;88(5):586-93.
171. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):177-84.
172. Barrett A. Wegener's granulomatosis of the major salivary glands. *Journal of oral pathology & medicine*. 2012;41(10):721-7.
173. Suppiah R, Hadden RD, Batra R, Arden NK, Collins MP, Guillevin L, et al. Peripheral neuropathy in ANCA-associated vasculitis: outcomes from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology*. 2011;50(12):2214-22.

174. Petersen H, Goetz P, Both M, Hey M, Ambrosch P, Bremer JP, et al. Manifestation of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in head and neck. *Rhinology*. 2015;53(3):277-85.
175. Nakamaru Y, Takagi D, Suzuki M, Homma A, Morita S, Homma A, Fukuda S. Otologic and rhinologic manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Audiology and Neurotology*. 2016;21(1):45-53.
176. ANDERSON ER, MURPHY MP, WEYMULLER Jr EA. Clinimetric evaluation of the sinonasal outcome test-16. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1999;121(6):702-7.
177. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund V, Browne J. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clinical otolaryngology*. 2009;34(5):447-54.
178. Quintanilla-Dieck L, Litvack JR, Mace JC, Smith TL, editors. Comparison of disease-specific quality-of-life instruments in the assessment of chronic rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology*; 2012: Wiley Online Library.
179. Yeolekar AM, Dasgupta K, Khode S, Joshi D, Gosrani N. A study of SNOT 22 scores in adults with no sinonasal disease. *J Rhinology-Otologies*. 2013;1:6-10.
180. DeConde AS, Bodner TE, Mace JC, Smith TL. Response shift in quality of life after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2014;140(8):712-9.
181. DeConde AS, Mace JC, Bodner T, Hwang PH, Rudmik L, Soler ZM, Smith TL, editors. SNOT-22 quality of life domains differentially predict treatment modality selection in chronic rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology*; 2014: Wiley Online Library.
182. Hoehle LP, Phillips KM, Bergmark RW, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Symptoms of chronic rhinosinusitis differentially impact general health-related quality of life. *Rhinology*. 2016;54(4):316-22.
183. Campbell AP, Phillips KM, Hoehle LP, Feng AL, Bergmark RW, Caradonna DS, et al. Depression symptoms and lost productivity in chronic rhinosinusitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2017;118(3):286-9.
184. Liu M, Liu J, Weitzel EK, Chen PG. The predictive utility of the 22-item sino-nasal outcome test (SNOT-22): A scoping review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022;12(1):83-102.
185. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 1995;113(1):104-9.
186. Rudmik L, Hopkins C, Peters A, Smith TL, Schlosser RJ, Soler ZM. Patient-reported outcome measures for adult chronic rhinosinusitis: a systematic review and quality assessment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(6):1532-40. e2.
187. Copay AG, Subach BR, Glassman SD, Polly Jr DW, Schuler TC. Understanding the minimum clinically important difference: a review of concepts and methods. *The Spine Journal*. 2007;7(5):541-6.
188. Redondo-Rodriguez R, Mena-Vázquez N, Cabezas-Lucena AM, Manrique-Arija S, Mucientes A, Fernández-Nebro A. Systematic review and

- metaanalysis of worldwide incidence and prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(9):2573.
189. Papadakis M, Rabow M, McPhee S, McQuaid K, Gandhi M. *Current Medical Diagnosis & Treatment* 2024. McGraw Hill; 2024.
 190. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, Nachman PH. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Annals of internal medicine*. 2005;143(9):621-31.
 191. Robbins G, Barnard D. Mean platelet volume changes in infection. *Journal of clinical pathology*. 1983;36(11):1320.
 192. Park HJ, Jung SM, Song JJ, Park Y-B, Lee S-W. Platelet to lymphocyte ratio is associated with the current activity of ANCA-associated vasculitis at diagnosis: a retrospective monocentric study. *Rheumatology international*. 2018;38:1865-71.
 193. Ahn SS, Jung SM, Song JJ, Park Y-B, Lee S-W. Neutrophil to lymphocyte ratio at diagnosis can estimate vasculitis activity and poor prognosis in patients with ANCA-associated vasculitis: a retrospective study. *BMC nephrology*. 2018;19(1):1-7.
 194. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavské lekarske listy*. 2001;102(1):5-14.
 195. Sargin G, Senturk T, Yavasoglu I, Kose R. Relationship between neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis treated with rituximab. *International journal of rheumatic diseases*. 2018;21(12):2122-7.
 196. Lee YH, Song GG. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume and platelet-to-lymphocyte ratio in Behçet's disease and their correlation with disease activity: A meta-analysis. *International journal of rheumatic diseases*. 2018;21(12):2180-7.
 197. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Modern rheumatology*. 2016;26(3):372-6.
 198. Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O, Alberici F, Baslund B, Batra R, et al. A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology*. 2011;50(5):899-905.
 199. Huang L, Shen C, Zhong Y, Ooi JD, Zhou Y-O, Chen J-B, et al. The association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with all-cause mortality in Chinese patients with MPO-ANCA associated vasculitis. *Clinical and Experimental Medicine*. 2020;20:401-8.
 200. Gillett S, Hopkins C, Slack R, Browne J. A pilot study of the SNOT 22 score in adults with no sinonasal disease. *Clinical Otolaryngology*. 2009;34(5):467-9.

201. Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology*. 2016;54(2):129-33.
202. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(12):1827-32.
203. Mahr A, Specks U, Jayne D. Subclassifying ANCA-associated vasculitis: a unifying view of disease spectrum. Oxford University Press; 2019. p. 1707-9.
204. Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Current pharmaceutical design*. 2012;18(11):1478-93.
205. Koldingsnes W, Nossent H. Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology*. 2002;41(5):572-81.
206. Piccirillo JF, Merritt Jr MG, Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2002;126(1):41-7.
207. Satish H, Sreedhar K. Septoplasty outcome using SNOT-22 questionnaire study. *IOSR J Dental Med Sci*. 2013;6(5):34-8.
208. Behnke J, Dundervill C, Bulbul M, Armeni M, Ramadan HH, Makary CA. Using the sino-nasal outcome test (SNOT-22) to study outcome of treatment of nasal obstruction. *American Journal of Otolaryngology*. 2023;44(4):103879.
209. Buckland J, Thomas S, Harries P. Can the Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22) be used as a reliable outcome measure for successful septal surgery? *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 2003;28(1):43-7.
210. Kennedy JL, Hubbard MA, Huyett P, Patrie JT, Borish L, Payne SC. Sino-nasal outcome test (SNOT-22): a predictor of postsurgical improvement in patients with chronic sinusitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2013;111(4):246-51. e2.
211. Yim MT, Orlandi RR, Oakley GM, Alt JA. The Sinonasal Outcome Test (SNOT-22) Is a Poor Diagnostic Tool for Chronic Rhinosinusitis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2021;130(11):1220-7.
212. Gallo S, Russo F, Mozzanica F, Preti A, Bandi F, Costantino C, et al. Prognostic value of the Sinonasal Outcome Test 22 (SNOT-22) in chronic rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2020;40(2):113.
213. DeConde AS, Mace JC, Alt JA, Rudmik L, Soler ZM, Smith TL, editors. Longitudinal improvement and stability of the SNOT-22 survey in the evaluation of surgical management for chronic rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology*; 2015: Wiley Online Library.
214. Shen SA, Jafari A, Bracken D, Pang J, DeConde AS, editors. Predictive value of SNOT-22 on additional opiate prescriptions after endoscopic sinus surgery. *International Forum of Allergy & Rhinology*; 2018: Wiley Online Library.
215. Rudmik L, Soler ZM, Mace JC, DeConde AS, Schlosser RJ, Smith TL. Using preoperative SNOT-22 score to inform patient decision for endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*. 2015;125(7):1517-22.

216. Le PT, Soler ZM, Jones R, Mattos JL, Nguyen SA, Schlosser RJ. Systematic review and meta-analysis of SNOT-22 outcomes after surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polypsis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2018;159(3):414-23.
217. Fu Y, Liu D, Huang W, Wang Z, Zhang Y. A Systematic Review and Meta-analysis of SNOT-22 Outcomes After Sinus Surgery. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2023;01455613231187761.
218. Gray ST, Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Sedaghat AR, editors. The 22-item Sino-Nasal Outcome Test accurately reflects patient-reported control of chronic rhinosinusitis symptomatology. *International Forum of Allergy & Rhinology*; 2017: Wiley Online Library.
219. Chowdhury NI, Mace JC, Smith TL, Rudmik L. What drives productivity loss in chronic rhinosinusitis? A SNOT-22 subdomain analysis. *The Laryngoscope*. 2018;128(1):23-30.
220. Cazzador D, Padoan R, Colangeli R, Pendolino AL, Felicetti M, Zanoletti E, et al. Health-related quality of life in patients with anca-associated vasculitis and sinonasal involvement: a single-center cross-sectional study. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2022;28(1):e89-e94.
221. Srouji I, Lund V, Andrews P, Edwards C. Rhinologic symptoms and quality-of-life in patients with Churg-Strauss syndrome vasculitis. *American journal of rhinology*. 2008;22(4):406-9.
222. Srouji IA, Andrews P, Edwards C, Lund VJ. General and rhinosinusitis-related quality of life in patients with Wegener's granulomatosis. *The Laryngoscope*. 2006;116(9):1621-5.
223. Rahmattulla C, de Lind van Wijngaarden RA, Berden AE, Hauer HA, Floßmann O, Jayne DR, et al. Renal function and ear, nose, throat involvement in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: prospective data from the European Vasculitis Society clinical trials. *Rheumatology*. 2015;54(5):899-907.
224. Hildebrandt ME, Møller PR, Fjældstad AW, Ovesen T. Postinfectious conditions challenge disease-specificity of SNOT-22. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2024;1-8.
225. Farhood Z, Schlosser RJ, Pearse ME, Storck KA, Nguyen SA, Soler ZM, editors. Twenty-two-item Sino-Nasal Outcome Test in a control population: a cross-sectional study and systematic review. *International forum of allergy & rhinology*; 2016: Wiley Online Library.
226. Nanayakkara J, Igwe C, Roberts D, Hopkins C. The impact of mental health on chronic rhinosinusitis symptom scores. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2013;270:1361-4.
227. Kang SH, Meotti CD, Bombardelli K, Piltcher OB, de Tarso Roth Dalcin P. Sinonasal characteristics and quality of life by SNOT-22 in adult patients with cystic fibrosis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274:1873-82.
228. Hopkins C, Hettige R, Soni-Jaiswal A, Lakhani R, Carrie S, Cervin A, et al. CHronic Rhinosinusitis Outcome MEasures (CHROME), developing a core outcome set for trials of interventions in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56(1):22-32.

229. Phillips KM, Sedaghat AR. Depression and Anxiety: Considerations for Interpretation of the SNOT-22 (22-Item Sinonasal Outcome Test). *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2022;166(5):985-92.
230. Wu D, Gray ST, Holbrook EH, BuSaba NY, Bleier BS, editors. SNOT-22 score patterns strongly negatively predict chronic rhinosinusitis in patients with headache. *International Forum of Allergy & Rhinology*; 2019: Wiley Online Library.
231. Marambaia PP, Lima MG, Santos KP, Gomes AdM, Sousa MMd, Marques MEdM. Evaluation of the quality of life of patients with chronic rhinosinusitis by means of the SNOT-22 questionnaire. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2013;79:54-8.
232. Wu C-N, Wang Y-M, Chen W-C, Fang F-M, Li S-H, Huang T-L, et al. Evaluation of Sinonasal Outcome Test (SNOT-22) domains in the assessment of the quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Management and Research*. 2023:719-28.
233. Liu MY, Woodworth BA, Kanaan A, Jang DW, Yao WC, Radabaugh JP, et al. SNOT-22 Quality of Life Scores Improve After Endoscopic Endonasal Repair of Spontaneous Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2023;132(9):1077-84.
234. Liu MY, Gardner JR, Woodworth BA, Jang DW, Kanaan A, Radabaugh JP, et al. Individual SNOT-22 Items Aid in Differentiating Between Spontaneous Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea and Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2023;132(6):698-704.
235. Zimmer LA, Shah O, Theodosopoulos PV. Short-term quality-of-life changes after endoscopic pituitary surgery rated with SNOT-22. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*. 2014:288-92.

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu							
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara							
	TELEFON	0312 202 69 58							
	FAKS	0312 202 46 73							
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr							
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	ANCA ilişkili vaskülit hastalarında SNOT-22 analizi ile sinonazal tutulumun değerlendirilmesi							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF							
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Anket çalışmaları – Uzmanlık tezi							
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	23.08.2022	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	23.08.2022	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı				Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒							
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐							
	DİĞER	☐							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 688 Toplantı tarihi: 12.09.2022								
	ANCA ilişkili vaskülit hastalarında SNOT-22 analizi ile sinonazal tutulumun değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr Ebru ARHAN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi		Katılım		İmza	
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ. ve Hast.AD.Nöroloji BD	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐			
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐			
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya AD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐			
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒	E ☒ H ☒			
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐			

Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mik Kliniği AD.	Sağ.Bil.Univ. Ankara Eğt Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
İpek GÜVENÇ ÜYE	Hukukçu	Ankara Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ.Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş.Gn.Md.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

9. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Demet BAŞ

Doğum Tarihi ve Yeri: [REDACTED]

Yabancı Dil Bilgisi: İngilizce

Görev Yeri: GÜTF İç Hastalıkları ABD

İletişim Bilgileri (E-Posta Adresi / Telefon): [REDACTED]

EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun Olduğu Üniversite / Fakülte: [REDACTED]

Mezuniyet Tarihi: [REDACTED]

Akademik Ünvanları: [REDACTED]

İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

[REDACTED]

[REDACTED]

KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ BİLGİLER

Granulomatöz Polianjiitis Tanısı Alan Hastada Eş Zamanlı Covid-19 ve Hızlı İlerleyen Glomerulonefrit Yönetimi Olgu Sunumu, Gazi Medical Journal, 1 Ekim 2021

Nadir görülen birliktelik: İmmünoglobulin G4 ilişkili hastalıkta anjiyomyomatoid fibröz histiyositom olgu sunumu, Ulusal Romatoloji Kongresi 2021, Antalya, 29 Eylül 2021