

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

BÜYÜK DAMAR VE KÜÇÜK DAMAR VASKÜLİTİ OLAN
HASTALARDA ARTERİYEL SERTLİĞİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. HALİL DURANTAŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ÜLVER BOZTEPE DERİCİ

ANKARA - 2020

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

BÜYÜK DAMAR VE KÜÇÜK DAMAR VASKÜLİTİ OLAN
HASTALARDA ARTERİYEL SERTLİĞİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. HALİL DURANTAŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ÜLVER BOZTEPE DERİCİ

ANKARA - 2020

KABUL VE ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Halil DURANTAŞ
Baba Adı	Selahattin
Doğum Yeri/Tarihi	Keçiören / 06.01.1991
Diploma Tarihi / Diploma No	13/07/2015 / 2015-3558
Mezun Olduğu Fakülte	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 48
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Büyük Damar ve Küçük Damar Vaskülitli Olan Hastalarda Arteriyel Sertliğin Araştırılması

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Halil Durantaş'ın "Büyük Damar ve Küçük Damar Vaskülitli Olan Hastalarda Arteriyel Sertliğin Araştırılması" isimli tezi, komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Ülver BOZTEPE DERİCİ
Gazi Üniversitesi Tıp Fak. Hast.
İç Hastalıkları A.D./Nefroloji B.D.
Dip. No: 9556
BAŞKAN
Prof. Dr. Ülver BOZTEPE DERİCİ

ÜYE
Prof. Dr. S. Turgay ARINSOY

Prof. Dr. S. Turgay ARINSOY
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
İç Hastalıkları A.D./Nefroloji B.D.
Dip. No: 81
Dip. Tes. No: 1752

ÜYE
Doç. Dr. Fatma AYERDEN EBİNÇ

S.B.Ü. Ankara Biskapı
Yıldırım Beyazıt E.A.H.
Doç. Dr. Fatma AYERDEN EBİNÇ
İç Hastalıkları Nefroloji Uzmanı
Dip. No: 699 Dip. Tes. No: 87892

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki ve bilimsel anlamda gelişmemi sağlayan İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. İlhan YETKİN'e, İç Hastalıkları Anabilim Dalı eski başkanı Prof. Dr. Turgay ARINSOY'a ve tüm değerli hocalarıma,

Asistanlığım ve tezimin oluşumu boyunca birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, bilgisi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ülver BOZTEPE DERİCİ'ye,

Tez çalışmamdaki çok değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Abdurrahman TUFAN'a ve romatoloji yan dal araştırma görevlilerine,

Asistanlık ve tez sürecimde yardımlarını hiç esirgemeyen Uzm. Dr. Hacı Hasan YETER başta olmak üzere tüm nefroloji yan dal araştırma görevlilerine, Dr. Oğulcan BOZ'a ve asistan arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren, sevgilerini hep yanımda hissettiğim canım annem, babam ve ablalarıma,

Her anımı güzelleştiren, her zaman yanımda ve bana destek olan sevgili eşim Selvinaz DURANTAŞ'a,

en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Halil DURANTAŞ

ANKARA, 2020

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Vaskülit.....	4
2.1.1. Takayasu Arteriti.....	7
2.1.1.1. Epidemiyoloji	7
2.1.1.2. Etyopatogenez	7
2.1.1.3. Klinik Bulgular	8
2.1.1.4. Tanı	9
2.1.1.5. Tedavi	11
2.1.1.6. Prognoz	13
2.1.2. Dev Hücreli Arterit	14
2.1.2.1. Epidemiyoloji	14
2.1.2.2. Etyopatogenez	15
2.1.2.3. Klinik Bulgular	15
2.1.2.4. Tanı	17
2.1.2.5. Tedavi	19
2.1.2.6. Prognoz	20

2.1.3. Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor İlişkili Vaskülitler	21
2.1.3.1. Epidemiyoloji	22
2.1.3.2. Etyopatogenez	23
2.1.3.3. Klinik Bulgular	24
2.1.3.4. Tanı	27
2.1.3.5. Tedavi	30
2.1.3.6. Prognoz	32
2.1.4. Vaskülit Aktivite ve Hasar Skorlamaları	33
2.2. Arteriyel Sertlik	35
2.2.1. Arteriyel Sertliğin Temel Prensipleri ve Göstergeleri	36
2.2.2. Arteriyel Sertlik Ölçüm Yöntemleri	38
2.2.3. Nabız Dalga Hızı	40
2.2.4. Santral Dalganın Analizi, Santral Nabız Basıncı ve Augmentasyon İndeksi	42
2.2.5. Arteriyel Sertliğin Mekanizması ve Etkileyen Faktörler	44
2.2.6. Arteriyel Sertlik ve İnflamasyon	46
2.2.7. Arteriyel Sertlik ve Romatolojik Hastalıklar	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1. Çalışma Tasarımı	49
3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri	49
3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	50
3.4. Verilerin Toplanması	50
3.5. İstatistiksel Analiz	53
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA	72

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	83
7. ÖZET.....	85
8. ABSTRACT	87
9. KAYNAKLAR.....	89
10. EKLER	100

KISALTMALAR DİZİNİ

18-FDG	: 18 florodeoksiglikoz
AAV	: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülit
ACR	: Amerikan Romatoloji Koleji
AFR	: Akut faz reaktanı
AIx	: Augmentasyon İndeksi
AIx@75	: 75/dk kalp hızı için normalize edilen augmentasyon indeksi
ANCA	: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
anti-TNF	: Tümör nekrozis faktör alfa inhibitörü
AS	: Arteriyel sertlik
AZA	: Azatiyoprin
BUN	: Kan üre azotu
BVAS	: Birmingham vaskülit aktivite skoru
BVAS/WG	: Granülomatöz Polianjitis için Birmingham vaskülit aktivite skoru
c-ANCA	: Sitoplazmik anti-nötrofil sitoplazmik antikor
CHCC	: Uluslararası Chapel Hill Konsensus Konferansları
CRP	: C-reaktif protein
CSA	: Siklosporin A
CYC	: Siklofosfamid
DHA	: Dev hücreli arterit
DM	: Diyabetes mellitus
EGPA	: Eozinofilik granülomatöz polianjitis
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: The European League Against Rheumatism
FK 506	: Takrolimus
GFR	: Glomeruler filtrasyon hızı

GPA	: Granulomatöz polianjitis
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
IFN-γ	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
IQR	: Çeyrekler arası aralık
ITAS-2010	: Hindistan Takayasu Klinik Aktivite Skoru
ITAS.A	: Akut faz yanıtı Hindistan Takayasu Klinik Aktivite Skoru
KS	: Kortikosteroid
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MMF	: Mikofenolat mofetil
MPA	: Mikroskobik polianjitis
MPO	: Myeloperoksidaz
MTX	: Metotreksat
NDH	: Nabız dalga hızı
p-ANCA	: Perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor
PET-BT	: Pozitron emisyon tomografisi
PMR	: Polimyalji romatika
PR-3	: Serin proteaz-3
RTX	: Rituksimab
TA	: Takayasu arteriti
VDI	: Vaskülit Hasar İndeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. CHCC 2012 Vaskülit İsimlendirmesi	5
Tablo 2. ACR 1990 Takayasu Arteriti Sınıflandırma Kriterleri	10
Tablo 3. Dev Hücreli Arterit semptomları	16
Tablo 4. ACR 1990 Dev Hücreli Arterit Sınıflandırma Kriterleri	17
Tablo 5. ACR 1990 GPA Sınıflandırma Kriterleri.....	28
Tablo 6. ACR 1990 EGPA Sınıflandırma Kriterleri	28
Tablo 7. CHCC 2012 ANCA İlişkili Vaskülit Tanımlamaları	29
Tablo 8. Arteriyel Sertlik Göstergeleri.....	37
Tablo 9. Arteriyel Sertliği Etkileyen Faktörler	46
Tablo 10. Hasta Grubunun Romatolojik Hastalık Bilgileri.....	55
Tablo 11. Hasta Grubunun Ek Hastalık ve Tedavi Bilgileri	56
Tablo 12. Vaskülit Aktivasyon ve Hasar Skorları.....	56
Tablo 13. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri.....	57
Tablo 14. Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verileri	58
Tablo 15. Hasta ve Kontrol Grubunun Ölçüm Verileri.....	60
Tablo 16. Aktif Hasta, Remisyonundaki Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Arteriyel Sertlik Ölçüm Verileri.....	61
Tablo 17. Augmentasyon İndeksi ve Nabız Dalga Hızı ile Demografik ve Laboratuvar Verileri Arasındaki Korelasyon	63
Tablo 18. Augmentasyon İndeksi ve Nabız Dalga Hızı ile Ölçüm Verileri Arasındaki Korelasyon	64
Tablo 19. Augmentasyon İndeksi ile İlişkili Faktörlerin Tekli Lineer Regresyon Analizi	65
Tablo 20. Hastalık Süresi, Augmentasyon İndeksi ve Nabız Dalga Hızı İlişkisi..	66
Tablo 21. Vaskülit Hasar İndeksi, Augmentasyon İndeksi ve Nabız Dalga Hızı İlişkisi	66
Tablo 22. Damar Tutulumuna Göre Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Arteriyel Sertlik Ölçüm Verileri.....	67

Tablo 23. ANCA İlişkili Vaskülit Hastalarının ve Kontrol Grubunun Demografik ve Arteriyel Sertlik Ölçüm Verileri.....	69
Tablo 24. ANCA İlişkili Vaskülit Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Augmentasyon İndeksi	70
Tablo 25. Büyük Damar Vaskülit Hastalarının ve Kontrol Grubunun Demografik ve Arteriyel Sertlik Ölçüm Verileri.....	71

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Damar tutulumlarına göre büyük, orta ve küçük damar vaskülitlerinin dağılımı (1)	6
Şekil 2. Osilometrik yöntem ile ölçüm.....	39
Şekil 3. Osilometrik Yöntem ile Elde Edilen Çevresel ve Merkezi Nabız Dalgası Formu	40
Şekil 4. İleri dalga, yansıyan dalga ve birleşik hali.....	43
Şekil 5. Santral Basınç Dalgası Formu.....	44
Şekil 6. Augmentasyon İndeksi Formülü	44
Şekil 7. Tüm Vaskülit Hastalarında Augmentasyon İndekslerinin Karşılaştırılması	61
Şekil 8. Vaskülitlerin Damar Tutulumuna Göre Augmentasyon İndekslerinin Karşılaştırılması.....	68

1. GİRİŞ

Sistemik vaskülitler kan damar duvarının inflamasyonu ile karakterize, nadir ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edici hastalıklardan oluşan heterojen bir gruptur. Vaskülitlerin sınıflandırılmasında etkilenen damarın boyutu ve mevcut patolojinin özelliği temel alınmıştır ve genellikle hastalığı tanımlamaya yöneliktir. 2012 Uluslararası Chapel Hill Konsensus Konferansları (CHCC) tarafından kabul edilen vaskülit isimlendirmesi ve sınıflandırması günümüzde en sık kullanılan vaskülit terminolojisidir. Bu sınıflandırmaya göre büyük, orta ve küçük çaplı damar vaskülitleri tanımlanmıştır. Büyük damar vaskülitleri takayasu arteriti (TA) ve dev hücreli arterit (DHA)'tir. Küçük damar vaskülitleri ise anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitler (granümatöz polianjit, mikroskobik polianjiit, eozinofilik granümatöz polianjiit) ve immün kompleks vaskülitleri (Anti-GBM hastalığı, kriyoglobulinemik vaskülit, İmmünglobulin-A vaskülit, hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit) olarak ayrılmıştır (1).

İnflamasyonun endotel disfonksiyonuna neden olduğu ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2-4). Pek çok romatolojik hastalıkta olduğu gibi vaskülitlerde de KVH görülme sıklığı topluma göre yüksek bulunmuştur. Konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler olaylar, aort anevrizması oluşumu başta olmak üzere pek çok kardiyovasküler komplikasyon ile TA ilişkili bulunmuştur (5, 6). DHA olan hastalarda kardiyovasküler olay insidansı için 2 kat artmış risk mevcuttur (7-9). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında,

koroner kalp hastalığı riski ANCA ilişkili vaskülit (AAV) hastalarında iki ile dört kat daha yüksektir (10-12). Granümatöz polianjitis (GPA; eski adıyla Wegener Granülomatozu) veya mikroskobik polianjitisli (MPA) hastaların %14'ünün 5 yıl içerisinde kardiyovasküler bir olay geçirmesi öngörülmektedir (10).

Ateroskleroz pek çok kardiyovasküler olaydan sorumlu olan, intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen damar duvarı hastalığıdır ve arterlerin esnekliklerinin ve antitrombolitik özelliklerinin bozulmasına neden olur. Oldukça karmaşık olan patogenezi hala tam açıklanamamıştır. Ancak son 20 yılda elde edilen verilerle aterosklerozda inflamasyonun merkezi bir rolü olduğu açıkça ortaya konulmuştur (13-15). Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi kronik sistemik inflamasyon ile giden hastalıklarda, yalnızca geleneksel KVH risk faktörleriyle açıklanamayacak, erken ve hızlanmış bir aterosklerozun olduğu gösterilmiştir (16-18). Sistemik inflamasyon ile seyreden diğer bir hastalık grubu olan sistemik vaskülitlerde yapılan çalışmalarda da artmış ateroskleroz olduğu görülmüş ve bu hastalık grubunda artmış olan KVH riski ateroskleroz-inflamasyon ilişkisi ile açıklanmıştır (19, 20).

Arteriyel sertlik (AS, arteriyel stiffness), damar duvarının viskoelastik özelliklerindeki azalmayı tanımlar ve arteriyel duvarın kalınlaşması ve elastisitesinin kaybolması sonucu oluşur. AS; yaş, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), dislipidemi, sigara içimi, genetik, obezite, inflamasyon gibi pek çok faktöre bağlı olarak gelişebilir. AS, aterosklerozun önemli bir belirtecidir ve kardiyovasküler mortalite ve morbidite için önemli bir prediktördür (21-23). Arteriyel sertlikteki artış sistolik kan basıncını ve nabız basıncını artırır, diyastolik

kan basıncını azaltır. Artmış sistolik kan basıncı sol ventrikül hipertrofisine ve kalbin oksijen ihtiyacında artışa neden olur. Azalmış diyastolik kan basıncı ise koroner kan akımının bozulmasına ve iskemiye yol açar. Günümüzde invaziv olmayan yöntemler ile AS değerlendirilebilmekte ve kardiyovasküler risk erken saptanabilmektedir. AS değerlendirmesi için çeşitli cihazlarla ölçülen nabız dalga hızı (NDH; pulse wave velocity), augmentasyon indexi (AIX), nabız basıncı gibi parametreler kullanılmaktadır.

Bu araştırmada büyük damar ve küçük damar vaskülitli olan hastalarda arteriyel sertliğin değerlendirilmesi ve hastalık durumu ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vaskülit

Sistemik vaskülitler, kan damarlarının inflamasyonu ile karakterize, multisistemik, yıllık insidansı milyonda 100 yeni vaka olan nadir bir grup hastalıktır (24). Damar duvarında lökosit infiltrasyonu, nekroz ve bazı durumlarda granülom oluşumu ile seyrederek doku veya uç organ iskemisine neden olur. Etyolojisi ve patogenezi tam anlaşılamamıştır. Hastalığın klinik bulguları, etkilenen damarın çap, sayı ve tipine bağlı olarak değişiklik gösterir. Tanı ve tedavisi zor, morbiditelere yol açabilen, ölümcül olabilen bir hastalık grubudur.

Sistemik vaskülitlerin sınıflandırılması zaman içerisinde pek çok değişim geçirmiştir. İlk sınıflandırma 1950 yılında Zeek tarafında yapılmış ve ‘nekrotizan anjiit’ terimiyle damar boyutuna göre beş tip vaskülit tanımlanmıştır (25). Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından 1990 yılında çeşitli vaskülit tipleri için sınıflandırma kriterleri belirlenmiştir (26). 1994 yılında CHCC’de sistemik vaskülitlerin isimlendirilmesi ve damar boyutuna göre sınıflandırılması yapılmıştır (27). CHCC tanımları 2012’de yeni kategoriler ve terminolojiler içerecek şekilde revize edilmiştir ve günümüzde yaygın olarak kabul görmektedir (1) (Tablo 1).

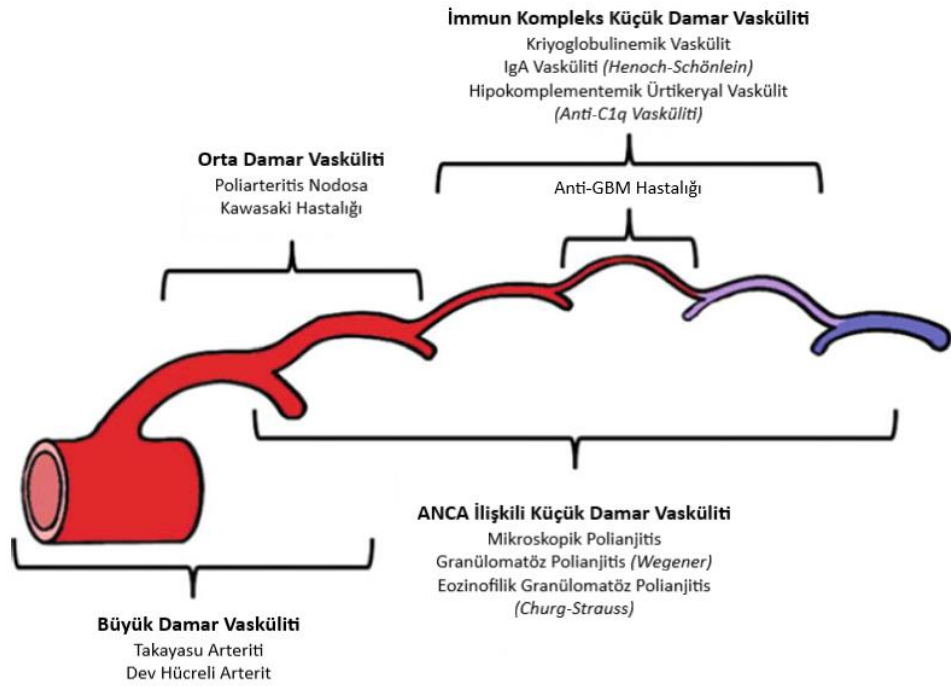
CHCC 2012 bir isimlendirme sistemidir ve farklı vaskülit sınıfları için standartlaştırılmış isimler ve tanımlar sağlar. Hastalığın teşhisinde tanı kriteri değildir. İsimlendirme sisteminin amacı, sağlık hizmeti sağlayanlar arasında sağlıklı iletişim kurulması, tıbbi literatür yazmada ve anlamada kolaylık

sağlanması, vaskülit hastalarının sınıflandırma ve tanı kriterlerinin geliştirilmesine rehberlik etmesidir. Vaskülitlerin sınıflandırılması ve tanı kriterlerinin belirlenmesi için ACR ve The European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından desteklenen Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS) çalışması devam etmektedir.

Tablo 1. CHCC 2012 Vaskülit İsimlendirmesi

Büyük Damar Vaskülitleri	Tek Organ Vaskülit
- Takayasu Arteriti - Dev Hücreli Arterit	- Kutanöz Lökositoklastik Vaskülit - Kutanöz Arterit
Orta Damar Vaskülitleri	
- Poliarteritis Nodoza - Kawasaki Hastalığı	- Primer Santral Sinir Sistemi Vaskülit - İzole Aortit
Küçük Damar Vaskülitleri	Sistemik Hastalıklarla İlişkili Vaskülit
ANCA İlişkili Vaskülitler	- Lupus Vaskülit - Romatoid Vaskülit - Sarkoid Vaskülit - Diğerleri
İmmün Kompleks Vaskülitleri	Muhtemel Etyolojilerle İlişkili Vaskülit
- Anti-Glomeruler Bazal Membran Hastalığı - Kriyoglobulinemik Vaskülit - IgA Vaskülit (Henoch-Schönlein) - Hipokomplementemik Ürtikeryal Vaskülit	- Hepatit C ilişkili kriyoglobulinemik vaskülit - Hepatit B ilişkili vaskülit - Sifiliz ilişkili aortit - İlaça bağlı immün kompleks vaskülit - İlaça bağlı ANCA ilişkili vaskülit - Kanser ilişkili vaskülit - Diğerleri
Değişken Damar Vaskülitleri	
- Behçet Hastalığı - Cogan Sendromu	

CHCC 2012 vaskülitleri etyoloji, patogenez, patoloji, demografi ve klinik bulgulara göre bütünleştirerek sınıflamıştır. İlk kategorizasyon baskın olarak etkilenen damar boyutuna göre yapılmıştır (Şekil 1). Buradaki önemli nokta her üç ana vaskülit tipinin de herhangi bir boyuttaki damarı etkileyebileceğidir. İsimlendirme sistemindeki büyük damarlar aorta, ana dalları ve benzer büyüklükteki venleri tanımlar. Orta damarlar ana viseral arter ve venler ile onların başlangıç dallarıdır. Küçük damarlar intraparenkimal arterler, arterioller, kılcal damarlar, venüller ve venlerdir.



Şekil 1. Damar tutulumlarına göre büyük, orta ve küçük damar vaskülitlerinin dağılımı (1)

Diyagram soldan sağ aort, büyük arter, orta arter, küçük arter/arteriol, kılcal damar, venül ve veni gösterir.

2.1.1. Takayasu Arteriti

Takayasu Arteriti (TA), etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, daha çok genç kadınlarda görülen, aorta ve onun ana dallarında granümatöz panarterit ile seyreden, nadir görülen, kronik seyirli bir büyük damar vaskülitidir.

2.1.1.1. Epidemiyoloji

TA'nin dünya çapında bir dağılımı olmasına rağmen uzakdoğu ve Asya ülkelerinde daha sıklıkla görülür. Hastalar genellikle yaşamın ikinci ve üçüncü dekatında tanı alır (28). Farklı ülkelerde yıllık insidansının milyonda 0,4 ile 2,2 arasında olduğu bildirilmektedir (29). Türkiye'de yapılan bir çalışmada TA yıllık insidansı milyonda 1,1 bulunmuş, prevalansı ise kadınlarda milyonda 23,5 erkeklerde milyonda 1,9 olarak hesaplanmıştır (30).

2.1.1.2. Etyopatogenezi

Takayasu arteritinin etyopatogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Otoimmünite, genetik, enfeksiyöz ajanlar ile çevresel faktörlerin rol oynadığı ve hücreli immünite temelinde geliştiği düşünülmektedir (31).

TA'da arteriyel inflamasyon pro ve anti-inflamatuar sitokinler arasındaki dengeye bağlıdır. CD4 ve CD8+ T hücreler önemli rol oynar. Th1 CD4 + lenfositler, interferon gama (IFN- γ) yoluyla granülom oluşumunu indükler ve dev hücre formasyonundan sorumlu olan makrofaj aktivasyonunu başlatırlar

(32-34). Th1 ile birlikte Th17 de büyük damar vaskülitlerinin patogeneğinde muhtemel rol oynamaktadır (35). İnterlökin (IL)-6, Th17 yolağında önemli bir rolü olan, T hücreler, makrofaj ve monositler tarafından sentezlenen bir sitokin olup, hastalık düzeyinin yüksek olduğu, hastalık aktivasyonu ile ilişkili bulunduğu, ayrıca TA'lı hastaların aort dokusunda güçlü eksprese oldukları gösterilmiştir (36).

Japonya ve diğer ülkelerdeki ailesel olgu raporları hastalığın patogeneğinde genetik faktörlerin sorumlu olduğuna işaret etmektedir (37, 38). Tüberküloz başta olmak üzere enfeksiyonların da patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Çalışmaların çoğunda TA vakalarında tüberküloz prevalansı yüksek bulunmuştur ancak nedensel bir ilişki kurulamamıştır.

2.1.1.3. Klinik Bulgular

Klinik bulgular tutulan damarın tipine, sayısına ve inflamasyonun şiddetine göre değişiklik gösterir. TA'da üç evre tanımlanmıştır. Birinci evrede nonspesifik yapısal semptomlar mevcuttur. Ateş, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, kas güçsüzlüğü, myalji, artralji gibi belirtiler görülebilir. İkinci evrede vasküler aktif inflamasyon mevcuttur ve hastalar baş ağrısı, göğüs ağrısı, sırt ağrısı, boyun ağrısı ile gelebilir. Üçüncü evre geç dönem olup, fibrotik faz olarak da bilinir. İskemi bulguları ön plandadır. Nabızda azalma ya da kaybolma, üfürümler ve kladikasyo görülebilir (39). Kladikasyo kollarda bacaklardan daha fazladır.

Pulmoner arter tutulumu sıktır (40). Kardiyak tutulum hastaların yaklaşık 1/3'inde vardır. Aort kökü tutulumu sonrasında sol ventrikül hipertrofisi ve

konjestif kalp yetmezliği gelişebilir (41). Miyokardite bağlı da kalp yetmezliği görülebilir (42). Tutulan damara bağlı olarak nörolojik semptomlar da gelişebilir.

Hipertansiyon TA hastalarında sık görülür. Yapılan çalışmalarda %77'ye ulaşan sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (43). Aort koarktasyonu, aortada elastikiyet kaybı hipertansiyona neden olabilen etkenlerdir ancak en sık neden renal arter tutulumuna bağlı gelişen renovasküler hipertansiyondur (44).

Ekstavaskler bulgular hastaların yaklaşık 1/5'inde görülür ve en sık bulgu sakroileit dahil artrittir (45). Eklem şikayetleri hastalığın erken evrelerinde görülür. Eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, malar raş, ürtiker, livedo retikülaris, ülseratif lezyonlar şeklindeki cilt lezyonları gelişebilir (46).

Fizik muayenede; hipertansiyon, tek taraflı veya bilateral kan basıncının azalması ya da kan basıncı ölçülememesi, iki kol arasında sistolik kan basıncı farkının 10 mmHg'dan fazla olması, periferik nabızlarda azalma ya da kaybolma ve üfürüm saptanabilir.

2.1.1.4. Tanı

TA tanısı öykü, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulgularına göre konulur. Günümüzde kabul edilmiş uluslararası bir tanı kriteri yoktur. ACR'nin 1990 yılında TA'yı diğer vaskülitlerden ayırt etmek için geliştirdiği kriterler mevcuttur (47) (Tablo 2). Ishikawa'nın 1988'de geliştirdiği ve Sharma tarafından modifiye edilerek kullanılan kriterler de tanıda kullanılmaktadır (29).

TA için tanısal bir laboratuvar testi yoktur. Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyesi, anemi, lökositoz, gama globulinde artış gibi laboratuvar bulguları saptanabilir. ESH ve CRP hastalığın tedavisinin takibinde kullanılmaktadır ancak ESH'nin remisyonundaki hastaların yaklaşık yarısında yüksek kalmaya devam ettiği ve bazı hastalarda aktif hastalık durumunda normal kaldığı belirtilmiştir (41, 48). Bu yüzden yeni belirteçler ile çalışmalar yapılmaya devam etmektedir. IL-6, RANTES, Pentaksin-3 gibi belirteçlerin düzeyinin aktif hastalıkta hastalığın şiddeti ile korele olarak arttığı ve TA için yeni biyomarkırlar olabileceği belirtilmektedir (49, 50).

Tablo 2. ACR 1990 Takayasu Arteriti Sınıflandırma Kriterleri

Kriterler	Tanım
Hastalığın başlangıç yaşı ≤ 40	TA ile ilgili semptom ve bulguların 40 yaşından küçük gelişmesi
Ekstremitte kladikasyonu	Bir veya daha fazla ekstremitte kaslarında yorgunluk ve rahatsızlık gelişimi ve kötüleşmesi, özellikle üst ekstremitelerde
Brakial arter nabzında azalma	Bir veya her iki brakial arterde nabız azalması
> 10 mmHg tansiyon farkı	Kollar arasındaki sistolik kan basıncında > 10 mmHg fark
Subklavien arter veya aortta üfürüm	Subklavien arterler veya abdominal aort üzerinde bir veya her ikisinde oskültasyonda üfürüm işitilebilir
Anjiyografik anormallik	Arteriyoskleroz, fibromusküler displazi veya benzer nedenlere bağlı olarak tüm aortun, aortun primer dallarının, proksimal üst veya alt ekstremitelerdeki büyük arterlerin arteriyografik daralması veya tıkanması; değişiklikler genellikle lokal veya segmental
Sınıflandırma amacıyla, bu 6 kriterden en az 3 tanesi mevcutsa hastanın Takayasu arteritine sahip olduğu söylenmelidir.	

Konvansiyonel anjiyografi TA tanısı için altın standart görüntüleme yöntemidir. Stenoz, oklüzyon, anevrizma gibi lezyonları saptayabilir. Bilgisayarlı tomografik anjiyografi, etkilenen damardaki lezyonları göstermede ve TA tanısında sırasıyla %95 ve %100 duyarlılık ve özgüllük ile konvansiyonel anjiyografiye iyi bir alternatiftir (51). Manyetik rezonans anjiyografi, damar lümeninin ve damar duvarındaki kalınlaşma, ödem ve dejenerasyon gibi erken dönem bulguların görüntülenmesini sağlar. Renkli doppler ultrasonografi ile karotis, subklaviyen, temporal ve femoral arterler görüntülenebilir. Hem luminal değişiklikler hem de duvardaki inflamasyon, ödem ve kalınlaşma görülebilir (52, 53).

18-F florodeoksiglikoz (18-FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) damardaki erken inflamasyonu göstermede en hassas tetkiktir (44). Ancak vaskülit için spesifik değildir. Yapılan bir meta analizde duyarlılığı %70,1 özgüllüğü %77,2; uluslararası bir uzman panel çalışmasında ise sırasıyla %73,3 ve %83,9 bulunmuştur (54, 55).

Doku biyopsisinin TA tanısında yeri yok denecek kadar azdır. Bunun iki nedeni vardır. Birincisi ilgili damara ulaşım genellikle zordur, ikincisi kronik fazda histolojik materyal tanısal değildir. Bu yüzden doku örnekleme ve tanısı postmortem ya da cerrahi revaskülarizasyon sırasında yapılır.

2.1.1.5. Tedavi

TA tedavisi zor bir hastalıktır. Medikal, endovasküler ve cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur. Tüm hastaların yaklaşık 1/5'i tanıda asemptomatik olup

yakın takip ile tedavisiz gözlenebilir. Aktif hastalık tanısı için yapısal semptomlar, yeni iskemi bulgularının olması, akut faz reaktanlarında (AFR) artış, görüntülemelerde ilerleyici bulguların olması yön göstericidir. Ancak tüm bunlarla birlikte klinisyenin değerlendirmesiyle aktif hastalık durumuna karar verilir. The Disease Extent Index Takayasu (DEI.Tak) ve Hindistan Takayasu Klinik Aktivite Skoru (ITAS-2010) aktif hastalığı tespit etmek için geliştirilmiş skorlama sistemleridir (56, 57).

TA tedavisinde tansiyon regülasyonu önemlidir. Tedavide sıklıkla kullanılan kortikosteroidlerin (KS) yan etkilerine karşı dikkatli olmak gerekir. Gastrointestinal yan etkiler, hiperglisemi, hiperlipidemi ve osteoporoza karşı uygun tedaviler planlanmalıdır. TA'da endotel hasarı mevcut olduğu için bazı araştırmacılar tarafından statin ve antiagregan tedavi verilmesi önerilmektedir (58).

Aktif hastalıkta remisyon indüksiyonu için kullanılan temel ilaç yüksek doz KS'dir (1 mg/kg/gün – tek veya ikiye bölünmüş dozda). Yüksek doz KS tedavisine yanıt genellikle iyidir ancak yan etki profili nedeniyle uzun süre yüksek dozda kullanılmasından kaçınılır. Uzun dönemde kademeli olarak doz azaltılır. Bu dönemde hastalık aktifleşmesi tekrar görülebilir. KS tedavisinin yanına diğer immunsupresif tedavilerin eklenmesi alevlenme riskini azaltır.

Metotreksat (MTX), siklofosamid (CYC), azatiyoprin (AZA), mikofenolat mofetil (MMF), leflunomid, siklosporin A (CSA), takrolimus (FK 506) tedavide kullanılabilen immunsupresif ilaçlardır. İmmunsupresif ilaç seçiminde yan etki profili, kontrendikasyonlar ve ilaç etkileşimine dikkat edilmelidir. Biyolojik ajanlar

da TA tedavisinde kullanılabilmektedir. KS dirençli hastalık, nüks eden hastalık ya da refrakter hastalığı olan 96 hasta tümör nekrozis faktör alfa inhibitör (anti-TNF) tedaviler olan infliksimab, etanersept ve adalimumab ile tedavi edilmiş ve 2 yıllık takipte hastaların %60'ında klinik iyileşme olurken %40'ında KS dozu azaltılabilmektedir (59). Tocilizumab bir rekombinant anti IL-6 reseptörü (IL-6R) monoklonal antikorudur. Dirençli hastalıkta remisyon sağlamada faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (60, 61).

Ciddi ve semptomatik darlık durumunda endovasküler ve cerrahi revaskülarizasyon uygulanabilir. Renal arter darlığı, serebrovasküler darlık, ciddi aort yetersizliği, aort koarktasyonu, ekstremitte kaybına neden olabilecek darlık durumlarında cerrahiye başvurulur. Yeniden tıkanma, tromboz, enfeksiyon gibi yan etkiler nedeniyle aktif dönemde uygulanması önerilmemektedir (62).

2.1.1.6. Prognoz

Hastalığın mortalitesi çeşitli çalışmalarda %3 ile %21 arasında bildirilmiştir (63). On yıllık sağkalım %90 civarındadır ancak bu oran komplikasyonlar varlığında azalır (64). Renovasküler hipertansiyon, anevrizma, aort yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, retinopati mortaliteyi artıran komplikasyonlardır. En sık ölüm nedeni kardiyovasküler nedenlerdir (65). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada TA hastalarında kümülatif kardiyovasküler olay insidansı 10 yılda %15,4 bulunmuştur ve bu risk TA olmayanlara göre 4 kat artmıştır (66).

2.1.2. Dev Hücreli Arterit

Dev hücreli arterit (DHA) orta ve büyük çaptaki damarları etkileyen granülomatöz sistemik büyük damar vaskülitidir. Aort ve dalları, özellikle kranial dallar tipik olarak tutulur. Genellikle 50 yaş üzerinde görülür ve yaşlı hastalardaki en sık vaskülitir (67). Temporal arterit, Horton hastalığı, kranial arterit olarak da bilinmektedir. Hastalar sistemik ve arteriyel inflamasyon belirtileriyle, görme kaybıyla, inmeyle başvurabilirler. Erken tedavi ile görme kaybı önemli ölçüde azalır ve dev hücreli arterit şüphesi tıbbi bir acil durumdur. Vaskülitin geri dönüşü olmayan sonuçlarını önlemek için hastaların hızlı bir şekilde teşhis ve tedavi edilmeleri gerekir. Polimyalji Romatika (PMR) ile yakın birlikteliği vardır. Her ikisi de ileri yaşta ortaya çıkan sistemik inflamatuvar hastalıktır ve kadınları erkeklerden 2-3 kat daha fazla etkiler. DHA tanılı hastaların yaklaşık yarısında PMR mevcut iken, PMR tanılı hastaların %10-20'sinde DHA saptanmıştır (68).

2.1.2.1. Epidemiyoloji

DHA genellikle 50 yaş üzerinde görülür, yaşla birlikte insidansı artar ve 8. dekatta pik yapar. Kuzey Avrupa ülkelerinde ve İskandinavya'da daha yaygınken, güney Avrupa ve Akdeniz ülkelerinde daha az görülür (67). Kadınları erkeklerden 2.5-3 kat daha fazla etkiler (67, 69).

2.1.2.2. Etyopatogenez

Etkilenen damar duvarı, dev hücre oluşumundan sorumlu makrofajlar ve CD4 + T lenfositler ile karakterizedir. Bu infiltrasyon damarın intima tabakasında kalınlaşmaya neden olur. DHA'da non-kazeifiye granülomatöz inflamasyon vardır ve etkilenen arterdeki inflamasyon segmental bir tutulum gösterir.

Hastalığın, vasküler dendritik hücrelerin toll benzeri reseptör (TLR; toll-like receptor) aktivasyonu ile tetiklenip endotelial hücreler, düz kas hücreleri ve fibroblastlarla daha sonra da T hücreleri ve makrofajlarla etkileşime girerek başladığı düşünülmektedir (70). Dendritik hücreler tarafından aktive edilen CD4 + T lenfositler tarafından salınan proinflamatuvar sitokinlerden IL-6, Th17'nin; IL-12 ise Th1'in seviyesini artırır. Hastalıkta atıldığı tespit edilen diğer major sitokinler IL-1, IL-2, IL-17, IL-9, IL-21, IFN- γ 'dır (71).

İnflamatuvar süreci uyaran spesifik antijen tanımlanamamıştır. Enfeksiyöz ajanın dendritik hücreleri aktive ederek inflamasyonu başlatabileceği söylenmiştir ancak herhangi bir bulaşıcı ajanı DHA'ya bağlayan kesin bir kanıt bulunmamaktadır (67). Belirli etnik gruplarda prevalansının daha yüksek olması nedeniyle genetik zemininin olabileceği düşünülmüştür.

2.1.2.3. Klinik Bulgular

DHA başlangıcı çoğu zaman sinsidir, %20 hastada akut olabilir (72). Tipik semptomlar baş ağrısı, çene ve üst ekstremitelerde kladikasyonu, görme kaybı, saçlı deride hassasiyettir. DHA semptomları kranial arterit, ekstrakranial arterit, sistemik

semptomlar ve PMR belirtileri olarak dört alt gruba ayrılabilir. DHA semptomları Tablo 3’te verilmiştir. DHA, kranial DHA ve ekstrakranial ya da büyük damar DHA olarak kategorize edilebilir (73). Kranial DHA’da tutulum eksternal karotis arter ve özellikle temporal dalındadır. Büyük damar DHA ise aort, subklavien, vertebral, karotis, aksiller, iliak ve femoral arterleri etkiler, tutulan damarda anevrizmalara, stenoza, diseksiyonlara, rüptürlere ve stenoza sebep olabilir. Her ikisi de ayrı birer antite olarak görülebilir.

Tablo 3. Dev Hücreli Arterit semptomları

Kranial arterit semptomları	• Baş ağrısı • Saçlı deride hassasiyet • Hassas veya belirgin temporal arterler • Çene kladikasyonu • Görme semptomları (geçici ya da kalıcı ani görme kaybı, diplopi, amarozis fugaks) • Nörolojik semptomlar (inme, geçici iskemik atak, nöropsikiyatrik belirtiler) • Duyma kaybı, tinnitus • Saçlı deri infarktüsü
Ekstrakranial arterit semptomları	• Aortik ark sendromu • Aort kapak yetersizliği • Aort anevrizması ve diseksiyonu • Kol kladikasyonu • Periferik nöropati • Solunumsal semptomlar (öksürük, ses kısıklığı)
Sistemik semptomlar	• Ateş • Halsizlik, yorgunluk • Kilo kaybı • İştahsızlık
PMR semptomları	• Omuz, boyun ve kalça kuşağında ağrı • Sabah tutukluğu

2.1.2.4. Tanı

DHA tanısı için günümüzde kabul edilmiş bir tanı kriteri yoktur. ACR'nin 1990 yılında DHA'yı diğer vaskülitlerden ayırt etmek için geliştirdiği kriterler mevcuttur (74) (Tablo 4). Bu kriterler tanı kriteri değil sınıflandırma kriterleridir. Ayrıca bu kriterler kranial DHA semptomlarına odaklanır ve büyük damar tutulumuyla giden DHA için bilgi vermez.

Tablo 4. ACR 1990 Dev Hücreli Arterit Sınıflandırma Kriterleri

Kriterler	Tanım
Hastalığın başlangıç yaşı > 50	Semptom ve bulguların 50 yaşından sonra gelişmesi
Yeni gelişen baş ağrısı	Kafada yeni başlayan ya da yeni tipte bir lokal ağrı
Temporal arter anormalliği	Servikal arterlerin ateroskleroza ile ilişkili olmayan palpasyonda temporal arter hassasiyeti veya azalmış nabız
Artmış eritrosit sedimentasyon hızı	Eritrosit sedimentasyon hızı ≥ 50 (Westergren metoduyla)
Anormal arter biyopsisi	Çok çekirdekli dev hücrelerle birlikte mononükleer hücre infiltrasyonu veya granülomatöz inflamasyon ile karakterize vaskülit gösteren arter biyopsisi örneği
Sınıflandırma amacıyla, bu 5 kriterden en az 3 tanesi mevcutsa hastanın dev hücreli arterite sahip olduğu söylenmelidir.	

Fizik muayenede temporal arterler hassas, ağrılı, kızarık veya eritemli olabilir. Arter trasesi üzerinde küçük sert yuvarlak yapılar ele gelebilir ve temporal arter nabızı azalmış ya da kaybolmuş olabilir. Büyük damar özellikle de subklavien arter tutulumuna bağlı olarak kollar arasında tansiyon farkı görülebilir. Torasik ve abdominal aorta üzerinde anevrizmaya bağlı üfürüm duyulabilir. Görme kaybının değerlendirilmesi için görme alanı ve görme keskinliğinin değerlendirilmesi gerekir. Hastalarda PMR semptomları açısından omuz, boyun ve kalça eklemlerinin hareket açıklığı değerlendirilmelidir.

Laboratuvar verileri DHA'da ek bilgi sağlayabilir ancak tanısal serolojik test mevcut değildir. Tipik olarak ESH ve CRP değerleri yüksektir. ESH genellikle 50 mm/saatin üzerinde, bazı vakalarda 100 mm/saatin üzerindedir. Ancak %4-15'inde normal ESH saptanabilir (75). DHA hastalarının laboratuvarında ayrıca normositer anemi, trombositopeni, yükselmiş alkalen fosfataz seviyeleri görülebilir. IL-6 seviyeleri DHA'da artmıştır (76).

Temporal arter biyopsisi tanı için altın standarttır. Temporal arter kolay erişebilir olması ve DHA'da sık tutulması nedeniyle seçilen biyopsi bölgesidir. Doğru şekilde yapıldığında işlemin komplikasyon riski düşüktür. Biyopsinin duyarlılığı %70-90 arasında değişmektedir (67). Tedavi için temporal arter biyopsi sonucu beklenmemelidir. Temporal arter biyopsisindeki tipik histolojik bulgular arter duvarında lenfomonositer hücrelerin baskın olduğu inflamasyondur. Granülomlar pozitif biyopsilerin %50'sinde görülür.

Temporal arter doppler ultrasonografi ucuz, tekrarlanabilir ve non invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Ödemli damar duvarı, stenoz alanları görülebilir. Manyetik rezonans, manyetik rezonans anjiyografi ve bilgisayarlı tomografi anjiyografi özellikle büyük damar tutulumu olan DHA'da damar duvarı ve lümenindeki değişiklikleri görüntülemeye önemlidir. PET-BT inflamasyon nedeniyle metabolik aktif olan arterlerdeki artmış glikoz alımını göstererek büyük damar vaskülitini tespit edebilir. Büyük damar vaskülitini için %80-85 duyarlı %79-83 spesifiktir (73). Ancak beyine yakınlığı nedeniyle kranial arteriti tespit etmede zayıftır. Ayrıca ileri yaş hastalarda benzer yapısal semptomlara neden olan maligniteleri de tespit edebilir.

2.1.2.5. Tedavi

Glukokortikoidler DHA tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Uzun yıllardır tedavide kullanılmasına karşın farklı dozaj ve rejimleri karşılaştıran randomize kontrollü çalışma mevcut değildir. Komplike olmayan DHA'da 40-60 mg/gün oral prednizon tedavisi önerilmektedir (72). Görme kaybı olan DHA hastalarında 250-1000 mg/gün metilprednizolonun 3 gün verilmesi önerilmektedir (77). Sonrasında oral 1 mg/kg/gün metilprednizolon olarak doz ayarlanmalıdır. Yüksek dozdaki prednizolon tedavisi 2-4 hafta devam ettikten sonra azaltılmaya başlar. Azaltma sırasında nöksler görülebilir. Nüks durumunda en son etkili KS dozuna çıkılması önerilir (77). Hastalarda genellikle KS başlanmasının ardından

24-48 saat içinde dramatik bir düzelme görülür. Ayrıca ESH birkaç gün içerisinde düzelir.

KS refrakter, nüks eden ya da KS yan etkilerinden dolayı kullanılamayan hastalarda öncelikli olarak tocilizumab önerilmektedir (77). Yapılan iki randomize kontrollü çalışmada tocilizumab uygulamasının nüksü ve toplam KS maruziyetini azalttığı görülmüştür (78, 79). Diğer önerilen immünsupresif ajan ise MTX'tir. AZA, CYC, leflunomid, MMF, abatasept, ustekinumab klinik çalışmalarda ve vaka serilerinde faydalı olabileceği bildirilen diğer ilaçlardır ancak bu ilaçların etkisi hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Hidroksiklorokin ve anti-TNF ilaçların ise faydası gösterilememiştir. DHA'lı hastalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riski artmıştır. Eskiden DHA'da profilaktik düşük doz aspirin kullanımı önerisi yapılmaktayken son çalışmalarla birlikte riski azaltmada kesin kanıtlar olmadığı için rutin olarak başlanmaması önerilmektedir (77).

2.1.2.6. Prognoz

DHA'lı hastaların sağkalım oranı genel popülasyonla benzerdir sadece aortik tutulumu olan hasta grubunda erken ölüm riski mevcuttur (80). Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ve venöz tromboemboli artmıştır. Aort anevrizması DHA'lı hastalarda tanıdan 5 yıl sonra artış gösterir. Hastalarda görme kaybı nadir değildir ve %10-30'unda geri dönüşümsüz görme kaybı gelişir (80).

2.1.3. Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor İlişkili Vaskülitler

Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitler (AAV), granülomatöz polianjitis (GPA; eski adıyla Wegener granülomatozu), mikroskopik polianjitis (MPA) ve eozinofilik granülomatöz polianjitis (EGPA; eski adıyla Churg-Strauss sendromu) alt gruplarından oluşan, daha çok küçük ve orta çapta damarlarda inflamasyon ile karakterize küçük damarların nekrotizan vaskülitidir.

ANCA nötrofillerin granülleri ve monositlerin lizozomlarındaki antijenlere karşı gelişmiş antikorlardır. 1982’de vaskülit ile ilişkisi ortaya konulmuştur. AAV’ler iki farklı ANCA tipiyle ilişkilidir. Nötrofil serin proteaz-3’e karşı gelişen ANCA (PR-3 ANCA) immunfloresan incelemede sitoplazmik (c-ANCA) boyama paterni gösterir. PR-3 ANCA GPA’da baskın ANCA tipidir, MPA’da daha az görülür ve EGPA’da nadirdir (81). Myeloperoksidaz’a karşı gelişen ANCA (MPO-ANCA) ise immunfloresan incelemede perinükleer (p-ANCA) patern gösterir. MPO-ANCA MPA hastalarının çoğunda, GPA’lı hastaların az bir kısmında bulunur (81). EGPA hastalarında baskın ANCA tipi MPO-ANCA’dır.

GPA, genellikle üst ve alt hava yollarını etkileyen, nekrotizan granülomatöz inflamasyon görülen, küçük ve orta boyutlu damarların nekrotizan vaskülitidir. 1985’te c-ANCA ilişkisi ortaya konulmuştur. Uzun yıllar Wegener Granulomatozisi adıyla anıldıktan sonra hastalığı tanımlayıcı bir isim olan Granülomatöz polianjitis kullanılmaya başlanmıştır. MPA, akciğer ve böbrek tutulumu yapabilen, küçük boyutlu damarları etkileyen nekrotizan vaskülitir. Granülom formasyonu oluşturmaz, immün deposit çok azdır ya da yoktur, nekrotizan glomerulonefrit ve

pulmoner kapillerit sıktır (1). EGPA çoğunlukla solunum sistemini etkileyen, astım ve eozinofili ile ilişkili, eozinofilden zengin nekrotizan granülomatöz inflamasyon yapan, küçük ve orta boyutlu damarların nekrotizan vaskülitidir. 1951’de Jacob Churg ve Lotte Strauss tarafından tariflenmiş ve Churg-Strauss sendromu olarak tanımlanmıştır. Eozinofiller kan ve dokudaki en önemli özelliktir ve bu nedenle hastalığı tanımlayıcı olması için eozinofilik granülomatöz polianjitis adı verilmiştir.

2.1.3.1. Epidemiyoloji

Avrupa’da insidansının milyonda 13-20 arası olduğu bildirilmektedir. GPA, MPA ve EGPA, sırasıyla Avrupa’da yıllık 2,1–14,4; 2,4–10,1 ve 0,5-3,7 yıllık insidans oranlarına sahiptir ve AAV prevalansının milyonda 46-184 olduğu tahmin edilmektedir (82). Yaşla birlikte insidansında artış görülür. Cinsiyet dağılımı çoğu çalışmada benzer olmakla birlikte, erkeklerde kadınlardan biraz daha fazla görülmektedir.

Pamuk ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada Türkiye’nin kuzeybatısındaki 2004-2014 yılları arasında tanı alan AAV hastaları değerlendirilmiştir. Çalışmada AAV prevalansı 69,3/milyon bulunmuştur. Erkeklerde kadınlara benzer prevalans mevcuttur. Ortalama yıllık insidans tüm AAV için 8.1 / milyon, GPA için 4.8 / milyon, MPA için 2.4 / milyon ve EGPA için 0.8 / milyon olarak hesaplanmıştır (83).

2.1.3.2. Etyopatogenez

Çoğu otoimmün hastalıkta olduğu gibi, AAV'nin etiyolojisi ve patogenezi çok faktörlüdür; hastalığın gelişiminde genetik yatkınlık, silika, bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar, ilaçlar gibi çevresel faktörlerin etkili olduğu söylenmektedir.

Birçok vaka kontrol çalışmasında AAV hastalarının %22-46'sında önceden silika maruziyeti tespit edilmiştir (84). Bakteriyel enfeksiyonlardan özellikle *Stafilokokkus aureus*'a özel bir önem verilmiştir (85). Propiltiourasil, hidralazin, anti-TNF ajanlar, sülfasalazin, D-penisilamin ve minosiklin gibi ilaçların AAV'ye neden olabileceği düşünülmektedir. Birkaç vaka raporunda ailesel AAV vakalarının tanımlanması ve yapılan genetik çalışmalar AAV'nin genetik yönünün olduğu hipotezinin kabul görmesini sağlamıştır (86, 87).

Patolojik olarak AAV'nin akut fazında nötrofil ve monosit infiltrasyonu ile karakterize nekrotizan inflamasyon görülür. AAV'lerde damar duvarında immun kompleks birikimi yoktur. Vaskülitli hastalarda ANCA için iki ana hedef antijen, nötrofillerin granüllerinde ve monositlerin lizozomlarındaki MPO ve PR3'tür. Yapılan çalışmalar ANCA'nın patojenitesini destekler niteliktedir. Aktif hastalığı olanlarda yüksek ANCA seviyeleri bulunur ve tedavi ile seviyeleri düşer (88). ANCA seviyesini düşürmek için yapılan plazmaferez ve B hücre hedefli (anti-CD20) tedavilerin de hastalıkta faydalı olması ANCA'nın patojen olduğu görüşünü desteklemektedir (89, 90).

Nötrofiller AAV patogeneğinde önemlidir. Hastalardan alınan renal biyopsilerde intraglomeruler nötrofil sayısı böbrek yetmezliğinin şiddeti ile orantılı bulunmuştur (91). AAV patogeneğinde önemli diğerk bir yolak C5a ve C5a reseptörüdür. Yapılan gözlemler, C5a reseptörünün blokajının AAV'li hastalar için terapötik bir yararı olabileceğini göstermektedir (92).

2.1.3.3. Klinik Bulgular

AAV alt gruplarının farklı klinik prezentasyonları vardır ve her birini ayrı başlıkta incelemek uygun olacaktır.

i. *Granülatöz Polianjitis*

Ateş, halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık, myalji gibi yapısal semptomlar sıktır ancak spesifik değildir. Kulak, burun ve üst hava yolu GPA'da en sık tutulan bölgedir. Rinore, nazal akıntı, nazal kabuklanma, sinüzit, ülserasyon, septum perforasyonu, nazal eyerde çökme paranasal sinüs inflamasyonu görülebilir. Sensörinöral ya da iletim tipi işitme kaybı gelişebilir (93). Akciğer tutulumu hastaların %50-90'ını etkiler. Alveolar kapillerite bağlı alveolar hemoraji, pulmoner nodül, kavite, plörit görülebilir. Trakeal ve subglottik stenoz vakaların %16'sında bulunur (94).

En tipik böbrek tutulumu pauci immün kresentik nekrotizan glomerulonefrit oluşumudur. Hematüri, proteinüri, akut ya da kronik böbrek yetmezliği kliniğine

neden olabilir. Aktif idrar sedimenti görülebilir. Böbrek biyopsisi hem tanı hem de prognoz tayini için yapılır. Tanı anındaki glomeruler filtrasyon hızı (GFR) bağımsız bir mortalite göstergesidir (95).

Göz tutulumu genellikle nekrotizan nodüler episklerit şeklindedir. Ciltte mukokutanöz lezyonlar, lökositoklastik vaskülit, subkutan nodüller, ağız içi ve genital ülserler görülebilir. Periferik sinir sisteminde mononöritis multipleks veya sensorimotor periferik nöropati ile karakterizedir. Hipofiz sapının granümatöz tutulumuna bağlı panhipopitüitarizm olguları da bildirilmiştir (96). Kalp ve gastrointestinal sistem tutulumu nadirdir. Ayrıca hastalarda artralji ve artrit de görülebilir. Mono, oligo ya da poliartrit şeklinde olabilir. Daha çok büyük eklemleri tutar ve gezicidir.

GPA’da iki farklı fenotipten bahsedilmektedir: Sistemik/yaygın ve lokalize/sınırlı form. Tanımları konusunda fikir birliği yoktur. Sistemik form böbrek tutulumu, alveolar hemoraji ve en az bir hayati organ tutulumuyla giderken, lokalize form genelde kulak burun ve üst hava yolu tutulumu ile sınırlıdır (97).

ii. Mikroskopik polianjitis

MPA’da halsizlik, kilo kaybı, ateş, myalji, artralji gibi spesifik olmayan bulgular görülebilir. Başta böbrekler ve akciğer olmak üzere pek çok organı etkileyebilir.

MPA’nın başlıca kliniği hızlı ilerleyen glomerulonefrit ile karakterize böbrek tutulumudur. Hastaların %80-90’ında böbrek tutulumu vardır ve

asemptomatik idrar sedimentinden son dönem böbrek yetmezliğine kadar geniş bir klinik yelpazede karşımıza çıkabilir (98, 99). Akciğer tutulumu hastaların %25-55'inde görülür ve en sık pulmoner kapillerite bağlı alveolar hemoraji kliniği mevcuttur (100). Pulmoner fibrozis daha az görülen bir MPA kliniğidir ve prognozu kötüdür (101).

MPA'da periferik nörolojik tutulum yaygındır ve en sık mononöritis multipleks ile distal simetrik polinöropati görülür. Santral sinir sistemi bulguları daha nadirdir. Cilt lezyonları %30-60 hastada bulunur ve purpura en sık bulgusudur (102). Gastrointestinal tutulumu bağlı kanamalar görülebilir. Göz, kulak ve burun tutulumu MPA'nın klasik semptomları olarak beklenmez.

iii. *Eozinofilik Granülomatöz Polianjitis*

EGPA pek çok sistemi tutabilir. Solunum sistemi en sık tutulan sistemdir. Hastaların %90-95'inde astım mevcuttur (103). Diğer belirtiler arasında plevral effüzyon, yer değiştiren akciğer infiltratları, nodüller bulunur. Kulak burun ve boğaz tutulumu yaygın olarak görülür. Paranasal sinüzit %70-80 hastada görülür (104). Rinit, burun tıkanıklığı, nazal polipler de görülebilirken, nazal septum perforasyonu ve sele burun deformitesi GPA'ya göre daha nadir görülür (105).

Kardiyak belirtiler oldukça değişkendir ve hastaların %27-47'sinde görülebilir. Perikardit, kardiyomiyopati, aritmi, koroner vaskülit, kapak defektleri görülebilen kardiyak bulgulardır. Subklinik seyri nedeniyle gözardı edilebilir ancak mortalite ve morbite için önemli bir belirleyicidir (106).

Böbrek tutulumu diğer AAV'lerden daha az görülür. Böbrek tutulumu kötü prognozu işaret eder (107). Periferik nöropati görülebilir. Genellikle tek taraflı ve simetrik olmayan mononöritis multipleks karakteristiktir. Peteşi ve purpuralar başta olmak üzere cilt bulguları yaygın bulunur. Purpurik lezyonun biyopsisinde genellikle lökositoklastik vaskülit görülür. EGPA'ya ateş, kilo kaybı, artralji, miyalji gibi sistemik bulgular da eşlik edebilir.

2.1.3.4. Tanı

Günümüzde GPA, MPA ve EGPA için kabul görmüş tanı kriterleri yoktur. Sistemik vaskülitler için 1990 yılında ACR tarafından sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir. ACR tarafından GPA ve EGPA için sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur (108, 109) (Tablo 5 ve Tablo 6). Ancak MPA ayrı bir başlık olarak tanınmamış ve sınıflandırma kriterleri oluşturulmamıştır; dolayısıyla GPA ve MPA'yı ayırt etmede yetersizdir. Ayrıca kriterlerin belirlendiği dönemde ANCA testi yeni tanımlanmıştı ve yaygın olarak kullanılmamaktaydı. Bu nedenlerle 1990 ACR kriterleri sınırlı kullanıma sahiptir. CHCC 2012'de AAV'ler patogeneze ve kliniklerine göre yeniden isimlendirilmiş ve tanımlanmıştır (1) (Tablo 7). Ancak CHCC 2012 bir isimlendirme sistemidir, tanı kriterlerini içermemektedir.

Tablo 5. ACR 1990 GPA Sınıflandırma Kriterleri

Kriterler	Tanım
Nazal veya oral inflamasyon	Ağrılı ya da ağrısız oral ülser veya pürülan ya da kanlı burun akıntısı
Anormal akciğer grafisi	Pulmoner nodül, fikse infiltrat veya kavite görülen akciğer grafisi
Anormal idrar sedimenti	Mikroskopik hematüri ya da eritrosit silindirleri
Biyopside granümatöz inflamasyon	Arter duvarında, perivasküler ya da ekstrasvasküler bölgede granümatöz inflamasyonu gösteren histolojik değişiklik
Sınıflandırma amacıyla, bu 4 kriterden en az 2 tanesi mevcutsa hastanın granümatöz polianjitise sahip olduğu söylenmelidir.	

Tablo 6. ACR 1990 EGPA Sınıflandırma Kriterleri

Kriterler	Tanım
Astım	Wheezing öyküsü veya ekspiriyumda yaygın ince raller
Eozinofili	Lökosit sayımında eozinofil>%10
Alerji Öyküsü	Mevsimsel alerji öyküsü (ör: alerjik rinit) veya ilaç alerjisi hariç gıda, kimyasal vb diğer alerjiler
Mononöropati veya polinöropati	Vaskülit nedenli oluşmuş mononöropati, multipl mononöropati veya polinöropati (eldiven çorap tarzında)
Yer değiştiren pulmoner infiltrat	Sistemik vaskülite atfedilebilen radyografide sabit infiltrasyonlar hariç yer değiştiren ya da geçici infiltrasyonlar
Paranasal sinüs anormallikleri	Akut veya kronik paranasal sinüs ağrısı, hassasiyeti veya paranasal sinüslerin radyografik opaklaşması
Ekstrasvasküler eozinofili	Ekstrasvasküler alanda eozinofil birikimlerini gösteren arter, arteriol veya venül biyopsisi

Tablo 7. CHCC 2012 ANCA İlişkili Vaskülit Tanımlamaları

<i>Granülomatöz Polianjitis</i>
• Genellikle solunum sistemini içeren granülomatöz inflamasyon • Küçük damarların nekrotizan vaskülit • Nekrotizan glomerülonefrit yaygındır
<i>Mikroskopik Polianjitis</i>
• Nekrotizan glomerülonefrit çok yaygındır • Küçük damarların nekrotizan vaskülit (immunkompleks az ya da yok) • Pulmoner kapillerit sık görülür
<i>Eozinofilik Granülomatöz Polianjitis</i>
• Solunum yollarının eozinofilden zengin granülomatöz inflamasyonu • Küçük damarların nekrotizan vaskülit • Eozinofili ve astım ile ilişkili • Glomerülonefrit mevcut olduğunda ANCA daha sık görülür.

Laboratuarda en önemli bulgu ANCA pozitifliğidir. PR-3 ANCA; GPA’da %70-90, MPA %20-30 pozitif görülürken EGPA’da <%10’dur. MPO-ANCA daha çok MPA’da görülür. MPO-ANCA; MPA’da %65-90, EGPA’da %30-40, GPA’da %25 saptanır (110, 111). ANCA’nın negatif olması hastalık tanısını dışlamaz. AAV ile uyumlu klinik ve patolojik özellikleri olan %10’luk bir hasta grubunda ANCA negatif görülebilir.

Anemi ve lökositoz gözlenebilir. Eozinofili özellikle EGPA için önemlidir. Hastaların çoğunda aktif vaskülitik dönemde ESH ve CRP yüksektir. AAV’de en sık tutulan organlardan böbrek tutulumuna bağlı hastalar akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ya da son dönem böbrek hastası olarak gelebilirler. Tam idrar tetkikinde hematüri, proteinüri saptanabilir. İdrar sedimentinde eritrosit silindiri, dismorfik eritrosit gibi aktif sediment bulguları olabilir.

Görüntülemede akciğer grafisinde ve toraks BT’de nodul, infiltrasyon, kavite, pulmoner hemoraji, konsolidasyon, plevral efüzyon izlenebilir. Paranasal BT ile kulak, burun, boğaz, sinüs tutulumu varsa görülebilir. Tanı için bazı durumlarda hastalara bronkoskopi yapılarak transbronşial biyopsi ve bronşial lavaj alınması gerekebilir.

Doku biyopsisi AAV tanısında inflamatuvar sürecin karakterini ve kapsamını değerlendirmek için önemlidir. Mümkünse AAV tanısı doku biyopsisi ile doğrulanmalıdır ancak dokuya kolay erişimin olmadığı durumlarda klinik şüphe varsa tedavi geciktirilmemelidir.

2.1.3.5. Tedavi

GPA, MPA ve EGPA için tedaviler çok benzerdir. Tedavide iki aşama vardır. Hastalığın remisyona girmesi için verilen remisyon indüksiyonu ve remisyonu pekiştirmek ve relapsları önlemek için verilen remisyon idamesi.

İndüksiyon tedavisinde sistemik kortikosteroid (KS) ve immunsupresif kombinasyonu ile tedavi önerilir. KS tedavideki temel ilaçtır. Şiddetli veya refrakter formlar için 7,5-15 mg/kg/gün dozunda 1-3 gün intravenöz pulse steroid tedavisi kullanılır. Oral prednizon günlük 1 mg/kg/gün dozunda başlanmaktadır. Oral başlangıç dozunda 3-4 hafta tedavi sonrasında doz azaltılmaya başlanır (112). İndüksiyon tedavisinde KS’nin yanına bir immunsupresif ajan eklenmesi önerilir. Şiddetli ve refrakter hastalık mevcutsa siklofosfamid (CYC) veya rituksimab (RTX) seçilecek immunsupresif ajanlardır. Hayatı tehdit etmeyen erken sistemik

hastalıklarda ise metotreksat (MTX) ve mikofenolat mofetil (MMF) kullanılabilir (113, 114).

Remisyon indüksiyonunda kullanılan diğer bir ajan olan rituksimabın, RAVE ve RITUXVAS isimli iki büyük randomize kontrollü çalışmada en az CYC kadar etkili olduğu gösterilmiştir (115, 116). Bu çalışmalar sadece GPA ve MPA hastalarını içermesine rağmen rituksimabın EGPA'daki kullanımıyla ilgili çalışmalar da yapılmış ve yüksek oranda iyileşme sağladığı ve KS gereksinimini azalttığı görülmüştür (117). Plazmaferezin yeni tanı ya da relaps ile gelen, pulmoner hemoraji ve hızlı ilerleyen böbrek hastalığı olan hastalarda faydalı olduğu gösterilmiştir(118).

Remisyon indüksiyonu tamamlandıktan sonra remisyonun idamesinin sağlanması için düşük doz kortikosteroid ile birlikte ilk tercih olarak metotreksat (MTX) veya azatiopürin (AZA) kullanılması önerilmektedir (119). AZA ve MTX benzer güvenlik profillerine ve relaps oranlarına sahiptir. Ancak AZA gebelikte kullanılabilirken, MTX kontrendikedir. Diğer bir immunsupresif ajan olan MMF ise AZA ile karşılaştırıldığı çalışmada remisyon idamesini sağlamada AZA'dan daha az etkili bulunmuştur (120). Remisyon idamesinde optimum kullanımı henüz net olmasa da 2 yıla kadar sabit aralıkla düşük doz rituksimab tedavisinin etkili olduğu bilinmektedir (121).

Avacopan (CCX168), selektif c5a reseptör inhibitörüdür. Oral alınabilen bir ilaç olan avacopan yeni tanı ve relaps AAV hastalarında yapılan bir çalışmada yüksek doz KS'lerin yerini etkili ve güvenli bir şekilde alabileceğini gösterilmiştir

(122). Mepolizumab anti IL-5 monoklonal antikorudur ve EGPA tedavisi için onaylanmıştır.

2.1.3.6. Prognoz

Hastalık doğal seyrine bırakıldığında mortalitesi oldukça yüksektir ve bir çalışmada tedavi almayan hastalarda 1 yıllık mortalite %80 bulunmuştur (123). Günümüzde kullanılan tedavi modaliteleri ile sağkalım önemli derecede artmıştır. Avrupa Vaskülit Çalışma Grubu tarafından 2010 yılında yapılan kohort çalışmasında 1,2 ve 5 yıllık kümülatif sağkalım sırasıyla %88, %85 ve %78 olarak bulunmuştur (124). Aynı çalışmada kontrol grubuna göre AAV hastalarında 2,6 kat artmış ölüm riski mevcuttur. Hastaların ilk yıldaki mortalite nedeni esas olarak enfeksiyon ve aktif vaskülit iken geç dönemdeki mortalite nedenleri kardiyovasküler hastalıklar, malignite ve enfeksiyondur. Avrupa Vaskülit Çalışma Grubu'nun kohortunda ölümlerin %44'ü ilk bir yıl içinde meydana gelmiş, ilk yılda ölenlerin %48'i enfeksiyon nedeniyle, %19'u aktif vaskülit nedeniyle ölmüştür. Bir yıldan sonraki ölüm nedenleri ise kardiyovasküler hastalıklar (%26), malignite (%22) ve enfeksiyon (%20) olarak kaydedilmiştir.

Diğer pek çok otoimmün hastalıkta olduğu gibi kardiyovasküler hastalıklar AAV'de de artmıştır. Yapılan bir çalışmada iskemik kalp hastalığı riski artmış bulunmuş ve erkek cinsiyet, 50 yaş üzeri olmak ve yüksek doz siklofosfamid maruziyeti risk faktörü olarak saptanmıştır (11).

2.1.4. Vaskülit Aktivite ve Hasar Skorlamaları

Sistemik vaskülitli hastalarda, hastalık aktivitesini değerlendirmek için en sık kullanılan yöntem Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (BVAS)'dur. İlk kez 1994 yılında kullanılmaya başlanmış, 1997 ve 2008 yılında 2. ve 3. versiyonu geliştirilmiştir (125, 126). 2001 ve 2014 yılında ise granüloamatöz polianjitise uyarlanmış BVAS/WG formu geliştirilmiştir (127).

BVAS formu 9 organ/sistemi kapsamakta ve 56 maddeden oluşmaktadır (Ek-2). BVAS aktif hastalığı son 4 hafta içerisinde yeni gelişen ya da kötüleşen vaskülitte bağlı anormallikler olarak tanımlamaktadır. Eğer bu anormallik 4 haftadan uzun süre değişmeden devam ederse persistan hastalık olarak değerlendirilir. Daha önce vaskülit tanısı almamış yeni hastalar için prezentasyondan önce herhangi bir zamanda oluşan tüm bulgular kaydedilir. Hastalardaki bulguların rakamsal karşılığı yeni/kötüleşen sütunundaki değerdir. Her bulgu ayrı puanlansa da organ ya da sistemin alabileceği toplam skorun maksimum değeri vardır ve bu maksimum puan belirtilmiştir. Örneğin akciğerde hem masif hemoptizi hem de solunum yetmezliği olan hasta bu bölümden maksimum 6 puan alacaktır. Serum kreatinin değerine göre aktivite skoru yalnızca hastanın ilk değerlendirmesinde yapılabilmektedir. Hastanın sonraki değerlendirmelerinde yeni olan bulgular için yeni/kötüleşen sütundaki puan karşılığı, bir aydan uzun süreli bulguların olması durumunda ise persistan sütunundaki puan karşılığı hesaplanır. BVAS puanının sıfır olması inaktif hastalığı göstermektedir.

BVAS/WG ise 9 organ/sistem değerlendirmesi ve 34 maddeyi kapsamaktadır (Ek-2). Bu maddelerin 15'i major bulgudur ve koyu renkte yazılmıştır. Bu formda BVAS'ta bulunan bazı maddeler çıkarılmıştır ancak hastada GPA'ya bağlı olduğu dūřünūlen durumlar varsa (son bir ayda 2 kg ve ūstū kilo kaybı, genitoūriner tutulum, kutanöz infarkt, pulmoner infiltrat gibi) diğer kısmına eklenerek dahil edilmektedir. Hastaya ait semptom ve bulgular işaretlendikten sonra total bileşen sayısı ile belirtilen kısma rakamlar yazılır. Skor hesaplanırken persistan veya yeni/kötūleřen major madde sayısı 3 ile çarpılır ve minör madde sayısının toplamı ile toplanır. Güncel hastalık durumu belirlenirken formun sol alt kısmındaki toplam major durum, minör durum ve persistan duruma göre değerlendirme yapılır.

BVAS bütūn vaskūlitler için oluşturulsa da sıklıkla AAV'lerin tedavi çalışmalarında kullanılmaktadır. TA için 2010 yılında oluşturulan Hindistan Takayasu Klinik Aktivite Skoru (ITAS-2010) 6 organ sistemine sahip ve ağırlıklı olarak vasküler yapıları skorlayan bir aktivite skorudur (57) (Ek-2). Deęerlendirme sırasında son 3 ay içinde yeni başlayan semptom ve bulgular işaretlenir. Kardiyovasküler sisteme ait olan 5 ana madde, hipertansiyon ve inme 2'řer puan olarak skorlanır. Bunun dışındaki tūm maddeler 1'er puan olarak skorlanır. Akut faz yanıtlı ITAS olan ITAS.A hesaplanırken öncelikle ITAS-2010 skoru hesaplanır, sonrasında formda belirtilen akut faz yanıtı değerleri 1-3 puan arasında skorlanıp ITAS-2010 skoruna eklenir.

Vaskūlit Hasar İndeksi (VDI; vasculit damage index), sistemik vaskūlitlerde hastalık ve tedaviye baęlı geliřen hasarı deęerlendirmek üzere geliřtirilmiř bir

skorlamadır (128). Bu skorlamada 10 adet organ bazlı sistem ve en sonunda yer alan diğer olarak sınıflandırılmış 11 başlıkta dahil, toplam 64 madde ile hasar değerlendirmesi yapılmaktadır (Ek-2). Hasar, vaskülit semptomları ile başlayıp 3 aydan daha uzun süren patoloji olarak tanımlanmıştır. Tek sayfa olarak düzenlenen bu hasar değerlendirme formunda en az 1 maddenin pozitif olması hasar olarak değerlendirilmiştir. VDI skoru içerisinde hem hastalık ilişkili hem de tedavi ilişkili hasarlar mevcuttur. Örneğin KS tedavi ile avasküler nekroz, osteoporoz, diyabet, kas atrofisi ve zayıflığı gelişebilir. Yine siklofosfamid ile ilişkili hemorajik sistit görülebilir. Tüm bunlar tedavi ilişkili hasarlardır. Duyma/görme kaybı, periferik nöropati, son dönem böbrek hastalığı gibi hasar skorları ise hastalık ilişkilidir. VDI, EULAR tarafından önerilmektedir ve klinik çalışmalarda bir sonuç parametresi olarak kullanılmaktadır.

2.2. Arteriyel Sertlik

Arteriyel sertlik (AS) damar duvarının viskoelastik özelliklerini tanımlar. Arteriyel elastisite; belirli bir damar uzunluğunda belirli bir basınç altında meydana gelen mutlak çap değişikliğidir ve kısaca arteriyel duvarın genişleyebilirliği olarak tanımlanabilir. Arteriyel sertlik (stiffness) ise; damar duvarındaki elastik dokunun kaybı sonucu damar duvarının katılaşması ve arteriyel elastisitenin azalması olarak ifade edilmektedir. Elastisite tanımı aynı zamanda uyum (kompliyans), sertlik tanımı ise esneklik (distensibilite) olarak adlandırılmaktadır ve bu tanımlar nicel karşılıklardır.

Arteriyel sertlik yaşı, DM, HT, dislipidemi, sigara içimi, genetik, obezite, inflamasyon gibi pek çok faktöre bağlı olarak gelişebilir. Artmış AS veya azalmış kompliyans damarların yaygın aterosklerozunun önemli bir belirteçidir ve kardiyovasküler mortalite ve morbidite için önemli bir prediktördür (21-23).

2.2.1. Arteriyel Sertliğin Temel Prensipleri ve Göstergeleri

Normal bir arteriyel sistemde sol ventrikül ejeksiyonu ile ileri yönlü yayılan sistolik bir nabız dalgası oluşur ve bu dalga periferden yansıyarak geri döner. Normal elastisitesi olan arterlerde dalga yayılım hızı yavaş olduğundan aort köküne diyastolde ulaşarak diyastolik basınç artışı oluşturur ve böylece koroner perfüzyonu destekler. Arteriyel sertliğin artmasıyla birlikte nabız dalgasının yayılım hızı artar. Nabız dalga hızı arttığında da nabız dalgası perifere daha hızlı ulaşır ve daha erken yansıyarak geri döner. Yansıyan dalganın kalbe ulaşma zamanı diyastolden sistole kayar. Bu dalgalar ileri yönlü dalgalarla birleşerek sistolik basınç artışına, diyastolik dalgalanmaların azalması nedeniyle de kan basıncında diyastolde bir düşüşe neden olur. Sonuç olarak arteriyel sertlikteki artış, sistolik kan basıncını ve nabız basıncını artırır, diyastolik kan basıncını azaltır. Artmış sistolik kan basıncı sol ventrikül hipertrofisine ve kalbin oksijen ihtiyacında artışa, azalmış diyastolik kan basıncı ise koroner kan akımının bozulmasına ve iskemiye yol açar. Ayrıca kan basıncı ve nabız basıncı yüksekliği büyük arterlerde artmış stres sonucu ateroskleroz gelişimine, plak rüptürüne ve akut arter tıkanıklığına neden

olmaktadır. Arteriyel sertlik damar ağacının her yerinde aynı değildir ve santral damarları periferik damarlardan daha çok etkilemektedir.

Arteriyel sertlik terminolojisindeki terimler kafa karıştırıcı olabilmektedir. Arteriyel sertlik değerlendirmesinde ve damar duvarının özelliklerini tanımlamada kullanılan terimler Tablo 8’de özetlenmiştir. Bunlardan nabız dalga hızı (NDH) ve augmentasyon indeksi (AIX), arteriyel sertlik tayininde en sık kullanılan yöntemlerdir.

Tablo 8. Arteriyel Sertlik Göstergeleri

Parametre	Tanım
Nabız Dalga Hızı (NDH; Pulse Wave Velocity, PWV)	Arteriyel sistem boyunca yayılan nabız dalgasının hızı
Augmentasyon İndeksi (AIX; Güçlendirme İndeksi)	Periferden yansıyan geç sistolik basıncın erken sistolik basınçtan farkının nabız basıncına oranı
Arteriyel Genişleyebilirlik (Distensibilite)	Basıncı artışına göre çaptaki rölatif değişim
Arteriyel Uyum (Kompliyans)	Sabit damar uzunluğunda verilen basınçtaki mutlak çap değişimi
Elastik Katsayı (Modulus)	Bazal çapın %100 artması için gerekli basınç
Young Katsayısı (Modulus)	Birim alan başına düşen elastik katsayı
Sertlik indeksi	Nispi sistolik çap değişikliğinin diyastolik çap değişikliğine oranı

2.2.2. Arteriyel Sertlik Ölçüm Yöntemleri

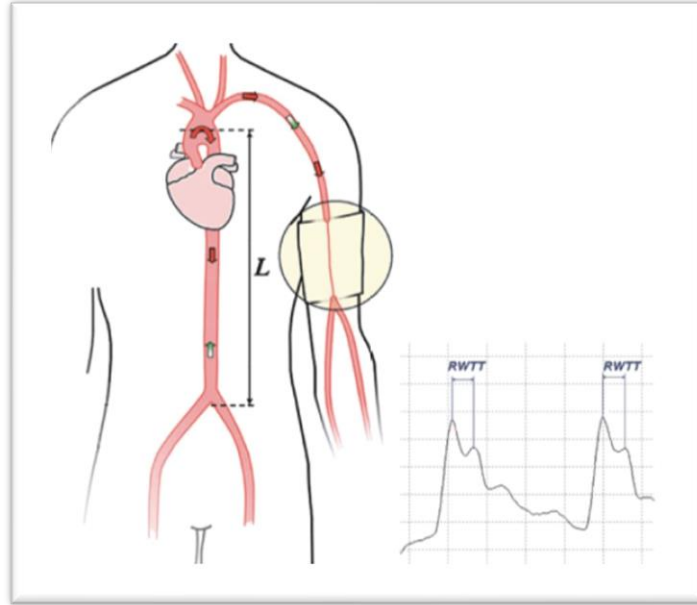
Arteriyel nabız dalgası analizi gündeme geldiği ilk yıllarda invaziv tekniklerle yapılmaktayken günümüzde gelişen teknoloji ile non invaziv teknikler kullanılmaktadır. Dalga geri yansıması analizi radial, karotis veya brakial arter gibi periferik bir arterden nabız dalgası kaydı ile yapılabilmektedir. Bu dalgadan santral nabız dalgası hesaplanarak analizler yapılabilir.

Ultrasonografi arteriyel sertliği ölçmek için kolayca kullanılabilir, ancak kullanımı büyük ve kolay erişilebilir arterlerle sınırlıdır. Ayrıca sınırlı çözünürlük ve kullanıcı bağımlı olması da diğer dezavantajlarıdır. Manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilen diğer bir yöntemdir. Aort gibi derin arterlerin değerlendirilmesini sağlar fakat maliyetli ve yapılması uzun süre isteyen bir teknik olması bu yöntemin uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır.

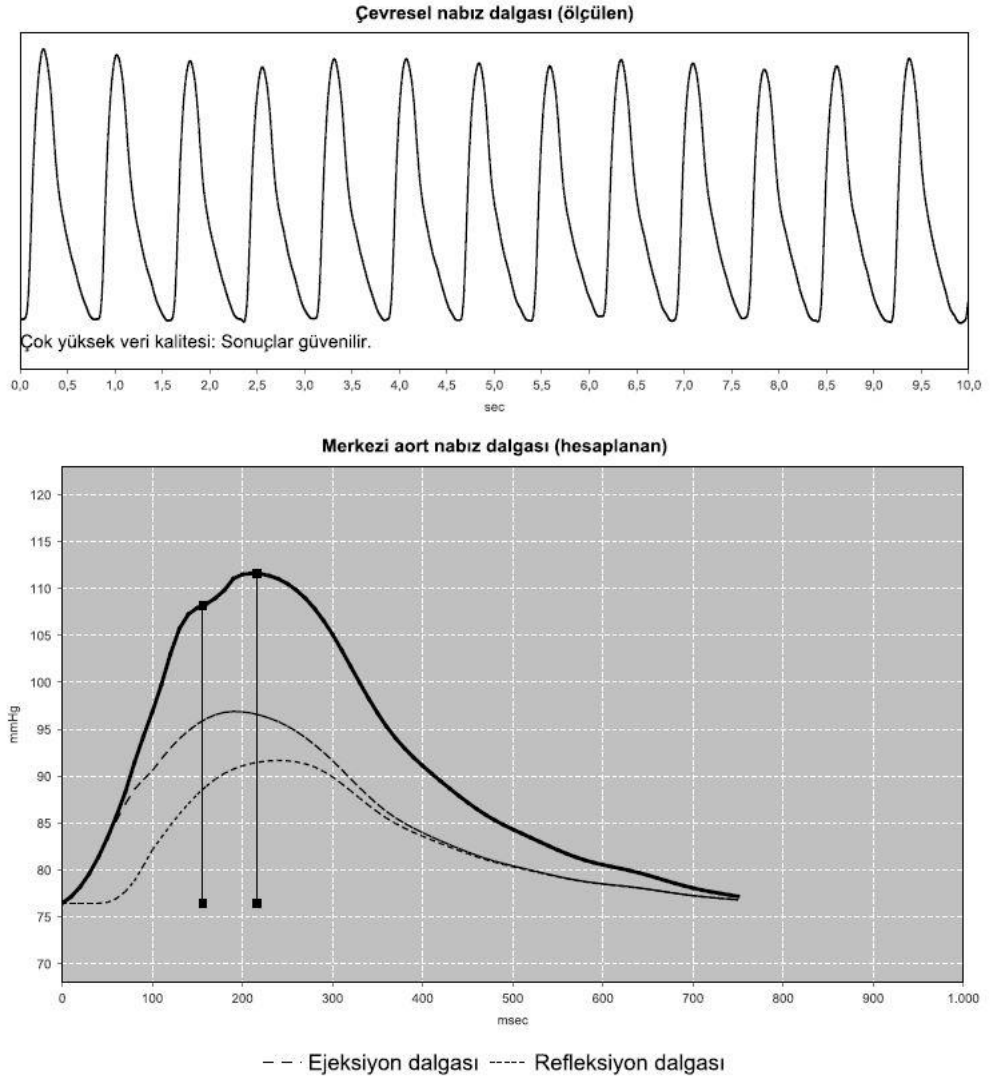
Arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde nabız dalga hızı ölçümü sıkça kullanılan ve ucuz bir yöntemdir. Nabız basınç dalgasının arter içindeki yayılım hızının, palpe edilebilen arterler üzerine yerleştirilen basınç tonometreleri ile kaydedilmesi yöntemiyle ölçülür. Arteriyel sistemde iki nokta arasında örneğin karotis arterle femoral arter arasındaki mesafenin, basınç dalgasının bu mesafeyi kat etme süresine bölünmesiyle nabız dalga hızı elde edilir. 2000’li yılların başında brakial arter ve ayak bileğinden nabız dalga ölçümü yapabilen cihazlarla daha kolay şekilde nabız dalga hızı hesaplanmaya başlamıştır.

Nabız dalga formu 19. yüzyılda sfigmograf kullanılarak elde edilmiştir ve günümüze kadar pek çok yöntemle nabız dalga analizi yapılmıştır. Aplasyon

tonometrisi radial veya karotis arter basınçlarını kaydederek santral nabız dalgası şekli elde eden bir yöntemdir. Osilometrik yöntem ile de nabız dalga analizi yapılabilir ve arteriyel sertlik değerlendirilebilir. Bu yöntemde brakiyal arter trasesine bağlanan manşon şişirilerek brakiyal arter basıncının üzerine arttırılır. Manşondaki hava indirilirken, basınç ortalama arteriyel basınca ulaştığında osilasyonlar artar ve bu osilasyonların paterni arteriyel sertliğe bağlıdır. Bu paternden bilgisayar algoritması ile nabız dalga analizi yapılır ve arteriyel sertliğin indeksleri hesaplanır. Ucuz, tekrarlanabilir ve kolay kullanımı olması nedeniyle günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır (129). Osilometrik yöntem ile yapılan ölçüm ve elde edilen nabız dalgası formu Şekil 3 ve Şekil 4’te gösterilmiştir.



Şekil 2. Osilometrik yöntem ile ölçüm



Şekil 3. Osilometrik Yöntem ile Elde Edilen Çevresel ve Merkezi Nabız Dalgası Formu

2.2.3. Nabız Dalga Hızı

Sol ventrikülün ejeksiyonu ile kanın çıkan aortaya atılması sonucu aort genişler ve arteriyel sisteme yayılım gösteren bir nabız dalgası oluşur. Nabız dalgası vücudun çeşitli bölgelerindeki arterlere farklı hız, genlik ve yapıda ulaşır. Bu

dalganın yayılım hızına nabız dalga hızı (NDH; pulse wave velocity, PWV) denmektedir. NDH, nabız basıncı kaydının yapıldığı iki bölge arasındaki uzaklık ve aradaki zaman farkı ile ilişkilidir ve metre/saniye cinsinden ifade edilir. NDH'nin esas belirleyicileri arter duvarının ve lümeninin özellikleridir. Yayılım hızı ne kadar yüksekse arteriyel sertliğin o kadar fazla ve arteriyel genişleyebilme kabiliyetinin (distensibilite) o kadar zayıf olduğu anlaşılır. NDH arteriyel sertliğin değerlendirmesinde altın standart yöntemdir (130). Moens Korteweg denklemi nabız dalga hızını hesaplamak için kullanılabilir:

$$NDH = \sqrt{(E \cdot h / 2r\rho)}$$

Bu formülde kullanılan, E: Young'un duvar elastik katsayısı, h: damar duvar kalınlığı, r: damar yarı çapı ve ρ : kanın dansitesidir.

Yapılan çok merkezli bir kohort çalışmasında, hipertansiyon hastaları 3 yıl boyunca takip edilmiş ve yüksek nabız dalga hızı olan grupta kardiyovasküler morbidite ve mortalite daha yüksek bulunmuştur (131). Diyabetik hastalarda yapılan bir diğer kohort çalışmasında da artmış nabız dalga hızı koroner arter hastalığında, serebrovasküler olayda ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile anlamlı korele görülmüştür (132). Bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan genel popülasyonda yapılan bir çalışmada da, nabız dalga hızının kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir prediktif faktör olduğu ortaya konulmuştur (133).

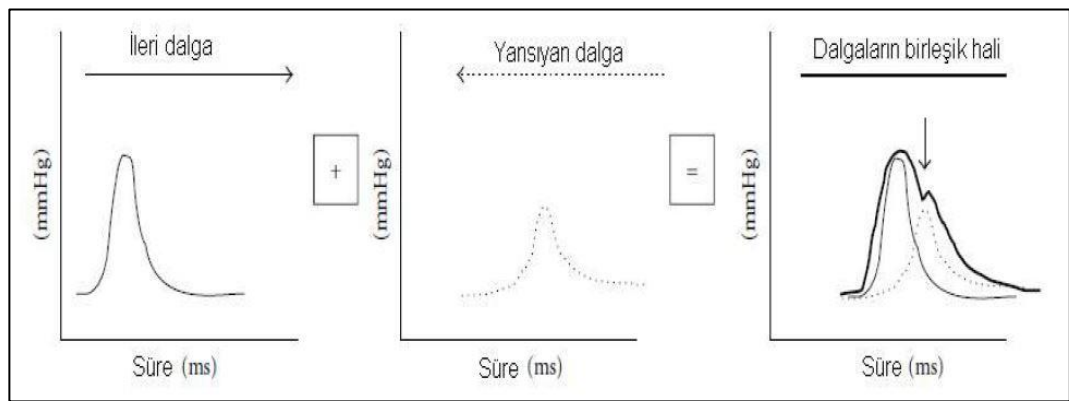
2.2.4. Santral Dalganın Analizi, Santral Nabız Basıncı ve Augmentasyon İndeksi

Brakiyal arterden ölçülen periferik basınçları gösteren sistolik basınç ve nabız basıncı ile, karotis arterden ölçülen santral basıncı gösteren basınçların birbirleriyle karıştırılmaması gerekmektedir. Periferik arterlerde geri yansıma noktaları santral arterlerden daha yakındır ve geri yansıma dalgaları periferik arterlerde santrale göre daha hızlı ilerlemektedir. Amplifikasyon fenomenine göre basınç dalgasının genliği, periferik arterlerde daha büyüktür. Genç hastalarda brakiyal arterler yoluyla ölçülen sistolik kan basıncı ve nabız basınçları, santral basıncı daha yüksek düzeyde göstermektedir (130).

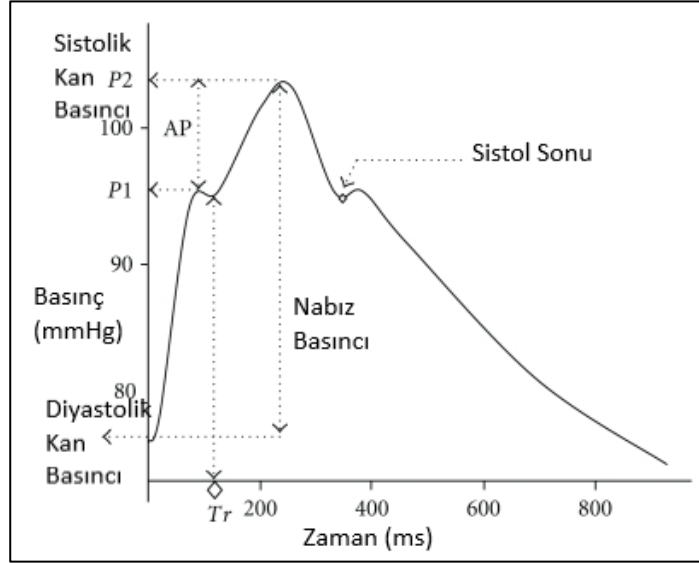
Arteriyel nabız dalgası, ventrikül kasılmasına bağlı oluşan ileriye doğru yayılan dalgadan ve periferden geriye yansıyan dalgalardan meydana gelmektedir (Şekil 5). Normal elastisitesi olan arterlerde nabız dalga hızı düşüktür ve yansıyan dalgalar aort köküne diyastol sırasında ulaşır. Arteriyel sertliğin arttığı durumlarda nabız dalga hızı artar ve dalgalar aort köküne diyastolden önce döner. İleriye doğru olan dalgaya eklenerek dalganın genliğinde ve sistolik basınçta artmaya neden olur. Bu durum augmentasyon indeksi (Alx ; güçlendirme indeksi) kullanılarak hesaplanabilmektedir. Santral nabız kayıtlarında, sistol esnasında zirve akım ile zirve basınç eş zamanlı olmaz, zirve basınç daha geç ortaya çıkar. Bu durumda nabız dalgasının çıkan kolunda (sistol) zirve akımla eş zamanlı bir çentiklenme olur, buna P1 denir. Sonra basınç artışı devam ederek P2 denilen zirve sistole ulaşır. Santral nabız dalgası şeklinde, ilk sistolik bükülme P1'i gösterirken, sistolik zirve de P2 olarak adlandırılır. P2 ve P1 arasındaki fark (AP) augmentasyon

(güçlendirme) basıncını göstermektedir (Şekil 6). Augmentasyon basıncının, nabız basıncına oranına augmentasyon indeksi denir ve yüzde ile ifade edilir (Şekil 7).

Augmentasyon indeksi, bir arterdeki nabız dalga formundan hesaplanır ve yansıyan dalga'nın genliği ve zamanlamasına bağlı değişir. Bu yüzden augmentasyon indeksi küçük damarların ve büyük arterlerin sertliğine bağlıdır ve arteriyel sertlik değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir göstergedir (134). Yüksek nabız dalga hızı, yaş, kalp hızı, diyastolik kan basıncı ve geri yansıma noktalarındaki değişikliklerden etkilenir. Kalp hızından etkilendiği için 75/dk kalp hızı için normalize edilen augmentasyon indeksi kullanılmaya başlanmıştır (AIx@75). Augmentasyon indeksindeki artışın kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız bir faktör olduğu ortaya konulmuştur (135).



Şekil 4. İleri dalga, yansıyan dalga ve birleşik hali



Şekil 5. Santral Basınç Dalgası Formu

P1 : ilk sistolik bükülme, P2 : sistolik zirve, AP : P2 - P1 (augmentasyon basıncı)

$$AIX = \text{Augmentasyon Basıncı (P2-P1)} / \text{Nabız Basıncı} \times 100$$

Şekil 6. Augmentasyon İndeksi Formülü

2.2.5. Arteriyel Sertliğin Mekanizması ve Etkileyen Faktörler

Arteriyel sertlik, damar duvarındaki hücresel ve yapısal elementlerdeki değişikliklerin, dinamik ve karmaşık etkileşimi ile gelişir. Birçok faktörden etkilenmekle birlikte özellikle farklı patolojilere bağlı ortaya çıkan endotel disfonksiyonu, modifiye olmuş damar duvar matriks proteinlerin ekspresyonu, değişmiş vasküler düz kas hücre sayısı, yapısı ve fonksiyonu, inflamasyon ve genetik arteriyel sertliği etkilemektedir.

Endotel hücreleri, vazokonstriksiyon, vazodilatasyon, tromboz, fibrinolizis, vasküler inflamasyon, ateroskleroz, angiogenez gibi birçok olayda rol almaktadır. Normal damar tonusu endotelden salınan vazokonstriktör ve vazodilatörlerin kontrolündedir. Endotelyal disfonksiyonu, endotel kökenli vazodilatör olan nitrik oksitin salıverilmesinde azalma, yıkımının artması ya da vazokonstriktör mediatörlerin salınımının artması olarak tanımlanabilir. Ayrıca endotel disfonksiyonunda hücresel adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmakta ve doğal antikoagülan özellik kaybolmaktadır. Endotelyal disfonksiyon, damar tonusunun bozulmasına ve ateroskleroza neden olarak arteriyel sertliği artırır (136).

Kollajen ve elastin damar duvarının temel yapısını oluşturan iki önemli proteindir. Damar duvarının esnekliği, uyumu ve kararlılığı bu proteinler tarafından sağlanır. Yapım ve yıkım şeklinde dinamik bir denge içindedir. Bu dengenin bozulmasında esas olarak inflamasyon, aşırı kollajen üretimi ve elastin kalitesinin azalması rol oynar. Sonuçta bu etkenler, arteriyel sertliğe katkıda bulunur (137). Vasküler düz kas hücreleri; vasküler fonksiyon ve kompliyans için gerekli olup kasılıp gevşeyerek kan damarlarının luminal çapını kontrol ederek uygun kan akımını sağlarlar. Ayrıca ekstrasellüler matriks sentezleyerek yapısal remodelling sürecinde rol oynarlar. Vasküler düz kas hücreleri birçok indüklenabilir matriks metalloproteinaz salgılar. Bunlardan biri olan matriks metalloproteinaz 9, elastini parçalayarak vasküler media tabakasındaki elastin kaybına neden olur. Bunun sonucunda ise arteriyel sertliğe katkıda bulunur .

Arteriyel sertliği etkileyen pek çok faktör vardır (Tablo 9). Yaş arteriyel sertlik için bağımsız bir risk faktörüdür. Çünkü yaşla birlikte arter duvarındaki

elastik bileşenlerde remodeling ve dejenerasyon meydana gelir. Yaşla birlikte erkeklerde kadınlara göre daha fazla olmak üzere arteriyel sertlik gelişir. Etkileyen diğer faktörlerden bazıları hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, obezite, sigara kullanımı, fazla tuz alımı ve sedanter yaşamdır (130).

Tablo 9. Arteriyel Sertliği Etkileyen Faktörler

1. Yaş	5. Beslenme ve yaşam tarzı
2. Cinsiyet	• Sigara
3. Kardiyovasküler nedenler	• Obezite
• Hipertansiyon	• Diyetle yüksek tuz alımı
• Koroner arter hastalığı	• Fazla kafein tüketimi
• Kalp yetmezliği	• Kronik alkol tüketimi
• Periferik Arter Hastalığı	• Sedanter yaşam
• Endotelial disfonksiyon	6. Diğer nedenler
4. Metabolik nedenler	• Genetik
• Diyabetes mellitus	• Menopoz
• Dislipidemi	• İnflamasyon
• Metabolik sendrom	• Son dönem böbrek hastalığı
• Hipotiroidi	• Hiperhomosisteinemi

2.2.6. Arteriyel Sertlik ve İnflamasyon

Çok sayıda veri inflamasyonun ateroskleroz sürecindeki kilit rolünü destekler (13). Proinflamatuvar sitokinler aterosklerozun özellikle erken aşamalarında etkilidir. İnflamatuvar mediatörler, lökosit migrasyonu ve proliferasyonu, matriks metalloproteinaz aktivasyonu yaparak vasküler media tabakasına zarar verir. Aterosklerozu göstermede önemli bir belirteç olan arteriyel

sertliğin de inflamasyon durumlarında arttığı gösterilmiştir. CRP, IL-6 ve TNF düzeylerinin NDH ve arteriyel sertlik ile ilişkili olduğu; sağlıklı bireylerde bile, arter sertliği ve merkezi nabız basıncının, sistemik inflamasyon durumunda arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (138, 139).

2.2.7. Arteriyel Sertlik ve Romatolojik Hastalıklar

Sistemik inflamasyon ile seyreden romatolojik hastalıklarda artmış aterosklerozun ve arteriyel sertliğin olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Sistemik lupus eritematozus hastalarının sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığı bir çalışmada ateroskleroz sistemik lupus eritematozus hastalarında artmıştı ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak ortaya çıkmaktaydı (17). Sistemik vaskülitlerde de artmış ateroskleroz olduğu görülmüştür (19). Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus hastalarının dahil edildiği bir çalışmada her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış arteriyel sertlik saptanmış ve arteriyel sertliğin hastalık süresi, CRP ve IL-6 seviyeleri ile ilişkili olduğu görülmüştür (140). Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizin sonuçları sjögren sendromunun arteriyel sertlik ve subklinik ateroskleroz ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (141). Sistemik vaskülitli olan hastalarda her bir hastalık grubu için ayrı ayrı arteriyel sertliğin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur ancak vaskülitleri bir arada değerlendiren çalışma şu an için literatürde mevcut değildir. TA ve AAV hastalarında yapılan iki ayrı çalışmada, hasta gruplarında kontrol grubuna göre artmış arteriyel sertliğin olduğu ve hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğu

gösterilmiştir (142, 143). Bu çalışmada hem büyük hem küçük damar vaskülitisi olan hastalarda ve sağlıklı kontrol vakalarında arteriyel sertlik değerlendirmeleri yapılarak ilişkili olabilecek faktörler ortaya konulmaya çalışılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma girişimsel olmayan, kesitsel tanımlayıcı ve retrospektif kohort çalışma olarak planlanmıştır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda takipli ANCA ilişkili vaskülit, takayasu arteriti ve dev hücreli arterit tanısı olan toplam 60 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve 60 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır.

Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 11.11.2019 tarih ve 130 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1). Çalışma yapılırken Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyulmuş ve herhangi bir mali desteğe ihtiyaç duyulmamıştır.

3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Hastalar Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda ANCA ilişkili vaskülit, takayasu arteriti ve dev hücreli arterit tanısı ile takip edilmekte olan, 18 yaşında büyük ve aydınlatılmış onam veren kişilerden oluşmaktadır.

Sağlıklı gönüllüler Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Gazi Hastanesi iç hastalıkları polikliniğine check up ve rutin kontrol amaçlı başvuran, yapılan rutin tetkiklerinde patolojik laboratuvar bulgusuna

rastlanmayan, dışlama kriterlerine uygun olan, çalışma hakkında bilgilendirilerek onam veren, hasta grubuyla benzer yaş ve cinsiyetteki kişilerden seçilmiştir.

3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Hasta grubunda 18 yaşından küçükler ve gebelik durumu olan kişiler çalışmaya alınmamıştır.

Sağlıklı gönüllülerde 18 yaşından küçükler, gebelik durumu olanlar, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi (LDL kolesterol>190), kardiyovasküler hastalık, kronik inflamatuvar hastalık, otoimmün hastalık, kronik böbrek hastalığı (GFR<60 ml/dk), malignite ve periferik arter hastalığı tanısı olanlar ve sigara içicileri çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4. Verilerin Toplanması

Hastalar mevcut rutin poliklinik kontrolü ya da servis yatışları sırasında değerlendirildi. Demografik özelliklerde hastaların yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, vücut kitle indeksi (VKİ); tıbbi özgeçmiş bilgilerinde bilinen hastalıkları, kullandığı ilaçlar ve dozları, sigara ve alkol kullanımı not edildi. Laboratuvar parametreleri olarak rutin muayenede ölçülen hemoglobin, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, kan üre azotu (BUN), kreatinin, glomeruler filtrasyon hızı (GFR), sodyum, potasyum, kalsiyum, albumin, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, total kolesterol, trigliserit, ferritin, 25-hidroksi-vitamin D,

sedimentasyon, C-Reaktif Protein (CRP) değerleri kaydedildi ve hastalara ek girişim yapılmadı. Kontrol grubu için aynı demografik özellikler, tıbbi özgeçmiş ve laboratuvar verileri kaydedildi. Hasta grubunda mevcut vaskülit tanısı, tanı tarihi, ANCA paneli, aktif olarak aldığı tedaviler, immünsupresif kullanıp kullanmadığı, geçmişte kullanılan immüsupresiflerin kümülatif dozları ve indüksiyon tedavilerini kaç kez aldığı hasta dosyaları incelenerek kaydedildi. Hastalık aktivite skoru Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (BVAS) tüm hasta grupları için, BVAS-WG sadece GPA hastaları için, ITAS-2010 ve ITAS.A sadece takayasu arteriti hastaları için hesaplandı. Aktif hasta grubu belirlenirken tüm hasta grubunda BVAS skoru ≥ 1 , GPA hastalarında BVAS-WG skoru ≥ 1 , takayasu arteriti hastalarında ITAS-2010 ve ITAS.A skorlarının ≥ 1 olması ve başka bir nedenle açıklanamayan akut faz reaktan yüksekliği olması şartı arandı. Hasar skoru için Vaskülit Hasar İndeksi (VDI; vasculitis damage index) kullanıldı ve tüm hastalar için hesaplandı. Kullanılan skarlama sistemleri eklerde belirtildi (Ek-2).

Hasta ve kontrol grubunda arteriyel sertlik ölçümü için, nefroloji poliklinik envanterine kayıtlı, güvenilirliği kanıtlanmış, osilometrik yöntem ile ölçüm yapan Mobil-O-Graph 24 h-PWA (I.E.M. GmbH, Stolberg, Germany) monitör kullanıldı. Ölçüm yapmak için Mobil-O-Graph 24 h-PWA monitör, manşonu sistolik kan basınç değerinin üzerine kadar şişirilerek brakiyal arter oklüzyonu gerçekleştirir. Manşondaki hava indirilirken santral basınç değişiklikleri ile erken sistol dalgaları, geç sistol dalgaları ve diyastolik dalga, oklüzyon olan bölgeye ulaştığında, bir basınç dalgasına neden olur. Üst kol dokusu aktarıcı bir ortam gibi davranarak akan sıvının bası etkisiyle oluşan küçük fakat algılanabilir değişiklikleri manşona aktarır

jeneralize hale gelmelerini sağlar. Bu küçük, zayıf basınç değişikliklerini monitörün yüksek çözünürlükteki basınç algılayıcıları algılar ve özel bir tonometre yardımıyla güçlendirerek tarama yapar. Osilometre aracılığıyla elde edilen sinyaller kablosuz iletişim ağı ile HMS Client Server isimli bilgisayar programına aktarılır ve veriler kişiden bağımsız olarak programda işlenerek nabız dalga analizi ve ölçümler yapılarak kaydedilir.

Arteriyel sertlik ölçümü dış uyaranlardan uzak sessiz bir ortamda, hasta en az 10 dakika dinlendikten ve son 30 dakikada sigara ve kafeinli içecek kullanmamış olması kaydıyla yapıldı. Her katılımcı için cinsiyet, doğum tarihi, boy, kilo, sigara içimi bilgileri cihazın programına girildikten sonra oturur pozisyonda, cihaza ait manşonlardan kol çevresine uygun olanı üst kola brakial arter trasesine yerleştirildi. Manşon bağlanan kol kalp hizasında tutularak cihaz ile otomatik olarak 30 saniye arayla ardışık 3 ölçüm alındı. Her ölçümde sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arteriyel basınç, nabız, nabız basıncı, santral sistolik kan basıncı, santral diyastolik kan basıncı, santral nabız basıncı, nabız basıncı amplifikasyonu, stroke hacim, kardiyak output, çevresel direnç, kardiyak indeks, augmentasyon basıncı, yansıtma büyüklüğü, augmentasyon indeksi ve nabız dalga hızı parametreleri bilgisayar programında otomatik olarak işlenerek ölçüm değeri hesaplandı. Alınan üç ölçümün ortalama değerleri katılımcının verileri olarak kaydedildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS; Chicago, ABD) versiyon 22.0 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR) ifadeleri kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram, çarpıklık basıklık ve Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. İki grup karşılaştırmaları kategorik verilerde çapraz tablo analizleri ve Ki-Kare testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerde Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için çoklu bağımsız grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve post-hoc Tukey testi uygulandı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için korelasyon analizinde Spearman testi ve lineer regresyon analizleri yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya vaskülit tanısı olan toplam 60 hasta ve 60 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Vaskülit grubunda 18 hasta (%30) takayasu arteriti, 9 hasta (%15) dev hücreli arterit ve 33 hasta (%55) ANCA ilişkili vaskülit tanısı ile takip edilmekteydi. ANCA ilişkili vaskülit tanısı olan hastaların 29'unun tanısı GPA iken, 24'ünde (%72,7) c-ANCA pozitifliği vardı. Hastaların ortalama hastalık süresi 19 ay (5,5-70,5) olarak hesaplandı. Ölçümler yapıldığında 21 hasta (%35) aktif dönemde, 39 hasta ise remisyon dönemindeydi ve remisyondaki ortalama takip süreleri 16,0 (7,0-40,0) aydı. 50 hasta (%83,3) immunsupresif tedavi almaktaydı ve 42 hastada (%70) kortikosteroid kullanılmaktaydı. Ortalama vaskülit hasar indeksi skoru 3,0 (1,0-4,0) bulundu (Tablo 10).

Hasta grubunda 18 hastada (%30) hipertansiyon, 4 hastada (%6,7) diyabetes mellitus, 5 hastada (%8,3) koroner arter hastalığı, 14 hastada (%22,3) eşlik eden başka bir otoimmün hastalık mevcuttu. 13 hasta anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ya da anjiyotensin reseptör blokörü kullanmaktayken, 21 hasta antiagregan tedavi altındaydı (Tablo 11).

Hastalık aktivite ve hasar skorlarına bakıldığında, tüm hasta grubunda remisyondaki hastalarda daha yüksek hasar skoru vardı ancak bu fark anlamlı değildi ($p=0,07$). ANCA ilişkili vaskülit, takayasu arteriti ve dev hücreli arterit hastalarında vaskülit hasar indeksinde aktif ve remisyon döneminde anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,81$, $p=0,20$ ve $p=0,63$). BVAS skorları beklendiği

üzere bütün hasta grubunda aktif dönemde anlamlı olarak ($p<0,01$) daha fazlayken bu fark ANCA ilişkili vaskülit ve takayasu arteriti grubunda belirgin anlamlı, dev hücreli arterit grubunda ise sınırlı anlamlıydı (sırasıyla, $p<0,01$, $p<0,01$ ve $p=0,06$).

Tablo 10. Hasta Grubunun Romatolojik Hastalık Bilgileri

Takayasu Arteriti, n (%)	18 (30,0)
Dev Hücreli Arterit, n (%)	9 (15,0)
ANCA İlişkili Vaskülit, n (%)	33 (55,0)
<i>Granülomatöz Polianjitis, n (%)</i>	29 (48,3)
<i>Mikroskopik Polianjitis, n (%)</i>	1 (1,7)
<i>Eozinofilik Granülomatöz Polianjitis, n (%)</i>	3 (5,0)
ANCA İlişkili Vaskülitlerde ANCA Varlığı, n (%)	28 (84,8)
<i>c-ANCA, n (%)</i>	24 (72,7)
<i>P-ANCA, n (%)</i>	4 (12,1)
<i>Negatif, n (%)</i>	5 (15,2)
Aktif Hastalık, n (%)	21 (35)
<i>Takayasu Arteriti, n (%)</i>	4 (19,0)
<i>Dev Hücreli Arterit, n (%)</i>	4 (19,0)
<i>ANCA İlişkili Vaskülit, n (%)</i>	13 (61,9)
Yeni Tanı Hastalık, n (%)	10 (16,6)
<i>Takayasu Arteriti, n (%)</i>	1 (10,0)
<i>Dev Hücreli Arterit, n (%)</i>	3 (30,0)
<i>ANCA İlişkili Vaskülit, n (%)</i>	6 (60,0)
Hastalık Süresi, ay (IQR)	19,0 (5,5-70,5)
Remisyon Varlığı, n (%)	39 (65)
<i>Remisyonadaki Toplam Süre, ay (IQR)</i>	16,0 (7,0-40,0)
Tedavisiz Takip Varlığı, n (%)	5 (8,3)
<i>Tedavisiz Takip Süresi, ay (IQR)</i>	3,0 (3,0-10,0)
En Az Bir Kez Relaps Varlığı, n (%)	19 (31,7)
İmmüsupresif Tedavi, n (%)	50 (83,3)
<i>Kortikosteroid, n (%)</i>	42 (70,0)
<i>Siklofosfamid, n (%)</i>	1 (1,7)
<i>Metotreksat, n (%)</i>	17 (28,3)
<i>Azatiyoprin, n (%)</i>	14 (23,3)
<i>Biyolojik Ajan, n (%)</i>	12 (20,0)
Günlük Kortikosteroid Dozu, mg metilprednizolon (IQR)	4,0 (2,0-8,0)
VDI, skor (IQR)	3,0 (1,0-4,0)
<i>Hastalık Kaynaklı Hasar Skoru, skor (IQR)</i>	2,0 (1,0-3,0)
<i>Tedavi Kaynaklı Hasar Skoru, skor (IQR)</i>	0,0 (0,0-1,0)

n: kişi sayısı, %: yüzde, mg: miligram, VDI: Vaskülit Hasar İndeksi, IQR: çeyrekler arası aralık
Normal dağılmayan verilerin ortanca değerleri ve çeyrekler arası aralıkları belirtilmiştir.

Tablo 11. Hasta Grubunun Ek Hastalık ve Tedavi Bilgileri

	n (%)		n (%)
Hipertansiyon	18 (30)	ACE-i/ARB	13 (21,7)
Diyabetes Mellitus	4 (6,7)	Diüretik	5 (8,3)
Koroner Arter Hastalığı	5 (8,3)	Kalsiyum Kanal Blokörü	11 (18,3)
Periferik Arter Hastalığı	1 (1,7)	Beta Blokör	8 (13,3)
Serebrovasküler Hastalık	2 (3,3)	Antiagregan tedavi	21 (35)
Başka Otoimmün Hastalık	14 (23,3)	HMG-KoA Redüktaz İnhibitörü	5 (8,3)

n: kişi sayısı %: yüzde; ACE-İ: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü, ARB: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim Reseptör Blokörü

Tablo 12. Vaskülit Aktivasyon ve Hasar Skorları

	Tüm Hasta Grubu								
	Aktif			Remisyon			<i>p</i>		
VDI	2,0 (1,0-3,0)			3,0 (2,0-4,0)			0,07		
BVAS	9,0 (4,0-13,0)			0,0 (0,0-0,0)			<0,01		
	ANCA ilişkili Vaskülit			Takayasu Arteriti			Dev Hücreli Arterit		
	Aktif	Remisyon	<i>p</i>	Aktif	Remisyon	<i>p</i>	Aktif	Remisyon	<i>p</i>
VDI	2,0 (1,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	0,81	2,0 (2,0-4,0)	3,0 (3,0-4,0)	0,20	0 (0-1,0)	0 (0-0)	0,63
BVAS	12,0 (9,0-13,0)	0 (0-0)	<0,01	2,5 (1,5-4,0)	0 (0-0)	<0,01	3,5 (2,0-7,5)	0 (0-0)	0,06
BVAS-WG	6,0 (3,5-7,0)	0 (0-0)	<0,01	-	-	-	-	-	-
ITAS 2010	-	-	-	2,0 (1,5-5,0)	0 (0-0)	<0,01	-	-	-
ITAS .A	-	-	-	6,5 (5,0-7,5)	1 (0-2)	<0,01	-	-	-

VDI: Vaskülit Hasar İndeksi (Vasculit Damage Index), BVAS: Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru, BVAS-WG: Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru – WG, ITAS-2010: Hindistan Takayasu Klinik Aktivite Skoru, ITAS.A: Akut faz reaktanları dahil edilerek hesaplanan Hindistan Takayasu Klinik Aktivite Skoru BVAS-WG skoru ANCA ilişkili vaskülitlerden sadece GPA tanısı olan 29 hasta için hesaplanmıştır. Normal dağılmayan verilerin ortanca değerleri ve çeyrekler arası aralıkları belirtilmiştir.

Hasta grubunun ortalama yaşı $50,4 \pm 16,5$, ortalama vücut kitle indeksi $26,9 \pm 6,0$ iken kontrol grubunda bu değerler sırasıyla $50,1 \pm 16,4$ ve $25,6 \pm 4,5$ idi. Hastaların 38'i (%63,3), kontrol grubunun ise 39'u (%65,0) kadındı. Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksinde iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı (sırasıyla $p=0,77$, $p=0,97$, $p=0,51$). Kontrol grubunda çalışma tasarımında belirlendiği üzere hiç kimse sigara içmezken, hastaların 7'si (%11,7) aktif sigara içicisiydi ($p=0,01$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

	Hasta	Kontrol	<i>p</i>
Yaş, yıl $\pm$ SD	$50,4 \pm 16,5$	$50,1 \pm 16,4$	0,77
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	38 (63,3)	39 (65,0)	0,97
Erkek	22 (36,7)	21 (35,0)	
Vücut Kitle İndeksi, $\text{kg/m}^2 \pm$ SD	$26,9 \pm 6,0$	$25,6 \pm 4,5$	0,51
Sigara, n (%)			
Kullanmıyor	53 (88,3)	60 (100)	0,01
Aktif İçici	7 (11,7)		

Normal dağılmayan verilerin ortanca değerleri ve çeyrekler arası aralıkları belirtilmiştir.

Laboratuar verilerinden lökosit sayısı, nötrofil sayısı, trombosit sayısı, kan üre azotu, sedimentasyon ve C-reaktif protein değeri hasta grubunda, hemoglobin, lenfosit sayısı, kalsiyum, albumin, HDL kolesterol, total kolesterol, 25-hidroksi vitamin D kontrol grubunda anlamlı yüksek bulundu. LDL kolesterol ve trigliserit kontrol grubunda, ferritin hasta grubunda daha yüksek iken gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verileri

	Hasta	Kontrol	<i>p</i>
Hemoglobin, g/dL	12,6 (11,7-13,9)	13,8 (13,1-15,0)	<0,01
Lökosit, x10 ³ /mm ³	7785 (6340-10380)	6545 (5795-7335)	<0,01
Nötrofil, x10 ³ /mm ³	5435 (4095-7435)	3565 (2935-4240)	<0,01
Lenfosit, x10 ³ /mm ³	1655 (1145-2270)	2250 (1905-2670)	<0,01
Trombosit, x10 ³ /mm ³	313000 (234000-416000)	256000 (209000-302000)	<0,01
Kan Üre Azotu, mg/dL	15 (11-21)	12 (11-15)	<0,01
Kreatinin, mg/dL	0,74 (0,65-0,97)	0,75 (0,67-0,86)	0,58
GFR, mL/dk/1,73 m ²	95 (74-110)	98 (89-111)	0,15
Sodyum, mEq/L	139,5 (138-141)	140 (138-141)	0,69
Potasyum, mEq/L	4,2 (4,0-4,6)	4,3 (4,1-4,5)	0,19
Kalsiyum, mEq/L	9,6 (9,2-9,9)	9,9 (9,6-10,0)	<0,01
Albumin, g/dL	4,2 (3,9-4,4)	4,5 (4,3-4,6)	<0,01
LDL Kolesterol, mg/dL	126 (94-163)	133 (115-161)	0,12
HDL Kolesterol, mg/dL	48,5 (35,5-62,5)	57,5 (49,5-66,5)	<0,01
Total Kolesterol, mg/dL	197 (153-245)	217,5 (197-252)	0,04
Trigliserit, mg/dL	107,5 (75,0-149,5)	125,0 (81,5-158,5)	0,41
25-hidroksi vitamin D, µg/L	18,0 (12,5-24,5)	21,5 (14,5-28,0)	0,03
Ferritin, ng/mL	57 (18,5-134,0)	38 (18,5-79,5)	0,09
Sedimentasyon, mm/sa	32 (17,5-48,0)	11 (7,5-18,0)	<0,01
C-Reaktif Protein, mg/L	7,5 (4,0-13,5)	2,0 (1,0-3,5)	<0,01

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein
Normal dağılmayan verilerin ortanca değerleri ve çeyrekler arası aralıkları belirtilmiştir.

Mobil-o-graph 24h PWA ile yapılan ölçüm verilerinden sistolik kan basıncı, nabız ve nabız basıncı hasta grubunda anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,03$, $p<0,01$, $p<0,01$). Diyastolik kan basıncı, ortalama arteriyel basınç, merkezi sistolik basınç, merkezi diyastolik basınç ve merkezi nabız basıncı hasta grubunda daha yüksek düzeylerde olmakla birlikte anlamlı yükseklik bulunmadı. Arteriyel sertlik tayininde kullanılan göstergelerden augmentasyon indeksi hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p<0,01$). Nabız dalga hızı ise istatistiksel anlamlı olmayacak şekilde hasta grubunda yüksek saptandı ($p=0,37$) (Tablo 15).

Hasta grubu aktivite ve remisyon durumuna göre ayrılıp kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet ve vücut kitle indekslerinde farklılık görülmedi (sırasıyla $p=0,64$, $p=0,75$ ve $p=0,42$). Nabız dalga hızı, aktif hastalığı olan grupta remisyonadaki hastalara ve kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,67$). Nabız basıncı ve augmentasyon indeksinde ise anlamlı farklılık mevcuttu (sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,01$) (Tablo 16). Post hoc analizlerde nabız basıncındaki farklılığın remisyon ve kontrol grupları arasında olduğu görüldü ($p<0,01$). Aktif hasta grubu ile kontrol grubu arasında ve aktif hasta grubu ile remisyonadaki hasta grubu arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,51$ ve $p=0,30$). Augmentasyon indeksinde post hoc analiz yapıldığında ise aktif hastalar ve remisyonadaki hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık mevcutken, aktif hastalar ile remisyonadaki hastalar arasında fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,03$, $p=0,01$ ve $p=0,93$) (Şekil 8).

Tablo 15. Hasta ve Kontrol Grubunun Ölçüm Verileri

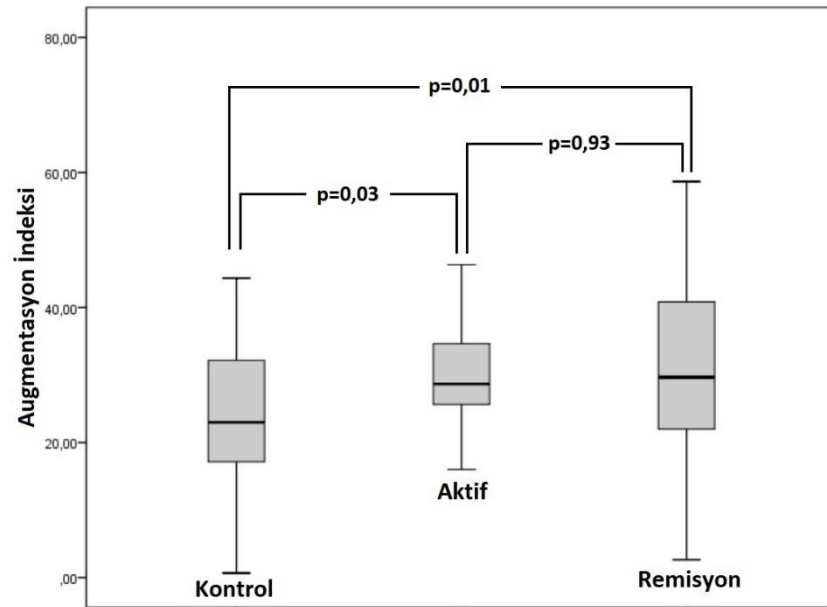
	Hasta	Kontrol	<i>p</i>
Sistolik Kan Basıncı, mmHg	118,6 (112,6-132,5)	112,6 (108,3-123,0)	0,03
Diastolik Kan Basıncı, mmHg	76,6 (69,8-86,1)	75 (68,8-83,3)	0,59
Ortalama Arteriyel Basınç, mmHg	95,6 (87,8-105,9)	91,8 (87,4-100,8)	0,27
Nabız Basıncı, mmHg	42,8 (37,8-51,0)	39,1 (34,8-43,1)	<0,01
Nabız, /dk	80,6 (74,3-93,4)	72,6 (66,3-80,6)	<0,01
Merkezi Sistolik Basınç, mmHg	109,4 (102,6-122,6)	109,3 (102,0-117,3)	0,53
Merkezi Diastolik Basınç, mmHg	78,3 (70,8-88,1)	76,0 (69,6-84,6)	0,48
Merkezi Nabız Basıncı, mmHg	32,6 (28,1-38,4)	31,6 (26,6-36,6)	0,52
Nabız Basıncı Amplifikasyonu	1,32 (1,2-1,4)	1,30 (1,2-1,4)	0,23
Stroke Hacim, ml	57,5 (50,3-63,8)	62,5 (58,3-69,1)	<0,01
Kardiyak Output, L/dk	4,6 (4,4-5,2)	4,6 (4,2-4,9)	0,20
Çevresel Direnç, s x mmHg/ml	1,26 (1,20-1,32)	1,23 (1,10-1,35)	0,66
Kardiyak İndeks l/dk x 1/m ²	2,6 (2,4-2,9)	2,5 (2,3-2,8)	0,56
Augmentasyon Basıncı, mmHg	8,0 (5,6-12,0)	7,3 (5,0-11,3)	0,54
Yansıma Büyüklüğü, %	66,1 (62,1-72,1)	65,0 (57,6-70,0)	0,14
AIx@75, %	28,66 (23,49-39,50)	22,99 (17,17-32,17)	<0,01
NDH, m/s	6,98 (5,92-8,41)	6,87 (5,43-8,33)	0,37

AIx@75: 75/dk kalp hızı için normalize edilen augmentasyon indeksi, NDH: Nabız Dalga Hızı, m: metre, s: saniye, dk: dakika, ml: mililitre, mmHg: milimetre civa
Normal dağılmayan verilerin ortanca değerleri ve çeyrekler arası aralıkları belirtilmiştir.

Tablo 16. Aktif Hasta, Remisyondaki Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Arteriyel Sertlik Ölçüm Verileri

	Hastalık Durumu		Kontrol	P
	Aktif	Remisyon		
Yaş, yıl	51,5 ± 15,9	49,9 ± 16,9	50,1 ± 16,4	0,64
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	11 (52,4)	27 (69,2)	39 (65,0)	0,75
Erkek	10 (47,6)	12 (30,8)	21 (35,0)	
Vücut Kitle İndeksi, kg/m ²	26,8 ± 6,3	26,9 ± 5,9	25,6 ± 4,5	0,42
Nabız Basıncı, mmHg	40,6 (37,3-44,3)	45,0 (38,6-52,3)	39,1 (34,8-43,1)	<0,01
Merkezi Nabız Basıncı, mmHg	30,6 (28,0-34,3)	34,3 (29,0-40,6)	31,6 (26,6-36,6)	0,14
AIx@75, %	28,6 (25,6-34,6)	29,6 (21,6-41,0)	22,9 (17,1-32,1)	<0,01
NDH, m/s	7,16 (5,90-8,36)	6,86 (5,96-8,46)	6,87 (5,43-8,33)	0,67

AIx@75: 75/dk kalp hızı için normalize edilen augmentasyon indeksi, NDH: Nabız Dalga Hızı
Normal dağılmayan verilerin ortanca değerleri ve çeyrekler arası aralıkları belirtilmiştir.



Şekil 7. Tüm Vaskülit Hastalarında Augmentasyon İndekslerinin Karşılaştırılması

Augmentasyon indeksi ve nabız dalga hızı ile demografik ve laboratuvar verilerinin arasındaki korelasyona da bakıldı. Nabız dalga hızı yaş, vücut kitle indeksi, kan üre azotu, trigliserit ve ferritin ile istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon göstermekteyken (sırasıyla $p<0,01$, $p=0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$ ve $p=0,03$), vaskülit hasar indeksi, glomeruler filtrasyon hızı ve albumin ile istatistiksel anlamlı negatif koreleydi (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,01$ ve $p<0,01$). Augmentasyon indeksi ise nötrofil sayısı ve trombosit sayısı ile pozitif yönde anlamlı korele (sırasıyla $p=0,02$ ve $p=0,05$), hemoglobin, kreatinin ve trigliserit ile negatif yönde anlamlı korele bulundu (sırasıyla $p=0,04$, $p=0,02$ ve $p=0,02$). Ayrıca VDI ile pozitif yönde sınırlı koreleydi ($p=0,06$). Her iki arteriyel sertlik göstergesinin de BVAS, sedimentasyon ve C-reaktif protein ile korelasyonu saptanmadı. Demografik ve laboratuvar verileriyle olan korelasyon sonuçları Tablo 17’de verildi.

Augmentasyon indeksi ve nabız dalga hızı ile ölçüm verilerinin arasındaki korelasyona bakıldığında ise her iki arteriyel sertlik parametresi de sistolik kan basıncı, ortalama arteriyel basınç, nabız basıncı, merkezi sistolik basınç, augmentasyon basıncı ve çevresel direnç ile pozitif yönde anlamlı korele bulundu. Augmentasyon indeksi nabız, merkezi nabız basıncı ve yansıtma büyüklüğü ile de pozitif yönde anlamlı korele iken nabız dalga hızı nabız ile negatif yönde anlamlı korele bulundu. Augmentasyon indeksi ile nabız dalga hızı arasında da pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu ($p=0,05$). Ölçüm verileriyle olan korelasyon sonuçları Tablo 18’de verildi.

Tablo 17. Augmentasyon İndeksi ve Nabız Dalga Hızı ile Demografik ve Laboratuar Verileri Arasındaki Korelasyon

	AIx@75		NDH	
	r	p	r	p
Yaş	-0,125	0,79	0,923	<0,01
Vücut Kitle İndeksi	-0,056	0,66	0,420	0,01
BVAS	0,158	0,12	0,061	0,64
VDI	0,245	0,05	-0,365	<0,01
Hemoglobin	-0,259	0,04	-0,064	0,62
Beyaz Küre Sayısı	0,223	0,08	-0,002	0,98
Nötrofil Sayısı	0,283	0,02	0,018	0,89
Trombosit Sayısı	0,252	0,05	0,008	0,95
Kan Üre Azotu	-0,132	0,31	0,382	<0,01
Kreatinin	0,211	0,02	0,161	0,07
Glomeruler Filtrasyon Hızı	0,064	0,62	-0,578	<0,01
Albumin	-0,062	0,63	-0,352	<0,01
LDL Kolesterol	-0,124	0,34	0,156	0,23
HDL Kolesterol	-0,026	0,84	0,022	0,86
Total Kolesterol	-0,155	0,23	0,189	0,15
Trigliserit	-0,300	0,02	0,450	<0,01
25-Hidroksi Vitamin D	0,062	0,63	0,136	0,29
Ferritin	-0,196	0,13	0,280	0,03
Sedimentasyon	0,043	0,74	0,230	0,07
CRP	0,164	0,21	0,053	0,68
Hastalık Süresi	-0,032	0,81	-0,128	0,32
Siklofosfamid Kümülatif Dozu	-0,044	0,851	-0,017	0,94
Rituksimab Kümülatif Dozu	0,052	0,860	-0,339	0,23

AIx@75: 75/dk kalp hızı için normalize edilen augmentasyon indeksi, NDH: Nabız Dalga Hızı

Tablo 18. Augmentasyon İndeksi ve Nabız Dalga Hızı ile Ölçüm Verileri Arasındaki Korelasyon

	AIx@75		NDH	
	r	p	r	p
Nabız Dalga Hızı	0,178	0,05	-	-
Sistolik Kan Basıncı	0,297	<0,01	0,427	<0,01
Diyastolik Kan Basıncı	0,076	0,40	0,283	<0,01
Ortalama Arteriyel Basınç	0,185	0,04	0,383	<0,01
Nabız	0,342	<0,01	-0,256	<0,01
Nabız Basıncı	0,373	<0,01	0,231	<0,01
Merkezi Sistolik Basınç	0,247	<0,01	0,348	<0,01
Merkezi Diyastolik Basınç	0,084	0,36	0,289	<0,01
Merkezi Nabız Basıncı	0,251	<0,01	0,129	0,163
Augmentasyon Basıncı	0,734	<0,01	0,309	<0,01
Çevresel Direnç	0,485	<0,01	0,232	<0,01
Yansıtma Büyüklüğü	0,239	<0,01	0,090	0,328

AIx@75: 75/dk kalp hızı için normalize edilen augmentasyon indeksi, NDH: Nabız Dalga Hızı

Augmentasyon indeksini etkilediği bilinen faktörler ve hasta grubuyla kontrol grubu arasında fark saptanan veriler ile yapılan lineer regresyon analizinde nabız, merkezi sistolik basınç, hemoglobin, trombosit sayısı ve vaskülit hasar indeksinin etkisinin anlamlı olduğu bulundu (Tablo 19).

Tablo 19. Augmentasyon İndeksi ile İlişkili Faktörlerin Tekli Lineer Regresyon Analizi

	r^2	β	t	p
Yaş	0,005	-0,149	-1,150	0,255
Vücut Kitle İndeksi	-0,007	-0,107	-0,820	0,415
NDH	-0,004	-0,113	-0,869	0,389
Sistolik Kan Basıncı	0,047	0,252	1,983	0,052
Diastolik Kan Basıncı	-0,001	0,127	0,977	0,333
Ortalama Arteriyel Basınç	0,024	0,202	1,571	0,122
Nabız	0,231	0,494	4,326	0,001
Nabız Basıncı	0,038	0,234	1,834	0,072
Merkezi Sistolik Basınç	0,051	0,259	2,041	0,046
Merkezi Diastolik Basınç	0,005	0,149	1,151	0,255
Merkezi Nabız Basıncı	0,035	0,227	1,776	0,081
Hemoglobin	0,071	-0,295	-2,352	0,022
Beyaz Küre	0,024	0,202	1,571	0,122
Nötrofil	0,032	0,220	1,715	0,092
Trombosit	0,056	0,268	2,116	0,039
C-Reaktif Protein	-0,017	0,008	0,061	0,952
Sedimentasyon	-0,016	0,039	0,297	0,768
Kan Üre Azotu	0,005	-0,147	-1,115	0,261
Kreatinin	0,011	0,076	0,579	0,565
Kalsiyum	-0,010	-0,084	-0,639	0,525
Albumin	0,002	-0,121	-0,926	0,358
Ferritin	-0,013	-0,062	-0,476	0,636
25-hidroksi vitamin D	-0,011	0,079	0,607	0,546
LDL Kolesterol	-0,011	-0,076	-0,577	0,566
HDL Kolesterol	-0,012	0,074	0,563	0,576
Total Kolesterol	-0,007	-0,101	-0,772	0,443
Trigliserit	-0,040	-0,238	-1,868	0,067
Hastalık Süresi	-0,014	-0,056	-0,424	0,673
Remisyon Süresi	-0,022	0,024	0,156	0,877
BVAS	-0,010	0,085	0,648	0,520
VDI	0,063	0,282	2,117	0,034

AIx@75: 75/dk kalp hızı için normalize edilen augmentasyon indeksi, NDH: Nabız Dalga Hızı , BVAS: Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru, VDI: Vaskülit Hasar İndeksi

Hastalar ortanca hastalık süresi olan 19 ay dahil altında olanlar ve 19 ay üzerinde olanlar olarak ayrılarak augmentasyon indeksi ve nabız dalga hızı açısından karşılaştırıldı. Hastalık süresi 19 ayın üzerinde olanlarda augmentasyon indeksi ve nabız dalga hızı istatistiksel olarak anlamsız yüksek bulundu ($p=0,84$) (Tablo 20).

Tablo 20. Hastalık Süresi, Augmentasyon İndeksi ve Nabız Dalga Hızı İlişkisi

	≤ 19 ay	>19 ay	p
AIx@75, %	28,3 (23,6-42,3)	30,6 (22,3-39,0)	0,84
NDH, m/s	6,86 (5,80-8,70)	7,10 (6,00-8,30)	0,86

AIx@75: 75/dk kalp hızı için normalize edilen augmentasyon indeksi
Normal dağılmayan verilerin ortanca değerleri ve çeyrekler arası aralıkları belirtilmiştir.

Hastalar ortanca vaskülit hasar indeksi skoru olan 3 dahil altında olanlar ve 3'ün üzerinde olanlar olarak ayrılarak augmentasyon indeksi ve nabız dalga hızı karşılaştırıldı. 3 ve üzerinde hasar skoru olanlarda augmentasyon indeksi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,03$) (Tablo 21).

Tablo 21. Vaskülit Hasar İndeksi, Augmentasyon İndeksi ve Nabız Dalga Hızı İlişkisi

	Toplam VDI ≤ 3	Toplam VDI > 3	p
AIx@75, %	28,3 (22,3-35,3)	37,6 (27,0-44,6)	0,03
NDH, m/s	7,83 (6,33-9,43)	6,87 (6,33-7,30)	0,07

AIx@75: 75/dk kalp hızı için normalize edilen augmentasyon indeksi, VDI: Vaskülit Hasar İndeksi
Normal dağılmayan verilerin ortanca değerleri ve çeyrekler arası aralıkları belirtilmiştir.

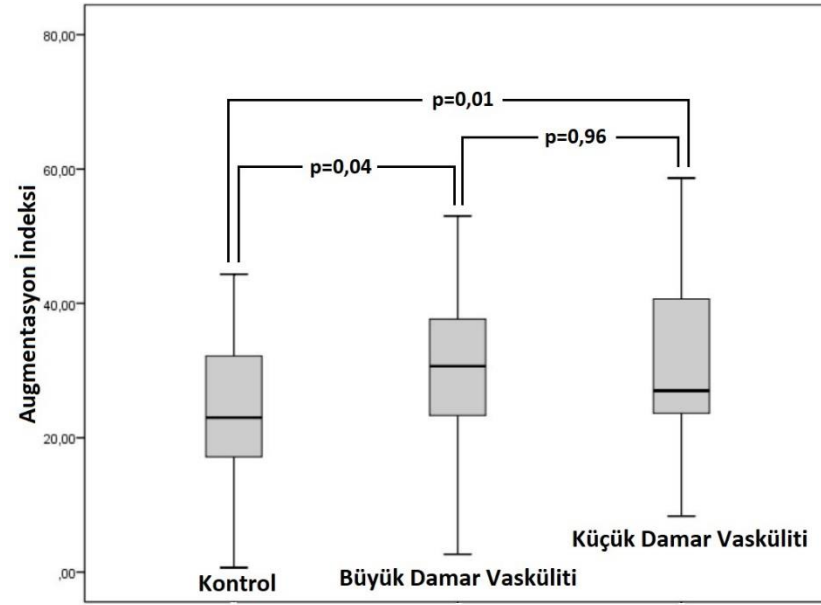
Tutulan damar boyutuna göre hastalar büyük damar ve küçük damar tutulumu olarak ayrılıp kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve nabız dalga hızı arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,50$, $p=0,10$, $p=0,54$ ve $p=0,59$). Nabız basıncı gruplar arasında anlamlı farklıydı ($p<0,01$). Post hoc analizde büyük damar tutulumu olanlar ile hem kontrol hem küçük damar tutulumu olanlar arasında fark görüldü (sırasıyla $p<0,01$ ve $p=0,02$). Küçük damar tutulumu olanlar ile kontrol grubu arasında fark yoktu ($p=0,53$).

Augmentasyon indeksinde gruplar arası anlamlı farklılık bulunmaktaydı ve post hoc analizde büyük damar vaskülitisi ile kontrol grubu arasında ve küçük damar vaskülitisi ile kontrol grubu arasında fark mevcuttu (sırasıyla $p=0,04$ ve $p=0,01$). Büyük damar tutulumu olan grup ile küçük damar tutulumu olan grup arasında ise fark yoktu ($p=0,96$) (Tablo 22) (Şekil 9).

Tablo 22. Damar Tutulumuna Göre Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Arteriyel Sertlik Ölçüm Verileri

	Hastalık Durumu		Kontrol	p
	Büyük Damar	Küçük Damar		
Yaş, yıl	49,0 ± 19,3	51,6 ± 13,9	50,1 ± 16,4	0,50
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	21 (77,8)	17 (51,5)	39 (65,0)	0,10
Erkek	6 (22,2)	16 (48,5)	21 (35,0)	
Vücut Kitle İndeksi, kg/m ²	25,3 ± 4,8	28,1 ± 6,6	25,6 ± 4,5	0,54
Nabız Basıncı, mmHg	47,3 (40,6-54,0)	40,6 (37,6-47,6)	39,1 (34,8-43,1)	<0,01
Merkezi Nabız Basıncı, mmHg	34,3 (30,6-40,3)	31,3 (27,6-35,0)	31,6 (26,6-36,6)	0,11
AIx@75, %	30,6 (23,3-39,0)	27,0 (23,6-40,6)	22,9 (17,1-32,1)	<0,01
NDH, m/s	6,63 (5,76-8,70)	7,26 (5,96-8,20)	6,87 (5,43-8,33)	0,59

AIx@75: 75/dk kalp hızı için normalize edilen augmentasyon indeksi, NDH: Nabız Dalga Hızı
Normal dağılmayan verilerin ortanca değerleri ve çeyrekler arası aralıkları belirtilmiştir.



Şekil 8. Vaskülitlerin Damar Tutulumuna Göre Augmentasyon İndekslerinin Karşılaştırılması

Veriler büyük damar vaskülitleri ve küçük damar vaskülitleri için de ayrı ayrı incelendi. ANCA ilişkili vaskülit olan hastalar ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, nabız basıncı, merkezi nabız basıncı arasında fark bulunmadı. Nabız dalga hızı hasta grubunda artmış görüldü ancak anlamlı değildi ($p=0,31$). Augmentasyon indeksi hasta grubunda anlamlı yükseldi ($p<0,01$) (Tablo 23).

Tablo 23. ANCA İlişkili Vaskülit Hastalarının ve Kontrol Grubunun Demografik ve Arteriyel Sertlik Ölçüm Verileri

	Hasta	Kontrol	p
Yaş, yıl	51,6 ± 13,9	50,1 ± 16,4	0,52
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	17 (51,5)	39 (65,0)	0,26
Erkek	16 (48,5)	21 (35,0)	
Vücut Kitle İndeksi, kg/m ²	28,1 ± 6,6	25,6 ± 4,5	0,50
Nabız Basıncı, mmHg	40,6 (37,6-47,6)	39,1 (34,8-43,1)	0,27
Merkezi Nabız Basıncı, mmHg	31,3 (27,6-35,0)	31,6 (26,6-36,6)	0,58
AIx@75, %	27,0 (23,6-40,6)	22,9 (17,1-32,1)	<0,01
NDH, m/s	7,26 (5,96-8,20)	6,87 (5,43-8,33)	0,31

AIx@75: 75/dk kalp hızı için normalize edilen augmentasyon indeksi, NDH: Nabız Dalga Hızı
Normal dağılmayan verilerin ortanca değerleri ve çeyrekler arası aralıkları belirtilmiştir.

ANCA ilişkili vaskülitlerin tedavisinde kullanılan ilaçlar da incelendi. Hastaların düzenli olmayan kayıtları nedeniyle kullanılan kortikosteroidlerin kümülatif dozları hesaplanamadı. Tedavide sıkça kullanılan diğer ilaçlardan siklofosfamid ve rituksimabın etkisini araştırmak için kümülatif dozlarına ve ortanca değerlerine göre augmentasyon indeksi üzerine etkileri değerlendirildi. AAV tanılı 33 hastadan 20'sinin siklofosfamid, 14'ünün rituksimab aldığı görüldü. Siklofosfamid ortanca dozu 6,00 (4,00-7,25) gram, rituksimab ortanca dozu 3,0 (2,0-3,0) gram idi. Ortanca değerlere göre hastalar ayrıldığında hem siklofosfamid hem de rituksimab alan hastalarda augmentasyon indeksinde anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla p=0,90 ve p=0,55) (Tablo 24).

Tablo 24. ANCA İlişkili Vaskülit Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Augmentasyon İndeksi

Siklofosfamid			
Tedavi Alan Hasta Sayısı, n (%)	20 (60,6)		
Kümülatif Doz, gram (IQR)	6,00 (4,00-7,25)		
	≤ 6 gram	> 6 gram	p
AIx@75, %	28,3 (23,6-44,0)	29,4 (19,6-46,0)	0,90
Rituksimab			
Tedavi Alan Hasta Sayısı, n (%)	14 (42,4)		
Kümülatif Doz, gram (IQR)	3,00 (2,00-3,00)		
	≤ 3 gram	> 3 gram	p
AIx@75, %	27,0 (22,3-44,0)	46,0 (19,6-46,3)	0,55

Normal dağılmayan verilerin ortanca değerleri ve çeyrekler arası aralıkları belirtilmiştir.

Büyük damar vaskülitleri olan takayasu arteriti tanılı 18 hasta ve dev hücreli arterit tanılı 9 hasta, kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksinde istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0,64$, $p=0,31$ ve $p=0,52$). Nabız dalga hızı kontrol grubunda daha fazla olmasına karşın istatistiksel anlamlılık yoktu ($p=0,68$). Nabız basıncı ve augmentasyon indeksi hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<0,01$ ve $p=0,01$) (Tablo 25).

Tablo 25. Büyük Damar Vaskülitli Hastalarının ve Kontrol Grubunun Demografik ve Arteriyel Sertlik Ölçüm Verileri

	Hasta	Kontrol	<i>p</i>
Yaş, yıl	49,0 ± 19,3	50,1 ± 16,4	0,64
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	21 (77,8)	39 (65,0)	0.31
Erkek	6 (22,2)	21 (35,0)	
Vücut Kitle İndeksi, kg/m ²	25,3 ± 4,8	25,6 ± 4,5	0.52
Nabız Basıncı, mmHg	47,3 (40,6-54,0)	39,1 (34,8-43,1)	<0,01
Merkezi Nabız Basıncı, mmHg	34,3 (30,6-40,3)	31,6 (26,6-36,6)	0,08
AIx@75, %	30,6 (23,3-39,0)	22,9 (17,1-32,1)	0,01
NDH, m/s	6,63 (5,76-8,70)	6,87 (5,43-8,33)	0,68

AIx@75: 75/dk kalp hızı için normalize edilen augmentasyon indeksi, NDH: Nabız Dalga Hızı
Normal dağılmayan verilerin ortanca değerleri ve çeyrekler arası aralıkları belirtilmiştir.

5. TARTIŞMA

Sistemik vaskülitler kan damar duvarında inflamasyon ile karakterize hastalıklardır. İnflamasyonun endotel disfonksiyonuna, artmış ateroskleroza ve artmış KVVH riskine neden olduğu gösterilmiştir (2-4). Sistemik vaskülitlerde de artmış ateroskleroz görüldüğü yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (19, 20). Damar duvarının viskoelastik özelliklerinde azalma ve damar duvarının kalınlaşması olarak tanımlanan arteriyel sertlik (AS), aterosklerozun önemli bir belirteçidir. Çalışmamızda büyük damar ve küçük damar vaskülitli olan hastalarda arteriyel sertliğin değerlendirilmesi ve hastalık durumu ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Literatürde takayasu arteriti, dev hücreli arterit ve AAV için ayrı ayrı çalışmalar mevcuttur ancak vaskülitleri bir arada inceleyen arteriyel sertlik değerlendirmesi yapan çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan bu çalışma önem arz etmektedir. Çalışmamıza ANCA ilişkili vaskülit, takayasu arteriti ve dev hücreli arterit tanıları olan toplam 60 hasta dahil edilmiş ve 60 sağlıklı kontrol grubunun verileriyle karşılaştırılmıştır.

Çalışmanın sonucunda vaskülit tanısı olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı artmış sistolik kan basıncı, nabız basıncı, nabız ve augmentasyon indeksi olduğu görülmüştür. Nabız dalga hızı hasta grubunda daha yüksek olmasına karşın anlamlı fark saptanmamıştır. AS tayininde kullanılan belirteçlerden olan augmentasyon indeksi anlamlı olarak yüksek iken, NDH'da anlamlı bir değişiklik saptanmaması hasta grubunun küçük olmasına bağlı olabilir.

Bu sonuçlar kronik inflamasyonun endotel disfonksiyonu yaparak ateroskleroza neden olabileceği görüşünü destekler niteliktedir. Önceki çalışmalarda hem akut hem de kronik inflamasyonun endotel disfonksiyonuna neden olabileceği bildirilmiştir (2, 3). Kronik inflamasyon ile seyreden sistemik lupus eritematozus hastalığında, artmış ve erken gelişen aterosklerozun olduğu ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada hastalardaki artmış aterosklerozun geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olduğu, hastalık süresi ve hastalığın neden olduğu hasar ile ilişkili olduğu saptanmıştır (17). Bu sonuç uzun süreli kronik inflamatuvar maruziyetin ateroskleroz gelişimini hızlandığını düşündürmektedir.

İnflamasyon, aterosklerozla birlikte kardiyovasküler olay riskini artırır. Bunun en önemli kanıtı bir inflamasyon göstergesi olan CRP seviyesinin kardiyovasküler hastalığı olanlarda artmış olarak bulunmasıdır (144, 145). Bizim çalışmamızda da birer AFR olan CRP ve ESH kontrol grubuna göre hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır. Yine negatif bir AFR olan albumin hasta grubunda kontrollere göre anlamlı düşük tespit edilmiştir.

Sistemik vaskülitlerde çok sayıda proinflamatuvar sitokin salınımıyla damar duvarında başlayan inflamatuvar süreç beraberinde ateroskleroza da neden olmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada AAV hastalarında kontrol grubuna göre artmış karotis intima media kalınlığı olduğu görülmüştür (19). Ülkemizde takayasu arteriti hastalarıyla yapılan bir çalışmada da karotis intima media kalınlığının hasta grubunda arttığı ve aterosklerotik sürecin hem sistemik inflamasyon hem de vaskülitin direkt etkisiyle hızlandığı bildirilmiştir (146).

Küçük damar vaskülitlerinde yapılan başka bir çalışmada kontrol grubuna göre artmış subklinik ateroskleroz olduğu fakat bu artmış aterosklerozun kardiyovasküler risk faktörleriyle ve sistemik inflamasyon ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (147). Bu veri, artmış aterosklerozda yalnızca inflamasyonun etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Aterosklerozun önemli bir belirteci olan arteriyel sertlik, vaskülitik süreçleri olan romatolojik hastalıklarda yapılmış çalışmalarda artmış olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda arteriyel sertlik ve dolayısıyla aterosklerotik sürecin multifaktöriyel olduğu görülmektedir. Romatoid artrit hastalarında arteriyel sertliğin araştırıldığı yakın tarihli bir meta analizde AIX ve NDH'nin romatoid artrit hastalarında arttığı görülmüştür. Bu meta analizde NDH yaş, hastalık süresi ve ESH ile ilişkili bulunmuştur (148).

Çalışmamızda NDH'nin yaş ile çok yüksek düzeyde pozitif yönde korelasyonunun olduğu görülmüştür ($r=0,923$). Ayrıca NDH'nin yine pozitif yönde vücut kitle indeksi ile korelasyonu vardı. Augmentasyon indeksi ise yaş ve vücut kitle indeksinden etkilenmemektedir. NDH'nin inflamasyon belirteçleri olan CRP ve ESH ile korele olmadığı; ancak negatif AFR olan albumin seviyesiyle negatif yönde korele olduğu görüldü. Bu farklı sonuca NDH'nin yaş ile olan çok yüksek düzeyde korelasyonunun neden olabileceği düşünülmüştür. Augmentasyon indeksi ise ESH, CRP ve albumin ile korele değildi. Bu sonuçlar da vaskülit hastalarında artmış AS'ye yalnızca inflamasyonun etki etmediğini, farklı etkenlerin de olduğu görüşünü desteklemiştir.

Çalışmamızda augmentasyon indeksi, VDI ile pozitif yönde korele görülmüştür ($p=0,05$). Yapılan regresyon analizinde de $p=0,034$, $\beta=0,282$ olan anlamlı pozitif doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Hastalar ortanca VDI olan 3 ve altındakiler ile 3'ün üzerinde olanlar diye iki gruba ayrılarak bakıldığında hasar skoru yüksek olanlarda augmentasyon indeksi değerinin anlamlı olarak artmış olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar vaskülit hastalarında hasar gelişmesinin AS'ye neden olabileceğini göstermiştir.

Nabız dalga hızı ile VDI skorlarına bakıldığında ise farklı bir sonuç görülmüştür. Nabız dalga hızı VDI skoru ile belirtilen hasarın daha az olduğu hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Bu sonucun NDH'nin yaş ile olan yüksek korelasyonu nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Yaş ortalaması daha yüksek olan dev hücreli arterit hastalarında gerek hastalık gerekse tedavi ilişkili daha az hasar mevcut iken yaş ortalaması daha genç olan takayasu arteriti hastalarında daha yüksek hasar skoru mevcuttur. Korelasyon analizinde de NDH'nin yaş ile $r=0,923$ olan çok yüksek bir korelasyonu mevcut iken, VDI ile $r=-0,365$ olan negatif anlamlı bir korelasyonu vardı. Bunun sonucunda da NDH yaşla beraber artarken, VDI'da azalma mevcuttur.

Literatürdeki çalışmalarda hastalık süresi ve arteriyel sertlik arasındaki ilişkide çelişkili sonuçlar görülmektedir. Değişken damar vaskülitleri olarak bilinen Behçet hastalığında Ayar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış AIX saptanmış, NDH'de fark bulunamamıştır. Behçet hastalığı tanısı 12 aydan daha uzun süredir olanlarda, 12 aydan daha kısa süredir hastalığı olanlara göre artmış NDH ve NDH ile hastalık süresi arasında orta

düzeyde bir korelasyon saptanmıştır. AIX ise süreden bağımsız yüksek bulunmuştur (149). ANCA ilişkili vaskülitlerde yapılan bir çalışmada ise AS ile hastalık süresi arasında ilişki bulunmamıştır (143). Bizim çalışmamızda da hem augmentasyon indeksi hem de NDH'nin hastalık süresi ve remisyonda takip süresi ile korelasyonu yoktu. Ortanca takip süresi olan 19 aya göre hastalar bölünüp AIX@75 ve NDH değerleri karşılaştırıldığında takip süresi uzun olanlarda her iki değer de daha yüksek bulunmuştur ancak istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir. Bu sonuç, vaskülitte arteriyel sertliğin etkilenmesi için önemli olanın hastalık süresinden ziyade hastalığın şiddeti ve bırakacağı hasarlar olduğu düşüncesini öne çıkarmaktadır.

Hasta grubunda arteriyel sertliğin artışında etkili olabilecek nedenlerden birisi sistemik vaskülitlerin tedavisinde sıklıkla kullanılan kortikosteroidlerin yan etkileri olabilir. Kortikosteroidlerin damar duvarı üzerinde anti-inflamatuvar ve anti-proliferatif etkileri olmakla birlikte, yüksek dozda uzun süreli kullanılmaları halinde hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, obezite gibi metabolik yan etkileri vardır, ateroskleroza ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (150). Çalışmamızda da 42 hasta (%70) KS alıyordu ve günlük ortalama dozu 4 mg metilprednizolona eşitti. Kortikosteroid ilişkili olarak 8 hastada hipertansiyon, 3 hastada ise diyabetes mellitus gelişmişti. Bu yan etkiler hasta grubunda artmış sistolik kan basıncı, nabız basıncı ve artmış augmentasyon indeksi saptanmasına etki etmiş olabilir. Ancak çalışmamızda, düzenli olmayan hasta kayıtları nedeniyle kümülatif kortikosteroid dozları hesaplanamamıştır. Uzun süre kortikosteroid

kullanılan kronik inflamatuvar hastalıklarda, kortikosteroidlerin arteriyel sertliğe etkisi, araştırılması gereken bir başka konu olabilir.

ANCA ilişkili vaskülitlerin tedavisinde kullanılan ilaçlardan siklofosfamid ve rituksimabın kümülatif dozlarının, çalışmamızda AIX@75 ve NDH ile korelasyonu bulunamamıştır. Ortanca kümülatif doza göre hastalar ayrıldığında da hem siklofosfamid için hem de rituksimab için AIX@75’de anlamlı farklılık görülmemiştir. Sistemik lupus eritematozus hastalarında yapılan bir çalışmada siklofosfamid kullanan hastalarda karotis plağı oluşma riskinin azaldığı saptanmıştır (17). Ancak literatür verileri yeterli değildir. Rituksimab tedavisinin uzun dönem kardiyovasküler sonuçlarının araştırılması gerektiği yakın zamanlı bir makalede de belirtilmiştir (151). Çalışmamız sonuçları da hem siklofosfamid hem de rituksimabın arteriyel sertliğe etkisinin araştırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu yönündedir.

Çalışmamızda, NDH artmış BUN seviyesi ve azalmış glomeruler filtrasyon hızıyla korele bulunmuştur. AIX@75 ise artmış kreatinin seviyesi ile korele bulunmuştur. Bu nedenle bozulmuş böbrek fonksiyonlarının varlığı vaskülit hastalarında artmış AS ile ilişkili görülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda da kronik böbrek hastalığının artmış arteriyel sertlik ile ilişkisi gösterilmiştir (152).

Çalışmamızda AIX@75 ile NDH arasında sınırda anlamlı korelasyon mevcuttu. Ayrıca AIX@75, sistolik kan basıncı, ortalama arteriyel basınç, nabız basıncı, merkezi sistolik basınç ve merkezi nabız basıncı ile; NDH ise sistolik kan

basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arteriyel basınç, nabız basıncı, merkezi sistolik basınç ve merkezi diyastolik basınç ile pozitif korelasyon içindeydi. Bu sonuçlar hem AIX@75 hem de NDH için tansiyon değerlerinin önemini vurgulamaktadır ve hipertansiyonun arteriyel sertliği artırmadaki rolünü bir kez daha ortaya koymuştur. Primer vaskülit hastalarında arteriyel sertliğin ve dolayısıyla aterosklerozun azaltılabilmesi için sıkı tansiyon kontrolü şarttır. Hastaların her vizitte tansiyon kontrolleri ofis ortamında yapılmalı ve gerekirse anti hipertansif ilaç başlanmalıdır. Hastalar evde tansiyon takibi yapmaları için bilgilendirilmelidirler.

Nabız basıncındaki artış büyük damarların sertliğinin artmasından kaynaklanmaktadır (153). Elastisitesi azalmış arterde nabız dalgası periferden daha hızlı yansıyarak geri döner ve kalbe ulaşma zamanı diyastolden sistole kayar. Böylece sistolik kan basıncında ve nabız basıncında artışa neden olur. Pekçok çalışmada nabız basıncındaki artış diyabet, obezite ve inflamasyon gibi aterosklerotik hastalık riskini artıran durumlar ile ilişkilendirilmiştir ve mortalitede artışa neden olduğu bildirilmiştir (154-156). Çalışmamızda da nabız basıncı hasta grubunda kontrollere göre anlamlı artmış bulunmuştur. Bu da vaskülit hastalarında artmış arteriyel sertlik olduğunu ve nabız basıncı artışında inflamasyonun etkili olduğu sonucunu ortaya koymaktadır.

Hastalık aktivitesi için kullanılan BVAS, çalışmamızda AIX@75 ve NDH ile korele bulunmamıştır. Bai ve arkadaşlarının 2018’de yayınlanan çalışmasında BVAS skoru, AAV hastalarında KVH ve kardiyovasküler mortalite için bağımsız risk faktörü olarak belirtilmiştir (157). Bu çalışmada kardiyovasküler olay

yaşayanlarda BVAS değeri $21,21 \pm 6,65$ iken bizim çalışmamızda aktif hastalarda ortalanca BVAS değeri 9,0 (4,0-13,0) idi. Ayrıca bu çalışma yalnızca AAV olan toplam 504 hastada yapılmıştır. Çalışmamızda farklı sonuç bulunmasının nedenleri hasta grubumuzun tesadüfi olarak daha düşük BVAS değerine sahip olması, hasta grubunun üç farklı vaskülit tipini içermesi ve hasta sayısının az olması olabilir.

Aktif hastalığı olan vaskülit hastalarında artmış AS ile ilgili de literatürde bilgiler bulunmaktadır. Booth ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınlanan, 31 AAV hastasının 32 kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışmasında, hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi olduğu bildirilmiştir. Aktif hastalığı olanlar ile remisyonadaki hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ise aktif hastalığı olanlarda augmentasyon indeksi yüksek bulunurken nabız dalga hızında farklılık görülmemiştir. Korelasyon analizinde nabız dalga hızı CRP ile korele bulunurken, regresyon analizinde nabız dalga hızı ile artan yaş, kan basıncı ve $\log_{10}\text{CRP}$ ile pozitif ilişki görülmüştür (143).

Çalışmamızdaki hasta grubu aktif ve remisyonadaki hastalar olarak ayrılıp kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, nabız dalga hızının aktif hastalığı olanlarda artmış olduğu ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadığı görülmüştür. AIX@75 ise remisyonadaki hastalarda aktif hastalara göre daha yüksekti, ancak aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. Hem remisyonadaki hastalarda hem de aktif hastalarda kontrol grubuna göre yüksek AIX@75 mevcuttur. Aktif hastalar ve remisyonadaki hastalar arasında AS’de fark olmaması, literatür bilgisinden farklıdır. Çalışmamızda AS için hastalık aktivasyonundan çok hastalığın varlığı ve kronik hastalık hasarının önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu sonuç, AS göstergelerinin VDI ile korelasyonun olması ve yüksek VDI'da artmış AIX@75 değerlerinin olması ile desteklenmiştir.

Küçük damar vaskülitli olan AAV hastaları ayrılarak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, AIX@75'in hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür. NDH ise hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen anlamlı artmış saptanmamıştır. Bu sonuç hasta grubunun küçük olmasından kaynaklanmış olabilir. Booth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta grubunda artmış NDH ve augmentasyon indeksi olduğu ve augmentasyon indeksinin aktif hastalığı olanlarda yüksek saptandığı bildirilmiştir (143). Augmentasyon indeksinin hasta grubunda yüksek görülmesi çalışmamız sonuçları ile benzer iken, nabız dalga hızında farklı sonuçlar saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda arteriyel sertlik belirteçlerinin hastalık aktivasyonu ile de ilişkisi saptanmamıştır. Literatürde bu çalışma haricinde Yıldız ve arkadaşlarının 5 GPA hastasında yaptığı çalışma mevcuttur (158). Bu çalışmada hastalarda artmış nabız dalga hızı bulunmuştur. Bu sonuçlar da çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu değildir. Literatürde küçük hasta gruplarıyla yapılan az sayıda çalışma mevcut olduğu için, AAV hastalarında nabız dalga hızının değişimi daha geniş bir hasta grubunda araştırılması gereken bir konu olabilir.

Büyük damar vaskülitleri olan takayasu arteriti ve dev hücreli arterit tanılı hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında augmentasyon indeksi hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ancak NDH'da anlamlı farklılık saptanmamıştır. He ve arkadaşlarının, 240 TA hastasını değerlendirdiği çalışmada artmış NDH'nin TA hastalığında kardiyovasküler olay için bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur (159). Salles ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karotis-

femoral nabız dalga hızının arttığı, bu durumun CRP ve ESH ile ilişkili olmadığı ancak yaş ile ciddi (%93,8) korelasyonun olduğu görülmüştür (160). Çalışmamızda da NDH yaş ile güçlü korele ancak CRP ve ESH ile korele değildi. Ayrıca çalışmamızda NDH hasta grubunda artmış bulunmamıştır. Büyük damar vaskülitlerinde kontrol grubunun ortanca yaşının daha yüksek olmasının ve NDH'nin yaş ile yüksek korelasyonunun, NDH'nin kontrol grubunda anlamlı olmayan şekilde yüksek bulunmasına neden olduğu düşünülmüştür. TA hastalarında augmentasyon indeksinin incelendiği literatürdeki tek çalışmada 10 TA hastasında kontrol grubuna göre artmış augmentasyon indeksi saptanmıştır. Ayrıca bu hastalarda artmış karotis-femoral nabız dalga hızı olduğu, karotis-femoral nabız dalga hızının yaş, CRP, ESH ve hastalık aktivasyonu ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (161). NDH'deki artış ve yaş ile ilişkisinin olmaması haricinde çalışmamızın sonuçları ile benzer sonuçlar görülmüştür.

Dev hücreli arteritin arteriyel sertlik üzerine potansiyel etkisi ile ilgili sınırlı veri mevcuttur. DHA olan 49 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, kadınların, erkeklere kıyasla daha yüksek NDH ve dilate torasik aortaya sahip olduğu gösterilmiştir (162). Çalışmamızda DHA hasta sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. DHA'nın varlığının, hastalık süresinin, hastalığın tedavisinin ve tedavi sürelerinin AS üzerine etkilerini değerlendirmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda hasta grubu, tutulan damar boyutuna göre büyük damar vaskülit ve küçük damar vaskülit olarak sınıflandırılıp kendi arasında ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksinin her iki

vaskülit grubunda benzer olduğu görülmüştür. Bu sonuç hastalıkta artmış AS'nin tutulan damardan bağımsız olduğunu düşündürmüştür. Literatürde benzer çalışmaya rastlanmamıştır ve bu açıdan çalışmamız ilk çalışmadır.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı hasta grubunun küçük olmasıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda vaskülit tanısı olan hastalarda artmış augmentasyon indeksi, artmış nabız basıncı ve sistolik kan basıncı tespit edilmiştir. Her üçü de kardiyovasküler hastalık açısından riske yol açan etkenlerdir. Bu nedenle vaskülit hastaları ateroskleroz açısından yüksek risk altındadır ve ateroskleroza bağlı hastalıklar açısından yakın takip edilmelidir. Bu hastalardaki arteriyel sertlik, hastalık süresi ve inflamasyonun aktif olmasından çok hastalığın neden olduğu hasar ile ilişkili bulunmuştur. Multifaktöriyel sebeplere bağlı olan ateroskleroza daha geniş popülasyona sahip vaskülit hastalarında değerlendiren çalışmalara ve ateroskleroza azaltabilecek ilaçların bu hasta grubunda kullanılmasına ait sonuçları değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Vaskülit tanısı olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı artmış sistolik kan basıncı, nabız basıncı, nabız ve augmentasyon indeksi olduğu görülmüştür. Nabız dalga hızı hasta grubunda daha yüksek olmasına karşın anlamlı fark saptanmamıştır. AS tayininde kullanılan belirteçlerden olan augmentasyon indeksi anlamlı olarak yüksek iken, NDH’de anlamlı farklılık bulunamaması hasta grubunun küçük olmasından kaynaklanmış olabilir.

2. NDH ileri yaş, artmış vücut kitle indeksi, yüksek BUN seviyesi, yüksek ferritin seviyesi, yüksek trigliserit seviyesi, düşük GFR ve düşük albumin seviyesi ile korele bulunmuştur. AIX@75 ise yaşla korele değilken, düşük hemoglobin seviyesi, yüksek nötrofil, yüksek trombosit ve yüksek kreatinin seviyesi ile koreledir.

3. AIX@75, VDI ile pozitif yönde korele izlenmiştir. Yüksek VDI skoruna sahip olan hastalarda AIX@75 artmıştır.

4. AS üzerine hastalık süresi ve remisyonunda takip süresinin etkisi bulunamamıştır.

5. AS göstergeleri BVAS skoru, CRP, ESH ile korele değildir. Aktif hastalığı olan vaskülitlilerde AS’de değişim gösterilememiştir.

6. Bu nedenle vaskülitte arteriyel sertliğin artmasında, hastalık süresi veya hastalığın aktivitesinden çok hastalığın şiddeti ve bırakacağı hasarların etkisinin olduğu düşünülmüştür.

7. Tedavide kullanılan ilaçların AS'ye etkisi gösterilememiştir, bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

8. AS göstergelerinin tansiyon değerleri ile ciddi korele olduğu görülmüştür. Primer vaskülit hastalarında arteriyel sertliğin azaltılabilmesi için sıkı tansiyon kontrolü yapılmalıdır.

9. NDH'nin artmış BUN seviyesi ve azalmış glomeruler filtrasyon hızıyla, AIX@75'in artmış kreatinin seviyesi ile olan korelasyonu bozulmuş böbrek fonksiyonlarının vaskülit hastalarında AS'yi artırabileceğini düşündürmüştür.

10. AAV ve büyük damar vaskülitlerinde yapılan alt grup analizlerinde de AIX@75 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı artmış bulunmuştur.

11. AS göstergeleri büyük damar vaskülitleri ve küçük damar vaskülitleri olanlarda benzer bulunmuştur. Bu sonuç hastalıkta artmış AS'nin tutulan damardan bağımsız olduğunu düşündürmüştür.

12. Bu sonuçlar kronik inflamasyonun endotel disfonksiyonu yaparak ateroskleroza neden olabileceği görüşünü desteklemiştir.

13. Vaskülit hastaları ateroskleroz açısından yüksek risk altındadır ve ateroskleroza bağlı hastalıklar açısından yakın takip edilmelidir.

14. Vaskülit hastalarında ateroskleroza neden olabilecek diğer etkenler ile ilgili daha geniş popülasyonda yapılacak çalışmalara ve ateroskleroza azaltabilecek ilaçların hasta grubunda kullanılmasıyla ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Büyük Damar ve Küçük Damar Vaskülitli Olan Hastalarda Arteriyel Sertliğin Değerlendirilmesi

Sistemik vaskülitler kan damar duvarında inflamasyon ile karakterize hastalıklardır. İnflamasyonun endotel disfonksiyonuna, artmış ateroskleroza ve artmış kardiyovasküler hastalık riskine neden olduğu gösterilmiştir. Damar duvarının viskoelastik özelliklerinde azalma ve damar duvarının kalınlaşması olarak tanımlanan arteriyel sertlik (AS), aterosklerozun önemli bir belirteçidir. Çalışmamızda büyük damar ve küçük damar vaskülitli olan hastalarda arteriyel sertliğin değerlendirilmesi ve hastalık durumu ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya ANCA ilişkili vaskülit, takayasu arteriti ve dev hücreli arterit tanısı olan toplam 60 hasta dahil edilmiş olup 60 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırılmışlardır. Vaskülit hastalarının romatolojik hastalık bilgileri, BVAS skoru, vaskülit hasar indeksi (VDI) skoru, demografik ve laboratuvar verileri kaydedilmiştir. Arteriyel sertlik ölçümü osilometrik yöntem ile yapılmıştır.

Vaskülit tanısı olan hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı artmış sistolik kan basıncı, nabız basıncı, nabız ve 75/dk kalp hızı için normalize edilen augmentasyon indeksi (AIx@75) olduğu görülmüştür. Nabız dalga hızı (NDH) hasta grubunda daha yüksek olmasına karşın anlamlı fark saptanmamıştır. NDH yaş ile ciddi korele iken, AIx@75 ile yaş arasında korelasyon mevcut değildir. Her iki

arteriyel sertlik göstergesi de tansiyon değerleri ile ciddi koreledir. AIX@75'in VDI skoru ile pozitif yönde korele olduğu ve yüksek VDI skoruna sahip olan hastalarda arttığı bulunmuştur. Arteriyel sertliğin artmasında hastalık süresinin, remisyonda takip süresinin ve hastalık aktivitesinin etkisinin olmadığı saptanmıştır. ANCA ilişkili vaskülit ve büyük damar vaskülitlerinde yapılan alt grup analizlerinde de AIX@75 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı artmış bulunmuştur.

Vaskülit hastalarında arteriyel sertlik sağlıklı popülasyona göre artmıştır. Arteriyel sertliğin artmasında önemli olanın, hastalık süresi veya hastalığın aktif olmasından çok hastalığın şiddeti ve bırakacağı hasarlar olduğu düşünülmüştür. Vaskülit hastaları ateroskleroz açısından yüksek risk altındadır. Bu hastalarda ateroskleroza neden olabilecek diğer etkenler ile ilgili daha geniş popülasyonda yapılacak çalışmalara ve ateroskleroza azaltabilecek ilaçların hasta grubunda kullanılmasıyla ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Vaskülit, Arteriyel Sertlik, Augmentasyon İndeksi, Vaskülit Hasar İndeksi

8. ABSTRACT

Evaluation of Arterial Stiffness in Patients with Large Vessel and Small Vessel Vasculitis

Systemic vasculitis are diseases characterized by inflammation in the blood vessel wall. Inflammation has been shown to cause endothelial dysfunction, increased atherosclerosis and an increased risk of cardiovascular disease. Arterial stiffness (AS), defined as a decrease in the viscoelastic properties of the vascular wall and thickening of the vascular wall, is an important marker of atherosclerosis. In our study, it was aimed to evaluate the arterial stiffness in patients with large vessel vasculitis and small vessel vasculitis and to investigate its relationship with disease status.

A total of 60 patients with ANCA-associated vasculitis, takayasu arteritis, and giant cell arteritis were included in the study and compared with 60 healthy control groups. Rheumatic disease information, BVAS score, vasculitis damage index (VDI) score, demographic and laboratory data of vasculitis patients were recorded. Arterial stiffness measurement was done by the oscillometric method.

Patients diagnosed with vasculitis have significantly increased systolic blood pressure, pulse pressure, pulse and normalized augmentation index for 75/min heart rate (AIx@75) compared to the control group. Although pulse wave velocity (PWV) was higher in the patient group, there was no significant difference. While PWV is seriously correlated with age, there is no correlation between

AIx@75 and age. Both arterial stiffness indicators are seriously correlated with blood pressure values. It was found that AIx@75 correlated positively with VDI score and increased in patients with high VDI scores. Disease duration, duration of remission and disease activity have not been found to increase arterial stiffness. In a subgroup analysis of ANCA-associated vasculitis and large vessel vasculitis, AIx@75 level was significantly increased compared to the control group.

In patients with vasculitis, arterial stiffness increased compared to the healthy population. It is thought that the severity of the disease and the damages it will cause rather than the duration of the disease or the activeness of the disease are important in increasing the arterial stiffness. Patients with vasculitis are at high risk for atherosclerosis. There is a need for studies in a larger population related to other factors that may cause atherosclerosis in these patients and studies on the use of drugs that may reduce atherosclerosis in the patient group.

Keywords: Vasculitis, Arterial Stiffness, Augmentation Index, Vasculitis Damage Index

9. KAYNAKLAR

1. 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.
2. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation*. 2000;102(9):994-9.
3. Bacon PA, Raza K, Banks MJ, Townend J, Kitas GD. The role of endothelial cell dysfunction in the cardiovascular mortality of RA. *Int Rev Immunol*. 2002;21(1):1-17.
4. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2000;343(16):1139-47.
5. Argyropoulou OD, Protogerou AD, Sfrikakis PP. Accelerated atheromatosis and arteriosclerosis in primary systemic vasculitides: current evidence and future perspectives. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(1):36-43.
6. Maksimowicz-McKinnon K, Hoffman GS. Takayasu arteritis: what is the long-term prognosis? *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33(4):777-86, vi.
7. Crespo RR, Falcão LM. Approach to giant cell arteritis and recent evidence on its relation with cardiovascular risk. A review. *European Geriatric Medicine*. 2016;6(7):591-6.
8. Freddo T, Price M, Kase C, Goldstein MP. Myocardial infarction and coronary artery involvement in giant cell arteritis. *Optom Vis Sci*. 1999;76(1):14-8.
9. Guida A, Tufano A, Perna P, Moscato P, De Donato MT, Finelli R, et al. The thromboembolic risk in giant cell arteritis: a critical review of the literature. *Int J Rheumatol*. 2014;2014:806402.
10. Suppiah R, Judge A, Batra R, Flossmann O, Harper L, Hoglund P, et al. A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):588-96.
11. Faurschou M, Mellemkjaer L, Sorensen IJ, Svalgaard Thomsen B, Dreyer L, Baslund B. Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):1187-92.
12. Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, Kaur-Hayer M, Nightingale P, Ferro CJ, et al. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3493-500.
13. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
14. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol*. 2011;12(3):204-12.

15. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.
16. Dessein PH, Joffe BI, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R634-43.
17. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349(25):2399-406.
18. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;44(10):2331-7.
19. Gonzalez-Suarez I, Rios-Blanco JJ, Arpa J. Accelerated atherosclerosis in ANCA-associated vasculitis. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(6):688-93.
20. de Leeuw K, Sanders JS, Stegeman C, Smit A, Kallenberg CG, Bijl M. Accelerated atherosclerosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(5):753-9.
21. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens.* 2002;15(5):426-44.
22. Ouchi Y, Terashita K, Nakamura T, Yamaoki K, Yazaki Y, Toda E, et al. [Aortic pulse wave velocity in patients with coronary atherosclerosis--a comparison with coronary angiographic findings]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 1991;28(1):40-5.
23. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? *Am J Epidemiol.* 1994;140(8):669-82.
24. Watts RA SD. *Epidemiology of vasculitis.* 2nd edition. 2008. 7–22 p.
25. Zeek PM. Periarteritis nodosa; a critical review. *Am J Clin Pathol.* 1952;22(8):777-90.
26. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1065-7.
27. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37(2):187-92.
28. Richards BL, March L, Gabriel SE. Epidemiology of large-vessel vasculidities. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):871-83.
29. de Souza AW, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:79-83.
30. Birlik M, Kucukyavas Y, Aksu K, Solmaz D, Can G, Taylan A, et al. Epidemiology of Takayasu's arteritis in Turkey. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(3 Suppl 97):S33-9.
31. Nazareth R, Mason JC. Takayasu arteritis: severe consequences of delayed diagnosis. *Qjm.* 2011;104(9):797-800.
32. Arnaud L, Haroche J, Mathian A, Gorochoy G, Amoura Z. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimmun Rev.* 2011;11(1):61-7.

33. Wagner AD, Bjornsson J, Bartley GB, Goronzy JJ, Weyand CM. Interferon-gamma-producing T cells in giant cell vasculitis represent a minority of tissue-infiltrating cells and are located distant from the site of pathology. *Am J Pathol.* 1996;148(6):1925-33.
34. Sneller MC. Granuloma formation, implications for the pathogenesis of vasculitis. *Cleve Clin J Med.* 2002;69 Suppl 2:Sii40-3.
35. Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation.* 2010;121(7):906-15.
36. Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, Otsuki M, Yamamoto K, Hashimoto-Kataoka T, et al. Tocilizumab for the treatment of patients with refractory Takayasu arteritis. *Int Heart J.* 2013;54(6):405-11.
37. Enomoto S, Magara J, Iwasaki Y, Bannai S, Nara Y, Aizawa Y, et al. [Aortitis syndrome in a pair of monozygotic twins]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 1983;72(11):1553-6.
38. Terao C. Revisited HLA and non-HLA genetics of Takayasu arteritis--where are we? *J Hum Genet.* 2016;61(1):27-32.
39. Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Takayasu arteritis: an update. *Turk J Med Sci.* 2018;48(4):681-97.
40. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol.* 2002;55(7):481-6.
41. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120(11):919-29.
42. Mavrogeni S, Manoussakis MN. Myocarditis and subclavian stenosis in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 2011;148(2):223-4.
43. Mwipatayi BP, Jeffery PC, Beningfield SJ, Matley PJ, Naidoo NG, Kalla AA, et al. Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272 cases. *ANZ J Surg.* 2005;75(3):110-7.
44. Serra R, Butrico L, Fugetto F, Chibireva MD, Malva A, De Caridi G, et al. Updates in Pathophysiology, Diagnosis and Management of Takayasu Arteritis. *Ann Vasc Surg.* 2016;35:210-25.
45. Kwon OC, Lee SW, Park YB, Oh JS, Lee SH, Hong S, et al. Extravascular manifestations of Takayasu arteritis: focusing on the features shared with spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):142.
46. Chasset F, Frances C. Cutaneous Manifestations of Medium- and Large-Vessel Vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):452-68.
47. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1129-34.
48. Hoffman GS, Ahmed AE. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. A preliminary report from The International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Int J Cardiol.* 1998;66 Suppl 1:S191-4; discussion S5.
49. Keser G, Direskeneli H, Aksu K. Management of Takayasu arteritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(5):793-801.

50. Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, Tezuka D, Inagaki H, Isobe M. Sensitive assessment of activity of Takayasu's arteritis by pentraxin3, a new biomarker. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(16):1712-3.
51. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, Numano F, Shibuya H. Takayasu arteritis: evaluation of the thoracic aorta with CT angiography. *Radiology*. 1998;209(1):103-9.
52. Schmidt WA, Nerenheim A, Seipelt E, Poehls C, Gromnica-Ihle E. Diagnosis of early Takayasu arteritis with sonography. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(5):496-502.
53. Kissin EY, Merkel PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(1):31-7.
54. Cheng Y, Lv N, Wang Z, Chen B, Dang A. 18-FDG-PET in assessing disease activity in Takayasu arteritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1 Suppl 75):S22-7.
55. Fuchs M, Briel M, Daikeler T, Walker UA, Rasch H, Berg S, et al. The impact of 18F-FDG PET on the management of patients with suspected large vessel vasculitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(2):344-53.
56. Sivakumar M, Misra R, Bacon P. OP14. the Indian perspective of Takayasu arteritis and development of a disease extent index (DEI. TAK) to assess Takayasu arteritis. *Rheumatology*. 2005;44(suppl_3):iii6-iii7.
57. Misra R, Danda D, Rajappa SM, Ghosh A, Gupta R, Mahendranath KM, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(10):1795-801.
58. Ueno M. Antiplatelet therapy in the treatment of Takayasu arteritis. *Circ J*. 2010;74(6):1079-80.
59. Ferfar Y, Mirault T, Desbois AC, Comarmond C, Messas E, Savey L, et al. Biotherapies in large vessel vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2016;15(6):544-51.
60. Loricera J, Blanco R, Hernandez JL, Castaneda S, Humbria A, Ortego N, et al. Tocilizumab in patients with Takayasu arteritis: a retrospective study and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3 Suppl 97):S44-53.
61. Zhou J, Chen Z, Li J, Yang Y, Zhao J, Chen H, et al. The efficacy of tocilizumab for the treatment of Chinese Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 103(1):171-5.
62. Misra DP, Wakhlu A, Agarwal V, Danda D. Recent advances in the management of Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22 Suppl 1:60-8.
63. Seyahi E. Takayasu arteritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(1):51-6.
64. Mirouse A, Biard L, Comarmond C, Lambert M, Mekinian A, Ferfar Y, et al. Overall survival and mortality risk factors in Takayasu's arteritis: A multicenter study of 318 patients. *J Autoimmun*. 2019;96:35-9.
65. Park SJ, Kim HJ, Park H, Hann HJ, Kim KH, Han S, et al. Incidence, prevalence, mortality and causes of death in Takayasu Arteritis in Korea - A nationwide, population-based study. *Int J Cardiol*. 2017;235:100-4.
66. Alibaz-Oner F, Koster MJ, Unal AU, Yildirim HG, Cikikci C, Schmidt J, et al. Assessment of the frequency of cardiovascular risk factors in patients with Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(11):1939-44.

67. Ninan J, Lester S, Hill C. Giant cell arteritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(1):169-88.
68. Lally L, Spiera R. Management of difficult polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: Updates for clinical practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(6):803-12.
69. Pradeep S, Smith JH. Giant Cell Arteritis: Practical Pearls and Updates. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(1):2.
70. O'Neill L, Molloy ES. The role of toll like receptors in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(11):1921-31.
71. Winkler A, True D. Giant Cell Arteritis: 2018 Review. *Mo Med*. 2018;115(5):468-70.
72. Younger DS. Giant Cell Arteritis. *Neurol Clin*. 2019;37(2):335-44.
73. Guevara M, Kollipara CS. Recent Advances in Giant Cell Arteritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(5):25.
74. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1122-8.
75. Laria A, Zoli A, Bocci M, Castri F, Federico F, Ferraccioli GF. Systematic review of the literature and a case report informing biopsy-proven giant cell arteritis (GCA) with normal C-reactive protein. *Clin Rheumatol*. 2012;31(9):1389-93.
76. Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, Hunder GG, Goronzy JJ, Weyand CM. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1993;36(9):1286-94.
77. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):19-30.
78. Stone JH, Klearman M, Collinson N. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1494-5.
79. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1921-7.
80. Kermani TA, Warrington KJ. Prognosis and monitoring of giant cell arteritis and associated complications. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(5):379-88.
81. Csernok E, Moosig F. Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):494-501.
82. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suarez LF. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30 Suppl 1:i14-22.
83. Pamuk ON, Donmez S, Calayir GB, Pamuk GE. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in northwestern Turkey. *Clin Rheumatol*. 2016;35(8):2063-71.
84. de Lind van Wijngaarden RA, van Rijn L, Hagen EC, Watts RA, Gregorini G, Tervaert JW, et al. Hypotheses on the etiology of antineutrophil cytoplasmic

autoantibody associated vasculitis: the cause is hidden, but the result is known. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):237-52.

85. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 1994;120(1):12-7.

86. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2012;367(3):214-23.

87. 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 Rheumatol*. 2017;69(5):1054-66.

88. Egner W, Chapel HM. Titration of antibodies against neutrophil cytoplasmic antigens is useful in monitoring disease activity in systemic vasculitides. *Clin Exp Immunol*. 1990;82(2):244-9.

89. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(7):2180-8.

90. Jones RB. Rituximab in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephron Clin Pract*. 2014;128(3-4):243-9.

91. Brouwer E, Huitema MG, Mulder AH, Heeringa P, van Goor H, Tervaert JW, et al. Neutrophil activation in vitro and in vivo in Wegener's granulomatosis. *Kidney Int*. 1994;45(4):1120-31.

92. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, Ertl LS, Baumgart T, Wang Y, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(2):225-31.

93. Trimarchi M, Sinico RA, Teggi R, Bussi M, Specks U, Meroni PL. Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Autoimmun Rev*. 2013;12(4):501-5.

94. Daum TE, Specks U, Colby TV, Edell ES, Brutinel MW, Prakash UB, et al. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(2 Pt 1):522-6.

95. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1036-43.

96. Santoro SG, Guida AH, Furioso AE, Glikman P, Rogozinski AS. Panhypopituitarism due to Wegener's granulomatosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(7):481-5.

97. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, Ambrosch P, Noelle B, Both M, et al. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):1934-9.

98. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum.* 1999;42(3):421-30.
99. Mahr A, Katsahian S, Varet H, Guillevin L, Hagen EC, Hoglund P, et al. Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1003-10.
100. Collins CE, Quismorio FP, Jr. Pulmonary involvement in microscopic polyangiitis. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11(5):447-51.
101. Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, Toya SP, Boki KA, Zormpala A, et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur Respir J.* 2010;36(1):116-21.
102. Kawakami T, Soma Y, Saito C, Ogawa H, Nagahuchi Y, Okazaki T, et al. Cutaneous manifestations in patients with microscopic polyangiitis: two case reports and a minireview. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(2):144-7.
103. 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.
104. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1011-7.
105. Nakamaru Y, Takagi D, Suzuki M, Homma A, Morita S, Homma A, et al. Otologic and Rhinologic Manifestations of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Audiol Neurotol.* 2016;21(1):45-53.
106. Hazebroek MR, Kemna MJ, Schalla S, Sanders-van Wijk S, Gerretsen SC, Dennert R, et al. Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Int J Cardiol.* 2015;199:170-9.
107. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Tosoni C, Bottero P, Sabadini E, et al. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5):770-9.
108. 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 Rheum.* 1990;33(8):1101-7.
109. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1094-100.
110. Radice A, Bianchi L, Sinico RA. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: methodological aspects and clinical significance in systemic vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2013;12(4):487-95.
111. Kallenberg CG. Usefulness of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in diagnosing and managing systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(1):8-14.

112. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev.* 2014;13(11):1121-5.
113. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, 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 Rheum.* 2005;52(8):2461-9.
114. Stassen PM, Tervaert JW, Stegeman CA. Induction of remission in active anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6):798-802.
115. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221-32.
116. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):211-20.
117. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry MJ, Amudala N, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2):396-401.
118. Klemmer PJ, Chalermskulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(6):1149-53.
119. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583-94.
120. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *Jama.* 2010;304(21):2381-8.
121. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1771-80.
122. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(9):2756-67.
123. Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J.* 1958;2(5091):265-70.
124. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):488-94.
125. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *Qjm.* 1994;87(11):671-8.
126. 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). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1827-32.

127. Mahr AD, Neogi T, Lavalley MP, Davis JC, Hoffman GS, McCune WJ, et al. Assessment of the item selection and weighting in the Birmingham vasculitis activity score for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):884-91.
128. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum.* 1997;40(2):371-80.
129. Naidu MU, Reddy BM, Yashmaina S, Patnaik AN, Rani PU. Validity and reproducibility of arterial pulse wave velocity measurement using new device with oscillometric technique: a pilot study. *Biomed Eng Online.* 2005;4:49.
130. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588-605.
131. Munakata M, Konno S, Miura Y, Yoshinaga K. Prognostic significance of the brachial-ankle pulse wave velocity in patients with essential hypertension: final results of the J-TOPP study. *Hypertens Res.* 2012;35(8):839-42.
132. Maeda Y, Inoguchi T, Etoh E, Kodama Y, Sasaki S, Sonoda N, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts all-cause mortality and cardiovascular events in patients with diabetes: the Kyushu Prevention Study of Atherosclerosis. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2383-90.
133. Ninomiya T, Kojima I, Doi Y, Fukuhara M, Hirakawa Y, Hata J, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Hypertens.* 2013;31(3):477-83; discussion 83.
134. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens.* 1998;16(12 Pt 2):2079-84.
135. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1865-71.
136. Verdecchia P, Angeli F, Taddei S. At the beginning of stiffening: endothelial dysfunction meets "pulsology". *Hypertension.* 2006;48(4):541-2.
137. Kuzuya M, Asai T, Kanda S, Maeda K, Cheng XW, Iguchi A. Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia.* 2001;44(4):433-6.
138. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension.* 2005;46(5):1118-22.
139. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension.* 2001;38(3):399-403.
140. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, Lockshin MD, Paget SA, Davis A, et al. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension.* 2005;46(1):194-9.
141. Yong WC, Sanguankeo A, Upala S. Association between primary Sjogren's syndrome, arterial stiffness, and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(2):447-55.

142. Wang Z, Dang A, Lv N. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity is Increased and Associated with Disease Activity in Patients with Takayasu Arteritis. *J Atheroscler Thromb*. 2019.
143. Booth AD, Wallace S, McEniery CM, Yasmin, Brown J, Jayne DR, et al. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):581-8.
144. von Scholten BJ, Reinhard H, Hansen TW, Schalkwijk CG, Stehouwer C, Parving HH, et al. Markers of inflammation and endothelial dysfunction are associated with incident cardiovascular disease, all-cause mortality, and progression of coronary calcification in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *J Diabetes Complications*. 2016;30(2):248-55.
145. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet*. 1997;349(9050):462-6.
146. Alibaz-Oner F, Yurdakul S, Aytekin S, Direskeneli H. Impaired endothelial function in patients with Takayasu's arteritis. *Acta Cardiol*. 2014;69(1):45-9.
147. Chironi G, Pagnoux C, Simon A, Pasquinelli-Balice M, Del-Pino M, Gariépy J, et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with small-vessel vasculitis. *Heart*. 2007;93(1):96-9.
148. Wang P, Huang L, Xu Q, Xu L, Deng FY, Lei SF. Assessment of Aortic Stiffness in Patients with Rheumatoid Arthritis Using Pulse Wave Velocity: An Update Meta-analysis. *Arch Med Res*. 2019;50(7):401-12.
149. Ayar K, Sensoy B, Aslanci ME, Teker T, Cekic S. Parameters of arterial stiffness in patients with Behcet's disease and their relationship with disease duration. *Rheumatol Int*. 2019;39(6):1053-9.
150. Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, Gerli R. How early is the atherosclerotic risk in rheumatoid arthritis? *Autoimmun Rev*. 2010;9(10):701-7.
151. Tieu J, Smith R, Basu N, Brogan P, D'Cruz D, Dhaun N, et al. Rituximab for maintenance of remission in ANCA-associated vasculitis: expert consensus guidelines. *Rheumatology (Oxford)*. 2020.
152. Zuo J, Hu Y, Chang G, Chu SL, Tan I, Butlin M, et al. Relationship between arterial stiffness and chronic kidney disease in patients with primary hypertension. *J Hum Hypertens*. 2019.
153. Strandberg TE, Pitkala K. What is the most important component of blood pressure: systolic, diastolic or pulse pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12(3):293-7.
154. Schram MT, Kostense PJ, Van Dijk RA, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, et al. Diabetes, pulse pressure and cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *J Hypertens*. 2002;20(9):1743-51.
155. Martins D, Tareen N, Pan D, Norris K. The relationship between body mass index and pulse pressure in older adults with isolated systolic hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15(6):538-43.
156. Abramson JL, Weintraub WS, Vaccarino V. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults. *Hypertension*. 2002;39(2):197-202.

157. Bai YH, Li ZY, Chang DY, Chen M, Kallenberg CG, Zhao MH. The BVAS is an independent predictor of cardiovascular events and cardiovascular disease-related mortality in patients with ANCA-associated vasculitis: A study of 504 cases in a single Chinese center. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47(4):524-9.
158. Yildiz M, Soy M, Kurum T, Yildiz BS. Arterial distensibility in Wegener's granulomatosis: a carotid--femoral pulse wave velocity study/Wegener granulomatozu'nda karotis-femoral nabiz dalga hizi ile belirlenen arteryel genisleyebilirlik. *The Anatolian Journal of Cardiology (Anadolu Kardiyoloji Dergisi).* 2007;7(3):281-6.
159. He Y, Cheng N, Dang A, Lv N. Association between increased arterial stiffness measured by brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular events in patients with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 117(2):65-71.
160. Salles Rosa Neto N, Levy-Neto M, Tolezani EC, Bonfa E, Bortolotto LA, Pereira RM. Determinants of arterial stiffness in female patients with Takayasu arteritis. *J Rheumatol.* 2014;41(7):1374-8.
161. Ng WF, Fantin F, Ng C, Dockery F, Schiff R, Davies KA, et al. Takayasu's arteritis: a cause of prolonged arterial stiffness. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(6):741-5.
162. Erhayiem B, McDiarmid AK, Swoboda PP, Kidambi A, Ripley DP, Musa TA, et al. Dilatation of the thoracic aorta and increased arterial stiffness is common in patients with giant cell arteritis-preliminary findings from a cardiac magnetic resonance study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2015;17(S1):P407.

10. EKLER

Ek-1

Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI		Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu						
	AÇIK ADRES		Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık 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		Büyük Damar ve Küçük Damar Vaskülitli Olan Hastalarda Arteriyel Sertliğin Araştırılması						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI		Prof. Dr. Ülver DERİCİ						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ		İç Hastalıkları AD. / G.Ü.T.F.						
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ		Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları Diğer: Girişimsel olmayan şekilde sol kol bölgesinden poliklinik demirbaş listesine kayıtlı cihaz ile nabız dalgası hızı için ölçüm alınması- Uzmanlık tezi						
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı		Tarihi	Ver.No	Dili				
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		30.10.2019	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐				
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU		30.10.2019	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐				
	Belge Adı				Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		☒						
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		☐						
DİĞER		☐							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 130		Toplantı tarihi: 11.11.2019						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI			İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:			Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza			
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anest. ve Rea. AD, Farmako. Bil.Dr.	G.Ü.T.F.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Doç. Dr. İlyas OKUR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Çocuk Sağ. ve Hast AD Ç.Met. Bes BD	G.Ü.T.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Prof. Dr. Nevzat YÖKSEL ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				

Ek-2

Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (versiyon 3)

Hasta Adı Soyadı:		Doğum Tarihi:	
Değerlendirici:		Total skor:	
Değerlendirme (vizit) tarihi:			
Sadece aktif vaskülit düşündürülen bulgu varsa işaretleyiniz. Eğer bir patoloji yoksa lütfen 'yok' kısmını işaretleyiniz. Eğer tüm patolojiler kalıcı hastalığa bağlı ise (aktif vaskülitte bağlı son 4 haftada yeni ya da kötüleşen bulgu yoksa), sağ alt köşedeki kalıcı kısmını işaretleyiniz			
Hastanın ilk değerlendirilmesi midir?		Evet	
		Hayır	
	Yok	Aktif Hastalık	
1. Genel		6. Kardiyovasküler	
Myalji		Nabız kaybı	
Artralji / artrit		Valvular kalp hastalığı	
Ateş $\geq 38^{\circ}$ C		Perikardit	
Kilo kaybı ≥ 2 kg		İskemik kardiyak ağrı	
2. Deri		Kardiyomiopati	
İnfarkt		Konjestif kalp yetmezliği	
Purpura		7. Abdominal	
Ülser		Peritonit	
Gangren		Kanlı diyare	
Diğer		İskemik abdominal ağrı	
3. Muköz membranlar/göz		8. Renal	
Ağız ülserleri		Hipertansiyon	
Genital ülserler		Proteinüri $>1+$	
Adneksial inflamasyon		Hematüri ≥ 10 RBCs/hpf	
Proptozis (belirgin)		Serum kreatininin 125-249 $\mu\text{mol/L}^*$ (1.41-2.82 mg/dL)	
Sklerit / Episklerit		Serum kreatininin 250-499 $\mu\text{mol/L}^*$ (2.83-5.64 mg/dL)	
Konjonktivit / Blefarit / Keratit		Serum kreatininin ≥ 500 $\mu\text{mol/L}^*$ (5.66 mg/dL)	
Bulanık görme		Serum kreatinininde artış >30 ya da kreatinin klirensinde >25 düşüş	
Ani görme kaybı		*Sadece ilk değerlendirmede skorlanabilir	
Üveit		9. Sinir Sistemi	
Retinal değişiklikler (vaskülit/tromboz / eksuda / hemoraji)		Baş ağrısı	
4. KBB		Menenjit	
Kanlı burun akıntısı / kabuklanma / ülser/granulom		Organik konfüzyon	
Paranasal sinüs tutulumu		Nöbet	
Subglottik stenoz		Serebrovasküler olay	
İletim tipi işitme kaybı		Spinal kord lezyonu	
Sensorinöral işitme kaybı		Kranial sinir tutulumu	
5. Akciğer		Duyusal periferik nöropati	
Wheez		Mononöritis multiplaks	
Nodul ya da kavite		10. Diğer	
Plevral efüzyon/plörezi		a.	
İnfiltrasyon		b.	
Endobronşial tutulum		c.	
Masif hemoptizi/alveolar kanama		KALICI HASTALIK	
Solunum yetmezliği		Eğer tüm patolojiler kalıcı hastalığa bağlı ise burayı işaretleyiniz	

Kaynaklar:
 Versiyon 1: Luqmani, RA, et al. (1994). "Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis." QJM 87(11):671-8.
 Versiyon 2: Luqmani, RA, et al. (1997). "Disease assessment and management of the vasculitides." Baillieres Clin Rheumatol 11(2): 423-46.
 Versiyon 3: Mukhtyar C, et al (2008). "Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) Ann Rheum Dis. 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]

Ek-2

Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (versiyon 3) Tanım ve Skorlama Tablosu

	Persistan	Yeni/ Kötüleşen		Persistan	Yeni/ Kötüleşen
1. Genel (Maksimum skor)	2	3	6. Kardiyovasküler (Maksimum skor)	3	6
Myalji	1	1	Nabız kaybı	1	4
Artralji / artrit	1	1	Valvular kalp hastalığı	2	4
Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$	2	2	Perikardit	1	3
Kilo kaybı ≥ 2 kg	2	2	İskemik kardiyak ağrı	2	4
2. Deri (Maksimum skor)	3	6	Kardiyomiopati	3	6
İnfarkt	1	2	Konjestif kalp yetmezliği	3	6
Purpura	1	2	7. Abdominal (Maksimum skor)	4	9
Ülser	1	4	Peritonit	3	9
Gangren	2	6	Kanlı diyare	3	9
Diğer (livedo retikularis, subkutan nodül, e.nodozum vb.)	1	2	İskemik abdominal ağrı (cerrahi veya görüntüleme saptanan)	2	6
3. Muköz membranlar/göz (Maksimum skor)	3	6	8. Renal (Maksimum skor)	6	12
Ağız ülserleri (gingival hiperplazi dahil)	1	2	Hipertansiyon (Diyastolik >95 mmHg)	1	4
Genital ülserler (genital veya perine)	1	1	Proteinüri $>1+$ veya 0.2 g/24 sa	2	4
Adneksiyal inflamasyon (Tükürük ve lakrimal bezler)	2	4	Hematüri ≥ 10 RBCs/hpf	3	6
Proptozis (belirgin)	2	4	Serum kreatinin $125-249$ $\mu\text{mol/L}$ ($1.41-2.82$ mg/dL)	2	4
Sklerit / Episclerit	1	2	Serum kreatinin $250-499$ $\mu\text{mol/L}$ ($2.83-5.64$ mg/dL)	3	6
Konjonktivit / Blefarit / Keratit	1	1	Serum kreatinin ≥ 500 $\mu\text{mol/L}$ (5.66 mg/dL)	4	8
Bulanık görme	2	3	Serum kreatininde artış $>30\%$ ya da kreatinin klirensinde $>25\%$ düşüş	*	6
Ani görme kaybı	*	6	9. Sinir Sistemi (Maksimum skor)	6	9
Üveit	2	6	Baş ağrısı (Alışılmamış, persistan)	1	1
Retinal değişiklikler (vaskülit/tromboz / eksuda /hemoraji)	2	6	Meningit (Klinik kanıtlı)	1	3
4. KBB (Maksimum skor)	3	6	Organik konfüzyon	1	3
Kanlı burun akıntısı/ kabuklanma / ülser/granulom	2	4	Nöbet (Klinik veya EEG ile konfirme)	3	9
Paranasal sinüs tutulumu	1	2	Serebrovasküler olay(24 saatten uzun süren ve serebrovasküler olaya bağlı)	3	9
Subglottik stenoz	3	6	Spinal kord lezyonu (Klinik veya görüntüleme ile konfirme)	3	9
İletim tipi işitme kaybı (Odyometrik)	1	3	Kranial sinir tutulumu (8.sinir sensörinöral işitme kaybı olarak skorlanmalıdır)	3	6
Sensorinöral işitme kaybı (Odyometrik)	2	6	Duyusal periferik nöropati (non-dermatomal yayılım gösteren objektif duyu kaybı)	3	6
5. Akciğer (Maksimum skor)	3	6	Mononöritis multiplex (Tekli veya multipl spesifik motor sinir felci, EMG ile konfirme)	3	9
Wheeze (Fizik muayene)	1	2	10. Diğer		
Nodul ya da kavite	*	3			
Plevral efüzyon/plevrezisi	2	4			
İnfiltrasyon	2	4			
Endobronşial tutulum	2	4			
Masif hemoptizi/alveolar kanama	4	6			
Solunum yetmezliği	4	6			

*Bu parametreler daima Yeni/Kötüleşen olarak değerlendirilmelidir. Persistan olarak değerlendirilmez.

Ek-2

Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru Granulomatöz Polianjitis (BVAS/WG)

Hasta Adı Soyadı:				Doğum Tarihi:			
Değerlendirici:				Total skor:			
Değerlendirme (vizit) tarihi:							
Sadece aktif Wegener Granulomatozusuna atfedilebilecek patoloji varsa işaretleyiniz. Son 28 günlük değerlendirmede yeni ortaya çıkan birşey varsa yeni veya kötüleşen seçeneğini işaretleyin, bir önceki değerlendirmeden devam eden durum varsa persistan hastalık durumunu işaretleyin. Eğer sistemlerle ilgili tutulum yoksa, "yok" seçeneğini işaretleyiniz. Major durumlar kalın punto ile belirtilmiştir ve başında * işareti bulunmaktadır. Tüm WG ilişkili klinik durumlar-eğer aktif hastalığa bağlı ise bu form ile dokümanite edilmelidir. Gereklik halinde "DİĞER" kategorisini kullanabilirsiniz.							
	Persistan	Yeni/ Kötüleşen	Yok		Persistan	Yeni/ Kötüleşen	Yok
1. GENEL				8. RENAL			
a. artralji/artrit				a. hematurî (RBC silindiri yok) (> 1 + or > 10 RBC/hpf)			
b. ateş (> 38 °C)				b. *RBC silindiri			
2. DERİ (kutanöz)				c. *kreatinin > %30 yükselme veya kreatinin klirensi > %25 düşüş			
a. purpura				Note: Hem hematurî hem de RBC silindiri varsa, sadece RBC silindiri işaretlenecek. (major durum).			
b. deri ülseri				9. SINIR SİSTEMİ			
c. *gangren				a. *menenjit			
3. MUKÖZ MEMBRANLAR/GÖZLER				b. *spinal lezyon			
a. ağız ülserleri				c. *inme			
b. konjonktivit/episklerit				d. *kranial sinir tutulumu			
c. retro-orbital kitle/proptosis				e. *sensorial periferik nöropati			
d. üveit				f. *motor mononöritis multiplaks			
e. *sklerit				10. DİĞER (tüm durumları tanımlayınız)			
f. *retinal eksudatlar/hemoraji				Major			
4. KULAK, BURUN & BOĞAZ							
a. Kanlı burun akıntısı / Nazal kabuklanma / ülser							
b. sinüs tutulumu							
c. tükürük bezlerinde şişme							
d. subglottik inflamasyon							
e. iletim tipi sağırılık							
f. *sensorinöral sağırılık							
5. KARDİYOVASKÜLER				11. TOTAL BİLEŞEN SAYISI:			
a. perikardit				a. -----	b. -----	c. -----	d. -----
6. GASTROİNTESTİNAL				Major	Minör	Major	Minör
a. *mezenterik iskemi				Yeni/Kötüleşen	Yeni/Kötüleşen	Persistan	Persistan
7. PULMONER				12. GÜNCEL HASTALIK DURUMU			
a. plörezi				Şiddetli hastalık/Alevlenme			
b. nodül ya da kaviteler				Sınırlı hastalık/Alevlenme			
c. WG'ye sekonder diğer infiltrasyonlar				Persistan Hastalık			
d. endobronşial tutulum				Remisyon			
e. *alveolar hemoraji							
f. *solunum yetmezliği							
HASTALIK DURUMUNU BELİRLEME: Şiddetli hastalık/Alevlenme: ≥ 1 yeni/kötüleşen major durum Sınırlı hastalık/Alevlenme: ≥ 1 yeni/kötüleşen minor durum Persistan Hastalık: Devam eden hastalık (yeni/kötüleşen bulgu yok) Remisyon: Aktif hastalık yok, yeni/kötüleşen bulgu ve persistan hastalık yok							
13. DOKTOR GLOBAL DEĞERLENDİRME (DGD) Son 28 gün içindeki WG hastalık aktivitesini (uzun süreli hasarı içermeden) belirlemek için işaretleyiniz: Remisyon 0 ————— 10 Maksimum aktivite							

Ek-2

Hint Takayasu Klinik Aktivite Skoru (ITAS2010)

Eğer anormallik yeni veya son 3 ay içinde kötüleşiyorsa işaretleyin		İsim:			
Eğer anormallik mevcut aktif vaskülitte bağlı değerlendiriliyorsa işaretleyin		Ünite no:		Visit Tarihi:	
		Araştırmacı:			
	Mevcut			Mevcut	
1. SİSTEMİK		4. RENAL			
Hiçbiri		Hiçbiri			
Halsizlik/Kilo kaybı > 2Kg	☐	Hipertansiyon (Diastolik > 90)	☐		
Myalji/Artralji/Artrit	☐	Sistolik > 140	☐		
Baş ağrısı	☐				
2. Batın		5. Sinir Sistemi			
Hiçbiri		Hiçbiri			
Ciddi karın ağrısı	☐	İnme	☐		
3. Ürogenital sistem		Nöbet	☐		
Hiçbiri		Senkop	☐		
Düşük	☐	Vertigo/dizziness	☐		
6. KARDİOVASKÜLER SİSTEM		6a. Üfürüm	Sağ	Sol	
Hiçbiri		Karotid	☐	☐	
Üfürüm (6a'yı görün)	☐	Subklavian	☐	☐	
		Renal	☐	☐	
Nabız farkı (6 b'yı görün)	☐	6b. Nabız ve tansiyon farkı			
		Mevcut	☐		
Yeni nabız kaybı (6c'yı görün)	☐	6c. Nabız kaybı			
Klodikasyo (6d'yı görün)	☐	karotid	☐	☐	
Karotidini	☐	Subklavian	☐	☐	
		Brakial	☐	☐	
		Radial	☐	☐	
		Femoral	☐	☐	
Aort yetersizliği	☐	Popliteal	☐	☐	
Myokard enfarktüsü/Anjina	☐	Posterior Tibial	☐	☐	
Kardiyomiyopati/Kalp yetersizliği	☐	Dorsalis Pedis	☐	☐	
		6d. Klodikasyo			
		Kol	☐		
		Bacak	☐		
Diğer vaskülitik maddeler:		Doktor Global Değerlendirme			
ESR	ESR	Aktif	Persistan veya Grumbling	İnaktif	
Item skoru	☐				
ITAS2010 skorlanması: Tüm skorları toplayın. KVS'de halka veya kutu içinde halka işaretlenmişse ikisinin skorunda eklenir.		Yeni görüntüleme Evet / Hayır Evet ise belirtiniz			
ITAS.A skorlanması: Akut faz yanıtını dahil ederek					
- ESR için, ITAS skoru + 0 < 20 için; 1 puan ESR 21-39 için; 2 ESR 40- 59 için; ve 3 > 60 mm ESR /hr için					
- CRP için, ITAS + CRP < 5 için; 1 CRP 6-10 için; 2 CRP 11-20 için; ve 3 > 20 mg/dl için					

Ek-2

Vaskülit Hasar İndeksi

Bu form vaskülit semptomlarının başlangıcından beri oluşan organ hasarını kaydetmek için kullanılmaktadır. Formu doldururken hastaların eş zamanlı olan hastalıklarını kaydedilmeli ve **hasar olarak alınmamalıdır**. Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (BVAS) kullanılarak aktivitesi olanlar kaydedilmelidir. Eğer aşağıdaki maddeler yoksa yeni bir hastanın **VHI skoru genellikle sıfır kabul edilmelidir**.

a) Vaskülitli olan ve hastalık başlangıcından beri 3 aydan daha uzun süre geçenler
b) Hastalık başlangıcından beri hasarı gelişen veya hasarda kötüleşme olanlar

1. Kas-İskelet	Evet	Adı	
Hiçbiri		Çalışma Numarası	
Anlamlı kas atrofisi veya zayıflığı		Tarih	
Deformite bırakıcı/eroziv artrit		Merkez	
Osteoporoz/vertebral çökme		7. Periferik vasküler hastalık	Evet
Avasküler nekroz		Hiçbiri	
Osteomiyelit		Bir ekstremitede nabız kaybı	
2. Cilt/Mukozal zarlar		Bir ekstremitede ikinci kez nabız kaybı	
Hiçbiri		Major damar stenozu	
Alopesi		Kladikasyon ≥3 ay	
Cilt ülserleri		Minör doku kaybı	
Ağız ülserleri		Major doku kaybı	
3. Göz		Tekrarlayan major doku kaybı	
Hiçbiri		Komplike venöz tromboz	
Katarakt		8. Gastrointestinal	
Retinal değişiklikler		Hiçbiri	
Optik atrofi		Bağırsak infarktüsü/rezeksiyon	
Görme bozukluğu/çift görme		Mezenterik yetmezlik/pankreatit	
Tek gözde körlük		Kronik peritonit	
İkinci gözde körlük		Özafajial darlık/cerrahi	
Orbita duvarı hasarı		9. Renal	
4. KBB		Hiçbiri	
Hiçbiri		Tahmini/bölülmüş GFRs%50	
İşitme kaybı		Proteinüri ≥0.5 gr/24 saat	
Burun tıkanması/kronik akıntı/kabuklanma		Son dönem böbrek yetmezliği	
Burun köprüsü çökmesi/septal perforasyon		10. Nöropsikiyatrik	
Kronik sinüzit/radyolojik hasar		Hiçbiri	
Subglottik stenoz(cerrahi gerektirmeyen)		Kognitif bozukluk	
Subglottik stenoz(cerrahi gerektiren)		Major psikoz	
5. Pulmoner		Nöbetler	
Hiçbiri		Serebrovasküler olay	
Pulmoner hipertansiyon		2. Serebrovasküler olay	
Pulmoner fibrozis		Kranial sinir lezyonu	
Pulmoner infarkt		Periferik nöropati	
Plevral fibrozis		Transvers miyelit	
Kronik astım		11. Diğer	
Kronik nefes darlığı		Hiçbiri	
Bozulmuş akciğer fonksiyonu		Gonadal yetmezlik	
6. Kardiyovasküler		Kemik iliği yetmezliği	
Hiçbiri		Dişabet	
Göğüs ağrısına bağlı anjiyoplasti		Kimyasal sistit	
Miyokard infarktüsü		Malinite	
Kardiyomiopati		Diğer	
Kapak hastalığı		Total VHI skoru: Pozitif maddelerin sayısını kaydedin (Her birisi 1 puan). VHI skoru zaman içinde ya artar ya da sabit kalır. Daha önce olan hasar unsurlarını hatırlayınız.	
Perikardit ≥3 ay veya perikardiyektomi			
Diastolik KB≥95 veya antihipertansif gerektiren hipertansiyon			

VDI Modified from Exley AR, Bacon PA, Iuamari et al (1997) Development and initial validation of the VDI ...Arthritis Rheum 40:371-380

Ek-3

Özgeçmiş

Adı: Halil

Soyadı: Durantaş

Doğum Yeri ve Tarihi: Keçiören / 6 Ocak 1991

Eğitim:

Mart 2016 – Halen : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi – İç Hastalıkları

2009-2015 : Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

2005-2009 : Ankara Gazi Anadolu Lisesi

Yabancı Dil: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: -

Bilimsel Etkinlikler:

19. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi – Renal Transplantasyon ve Solid Kanserler Tek Merkez Deneyimimiz başlıklı poster sunumu

21. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi – Posttransplant Eritrositoz: Rezidü Renal Fonksiyon Bir Gösterge Olabilir Mi? başlıklı sözlü sunum