

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**VASKÜLİT TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARDA  
DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİN  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali Osman ARISAL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Uzmanlık Tezi

2017

I

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**VASKÜLİT TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARDA KLİNİK,  
LABORATUVAR VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali Osman ARISAL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayten YAZICI  
Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Sadettin HÜLAGÜ

Etik Proje No: KOU KAEK 2015/218

2017

II

*Tüm eğitimim süresince benden yardım ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren değerli hocam, tez danışmanım Doç Dr Ayten YAZICI'ya,*

*Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof Dr Ahmet YILMAZ, Prof Dr Itir YEĞENAĞA, Prof Dr Saadettin HÜLAGÜ, Prof Dr Berrin ÇETİNARSLAN ARSLAN, Prof Dr Ömer ŞENTÜRK, Prof Dr Betül KALENDER, Prof Dr Ayşe Çeşle, Prof Dr Abdullah HACIHANEFİOĞLU, Prof Dr Zeynep CANTÜRK, Prof Dr İlhan TARKUN, Prof Dr Kazım Uygun, Prof Dr Altay ÇELEBİ, Prof Dr Erkan Dervişoğlu, Doç Dr Pınar Tarkun, Doç Dr Devrim Çabuk, Doç Dr Umut Kefeli, Doç Dr Elif Birtaş Ateşoğlu, Doç Dr Özgür Mehtap'a,*

*ve*

*Burada geçirdiğim süre zarfında benden sevgi ve yardımlarını esirgemeyen tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma*

*ve*

*Her zaman yanımda olan, bana sevgileri ile güç veren sevgili aileme*

*Teşekkür Ederim*

# İÇİNDEKİLER DİZİNİ

## **Sayfa No**

<i>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</i> .....	I
<i>ŞEKİLLER DİZİNİ</i> .....	IV
<i>TABLolar DİZİNİ</i> .....	V
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	2
2.1. Vaskülitlere Genel Bakış .....	2
2.2. Vasküitlerin Tarihçesi ve Sınıflandırma Girişimleri .....	2
2.3. Sistemik Vasküitlerin Sınıflandırılması .....	3
2.4. Sistemik Vasküitlerde Epidemiyoloji ve İnsidans .....	6
2.5. Vasküitlerin Etiyopatogenezi .....	8
2.6. Vasküitlerin İmmunopatogenezi .....	8
2.6.1. Vasküitlerde Anjiogenezin Rolü .....	9
2.6.2. Vasküitlerde Sitokinlerin ve Kemokinlerin Rolü .....	9
2.6.3. Enfeksiyöz Ajanlarla Endotelyal Hücre Yıkımı .....	9
2.6.4. İmmün-kompleks (İK) Aracılıklı Endotel Hücre .....	10
Zedelenmesi	
2.6.5. Antinötrofil Sitoplazmik Antikorlar ve Endotelyal .....	10
Hücre Zedelenmesi	
2.7. Sistemik Vasküitlerde Klinik Yaklaşım .....	10
2.8. Vasküitlerde Prognoz .....	12
2.9. Büyük Damar Vasküitleri .....	12
2.9.1 Dev Hücreli Arterit (DHA - Temporal Arterit) .....	12
2.9.1.1. Epidemiyoloji	
2.9.1.2. Etiyopatogenez	
2.9.1.3. Klinik bulgular	
2.9.1.4. Laboratuvar	
2.9.1.5. Tanı	
2.9.1.6. Görüntüleme	
2.9.1.7. Ayırıcı tanı	
2.9.1.8. Tedavi	
2.9.2. Takayasu Arteriti (TA) .....	20
2.9.2.1. Epidemiyoloji	
2.9.2.2. Etiyopatogenez	

2.9.2.3. Klinik bulgular	
2.9.2.4. Laboratuvar	
2.9.2.5. Görüntüleme	
2.9.2.6. Tanı	
2.9.2.7. Ayırıcı Tanı	
2.9.2.8. Tedavi	
2.10. Orta Çaplı Damar Vaskülitleri.....	26
2.10.1. Kawasaki Hastalığı (KH).....	26
2.10.1.1. Epidemiyoloji	
2.10.1.2. Etiyopatogenez	
2.10.1.3. Klinik bulgular	
2.10.1.4. Laboratuvar	
2.10.1.5. Tanı	
2.10.1.6. Ayırıcı tanı	
2.10.1.7. Tedavi	
2.10.2. Poliarteritis Nodosa (PAN).....	29
2.10.2.1. Epidemiyoloji	
2.10.2.2. Etiyopatogenez	
2.10.2.3. Klinik bulgular	
2.10.2.4. Laboratuvar	
2.10.2.5. Tanı	
2.10.2.6. Ayırıcı Tanı	
2.10.2.7. Tedavi	
2.11. Küçük Çaplı Damar Vaskülitleri.....	35
2.11.1. ANCA ile ilişkili vaskülitler (AIV).....	35
2.11.1.1. Epidemiyoloji	
2.11.1.2. Etiyopatogenez	
2.11.1.3. Klinik bulgular	
2.11.1.4. Laboratuvar	
2.11.1.5. Tanı	
2.11.1.6. Tedavi	
2.11.2. İmmün Kompleks Birikimli Küçük Damar Vaskülitleri.....	45
(İKV )	
2.11.2.1. İmmünoglobülin A Vaskülit (Henoch-Schönlein)	
(IgAV)	
2.11.2.2. Kriyoglobülinemik Vaskülit (KV)	
2.11.2.3. Anti-glomerüler Bazal Membran Hastalığı	
(Goodpasture Sendromu)	
2.11.2.4. Hipokomplementemik Ürtikaryal Vaskülit	
(Anti-C1q Vaskülit)	
2.12. Değişken Çaplı Damar Vaskülitleri.....	49
2.12.1. Behçet hastalığı.....	49
2.12.2. CoganSendromu.....	50

2.13. Tek Organ Tutulumu İle Giden Vaskülitler.....	50
2.13.1. Santral Sinir Sisteminin Primer Anjiti.....	51
2.13.2. Kutanöz Lökositoklastik Vaskülit.....	51
2.14. Sistemik Hastalıklarla İlişkili Vaskülitler.....	51
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>52</b>
3.1. İstatistiksel İşlemler.....	52
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>53</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>59</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>66</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>68</b>
<b>8. ABSTRACT.....</b>	<b>69</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>71</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	American College of Rheumatology
AİV	ANCA-ilişkili Vaskülitler
ANA	Anti Nükleer Antikor
ANCA	Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
BDA	Büyük Damar Arteriti
BH	Behçet Hastalığı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	Kan Üre Azotu
CA	Kraniyal Arteritis
c-ANCA	Sitoplazmik Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
CD	Cluster of Differentiation
CHCC	Chapel Hill Sınıflandırması
CRP	C-reaktif Protein
DAH	Diffüz Alveoler Kanama
DHA	Dev Hücreli Arterit
EGPA	Eozinofilik Granümatöz Polianjitis
EIA	Enzim İmmunoassay
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EUVAS	European Vasculitis Study Group
EULAR	European League Against Rheumatism
GBM	Glomerüler Bazal Membran
GN	Glomerulonefrit
GPA	Granümatöz Polianjitis
HBV	Hepatit B Virüs
HCV	Hepatit C Virüsü
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HSP	Henoch Schönlein Purpurası
HT	Hipertansiyon
IF	İmmünfloresan

IFN	İnterferon
IgA	İmmünglobulin A
IgG	İmmünglobulin G
IgM	İmmünglobulin M
IgAV	İmmünglobulin A Vaskülit
İK	İmmün-kompleks
İL	İnterlökin
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
İKV	İmmün Kompleks Birikimli Küçük Damar Vaskülit
KB	Kan Basıncı
KBB	Kulak, Burun ve Boğaz
KH	Kawasaki Hastalığı
KS	Kortikosteroid
KV	Kriyoglobulinemik Vaskülit
MPA	Mikroskopik Polianjitis
MPO	Miyeloperoksidaz
MR	Magnetik Rezonans
MTX	Metotreksat
NKGN	Nekrotize Kresentik Glomerülonefrit
NO	Nitrik Oksit
NSAII	Non Steroidal Antienflamatuar İlaçlar
PAN	Poliarteritis Nodosa
p-ANCA	Perinükleer Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
PMN	Polimorfonükleer Nötrofil
PMR	Polimyalji Romatika
PR-3	Serin Proteaz 3
PRES	Pediatric Rheumatology European Society
PRİNTO	Paediatric Rheumatology International Trials Organisation
PSS	Periferik Sinir Sistemi
RA	Romatoid Artrit
RPGN	Hızlı İlerleyen Glomerulonefrit
RF	Romatoid Faktör



SİSA	Sistemik İnflamatuvar Sendrom Arteriti
SSS	Santral Sinir Sistemi
TA	Takayasu Arteriti
Th1	Tip 1 Yardımcı T Hücresi
Th2	Tip 2 Yardımcı T Hücre
TNF	Tümör Nekroz Faktör
USG	Ultrasonografi



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sekil altı yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
1.	Chapel Hill Konsensus Konferansına göre damar tipleri.....	10
2.	Chapel-Hill Konsensus Sınıflandırılması.....	10
3.	Tutulum yerine göre TA tipleri.....	57
4.	Hastaların tanılarına göre dağılımı.....	58



## TABLO DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Tablo üstü yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
1.	2012 Chapel-Hill Konsensus Konferansı Vaskülit Sınıflandırması.....	9
2.	Vaskülitlerin küçük, orta ve büyük çaplı damar tutulumuna göre..... tipik klinik bulguları	16
3.	Dev hücreli arteritin klinik özellikleri.....	20
4.	Takayasu arteritinde en sık görülen semptom ve bulgular (%)......	28
5.	Takayasu Arteriti Tanı Kriterleri.....	29
6.	Klasik Kawasaki Hastalığı İçin Klinik Kriterler.....	33
7.	PAN 1990 ACR Klasifikasyon Kriterleri.....	38
8.	Fransız Vaskülit Çalışma Grubu PAN Kriterleri.....	39
9.	ANCA ilişkili vaskülitlerin karşılaştırılması.....	42
10.	HSP/IgA Vaskülit Hastalarının Klinik Özellikleri.....	51
11.	Ankara 2008 Henoch-Schönlein Purpurası Kriterleri.....	52
12.	Vaskülit tanılı hastaların demografik özellikleri.....	58
13.	Hastaların klinik bulguları.....	59
14.	Hastaların tanı anındaki laboratuvar bulguları.....	60
15.	Vaskülit tedavisi sırasında kullanılan ilaçlar.....	61
16.	Vaskülit alt tiplerine göre hastaların demografik özellikleri.....	61
17.	Vaskülit alt tiplerine göre hastaların klinik bulguları.....	62
18.	Vaskülit alt tiplerine göre hastaların tanı anındaki laboratuvar bulguları.....	63
19.	Vaskülit alt tiplerine göre vaskülit tedavisi için kullanılan ilaçlar.....	63

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kan damarlarındaki inflamasyon sonucu gelişen doku hasarı ve/veya organ yetmezliğini içeren birçok hastalığa vaskülit denir. Sistemik vaskülitler primer olarak veya temelde var olan patolojik sürece ve bu süreçle örtüşen klinik özelliklerine bakılarak ortak bir inflamatuvar vasküler hastalığa sahip olmasından dolayı bir grup hastalık olarak düşünülebilir. Altta yatan bir hastalık bulunmaz ise primer vaskülitten söz edilir. Primer vaskülitler nadir görülen hastalıklardır<sup>1</sup>.

Herhangi bir çap ve tipteki damarda inflamasyon gelişebilir Vasküler inflamasyonun klinik ve patolojik özellikleri, etkilenen damarın çapı, sayısı ve tipine bağlı olarak değişiklik gösterir. Vaskülitin başlangıç semptomları da değişkenlik gösterebilmektedir. Bazı hastalarda akciğer tutulumu (pnömoni, astım) şeklinde kendini gösterirken bazen de spesifik sistemik veya organ enfeksiyonu (sinüzit, artrit) şeklinde görülebilir<sup>2</sup>. Tanı ve tedavi açısından zor bir hastalık grubu olan sistemik vaskülitler Chapel Hill konsensus sınıflandırmasında (CHCC) tutulan damar çapına göre sınıflandırılmış olup bu sınıflandırma 2012 yılında revize edilmiştir<sup>1</sup>.

Büyük çaplı damar vaskülitlerinden Dev Hücreli Arterit (DHA) 50 yaş üzerinde görülen ve sıklıkla baş ağrısı ile prezente olan bir hastalıktır. Takayasu Arteriti (TA) ise tersine genç kadınlarda sık görülen ve aorta ile dallarını etkileyen bir vaskülitir<sup>3</sup>.

Orta çaplı damar vaskülitinde yer alan Poliarteritis Nodosa (PAN) her iki cinsiyeti eşit etkilemektedir. Henoch Schönlein Purpurası (HSP) daha çok çocuklarda görülmesine rağmen erişkin hastalarda da karşımıza çıkmaktadır ve en belirgin bulgusu purpuradır<sup>3</sup>.

Küçük çaplı damar vaskülitinde ise öne çıkan hastalıklar Granülomatoz Polianjitis (GPA), Eozinofilik Granülomatoz Polianjitis (EGPA) ve Mikroskopik PAN (MPA)'dır<sup>3</sup>.

Sistemik vaskülitler tanı ve tedavi açısından ise zor bir hastalık grubudur. Bu çalışmada 2004-2017 yılları polikliniğimizde takip edilen ve vaskülit tanısı konan hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Vaskülitlere Genel Bakış

Kan damarlarındaki inflamasyon sonucu gelişen doku hasarı ve/veya organ yetmezliğini içeren birçok hastalığa vaskülit denir. Sistemik vaskülitler primer olarak veya temelde var olan patolojik sürece ve bu süreçle örtüşen klinik özelliklerine bakılarak ortak bir inflamatuvar vasküler hastalığa sahip olmasından dolayı bir grup hastalık olarak düşünülebilir. Altta yatan bir hastalık bulunmaz ise primer vaskülitten söz edilir. Primer vaskülitler nadir görülen hastalıklardır<sup>1</sup>.

Herhangi bir çap ve tipteki damarda inflamasyon gelişebilir Vasküler inflamasyonun klinik ve patolojik özellikleri, etkilenen damarın çapı, sayısı ve tipine bağlı olarak değişiklik gösterir. Vaskülitin başlangıç semptomları da değişkenlik gösterebilmektedir. Bazı hastalarda akciğer tutulumu (pnömoni, astım) şeklinde kendini gösterirken bazen de spesifik sistemik veya organ enfeksiyonu (sinüzit, artrit) şeklinde görülebilir<sup>2</sup>. Tanı ve tedavi açısından ise sistemik vaskülitler zor bir hastalık grubudur.

### 2.2. Vaskülitlerin Tarihçesi ve Sınıflandırma Girişimleri

Vaskülit, eski zamanların bir hastalığıdır. Ateroskleroz ve arteriosklerozun tanımlanmasından çok önce 1815’de yayınlanan bir sifilitik aortit vakası ilk örnektir<sup>4</sup>. Schönlein (1837) ve sonra da Henoch (1874) birbirini tamamlar şekilde, özellikle çocukluk çağlarında sık görülen ve şimdilerde Henoch Schönlein Purpurası (HSP) olarak bilinen vaskülit tanımladılar<sup>5</sup>. Kussmaul ve Maier 1866’da; ateş, iştahsızlık, miyalji, kas güçsüzlüğü, karın ağrısı ve oligüri ile karakterize sistemik hastalık tablosu olan bir olgu tanımladılar. Otopside, küçük musküler arterler boyunca sayısız nodüller gözlediklerinden bu patolojiye Periarteritis Nodosa adını verdiler<sup>6</sup>.

Vaskülitler için ilk sınıflandırma sistemi Patolog Pearl Zeek tarafından 1952’de ortaya atıldı ve sadece 5 başlıktan oluştu. Günümüzde vaskülit olarak tanımlanan pek çok hastalık bu sınıflandırmaya dahil edilmemiş olmasına rağmen, bu alandaki önemli bir gelişmeydi ve vaskülitlerin sınıflandırılması adına sonradan ortaya çıkan bütün girişimler temel olarak onun orijinal formatından gelişmiştir<sup>1</sup>. Davies ve ark.’ları 1982’de bazı

vaskülitlerde anti-nötrofilik sitoplazmik antikorları (ANCA) tanımladı<sup>3</sup> ve 1985’de van der Woude, bir çeşit ANCA’nın Wegener Granülomatozu için özgülüğünü gösterdi<sup>7</sup>. Amerikan Romatoloji Birliği 1990 yılında vaskülitlerin sınıflandırılmasında bir standardizasyon arayışına girdi ve vaskülitleri yedi grup altında topladı<sup>8</sup>. Vaskülitlerin tanısında deneyim sahibi dahiliyeci, romatolog, nefrolog, immunolog, patoloğlardan oluşan bir grup tarafından 1994 yılında Chappel Hill Konsensus Konferansı’nda, tutulan damar çapına göre vaskülitlerin sınıflandırılması yapıldı<sup>9,10</sup>. Bu sınıflandırma sistemleri baskın olan damar çapına, ilgili hastalıklara, farzedilen patofizyoloji/nedensellik ilkesine, klinik bulgularına veya çoğunlukla bütün bu faktörlerin bazılarının karışımına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Chapel Hill sınıflandırmasının (CHCC) 2012 revizyonunda “ANCA ilişkili vaskülitler” bir alt grup olmuştur<sup>1</sup>.

### **2.3. Sistemik Vaskülitlerin Sınıflandırılması**

Vaskülitler, kan damarlarının inflamasyonu ile karakterize heterojen hastalıklardır. Klinik manifestasyonlar tutulan damarların büyüklüğü, çeşidi ve lokasyonuna göre değişkenlik göstermektedir. Hastalık tanımı ve sınıflandırılması patogenezi daha iyi anlamamızla beraber zamanla gelişmiştir<sup>11-12</sup>.

Patolojik mekanizmalar açıklandıkça, ileri modifikasyonların yapılması beklenmektedir<sup>13-16</sup>. Takayasu arteriti (TA), Kawasaki hastalığı, poliarteritis nodosa (PAN) ve Behçet hastalığı hariç, vaskülitlerin çoğu için geniş çaplı geçerli bir tanı kriteri üzerine henüz ortak bir kaniya varılmamıştır<sup>17,18</sup>. Halen bir görüş birliği olmamakla birlikte, günümüzde en yaygın kullanılan; tutulan damarın çapının, klinik özelliklerin ve histolojik bulguların göz önüne alınarak hazırlandığı, Chapel Hill Konsensus Konferansında kabul edilen sınıflandırmadır. Tablo1’de görülen sınıflandırma 2012 yılında revize edilmiştir. Sınıflandırma kriterlerinin tanı kriteri olarak valide edilme girişimleri başarısızlıkla sonuçlandığından, bu sınıflamanın amacı tanı koymak değil, çeşitli bulgularla ortaya çıkan farklı klinik tablodaki vaskülitlere en uygun olanı tanımlamak olarak belirlenmiştir<sup>11</sup>.

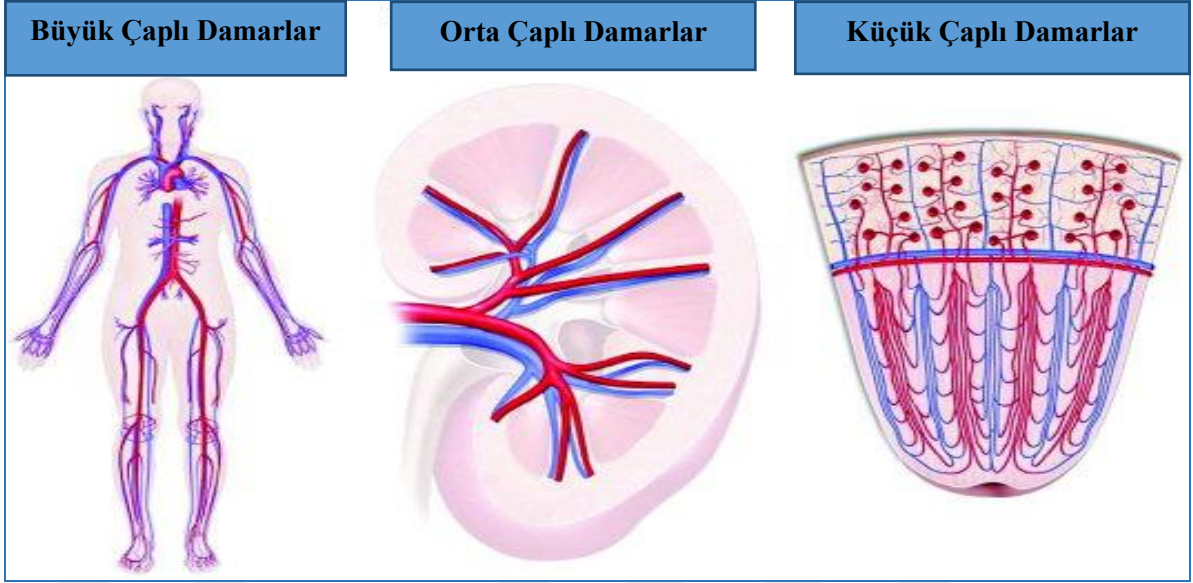
Vaskülitler büyük, orta ve küçük çaplı damarları tutan vaskülitler olarak üç grupta incelenir<sup>9</sup>. Böbrek, orta ve küçük damarları örneklemek için kullanılır. Aorta ile dalları ve analog venler büyük çaplı damarlardır. Orta çaplı damarlar, ana aortik dallardan daha küçük olan ama damarın dört elementini (intima, internal elastik lamina, muskularis media

ve adventisya) taşıyan damarları tanımlar. Küçük çaplı damarlar, intraparakimal arterleri, arterioller, kapilleri, venülleri ve venleri kapsar (Şekil 1)<sup>11</sup>.

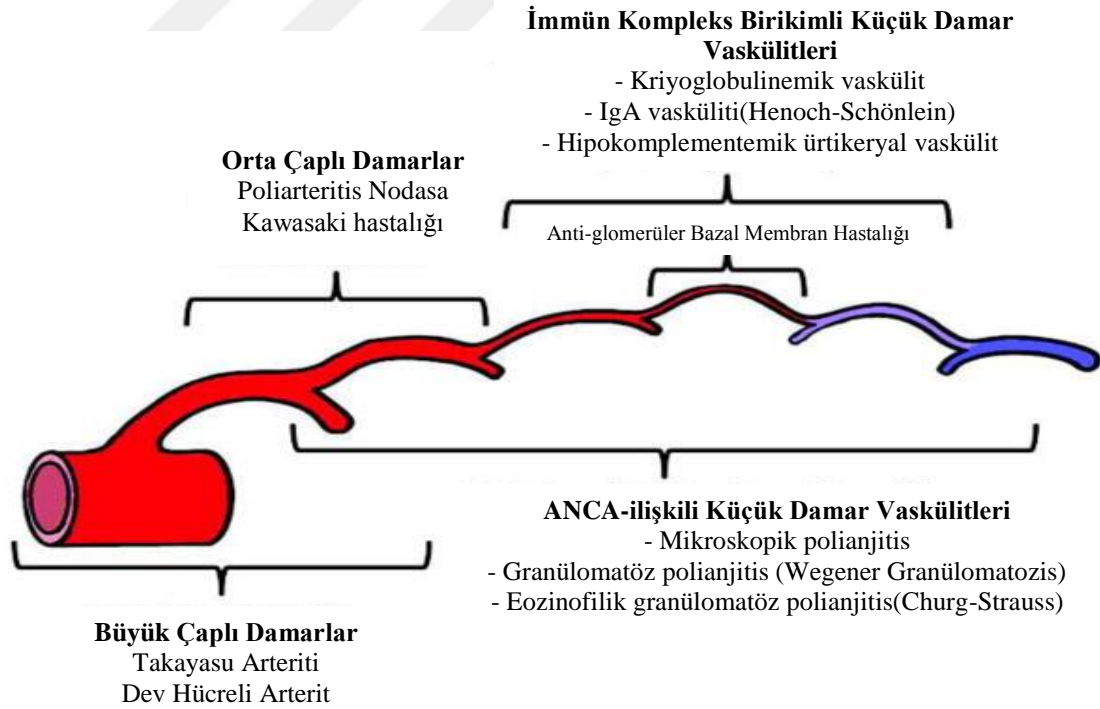
Şekil 2’de görüldüğü gibi tutulan damar büyüklüğünü esas alan vaskülit sınıflamasında, ağırlıklı ve öncelikli tutulan damarın yanında daha küçük çaplı damar tutuluşu ve bunun klinik belirtileri de olabilir. Örneğin, PAN öncelikle orta çaplı damarları tutmasına karşın, küçük damar tutuluşu da gösterebilir ve bunun sonucu, küçük damar vaskülitinin tipik deri belirtisi olan palpabl purpura bazı olgularda görülebilir<sup>9,19</sup>.

**Tablo 1:** 2012 Chapel-Hill Konsensus Konferansı Vaskülit Sınıflandırması<sup>11</sup>

2012 Chapel-Hill Vaskülit Sınıflandırması	
<p><b>Büyük Damarları Tutan Vaskülitler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Takayasu Arteriti (TA)</li> <li>• Dev Hücreli Arterit(DHA)</li> </ul> <p><b>Orta Çaplı Damarların Tutulduğu Vaskülitler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poliarteritis Nodosa (PAN)</li> <li>• Kawasaki Hastalığı (KH)</li> </ul> <p><b>Küçük Çaplı Damarların Tutulduğu Vaskülitler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>ANCA-ilişkili vaskülitler (AİV)</u></li> <li>- Mikroskopik polianjitis (MPA)</li> <li>- Granümatöz polianjitis (Wegener Granüloatozu: GPA)</li> <li>- Eozinofilik granümatöz polianjitis (Churg-Strauss sendromu: EGPA)</li> <li>• <u>İmmün kompleks birikimli küçük damar vaskülitleri (İKV)</u></li> <li>- Anti-glomerüler bazal membran (anti-GBM) hastalığı</li> <li>- Kriyoglobulinemik vaskülit (KV)</li> <li>- İmmünglobulin A vaskülit (Henoch-Schönlein purpurası) (IgAV)</li> <li>- Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit (anti-C1q vaskülit)</li> </ul> <p><b>Değişken Çaplı Damar Vaskülitleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behçet Hastalığı (BH)</li> <li>• Cogan Sendromu</li> </ul>	<p><b>Tek Organ Tutulumu ile Giden Vaskülitler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kutanöz lökositoklastik vaskülit</li> <li>• Kutanöz arteritis</li> <li>• Primer santral sinir sistemi vaskülit</li> <li>• İzole aortitis</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>Sistemik Hastalıklarla İlişkili Vaskülitler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus Vaskülit</li> <li>• Romatoid Vaskülit</li> <li>• Sarkoid Vaskülit</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>Farklı Etiolojik Nedenlerle İlişkili Vaskülitler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatit-C ve B virüs ilişkili kriyoglobulinemik vaskülit</li> <li>• Sifiliz-ilişkili aortit</li> <li>• İlaç ilişkili immün kompleks vaskülit</li> <li>• İlaç ilişkili ANCA ilişkili vaskülitler</li> <li>• Malignite ilişkili vaskülitler</li> <li>• Diğerleri</li> </ul>



Şekil 1:Chapel Hill Konsensus Konferansına göre damar tipleri<sup>11</sup>



Şekil 2:Chapel Hill Konsensus Sınıflandırılması<sup>11</sup>



## 2.4. Sistemik Vaskülitlerde Epidemiyoloji ve İnsidans

Bazı vaskülitler için hastalık sıklığının, ırk, coğrafi, periyodik veya mevsimsel değişimleri ile ilgili veriler vaskülitlerin nadir hastalıklar olması nedeni ile yetersizdir ve eldeki epidemiyolojik verilerin kalitesi heterojendir. Bazı hastalıklar iyi çalışılmış olmasına rağmen, diğerleri için epidemiyolojik özellikler yeterince anlaşılammıştır. Ayrıca, sınıflandırmalardaki farklılıklar da çok önemli bir problemdir<sup>1</sup>.

Büyük çaplı damarları etkileyen vaskülitlere bakıldığında DHA'nın insidansı 2.4-32.8/100.000/yıl oranıyla (nüfustaki bireyler en az 50 yaşında) primer vaskülitler arasında en yaygın olanıdır<sup>1</sup>. Çalışmalar DHA'nın başlıca Kuzey Avrupa kökenli popülasyonları etkilediğini ve nadiren beyaz nüfusun dışında oluştuğunu düşündürmektedir<sup>20</sup>. TA ile ilgili epidemiyolojik veriler oldukça azdır. Az sayıdaki tanımlayıcı toplum tabanlı çalışmalardan elde edilen klinik gözlem her ne kadar iyi kanıtlanmamış olsa da TA'nın ağırlıklı olarak beyaz olmayan popülasyonları etkileyebileceğini göstermektedir (örneğin, Asyalılar ya da Güney Amerikalılar). TA'nın yıllık insidansının Danimarka'da 0.4/milyon, Birleşik Krallık'ta 0/4-0.8/milyon, İsveç'te 0.8/milyon, Japonya'da 1-2/milyon, Kuveyt'te 2.2/milyon ve ABD'de 2.6/milyon olduğu tahmin edilmektedir<sup>1,21,22</sup>.

Orta çaplı damarları etkileyen vaskülitlere bakıldığında PAN'nın prevalansının 2-33/milyon ve insidansının 0-16/milyon/yıl oranında olduğu tahmin edilmektedir<sup>1,23,24</sup>. PAN'nın kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu ile dolaylı olarak ilişkili olduğuna dair kanıt mevcuttur. 1970 ve 1980'li yıllarda olgu serilerinden elde edilen veriler, PAN tanısı alan hastaların yaklaşık yarısının HBV ile kronik olarak enfekte olduğunu göstermektedir. PAN'nın neredeyse sadece beyaz insanları etkilediği tahmin edilmektedir. Kawasaki hastalığı, çocuklarda vaskülitin en yaygın şeklidir. Yıllık insidans 5 yaşın altında Japonya'da 216/100.000 ve Tayvan'da 113/100.000 olarak tahmin edilmektedir. 1979, 1982 ve 1986'da gerçekleşen üç önemli pik ile bugüne kadar Japonya'da 180.000'den fazla vaka kaydedilmiştir. Kawasaki hastalığının mevsimsel değişimi tanımlanmış olup özellikle kış ve ilkbahar mevsiminde salgınlar görülmektedir. Birleşik Devletler'de Kawasaki hastalığının, Afrika kökenli Amerikalı veya beyaz çocuklardan daha çok Asya kökenli çocukları etkilediği bilinmektedir<sup>1</sup>.

Küçük çaplı damarları etkileyen vaskülitlere bakıldığında, ANCA ilişkili üç vaskülit arasından en iyi GPA'nın epidemiyolojisi çalışılmıştır. Çoğunlukla Avrupa için bildirilen

GPA prevalans ve yıllık insidans oranları sırasıyla 24-160/milyon ve 2.1-15/milyon'dur. Tanımlayıcı araştırmaların sonuçları, Kuzey Yarımkürede GPA insidansının kuzeyden güneye azaldığını desteklemektedir. Yüksek enlemlerdeki artan sıklık, güneş ışığına maruz kalmanın koruyucu rolüne işaret edebilir. Asya veya Afrika popülasyonlarında GPA riskinin düşük olması da bunu kanıtlar niteliktedir. Silikaya maruz kalma bildirilen en tutarlı risk faktörüdür ve 2-14 arası bir risk artışı (tahmini rölatif risk) sağlar. MPA'nın prevalansı 0-94/milyon olup yıllık insidans Avrupa'da 1-10.1/milyon); Kuveyt ve Japonya'da ise sırasıyla 24.5/milyon ve 18.2/milyon civarındadır. İnsidans oranlarının karşılaştırılması, MPA'nın Asya'da Avrupa popülasyonlarından daha yaygın olduğu ihtimalini arttırmıştır. GPA için olduğu gibi, silika maruziyetinin MPA için de bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Avrupa'da ve Avustralya'da yapılan birkaç araştırma, EGPA'nın prevalansının 2-22/milyon arasında olduğunu göstermektedir. Yıllık insidans Avrupa'da 0-3.7/milyon, Avustralya'da 2.2-2.3/milyon, Yeni Zelanda'da 0.8-2.8/milyon ve Japonya'da 2.4/milyon olarak tahmin edilmiştir. GPA ve MPA'da olduğu gibi, EGPA ve silika maruziyeti arasında da olası bir bağlantı mevcuttur<sup>1</sup>.

İmmünglobulin A (IgA) vaskülit Batılı ülkelerde çocuklarda en sık karşılaşılan vaskülitir. Yıllık insidansının 6.1 ile 26.7/100.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir<sup>25</sup>. Bu çalışmalar, IgA vaskülitinin, beyaz çocuklara (yılda 17.8/100.000) veya siyah çocuklara (yılda 6.2/100.000) kıyasla Asya kökenli çocuklarda (yılda 24/100.000) daha sık olduğunu düşündürmektedir. IgA vaskülitini yetişkinlerde çocuklardan daha nadirdir ve yıllık insidansı 1.1-1.8/100.000 olarak bildirilmiştir. Çevresel faktörlerden enfeksiyonlar, IgA vaskülitinin önde gelen nedeni olup çoğunlukla üst veya alt havayolu enfeksiyonları ile başlar ve kış aylarında daha kolaylıkla ortaya çıkar<sup>1</sup>.

Değişken çaplı damar vaskülitlerinden Behçet hastalığının (BH) epidemiyolojisi, Doğu Asya'dan Akdeniz'e uzanan bölgede daha sık rastlanan coğrafi farklılık ile karakterizedir. BH'daki en yüksek prevalans, Türkiye'de 20-420/100.000 arasında bildirilmiştir. Güneydoğu Asya ve Orta Doğu'daki çalışmalar da ise prevalans 2.1-120/100.000 arasında bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Batı Avrupa ülkelerinde BH prevalansı çok daha düşüktür (0.27-7.50/100.000)<sup>1,26</sup>.

Tüm vaskülitler de yaş etiyolojik açıdan önemli bir faktördür. Kawasaki hastalığı %80 oranında 5 yaşından küçüklerde görülür<sup>27</sup>. Diğer primer vaskülitlerde anlamlı bir cinsiyet farkı gözlenmezken TA kadınlarda belirgin olarak daha sık görülmektedir<sup>1</sup>.

Etnisiteye bakıldığında ise GPA ve DHA'nın beyazlar, TA ve Kawasaki hastalığının Asya kökenlilerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir<sup>28</sup>.

## **2.5. Vaskülitlerin Etiyopatogenezi**

Etiyolojiye yönelik pek çok risk faktörü olsa da hangi mekanizmaların inflamasyonu tetikleyip damarlarda yıkıma neden olduğu net olarak bilinmemektedir<sup>29</sup>.

Büyük çaplı damar vaskülitlerinin ve ANCA ilişkili vaskülitlerin etiyopatogenezi açık olmamakla birlikte bu hastalıkların genetik, çevresel ve immün faktörlerin etkileşiminden kaynaklandığı düşünülmektedir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde henüz tanımlanamamış enfeksiyöz bir ajana karşı oluşan abartılı bir immün yanıtın büyük çaplı damar vaskülitlerine, çevresel ajanlara maruziyetin de otoimmün yanıtın disregülasyonu nedeniyle damar duvarında kronik inflamasyon sonucu ANCA ilişkili vaskülitlere neden olabileceğine inanılmaktadır<sup>30</sup>.

## **2.6. Vaskülitlerin İmmunopatogenezi**

Vaskülitler damar duvarının inflamatuvar reaksiyonudur. Endotelyum genellikle inflamatuvar sürecin ve özellikle vaskülit patogenezinin aktif bir oyuncusudur. Endotel hücrelerin morfolojisi ve fonksiyonu vücuttaki lokalizasyonuna bağlı olarak değişir. Makrovasküler endotel hücreler, mikrovasküler endotel hücrelerden, arter endotel hücreler de venöz endotel hücrelerinden farklıdır. Vaskülitin birçok formunda vasküler dalların etkilenimi farklı olduğu için endotelin kendisinin karakteristik özellikleri sistemik vaskülitleri anlamamıza yardımcı olabilir. İnflamasyon bölgesine farklı lökositlerin toplanmasının altında sitokinlerin indüklediği endotel hücre aktivasyonu ve lökosit-endotel etkileşiminin koordineli çalışması vardır. Lökosit-endotel hücre etkileşimi ayrıcalıklı olarak postkapiller venüllerde oluşur. Lökositoklastik vaskülit olarak bildirilen küçük damar vaskülitlerinin bir çok formunun postkapiller venüllerde, özellikle de deride lokalize olduğu bilinmektedir. Polimorfonükleer nötrofiller (PMN) vasküler duvarı geçemez, ancak apoptozis ve nekrozu takiben damar duvarında tam olarak aktif hale gelirler. Endotel hücrelerde doku faktörü proinflamatuvar sitokinler tarafından aktive edilerek upregüle olur. Doku faktörü koagülasyonu başlatan bir transmembran protein olup tümör hücrelerinden

ve makrofajlardan salınabildiği gibi, angiogenezde de rol oynarlar<sup>31</sup>.

### **2.6.1. Vaskülitlerde Anjiogenezin Rolü**

Sistemik vaskülitlerin belirgin özelliklerinden biri de inflamatuvar lezyonlarda yeni damar oluşumu ile karakterize olan angiogenezdır. Anjiogenez, PAN ve DHA gibi orta ve büyük damarları tutan vaskülitlerde inflamasyonu artırıcı bir rol oynar. Küçük damar vaskülitlerinde, orta ve büyük damar vaskülitlerinin distal kesimlerinde oluşan yeni damarlar iskemiye karşı koruyucu bir rol üstlenir<sup>32</sup>.

### **2.6.2. Vaskülitlerde Sitokinlerin ve Kemokinlerin Rolü**

Lenfokinler veya sitokinler, lenfositler tarafından üretilen veya lenfositlere bağlanarak fonksiyonlarını aktive eden veya baskılayan düzenleyici peptidlerdir. Otoimmün vaskülitlerin gelişiminde veya başlatılmasında sitokin ve kemokinlerin rolü olduğu düşünülmektedir. GPA, MPA ve DHA gibi sistemik vaskülitlerde interlökin (IL)-1, IL-2, IL-6, interferon (IFN)- $\gamma$  ve tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$  gibi pek çok proinflamatuvar sitokin düzeyleri anormal olarak yükselmiştir<sup>33</sup>.

### **2.6.3. Enfeksiyöz Ajanlarla Endotel Hücre Yıkımı**

Enfeksiyöz ajanların vaskülit tetikleme mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemektedir. Enfeksiyöz ajanları genellikle immün-kompleks (İK) aracılıklı vaskülitlere sebep olurlar (HBV-PAN, HCV-kriyoglobülinemi); ancak, bazı mikroorganizmalar hematogen yolla veya septik emboli yoluyla doğrudan vasküler yıkıma neden olabilirler. Kan damarlarının enfeksiyonlara karşı dirençli olmasına karşın, Varicella-Zoster, Riketsia ve Herpes virüs ailesi gibi bazı hücre içi patojenler endotel hücrelerini direkt olarak etkileyerek vaskülitik lezyonları tetikleyebilirler. Enfeksiyöz ajanlar, düşük miktarda antijen ekspresyonu yapan hücrelerde ko-stimülatör molekülleri uyararak tolerans kaybına ve otoreaktif hücrelerin aktivasyonuna neden olurlar. Bir başka mekanizma da enfeksiyöz ajanlar ve bazı öz-antijenler arasındaki moleküler benzerliktir<sup>34,35</sup>.

#### **2.6.4. İmmün-kompleks (IK) Aracılıklı Endotel Hücre Zedelenmesi**

Küçük çaplı damarları etkileyen IgA vaskülit, anti-GBM hastalığı, kriyoglobulinemik vaskülit ve hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit (anti-C1q vaskülit) damar duvarında immün depolanma ile karakterize bozukluklardır. IgA vaskülitli hastalarda tutulan damarlarda tipik olarak IgA ve kompleman birikimi gözlenir. Hasar doğrudan kompleman, ya da nötrofiller aracılığıyla ortaya çıkabilir. PAN ve Sjögren hastalığı ile ilişkili bazı vaskülitli olgularda görülen nekrotizan vaskülitlerin damar lezyonlarında, kompleman aktivasyonunun son ürünü olan ve membran atak kompleksi olarak da bilinen C5b-9 kompleksi gösterilmiştir<sup>31</sup>.

#### **2.6.5. Antinötrofil Sitoplazmik Antikorlar ve Endotelial Hücre Zedelenmesi**

Vaskülitler için önemli bir yeri olan antinötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) sitoplazmik ve periferik tipte olabilir. Sitoplazmik tipte ANCA serin proteaz 3 (PR-3)'e karşı gelişir ve aktif dönemdeki GPA'lı hastaların %90'ından fazlasının serumunda bulunur. Periferik tipteki ANCA ise miyeloperoksidaza (MPO) karşı ortaya çıkar ve MPA'lı olguların %70'inin ve EGPA'lı hastaların ise %50'sinin serumlarında gösterilebilir. PR3 ve MPO'ya ek olarak endotelde zedelenmeye neden olabilen diğer bir sitotoksik komponent de nitrik oksit (NO) türevleridir. Bu molekül, normal koşullarda trombosit agregasyonunu önler; lökosit ve trombositlerin damar duvarına yapışmasına engel olur. Buna karşılık, inflamasyon sürecinde endotelial hücrelerden salınan fazla miktardaki NO radikalleri doku yıkımına yol açar<sup>36</sup>.

### **2.7. Sistemik Vaskülitlerde Klinik Yaklaşım**

Sistemik vaskülitler, heterojen klinik bulgularla seyreden bir hastalık grubudur. Tutulan damar çapı, inflamasyonun tipi, şiddeti ve yaygınlığı ile ilişkili olarak deri, eklem, göz, üst solunum yolları, akciğer, böbrek, kalp, merkezi ve periferik sinir sistemi ile gastrointestinal sistemde farklı ciddiyette klinik bulgular ortaya çıkar (Tablo 2)<sup>37</sup>.

**Tablo 2:** Vaskülitlerin küçük, orta ve büyük çaplı damar tutulumuna göre tipik klinik bulguları<sup>28</sup>

Büyük çaplı damar tutulumu	Orta çaplı damar tutulumu	Küçük çaplı damar tutulumu
Ekstremitte kladikasyonu İki taraf arasında kan basıncı farkı Nabızsızlık Aort dilatasyonu Üfürümler	Subkutan nodüller Ülserler Livedo retikularis Pitted palmar veya dijital skarlar Dijital gangren Mononöritis Anevrizma İnfarktlar Renal arter hipertansiyonu	Purpura Ürtiker Vezikülobüllöz lezyonlar Splinter Hemorajiler Sklerit, episklerit, üveit Glomerülonefrit Gastrik kolik Pulmoner hemoraji

Vaskülitler çok çeşitli ve non-spesifik semptomlar ile karşımıza çıkabilirler. Vaskülit düşündürecek klinik tabloların başlıcaları şunlardır;

- Nedeni belirlenemeyen ateş, terleme, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı gibi konstitüsyonel belirtiler,
- Çeşitli deri lezyonları,
- Özellikle gençlerde iskemik yakınma ve belirtiler (ekstremitte topallaması gibi) olması,
- Ekstremitelerde motor ve duysal bozukluklar ve EMG’de, özellikle mononöritis multipleks saptanması,
- Hızlı ilerleyen organ disfonksiyonu gibi klinik bulgular<sup>28</sup>

Vaskülitler bazen gürültülü bir klinik tablo ile bazen de sinsi bir şekilde karşımıza çıkabilir. GPA ve MPA genellikle sinsi bir başlangıca sahiptir. PAN ise genellikle akut başlangıçlı bir hastalık olarak karşımıza çıkar. DHA akut başlangıç gösterir. TA’nin nabızsızlık devresi de sinsi bir başlangıcın göstergesidir.

Deri lezyonları da vaskülitin tutulumuna göre farklılıklar gösterir. Küçük damar vaskülitleri ve orta çaplı damar vaskülitlerinde deri belirtileri sık görülürken, büyük çaplı damar vaskülitlerinde deri belirtileri yok denecek kadar azdır. Vaskülit şüphesi olan hastalarda ayrıntılı sistemik bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Birbiriyle ilişkili gibi görünmeyen semptom ve bulgulara çok dikkat edilmelidir. Çünkü vaskülitler

ve onları taklit eden hastalıklar çeşitli multisistemik bulgularla birlikte gelebilir. Nedeni bilinmeyen ateş, açıklanamayan gezici poliartrit, açıklanamayan multiple infarktlar vaskülitleri akla getirmelidir<sup>3</sup>.

## **2.8. Vaskülitlerde Prognoz**

Vaskülitlerin bir kısmı tek bir organa sınırlı olup çok iyi prognoza sahip iken bazıları hızla ilerleyen, sistemik ve ölümcül tablolar oluşturabilir. GPA, EGPA ve MPA gibi sistemik nekrotizan vaskülitler ilerleyici bir seyre sahiptir. 1960'lardan önce, tedavi edilmemiş bu olgularda 1 yıllık mortalite oranı %80 iken kortikosteroid (KS) ve siklofosfamid tedavisinin kullanımı sonrası dramatik yanıtlar elde edildi. Tedavi ile bu hastaların %90'ından fazlasında remisyona sağlandığı bildirilmektedir<sup>38,39</sup>.

MPA'nın prognozu GPA ve EGPA'dan daha kötü olup mortalite oranı %30 civarında bildirilmiştir<sup>39</sup>. 5 yıllık sağ kalım oranı MPA'da %76 iken son dönem böbrek yetmezliği gelişenlerde bu oran 1 yıl için %64, 5 yıl için %53 olarak bildirilmektedir. Relaps oranı ise 5 yıl için %35-50 bildirilmektedir<sup>40</sup>. Önceki çalışmalarda GPA'da tedavi ile %54-75 hastada remisyona sağlandığı ve bunların %50-60'ında 3-16 ay içerisinde relaps geliştiği bildirilmiştir. Son dönemde yeni tedavilerle hem GPA hem de MPA'da %80-96 oranında remisyona sağlandığı belirtilmiştir. EGPA için ise uygun tedavi ile 5 yıllık sağ kalım oranı %60-97 arasında bildirilmektedir<sup>39</sup>.

Büyük damar vaskülitleri daha iyi bir prognoza sahiptir. TA olgularının %47'sinde kalıcı bir patoloji oluşurken %74'ünde günlük yaşam aktivitelerinde belirgin bir aksaklık görülmez; 5 yıllık ölüm oranı farklı serilerde en fazla %35 olarak bildirilmiştir<sup>41</sup>.

## **2.9. Büyük Damar Vaskülitleri**

Büyük damar vaskülitleri; arteriyel sistemde aorta ve ondan ayrılan proksimal dalları ve analog venleri tutan vaskülit tipidir. Bu grupta yer alan ve büyük damarları tutan vaskülitler; dev hücreli arterit (DHA) ve Takayasu arteriti (TA)'dir<sup>11</sup>.

### **2.9.1. Dev Hücreli Arterit (DHA - Temporal Arterit)**

Büyük ve orta çaplı arterleri etkileyen DHA granüloamatöz inflamatuvar bir vaskülopati olup inflamasyon orta ve büyük arterlerde ortaya çıkmakta, damar duvarı hasarlanması ile lümeninde daralma ve vasküler stenoz gelişmektedir. Erişkinlerde en sık görülen vaskülit olup granüloamatöz arterit, Horton hastalığı, kranial arterit ve temporal arterit olarak da adlandırılmaktadır<sup>42</sup>.

Polimyalji Romatika (PMR) ve DHA, birbirleri ile yakın ilişkili iki inflamatuvar sendromdur. PMR ve DHA'nın aynı hasta popülasyonunda gözlenmesi, ortak risk faktörlerini ve patolojik mekanizmaları akla getirir. Her iki sendrom için en önemli risk faktörü yaştır. İnsidans ellili yaşlar ve üstü ile sınırlıdır, bu da hastalığın patogeneğinde çevresel ve edinsel faktörlerin rolünün önemli olduğunu akla getirmektedir. Yaklaşık %50 DHA hastasında PMR bulguları gelişir; %25'inde ilk tanı sırasında proksimal myalji de vardır. İzole PMR'li hastaların yaklaşık %10'unda daha sonra DHA tanısı konduğu bildirilmektedir. PMR, DHA klinik ve histolojik kanıtı olmaksızın, yaşlı bireylerde, DHA'dan 2-3 kez daha sık bir şekilde, ayrı bir klinik patoloji olarak da görülebilir. PMR'nin kas iskelet semptomları, DHA semptomları ile eş zamanlı, önce veya sonra gelişebilir<sup>42</sup>.

### **2.9.1.1. Epidemiyoloji**

DHA ortalama tanı yaşı yaklaşık 72'dir ve genellikle 50 yaşından küçük kişilerde görülmez<sup>42</sup>. DHA için yaşın yanında etnik köken de bir risk faktörüdür. En sık beyaz ırkta görülür<sup>10</sup>. Minnesota'da 50 yaşın üzerindeki bireylerde DHA'nın yıllık insidansı İskandinav ülkelerine benzer şekilde yaklaşık olarak 17/100.000 olarak saptanmıştır. Türkiye'den bildirilen tek çalışmada ise DHA'nın 50 yaş üstü yıllık insidansı 1.13/100.000 olarak bildirilmektedir. Hastalık Latinlerde, Araplarda, Asyalılarda ve Afrika kökenli Amerikalılarda nadirdir. 50 yaş üstü kişilerde DHA prevalansının 1/500 olduğu tahmin edilmektedir<sup>43</sup>.

### **2.9.1.2. Etiyopatogenez**

Vaskülitik lezyonlar arterleri yamalı bir şekilde tutma eğilimindedir. Histolojik olarak T lenfositlerin ve makrofajların hakimiyeti vardır; değişken sayıda çok çekirdekli



dev hücreler ve zaman zaman plazma hücreleri, nötrofiller ve eozinofiller de görülebilir. Temporal arter biyopsi örneklerinin yaklaşık yarısında sıklıkla fragmente elastik laminanın yakınında multinükleer dev hücreler bulunur. Etkilenen arterlerdeki inflamasyon segmental bir tutuluş özelliği gösterir; bu DHA'nın önemli bir özelliğidir<sup>10,42</sup>.

DHA patogeneğinde hücre aracılıklı immünitenin önemli bir yeri vardır. DHA'da sitokin örneği, T helper 1 tipinde hücreler aracılığıyla ortaya çıkan bir inflamasyonun olduğunu göstermektedir. DHA'da yoğun bir akut faz yanıtı söz konusudur ve bu akut faz proteinlerinin oluşumunda başoyuncular IL-6 ve IL-1'dir<sup>42</sup>.

### 2.9.1.3. Klinik bulgular

DHA bir yaşlılık hastalığıdır ve genellikle 50 yaşından önce oluşmaz. Ortalama görülme yaşı 70-75'dir. Olguların üçte ikisi kadındır. Hastalık sıklıkla haftalar ve aylar boyunca sinsi olarak başlar ve bulgular göreceli olarak artar. Bazı olgularda başlangıç anidir ve ilk bulgu görme kaybı gibi majör komplikasyonlardır. Bulgular tedavi edilmeden bile azalabilir, geçici olarak gerileyebilir veya artabilir. Hastalığın başlangıç belirtilerinin spektrumu oldukça geniştir (Tablo 3)<sup>42</sup>.

DHA'nın sistemik belirtileri karakteristiktir olup vasküler tutulum yaygın olabilmektedir. Aorta ve onun üst dalları gibi seçilmiş vasküler alanlar DHA'ya daha yatkındır. Tipik olarak temporal arterler dahil eksternal karotis dalları tutulur. Temporal arter tutulumu %50 olguda bulunur ve temporal arterde duyarlılık, şişlik, endurasyon, pulsasyonda azalma olabilir. DHA'nın en şiddetli komplikasyonları görme kaybı ve inmedir. Ateş, kırıklık, anoreksi ve kilo kaybı sık görülen belirtilerdendir. Hastaların çoğu baş ağrısı, saçlı deride hassasiyet ve PMR bulgularıyla hekime başvurur. Hastaların %50'sinde PMR bulunur<sup>42</sup>.

Kranial damarlarda tutulum olduğunda baş ağrısının yanında göz ve serebral sinir sisteminin iskemisine ait belirtiler gelişebilir. Hastalar baş ağrılarını genellikle temporal, oksipital veya periorbital bölgelerde lokal veya yaygın olarak tanımlar. Baş ağrıları standart analjeziklere dirençli ve şiddetli olabilir bazen uykuyu bölebilir. Baş ağrısı, DHA'li olguların 2/3'ünden fazlasında bulunan ve en sık görülen semptomdur. Masseter ve pterigoid kaslarına yetersiz kan akımının neden olduğu çene kladikasyonu, DHA'nın oldukça anlamlı spesifik bulgularındandır. Benzer mekanizma nadiren frank gangren ile

**Tablo 3:** Dev hücreli arteritin klinik özellikleri<sup>42</sup>

Klinik özellikler		Genel sıklık	Genellikle görüldüğü şekil
<b>Vasküler hasarın belirtileri</b>	<b>Baş ağrıları</b> Farklı şekillerde; sıklıkla ağır, bazen zonklayıcı, lokalize olabilen	+++	CA
	<b>Kafa derisinde hassasiyet</b> Sıklıkla temporal, tarama, dokunma veya gözlük takma ile ortaya çıkan; temporal arter kalınlaşmış, hassas	++	CA
	<b>Çene kladikasyonu</b> Çiğneme ve uzun süre konuşmayla ortaya çıkan	++	CA
	<b>Oküler bulgular</b> Kısmen veya tamamen görme kaybı, amorozis fugaks veya oküler motor kayıp. Tek taraflı veya çift taraflı, genellikle kalıcı körlük	+	CA
	<b>Disfaji</b> Boğaz ağrısı, ağrılı yutma	+	CA
	<b>Solunum bulguları</b> Kuru öksürük	+	CA
	<b>Ekstremitte kladikasyonu</b> Kolların kullanımıyla parestezi ve renk değişikliği. Alt ekstremitte kladikasyonu nadirdir	+	
	<b>Kayıp veya asimetrik nabız</b>	+	BDA
	<b>Asimetrik kan basınç göstergeleri</b>	+	BDA
	<b>Santral sinir sisteminde iskemi</b> Vertebrobaziller yetmezlik, baş dönmesi, dengesizlik, kortikal körlük, konfüzyon	+	CA
	<b>Dil kladikasyonu</b>	+	CA
	<b>Aortik dilatasyon ve regürjitasyon</b>	+	BDA
	<b>Miyokard infarktüsü</b>	+	
	<b>Periferik nöropati</b>	+	
	<b>Doku gangreni</b> Kafa derisi, dil ve parmaklar	+	
<b>Sistemik inflamasyon belirtileri</b>	<b>Yoğun akut faz yanıtı</b> Eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein düzeyleri, interlökin 6 ve diğer akut faz proteinlerinde yükselme, trombositoz, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme	+++	CA, SİSA, BDA
	<b>Normositik normokrom anemi</b>	++	SİSA, CA
	<b>Polimiyalji romatika</b> Omuzlar, pelvik kuşak ve boyunda, nadiren gövde kaslarında ağrı ve tutukluk	++	CA, SİSA, BDA
	<b>Aşırı zayıflık sendromu</b> Anoreksi, kilo kaybı, ateş, kırıklık, gece terlemesi, depresyon	++	SİSA
	<b>Periferik eklemlerde sinovit</b> Çoğunlukla el bileği	+	
CA, kraniyal arteritis; BDA, büyük damar arteriti; SİSA, sistemik inflamatuvar sendrom arteriti			

komplike olan dil kladikasyonuna yol açabilir. Çene ve dil kladikasyonu olguların 2/3'ünde vardır. Boğaz ağrısı ve ağrılı disfaji, farinksin iskemisinin göstergesi olabilir. DHA'da oküler tutulumun gerçek insidansı tanımlanmamıştır, ancak hastaların %15'in de oftalmik komplikasyonlar geliştiği tahmin edilmektedir. Orbitanın kanlanması görme kaybına yol açacak şekilde riske girebilir. Görme kaybı ağrısızdır; parsiyel veya komplet, tek veya iki taraflı ve genellikle geri dönüşümsüzdür. Anterior iskemik optik nöropatinin en sık nedeni, optik siniri besleyen posterior siliyer arterin tıkanıklığıdır. Göz muayenesinde optik sinir başında iskemik hasardan kaynaklanan soluk disk ödemi bulunur. Öncü bulgular arasında amorozis fugaks ve egzersizle hızla geçen görme bulanıklığı vardır; ancak görme kaybı sıklıkla anidir. Fasiyal ağrı, periorbital ağrı ve şişme olan hastalar, iskemik oftalmik komplikasyonlar açısından yüksek riskli olabilir. Diplopi ve oküler motor dengesizlik DHA'nın bilinen belirtilerindedir; hastaların tahminen %2-15'inde olur ve bazen görme kaybından önce gelişir. Vertebral ve baziller arterlerdeki stenotik lezyonlar, santral sinir sisteminde iskemi, transient iskemik atak ve inme yapabilir<sup>42</sup>.

Primer odak ekstrakraniyal arterler ise hastalarda sıklıkla üst ekstremitelerde bozulmuş kan akımı ile karakterize aortik ark sendromu vardır. DHA'nın büyük arterleri tutan şekli kraniyal tutulum ile birlikte olabilir veya hastalığın baskın şekli olabilir. Distal subklaviyan arterler, aksiller arterler ve brakial arterlerdeki stenotik lezyonlar DHA için tipiktir ve aterosklerozlu hastalardan veya daha proksimal lezyonları olan TA'dan nispeten kolaylıkla ayırt edilebilir. Alt ekstremitte arterleri ender etkilenir. Subklavian ve aksiller tutulumu olan DHA'lı hastaların yaklaşık %50'sinde temporal arter biyopsisi negatiftir ve başağrısı, çene kladikasyonu ve görsel bulgular gibi kraniyal belirti ve bulgular yoktur. Orta çaplı arterlerin aksine DHA'da aortada medial tabakada büzülme, elastik membranda yıkım, luminal genişleme ve sonunda anevrizma gelişimi olur. Aort kapağı yetmezliği, aortik ayrılma ve aort anevrizma rüptürü gibi geç dönem klinik özelliklerin her biri, DHA'nın ilk belirtisi olarak da görülebilir. DHA'nın yaşamı tehdit eden potansiyel komplikasyonları düşünülerek DHA tanısı almış hastalar aortik tutulum için rutin olarak takip edilmelidir<sup>42</sup>.

Hastalığın ana bileşeni damar tutulumundan çok sistemik inflamatuvar yanıt olduğunda ise vasküler komplikasyonlar minimal olabilir ve hasta nedeni bilinmeyen ateş veya zayıflama ile başvurabilir. DHA'lı hastaların %40-50'sinde ateş, kırıklık, yorgunluk,

güçsüzlük, anoreksi, kilo kaybı ve depresyon vardır. Olguların %15'inde nedeni bilinmeyen ateş ilk belirtidir. Akciğer bulguları daha az sıklıkta oluşur, ancak bronşial ağacın iskemisi varsa pürülan olmayan kuru öksürük bulunabilir<sup>42</sup>.

#### **2.9.1.4. Laboratuvar**

DHA'da laboratuvar testleri inflamatuvar süreci yansıtır. Akut faz proteinleri tanıda ve DHA'nın takibinde yararlı belirteçlerdir. Akut faz proteinleri immün aktivasyonun non-spesifik belirteçleri olmalarına rağmen, yaşlı bir kişide yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerleri DHA teşhisini akla getirebilir. ESH çoğunlukla 100mm/saat'in üzerindedir. Fakat hastaların az bir kısmında ESH değerleri hafif yüksek veya normal olabilir. Biyopsi ile DHA tanısı doğrulanmış hastaların %25 kadarında KS'lere başlamadan önce ESH değerleri normaldir. Normal ESH tanıyı dışlamaz; klinik olarak kuşkulanan hastalarda doku biopsisi gerekir. Sıklıkla, normokrom normositik anemi ortaya çıkar. Trombositoz sıklıkla oluşur. Karaciğer enzim anormallikleri, DHA'lı olguların %20-30'unda görülür. Özellikle ALP yüksekliği dikkat çekicidir<sup>42</sup>.

#### **2.9.1.5. Tanı**

DHA sınıflandırma kriterleri American College of Rheumatology (ACR) tarafından hazırlanmış olup aşağıdaki beş kriterden üçünün varlığı DHA tanısını koymada %94 duyarlılık ve %91 özgüllüğe sahiptir<sup>42,43</sup>.

- Hastalık başlama zamanının 50 yaş ve üzerinde olması
- Yeni başlangıçlı lokalize baş ağrısı varlığı
- Temporal arterde hassasiyet veya pulsasyonunda azalma
- ESR'nin 50mm/saat'in üzerinde olması
- Biyopsi ile mononükleer hücre hakimiyetinin veya dev hücreleri içeren granülomatöz bir süreci ortaya çıkaran nekrotizan arterit bulgularının saptanması

DHA tanısı için temporal arter biyopsisi altın standart bir işlemdir. Yeterli bir biyopsi en az 3-4cm uzunluğunda bir arter segmentini içermeli, hatta fizik bulguların belirleyici olmadığı durumlarda arter segmentinin 6cm bile olabileceği belirtilmektedir<sup>44</sup>. DHA'da segmental tutuluş olduğu için daha küçük biyopsilerde yalancı negatif sonuçlarla

karşılaşılabılır. Biyopside bulgu yoksa karşı taraftan da biyopsi alınması düşünölmelidir. Biyopsi örneği, 1-2mm aralıklarla kesilmeli ve tüm düzeylerde incelenmelidir. Bu koşullarda alınan biyopsi, olguların %90-95'inde tanı koydurucudur<sup>45</sup>. Biyopsi örneği, mümkün olduğunca tedavi edilmemiş hastadan ve olabildiğince erken dönemde alınmalıdır. Ancak hastalarda görme kaybı veya diğer ciddi komplikasyonların gelişme riski varsa tedavi ikinci plana bırakılmamalıdır. Steroid ile tedavi edilen hastaların biyopsi örneklerinin retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmalarında, inflamatuvar infiltratların sürdüğü bildirmiştir<sup>42</sup>. Tedaviden önce biyopsi pozitiflik şansı %82 iken bir haftalık steroid tedavisi sonrası biyopsi pozitifliği %60'lara, daha uzun tedavi sonrası ise %10'lara indiği bildirilmektedir. Bu yüzden biyopsiler eğer endikasyon varsa halen tedavi gören hastalardan da alınmalıdır<sup>46</sup>.

#### **2.9.1.6. Görüntüleme**

Anjiyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans (MR) ve ultrasonografi (USG) eğer hastada büyük damar tutuluşu düşünölüyorsa önerilmektedir. Ekstrakraniyal tutulumu olan DHA'lı hastaların yaklaşık olarak %50'sinde temporal arter biyopsi sonuçları negatiftir. Bu hastalarda subklavian, aksiller, vertebral ve bazen karotis arterler primer hedeflerdir. Biyopsileri negatif olan hastalarda bu damarların görüntülenmesi tanı koydurabilir. Tutulumun şekli önemli ipuçları sağlar. Distal subklavian, aksiller ve proksimal brakial arterlerdeki lezyonlar DHA için tipiktir. DHA, intraserebral arterleri etkilemez<sup>42</sup>.

#### **2.9.1.7. Ayırıcı tanı**

DHA, diğer vaskülitlerden; deri, böbrek ve akciğer tutuluşunun son derece az oluşu ile ayırt edilebilir. DHA sık olmasa da, aorta ve ana dallarını tutabileceğinden ayırıcı tanıda TA öncelikle akla gelmelidir. Bu noktada, özellikle hasta yaşı önemli bir ayırt ettirici bir faktördür. PMR'nin tipik klinik belirtileri, yaşlılarda görülen diğer sistemik, ağrılı, romatizmal hastalıklarından ayırımı olanak sağlar. Geç başlangıçlı romatoid artrit (RA) olgularının %30'unda polimiyalji başlangıç belirtisi olabilir. Fakat belirgin simetrik periferik artrit, seropozitivite ve eklem erozyonlarının gelişmesi, erken başlangıçlı RA'yı

PMR'dan ayırt ettirir. Temporal arterdeki arterit, DHA'dan başka vaskülitlerde de olabilir<sup>42</sup>.

### 2.9.1.8. Tedavi

KS'ler, DHA tedavisinde ilk akla gelecek ilaçlardır. KS'ler hastalığın hem vasküler hem de sistemik komponentlerini baskılamada oldukça etkilidirler. Yüksek doz steroid tedavisine (40-60mg/gün veya 1mg/kg/gün) tanı konar konmaz başlanmalı ve ilerleyici hastalığı olan veya görme kaybı olma ihtimali olan hastalarda geciktirilmemelidir. Aşağı yukarı tüm DHA'lı olgularda, KS'ler semptomlarda 48-72 saat içerisinde dramatik bir rahatlamaya neden olurlar. Çene kladikasyonu, ekstremiteler kladikasyonu ve görme komplikasyonları gibi bozulmuş kan akımıyla ilişkili belirtilerde gecikmiş yanıt görülebilir veya damarlarda intimal hiperplazi ile geri dönüşümsüz luminal oklüzyon gelişmişse hiç yanıt alınmayabilir. Ancak steroidler doku ödemi azaltabilir, kan akımını bir miktar arttırabilir ve bazı fonksiyonlar geri dönebilir. Steroid tedavisine yanıt bir tanı kriteri olarak düşünülmektedir<sup>42</sup>.

Tüm geri dönüşümlü bulgular düzelir düzelmez ve ESH ile C-reaktif protein (CRP) değerlerinde en azından %50 düzelme olduğunda, genellikle 1. ayın sonunda, KS dozları gittikçe azaltılır. Hastaların başlangıçta 2-4 hafta aralarla takibi gerekir; inflamasyonun laboratuvar verileri ve klinik bulguları gözlenmelidir. Steroid dozları hastalık aktivitesine göre titre edilir; yaklaşık tüm hastalarda prednizon her 2 haftada bir %10 azaltılabilir<sup>42</sup>. Doz azaltımı yapılırken, 3 ay 10-15mg dozunda devam edilmesi, 6 ay kadar da 5mg dozunda devam edilmesi önerilir. Haftada 5 mg'den fazla azaltmanın, hastalık aktivitesinde artmalar oluşturduğu vurgulanmaktadır. Bu hastalarda prognoz genellikle çok iyidir. Birçok hasta 2 yıldan sonra tedaviye ihtiyaç göstermezler. Alevlenmelerin ilk iki yıl içinde sık olduğu ve KS kesilmesinden sonraki 1 yıl içinde de gelişebileceği bildirilmektedir. Sıklıkla hastalık alevlenmelerinde, steroid dozunu orta dereceli arttırmak yeterlidir. KS dozu azaltılırken olası alevlenmeleri önlemek için metotreksat (MTX) gibi uzun etkili ilaçlar kullanılabilir. Bugün için, DHA tedavisinde MTX, KS'lerle birlikte en sık kullanılan ilaç olarak öne çıkmaktadır. MTX'in 10-15mg/hafta subkutan uygulanması ile DHA relapsı azalmıştır<sup>47</sup>. MTX dışında azatioprin, siklofosfamid, antimalaryal ilaçlar, siklosporin A, dapson ve anti-TNF- $\alpha$  blokerleri ile olgu sunumları da bildirilmiştir<sup>42</sup>.

DHA tedavisinde asetil salisilik asit (80-300 mg/gün), antiagregan özelliğine ek olarak, DHA'in patogenezinde etkili olan IFN- $\gamma$  düzeylerini azaltıcı etkisi nedeni ile de önerilmektedir. Yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında; düşük doz aspirinin görme kaybını ve serebro-vasküler olay oranını azalttığı bildirilmiştir<sup>42</sup>.

Hastalığın yaşlı ve kadın hastalarda sık görüldüğü dikkate alınırsa bu hastalarda KS tedavisinin yaratacağı osteoporoz riski göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaya kalsiyum ve D vitamini verilmeli ve bireyin bazal kemik dansitometresini belirledikten sonra, gerekirse bifosfonat grubu bir ilaç başlanmalıdır<sup>42</sup>.

### **2.9.2. Takayasu Arteriti (TA)**

TA aortu, aortun ana dallarını ve pulmoner arterleri etkileyen, etiyojisi bilinmeyen, inflamatuvar granüloamatöz bir vaskülitir. Sıklıkla doğurganlık yaşındaki kadınları etkilemektedir. TA, terminolojik olarak Birleşik Devletler'de en sık kullanılan terim iken, diğer ülkelerde aortik ark sendromu, nabızsızlık hastalığı, tıkaçıcı tromboaortopati, Martorell sendromu ve nonspesifik aortoarterit gibi değişik sinonimlerle bilinir. TA esas olarak aorta ve/veya brakiosefalik, karotis, subklavian, vertebral ve renal arterler gibi onun primer dallarını tutar. Özellikle, aorta ve ondan çıkan damarların sıklıkla tutuluyor olması, uzun dönemde morbidite ve mortalitenin artmasının en başta gelen nedenidir. TA'ya bağlı mortalite konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler olaylar, miyokardiyal infarkt, anevrizma rüptürü veya renal yetmezlikle ilişkilidir<sup>41</sup>.

#### **2.9.2.1. Epidemiyoloji**

TA Japonya, Çin, Hindistan, güneydoğu Asya ve Meksika da sık görülmektedir. Bununla birlikte değişik bölgelerden yapılan tanımlamalar, TA'nin sadece tüm dünyada görülmekle kalmayıp, değişik popülasyonlarda değişken bir klinik spektruma sahip olabileceğini göstermiştir. Hastalık sıklıkla 10-24 yaşlarında başlar. Fakat 3 yaş kadar erken, 75 yaş kadar geç olgular bildirilmiştir. Genellikle 25 yaş civarında görülmekle birlikte %25 kadar olgu 20 yaşından önce ve %10-20 kadar olguda 40 yaşından sonra görülmektedir. Kadın/erkek oranı coğrafik farklılık gösterir. Japon serilerinde kadın dominansı 9:1 iken, İsrail ve Hindistan'da kadın ve erkeklerde nerede ise eşit oranlarda

görülme sıklığı rapor edilmiştir. Genel olarak kadınlar erkeklerden 8 kat daha fazla etkilenirler<sup>41</sup>.

### **2.9.2.2. Etiyopatogenez**

TA, tipik olarak “atlayan lezyonlar” olarak ortaya çıkan bir panarterittir. Aktif hastalık sırasında inflamatuvar infiltratlarda ağırlıklı olarak lenfositik granülom oluşumu ile medya ve adventisyada dev hücreler görülür. Daha sonra, medyanın iç elastik laminasında dejenerasyon, adventisyada fibroz ve neovaskülarizasyon görülür<sup>41</sup>.

TA'nın patofizyolojisi ve etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Tüberküloz (tbc) gibi enfeksiyonlar, genetik faktörler ve immünolojik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Yapılan incelemelerde patogenezin hücre aracılı bir immünopatoloji ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Granümatöz inflamasyon, T hücreleri ve monosit/makrofajlardan oluşan inflamatuvar infiltratların yanında yüksek tümör nekroz faktörü (TNF) üreten T hücrelerinin varlığı, tip 1 yardımcı T hücresi (Th1) mekanizmalarının hastalığın patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir<sup>41</sup>. Hastalığın akut evrelerindeki immünohistopatolojik analizler Th1 ve Th17 hücrelerinin, doğal öldürücü hücrelerin ve CD8 (cluster of differentiation) pozitif sitotoksik T hücrelerinin infiltrasyonu ile birlikte hücrel bir immün yanıtı işaret etmektedir. Th1 hücreleri, makrofajların aktivasyonuna ve dev hücrelerin oluşumuna neden olurken, Th17 hücreleri de infiltratif lezyonlara nötrofilleri aktive ederek katkıda bulunurlar<sup>31</sup>.

Japonya, Kore ve Türkiye'den yapılan çalışmalarda, TA'nın human leukocyte antigen (HLA)-B52 ile ilişkisi tanımlanmıştır<sup>48</sup>. Hintli hastalarda TA HLA-B51 ile ilişkili iken, Kuzey Amerika'daki HLA genlerinin analizi herhangi bir ilişki ortaya koymamıştır<sup>41</sup>.

### **2.9.2.3. Klinik bulgular**

TA vasküler yetmezlik tablosu (stenoz, oklüzyon veya anevrizma) ve sistemik inflamasyon sonucu gelişen birtakım klinik olaylar ile karşımıza çıkabilir. Genel olarak, TA'lı olgular serebral veya üst ekstremitelerde arterlerdeki anormal kan akımının ortaya çıkardığı yakınmalar veya hipertansiyon nedeniyle kliniklere başvurmaktadır (Tablo 4)<sup>41</sup>.



Hastaların yaklaşık %10-20'si tanı konulduğu anda klinik olarak asemptomatiktir ve muayene esnasındaki anormal vasküler bulgularla tanı konmaktadır. TA hastalarının geri kalan %80-90'ı sistemik veya vasküler semptomlar gösterirler. Sistemik semptomlar hastaların %60-80'inde olmayabilir; fakat varsa, yorgunluk, halsizlik, kilo kaybı, gece terlemesi, ateş, artralji veya myalji şeklindedir. Tipik bulguları üst ve alt ekstremitelerde topallama, arter üzerinde duyarlılık olup en sık görülen ayırıcı özellik ise her iki kol arasında 10mmHg'dan fazla basınç farkı bulunmasıdır<sup>41</sup>.

Sistemik hipertansiyon (HT) genellikle renal arter stenozuna veya baroreseptör disfonksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Kardiyak bulgular, yaklaşık %40 olguda saptanır. Kardiyak tutuluş aritmi, iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğine yol açabilir. Aort yetmezliği, aortite ve asendan aortanın dilatasyonuna bağlı olarak gelişmektedir. TA koroner arterleri de etkileyebilir. Ağır aort yetmezliği, koroner arterlerde segmental stenozlara ve anginal yakınmaların ortaya çıkmasına neden olabilir. Hastaların %25'inde koroner stenoz ile beraber mitral kapak regürjitasyonu, kardiyomyopati ve miyokardit gelişebilir. Kardiyak komplikasyonlar, TA'da en sık ölüm nedenidir. Arteriyografik çalışmalarda hastaların %50-86'sında pulmoner arter tutulumu saptanabilir. Pulmoner arter tutuluşu pulmoner HT'ye yol açabilir, ama bu çoğunlukla subklinikdir. Nörolojik olarak; baş ağrısı, baş dönmesi, epilepsi, görmede azalma veya kayıp, geçici iskemik atak, iskemik veya hemorajik inme görülebilir. TA'da mezenterik tutulum sık olmakla birlikte, bulantı, diyare, kusma ve abdominal ağrı gibi gastrointestinal semptomlar nadiren oluşur. TA'lı hastaların %3-28'inde deri bulguları oluşur. En sık gözlenen lezyonlar eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, eritema induratum, papüler ve ülseratif lezyonlardır. Nadiren renal amiloidoz rapor edilmiştir<sup>41</sup>.

#### **2.9.2.4. Laboratuvar**

TA için tanısal olan veya aktif arterit ile bağlantılı herhangi bir laboratuvar testi yoktur. TA, ANCA ile ilişkili değildir. Laboratuvarında en sık görülen bulgu akut inflamasyonu gösteren artmış CRP ve ESH yüksekliğidir. Tam kan sayımında normokrom normositik anemi, lökositoz ve trombositoz görülebilir<sup>41</sup>.

**Tablo 4:** Takayasu arteritinde en sık görülen semptom ve bulgular (%)<sup>41</sup>

Semptom/bulgu (%)	Japonya n=52	Hindistan n=106	Çin n=530	Kore n=129	USA n=60	Meksika n=107
Yorgunluk/konstitüsyonel	27	-	-	34	43	78
Kilo kaybı	-	9	-	11	20	22
Musküloskeletal	6	5	-	-	53	53
Kladikasyo	13	-	25	21	90	29
Baş ağrısı	31	44	-	60	42	57
Görmede değişiklikler	6	12	10	20	30	8
Senkop/baş dönmesi	40	26	14	36	35	13
Palpitasyonlar	23	19	-	23	10	43
Dispne	21	26	11	42	-	72
Karotidini	21	-	-	2	32	-
Hipertansiyon	33	77	60	40	35	72
Üfürüm	-	35	58	37	80	94
Azalmış nabızlar	62	-	37	55	60	96
Asimetrik kan basıncı	-	-	-	-	47	-

### 2.9.2.5. Görüntüleme

Tanısal görüntüleme, TA tanısının temelidir ve hastalığın monitorizasyonunda esas rolü oynar. Hastaların %85'inde damar stenozu olur ve TA'daki en sık arteriyografik bulgudur. TA tanısında anjiyografi çok önemli bir yer tutmaktadır. Arteriyel tutulumun yaygınlığı esas alınarak TA hastalığı çeşitli tiplere ayrılabilir. TA tiplendirmesi için kullanılan anjiyografik sınıflandırmalar içinde, 1994'te tanımlanan ve Türk Takayasu Çalışma Grubu tarafından da kullanılan sınıflandırma genel kabul görmektedir. Bu anjiyografik sınıflandırmaya göre TA olguları tip-I'den tip-V'e kadar değişen farklı gruplara ayrılabilir. Tip-I'de arkus aorta ve bu bölgeden çıkan büyük arterler, tip-IIa'da ek olarak çıkan aorta ve tip-IIb'de bunlara ek olarak torasik inen aorta tutulur. Tip-III'te torasik inen aorta, abdominal aorta ve renal arterlerde tutulum olurken, tip-IV'te sadece abdominal aorta ve renal arterler tutulur. Tip-V ise, kabaca tip-IIb ile tip-IV'ün toplamıdır. Yani çıkan aorta, arkus aorta ve dalları, torasik inen ve abdominal aorta ve renal arterler tutulur. Anjiyografide stenoz, oklüzyon, post-stenotik dilatasyon ve/veya anevrizma gibi lüminal değişiklikler görülür<sup>41</sup>. TA'nde anjiyografinin çok önemli bir yararı da, lokalizasyon olarak kritik yerlerdeki tıkanıklıklara ve darlıklara, endovasküler müdahale etme şansı vermesidir.

### 2.9.2.6. Tanı

TA tanısı, büyük damar anormalliklerine neden olan diğer nedenler dışlandıktan sonra, aorta ve dallarında karakteristik arteriyel lezyonların varlığı ile konulur. TA tanısı sıklıkla gecikmektedir. Tanı için 1990'da ACR'nin geliştirdiği kriterler kullanılmaktadır (Tablo 5)<sup>49</sup>.

**Tablo 5:** Takayasu Arteriti tanı kriterleri<sup>49</sup>

1.	Yaş<40 olması
2.	Ekstremitel kladikasyonu
3.	Azalmış brakial arter basıncı
4.	Her iki kol arasında 10 mm/Hg'dan fazla basınç farkı
5.	Subklavian arter veya aortta üfürüm
6.	Damarlarda ki daralma veya tıkanmanın anjiyografik olarak görüntülenmesi
*Tanı için 3 veya daha fazla kriter karşılanmalıdır.	

TA tanısında anjiyografik yöntemler veya USG kullanılabilir. Ancak Anjiyografi, altın standart olarak kabul edilir. TA'da laboratuvar ve radyografik tetkiklerden başlangıçta tanısıl amaçla, daha sonra hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla yararlanılır. Hastalık aktivitesini tam olarak değerlendirememek, hastayı tedavi ederken ve tedavi rejimlerini değerlendirirken önemli bir kısıtlılık oluşturur. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi tipik olarak semptomlar, bulgular ve tetkiklerden toplanan bilgilerin değerlendirilmesi ile yapılır<sup>41</sup>.

### 2.9.2.7. Ayırıcı Tanı

TA'nın ayırıcı tanısında büyük damarları etkileyen aterosklerotik, inflamatuvar, infeksiyöz ve kalıtsal hastalıklar akılda tutulmalıdır. IgG4 ile ilişkili hastalık da aortit ve periaortitin potansiyel bir nedenidir; histolojik olarak IgG4 pozitif plazma hücrelerinden zengin yoğun lenfoplazmatik infiltratlardan, fibröz storiform patern ve obliteratif flebit ile TA'dan ayırt edilir<sup>41</sup>.

### 2.9.2.8. Tedavi

Tedavi kararları sıklıkla hastanın lezyonlarının yeri ve lokalizasyonu, kollateral dolaşımın varlığı, semptomların şiddeti ve ilaç toksisitesi gibi bireysel değişkenler göz önüne alınarak verilir<sup>41</sup>. TA tedavisinde cerrahi ve medikal tedavi seçenekleri mevcuttur.

**Medikal tedavi;** Hastalığın aktif olup olmamasına göre tedaviye karar verilir. Aktif fazdaki hastaya immünsupresif tedavi başlanmalıdır. Bunun için de en sık kullanılan ilaç KS'lerdir. KS'ler 1mg/kg dozunda başlanması (maksimum 60mg/gün) ve 1-3 ay kullanılması, sonrasında dozun azaltılması önerilmektedir. Hastalık kontrol altına alındıktan sonra steroidler kesilebilir. Glukokortikoidle tedavi edilen hastaların %25-100'ünde sistemik semptomların geçtiği bildirilmiştir<sup>41</sup>.

TA'da kombinasyon tedavisi primer olarak şiddetli veya kabul edilebilir dozlarda KS'ye rağmen remisyon sağlanamayan veya devam eden hastalık aktivitesi varlığında düşünülür. MTX (0.15-0.3mg/kg/hafta oral), siklofosfamid IV pulse veya oral (2mg/kg/gün), ya da azatioprin (2mg/kg/gün) KS ile kombine edilebilir. Sitotoksik ajan seçiminde yan etki profili ve diğer ilaçlarla etkileşiminin olup olmadığı önemlidir. MTX ve siklofosfamid'e yanıt vermeyen hastalarda leflunomid, mikofenolat mofetil ya da siklosporin denenebilir. Bu ajanlara da yanıtız olgularda anti-TNF tedavinin yararlı olabileceği bildirilmiştir. Hastalar sitopenik yan etkiler açısından moniterize edilmeli ve hastalara Pneumocystis jiroveci profilaksisi verilmelidir<sup>41</sup>.

Hipertansiyon TA'lı hastalarının %32-93'ünde ortaya çıkar; böbrek, kalp ve serebral hasara katkıda bulunduğu bildirilmiştir. TA'lı hastalarda plak oluşumu oranı yüksektir; geleneksel aterosklerotik risk faktörlerinin etkin kontrolü bu nedenle önemlidir<sup>41</sup>.

**Cerrahi tedavi;** Belirgin iskemi oluşturan tıkalı veya daralmış damarların revaskülarizasyonunda cerrahi tedavi önemlidir. TA olan hastaların %70'ine cerrahi müdahaleler gerekebilir; en sık endikasyonları serebral hipoperfüzyon, renovasküler hipertansiyon, ekstremiteler kladikasyonu, anevrizma onarımı veya kapak yetmezliğidir. Vasküler rekonstrüksiyon, akut inflamasyon medikal tedavi ile kontrol altına alınana kadar ertelenmelidir; çünkü aktif hastalık esnasında yapılan girişimsel işlemlerde anevrizma oluşumu, greft açılması ve greft oklüzyonu olasılığı daha fazladır. Uygun olan vakalarda anjiyografik olarak stentler kullanılabilir<sup>41</sup>.

## **2.10. Orta Çaplı Damar Vaskülitleri**

Orta çaplı damarları tutan vaskülitler Kawasaki hastalığı (KH) ve poliarteritis nodosa (PAN) olarak tanımlanmıştır<sup>11</sup>.

### **2.10.1. Kawasaki Hastalığı (KH)**

KH etiyojisi net olarak bilinmeyen sıklıkla bebek ve çocukları etkileyen sistemik bir vaskülitir. Hastalık ilk kez 1967 yılında Japonya'da Tomisaku Kawasaki tarafından mukokutanöz lenf nodu sendromu olarak 50 hastadan oluşan bir seride tanımlanmıştır. Günümüzde KH, dünyada edinsel pediatrik kalp hastalığının en yaygın nedeni olarak tüm etnik gruplarda ve ırklarda tanımlanmıştır. Sık görülen bir vaskülit olup her yıl ABD'de 5000'den fazla ve Japonya'da 12.000'den fazla yeni vaka tespit edildi<sup>50</sup>.

#### **2.10.1.1. Epidemiyoloji**

Olguların yaklaşık %89'unu 5 yaşın altındaki çocuklar oluşturur. Japonya'da, hastalığın en çok görüldüğü yaş grubu 6-18 ay iken ABD'de 12-24 aydır. KH erişkinlerde nadir olarak görülür, örneğin Finlandiya'da 1982-1992 yılları arasında Salo tarafından yalnızca bir olgu tanımlanmıştır<sup>51</sup>. En fazla insidansa sahip olan Japonya'da 2010 yılında 240/100.000 insidans bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılında bildirilen insidans ise 17.1/100.000'dir. Ailesel geçiş ile ilgili veriler gittikçe artmaktadır<sup>50</sup>. Japonya'da 2009-2012 yılları arasında yapılan ulusal çaplı bir ankete göre bir veya her iki ebeveyninde KH öyküsü olan çocukların %0.7'sinde KH geliştiği, ebeveynlerine ek olarak kardeşinde de KH varsa %1.6'sında KH geliştiği ve %3.6'sında rekürrens riski olduğu görülmektedir<sup>52</sup>.

#### **2.10.1.2. Etiyopatogenez**

KH, öncelikle orta büyüklükte, ekstraparenkimal musküloelastik arterleri etkileyen ve koroner arterlerin ön planda tutulduğu sistemik bir vaskülitir. Proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması ile miyofibroblast infiltrasyonu sonucu matriks

metalloproteinazlar ve elastazlar damar duvarının yapısal bütünlüğünü yok eder ve anevrizma oluşumuna neden olur. Hastalığın akut döneminde artmış aktive CD4+ T hücreleri ve sitokin sentezi (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve IL-4, 6, 8, 10) gözlenir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber stafilokok veya streptokok süperantijenlerin etkisi ile T hücrelerinin çoğalmasının, hastalık etiyolojisinde rol oynadığı görüşü hakimdir. Propionibacterium acnes, Rickettsia, Epstein-Barr virüs, Parvovirus B19 ve retrovirüsler gibi viral enfeksiyonlar da suçlanmaktadır<sup>50</sup>.

### **2.10.1.3. Klinik Bulgular**

KH'da tanı kriterleri aynı zamanda klinik bulguları göstermektedir. Ekzantem pek çok farklı formda olabilir; ancak büll ya da vezikül olmaz. Ekstansör yüzeyler, cinsel organlar ve üst kalça üzerinde mikropüstüller (1mm'den daha az) oluşabilir. Hastaların %50'sinde kasıkta döküntü bildirilmiştir. Perilimbal tutulum ile ilişkili bulber konjonktivanın hiperemisi hastanın çoğunda görülür. Hastaların %80'inden fazlasında ateş başlangıcından yaklaşık bir hafta sonra biyomikroskop ile anterior üveit saptandığı bildirilmiştir. Hastalarda çatlamış kırmızı dudaklar, çilek dili ve ayrık lezyonlar veya ülserler olmaksızın orofaringeal eritem görülür. Ateş başlangıcından 4-6 hafta sonra tırnak yatağı boyunca transvers çizgiler (Beau çizgileri) ortaya çıkar. Ağrılı, tek taraflı servikal lenf nodu hastaların yaklaşık üçte birinde görülür<sup>50</sup>.

En ciddi bulgular kardiyovasküler sistemle ilişkilidir. Özellikle koroner arter tutulumu siktir ve çocuklarda miyokart enfarktüsünün sık bir nedenidir<sup>53</sup>. Bunların yanında safra kesesi hidropsu ve pankreatiti içeren gastrointestinal bulgular, üretrit, fasiyal sinir felci (nadir) ve sensorinöral işitme kaybı (olguların %1'den azında) görülebilir<sup>50</sup>.

Erişkin ve çocuk hastalar klinik semptomların sıklığı açısından karşılaştırıldığında benzer olduğu görülmekle beraber çocuklarda menenjit ve trombositozun daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Buna karşın artralji, adenopati ve karaciğer testlerindeki anormallikler daha fazla erişkin hastalarda görülmektedir<sup>53</sup>.

### **2.10.1.4. Laboratuvar**

KH klinik bir tanıdır ve hastalığa özgü laboratuvar anormalliği yoktur. Laboratuvar

testleri sistemik inflamasyonun artışı belgelemek, fizik muayene bulguları ve öyküyle birlikte diğer döküntülü ateş sendromlarını ekarte etmek için kullanılır<sup>50</sup>.

### 2.10.1.5. Tanı

KH'nın tanısını doğrulayan laboratuvar testi yoktur ve klinisyen tanıyı koymak için destekleyici laboratuvar verileri ile birlikte klinik kriterleri kullanmalıdır. Komplet ve inkomplet KH'nın tanısı için güncelleştirilmiş Amerikan Kalp Derneği'ne ait kriterler kullanılmaktadır (Tablo 6)<sup>50</sup>.

**Tablo 6:** Klasik Kawasaki Hastalığı İçin Klinik Kriterler<sup>50</sup>

Beş temel klinik kriterden dördünün varlığında en az 4 gün devam eden ateş.
1. Polimorfik deri döküntüsü (makülopapüler, eritema nodosum)
2. İki taraflı eksüdatif olmayan konjonktival kızarıklık
3. Kırmızı yarı dudak, eksüdatif olmayan kızamık farinks ve çilek dilini içeren orofarenks değişiklikleri
4. El ve ayakların dorsalinde ödem, avuç içi ve ayak tabanında eritemler ve iyileşme evresindeki periungual deskuamasyonu içeren ekstremitte değişiklikleri (genellikle ateş başlangıcından 2-3 hafta sonra)
5. En az 1.5cm büyümüş servikal lenf nodu (genellikle tek taraflı)

### 2.10.1.6. Ayırıcı Tanı

Özellikle çocuklarda görülen olgularda streptokok enfeksiyonuna bağlı kızıl hastalığı, streptokok veya stafilokok aracılı olan toksik şok sendromu, leptospiroz, riketsiya hastalığı, adenovirüs ve diğer viral enfeksiyonlar (kızamık, kızamıkçık, 5. hastalık, Enfeksiyöz Mononükleoz), ilaç reaksiyonları (Steven-Johnson, toksik epidermal nekrolizis), toksoplazmozis, civa zehirlenmesi ve sistemik başlangıçlı juvenil romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Viral konjonktivitten farklı olarak, konjonktival inflamasyon ve eksüdasyon veya yırtılma yoktur ve her iki göz aynı anda hiperemiktir. Özellikle erişkin KH'nda Toksik Şok Sendromu en önemli ayırıcı tanılardan biridir. Şok, hipotansiyon ve ortostatik hipotansiyonun KH'da olmaması, buna

karşın LAP ve endurasyonla giden ödem tablosunun varlığı KH'yı düşündüren bulgulardır. İlaç reaksiyonları da ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Kanda eozinofili varlığı, visseral tutulum ve döküntünün farklılığı (ürtiker, eritema multiforme, yaygın eritem) ile ayırt edilebilir<sup>50</sup>.

### **2.10.1.7. Tedavi**

1980'li yıllarda yapılan geniş ölçekli klinik araştırmalara dayanarak, KH hastaları için önerilen geçerli tedavi, yüksek doz aspirin (80-100mg/kg/gün) ile birlikte tek doz intravenöz immünglobulin (IVIG) (2g/kg) tedavisi olmuştur. Birçok merkezde ateşin düşmesinden sonra aspirin dozu 3-5mg/kg/gün'e kadar indirilir. ESH ve trombosit sayısı normale dönene kadar aspirine devam edilir. Tedavi ateş başlangıcından sonraki ilk 10 gün içinde başlanırsa koroner arter anevrizma insidansının %25'den %5'e kadar düştüğü bildirilmiştir. Olguların %20'sinde IVIG direnci gösterilmiştir. IVIG direnci, başlangıç IVIG infüzyonunun bitiminden en az 36 saat sonrasında devam eden veya yeniden yükselen ateş olarak ( $\leq 38^{\circ}\text{C}$ ) tanımlanır ve bu hastalarda koroner arter hasarı riski çok yüksektir. Tek doz IVIG tedavisine yanıt alınmaz ve 36 saat geçmesine karşın ateş düşmezse doz 2 kez daha tekrarlanabilir. İkinci doz IVIG infüzyonu dışında tek doz infliksimab, KS, siklosporin ve plazmaferez de uygulanabilir. IVIG tedavisinden sonra devam eden artrit genellikle naproksen veya tek doz infliksimaba iyi yanıt verir. Siklofosfamid ve MTX küçük gruplarda denenmiş ve IVIG dirençli olgularda etkili bulunmuştur. Koroner arter tutulumunda medikal tedavinin yanı sıra koroner balon anjioplasti ve stent gibi invaziv yöntemler de denenmektedir<sup>50</sup>.

### **2.10.2. Poliarteritis Nodoza (PAN)**

PAN "ANCA ilişkili olmayan ve arteriollerde, kılcal damarlarda veya venüllerde glomerülonefrit veya vaskülit oluşturmeyen orta veya küçük çaplı arterlerin nekrotizan arteriti" olarak tanımlanmıştır<sup>11</sup>. İlk kez Rudolph Maier ve Adolf Kussmaul tarafından yüksek ateş, ileri derecede halsizlik ve zamanla açığa çıkan nörolojik bulgular ve periferik nöropati ilebaşvuran hastalarda tanımlanmıştır. Damar çevresindeki nodüllerin çokluğu nedeniyle "periarteritis nodosa" olarak adlandırılmıştır. 1994 CHCC'de, "klasik (c)" PAN



terimi, MPA'yı cPAN'dan ayırmaya yardımcı olmak için kullandı. MPA nispeten küçük damarlar ile sınırlı olup ANCA'yla güçlü bir şekilde ilişkilidir ve ANCA ile nadiren ilişkili olan, genelde HBV ile ilişkili orta büyüklükte bir arter hastalığı olan PAN'dan çok daha yaygındır<sup>11,54</sup>. CHCC'nin 2012'deki revizyonunda, MPA'nın tamamen ayrı bir hastalık olduğu anlaşıldıktan sonra "c" ibaresi kaldırıldı<sup>54</sup>.

### **2.10.2.1. Epidemiyoloji**

PAN nadir görülen bir hastalıktır. Yıllık insidans modern sınıflandırma sistemlerinin tanımlanmasından önce 9-77/milyon civarında bildirilmekte idi. En yüksek insidans hepatit B'nin endemik olduğu Alaska Eskimo popülasyonunda görülmüştür. Bu rakamlar MPA, PAN, bağ dokusu hastalığına bağlı vaskülit ve EGPA'yı da içermektedir. Bu nedenle gerçekte olduğundan daha yüksek insidans oranları bildirilmiştir. PAN çok nadir olup İngiltere'de yapılan bir epidemiyolojik çalışmada PAN insidansının 1/milyon/yıl'dan daha az olduğu ve MPA'dan çok daha az sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir<sup>54</sup>.

PAN her yaşta görülür ve erkeklerde daha sıktır; ortalama başlangıç yaşı 51 yıldır. En önemli risk faktörü, yaklaşık 40 yıldır PAN ile ilişkili olduğu bilinen HBV enfeksiyonudur. HBV enfeksiyonu için endemik olan alanlarda, vakaların yaklaşık %95'inin HBV ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Fransa'da HBV enfeksiyonunun azalmasıyla HBV ile ilişkili olan PAN sıklığında da azalma olduğu görülmüştür. PAN, genellikle HBV enfeksiyonunun ilk 6 ayında ortaya çıkar. Hepatit nadiren PAN başlangıcından önce teşhis edilir ve bu nedenle HBV enfeksiyonunun ilk bulgusu olabilir. Human Immunodeficiency Virus (HIV), parvovirüs B19 ve hepatit C virüsü (HCV) gibi diğer virüsler de PAN ile ilişkilendirilmiştir. Çocukluk çağında nadir görülmesine rağmen çocuklarda HSP ve KH'dan sonra en sık görülen sistemik vaskülit tipidir<sup>54</sup>.

### **2.10.2.2. Etiyopatogenez**

Hastalığın etiyojisi net olarak bilinmemektedir. PAN'ın patolojisinde küçük ve orta büyüklükteki arterlerin duvarında fokal, nekrotizan inflamatuvar lezyonlar görülür. Fibrinoid nekroz ile ağırlıklı olarak makrofaj, lenfosit ve değişik sayıda nötrofil ve eozinofillerin oluşturduğu pleomorfik hücrel infiltrasyon ile karakterizedir. Elastik

tabaka da dahil olmak üzere damar duvarının tüm mimarisi bozulmuştur. Lezyonun bulunduğu yerde tromboz veya anevrizmal dilatasyon görülebilir. İyileşmiş alanlarda, damarın oklüzyonuna neden olabilecek fibröz doku ve endotel hücrelerinin çoğalmadığı görülür. PAN'lı hastaların otopsilerinde, enfarktüs bulgusu ile birlikte sıklıkla arkuat ve interlober arterler ve böbrek arteriollerinde inflamasyon bulunur<sup>54</sup>.

### **2.10.2.3. Klinik Bulgular**

PAN, hafif ve sınırlı bir hastalık tablosundan ölümcül olabilecek ilerleyici bir hastalık tablosuna kadar geniş bir klinik yelpazede ortaya çıkabilir. Tipik olarak hastalarda ateş, halsizlik, kilo kaybı ve yaygın ağrı gibi konstitüsyonel semptomlarla periferik nöropati ve asimetrik poliartrit gibi çoklu sistem tutulumunun belirtileri olabilir. PAN'da hemen hemen her organ etkilenebilir<sup>54</sup>.

Hastalarda deri tutulumu, kas-iskelet sistemi, gastrointestinal sistem, böbrek, kardiyak ve nörolojik tutulum görülebilir. Enfark, ülserasyon, livedo retikularis, subkutanöz nodüller ve parmakların distal uçlarındaki iskemik değişiklikler gibi deri lezyonları hastaların %25-60'ında görülür. Artralji veya artrit hastaların %60 kadarında görülür. Artrit, özellikle büyük eklemlerde (diz, dirsek, ayak bileği, el bileği) görülür, ancak sinovit çok nadiren görülür. Periferik nöropati, PAN'li hastaların %85'inde ortaya çıkabilir ve bu ilk belirti olabilir. Nöropati özellikle HBV ile ilişkili PAN hastalarında daha sık olup üst ekstremitelerden daha çok alt ekstremiteleri etkiler<sup>54</sup>.

Hastaların yaklaşık %35'inde genellikle glomerülofritsiz vasküler nefropati görülür. Vasküler nefropatiye bağlı olarak çoklu böbrek enfarktı ve böbrek yetmezliği gelişebilir. Üreter stenozu ve perinefrik hematomlar (mikroanevrizma rüptürü) oluşabilir. Böbrek arteri veya daha az sıklıkta böbrek parankimal tutulum sonucu hipertansiyon gelişebilir. Hipertansiyon genellikle hafiftir ve hastaların %20-50'sinde gelişir; genellikle HBV enfeksiyonu ile ilişkilidir. Karın ağrısı hastaların %70'inde görülür ve HBV ile ilişkili hastalıklarda daha sıktır. Gastrointestinal tutulumun diğer özellikleri arasında diyare, bağırsak kanaması ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler bulunur. Gastrointestinal tutulum PAN'ın en ciddi tutulumlarından biridir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Vaskülit sonrası gelişen karın ağrısı, vaskülitin ilk bulgusu olabilir<sup>54</sup>.

PAN'da kardiyak tutulum patolojik olarak yaygındır, ancak klinik olarak daha az

sıklıkta saptanır. Kardiyomegali hastaların yaklaşık %20'sinde görülür. Konjestif kalp yetmezliği koroner arter yetmezliğine veya şiddetli hipertansiyona (veya her ikisi) bağlı olarak gelişir. Kardiyomiyopati artmış mortalite göstergesidir. PAN hastalarında endokardit görülmez; endokardit varlığında alternatif bir tanı aranmalıdır<sup>54</sup>.

Orşit, PAN'nın en karakteristik özelliklerinden biridir; HBV enfeksiyonuna bağlı vaskülit ve gastrointestinal tutulum ile komplike olan PAN'da daha sık görülür. Nadiren hastalığın ilk bulgusudur, genellikle tek taraflıdır ve testis arterinin iskemisinden kaynaklanır. Akciğer tutulumu PAN'da nadirdir, bu nedenle akciğer tutulumunda diğer nedenler özellikle enfeksiyon düşünülmelidir. İskelet kası arterlerinin yaygın tutulumu iskemik ağrıya ve aralıklı kladikasyona neden olabilir. Miyaljiler PAN'da yaklaşık %50 oranında görülür; ancak jeneralize miyopati ve artmış kreatin kinaz değerleri olağan değildir. Venöz tromboembolizm ANCA ilişkili vaskülitler (AİV) daha az görülür ve hastaların %2.8'inde görülür<sup>54</sup>.

#### **2.10.2.4. Laboratuvar**

PAN'da sistemik inflamasyona bağlı olarak artmış ESH ve CRP, normokromik normositik anemi, trombositoz ve azalmış serum albumin değerleri saptanabilir. HBV enfeksiyonu eşlik edebilir ve bu hastalarda komplemanlar düşük olabilir. Hastalığa özgü laboratuvar bulgusu yoktur; ancak bazı hastalarda ANCA pozitif olabilir; sıklıkla perinükleer (p)-ANCA, daha az oranda ise sitoplazmik (c)-ANCA saptanabilir. Anti nükleer antikor (ANA), romatoid faktör (RF) gibi diğer otoantikörler negatiftir<sup>54</sup>.

#### **2.10.2.5. Tanı**

PAN tanısı biyopsi ile küçük ve orta çaplı arterlerdeki nekrotizan vaskülitin veya anjiyografik yöntemler ile arteriyel anomalilerin (anevrizma veya oklüzyon) gösterilmesi esasına dayanır. Hastalığın tanı kriterleri Tablo 7'de verilmiştir. Bu 10 kriterden en az üçü varsa PAN varlığından söz edilir. Herhangi üç ya da daha fazla kriterin varlığında duyarlılık %82.2, özgüllük %86.9 olarak bildirilmiştir<sup>54</sup>.

PAN tanısında anjiyografi oldukça yardımcıdır. Tanıda şüphe varsa, özellikle semptomlar ve laboratuvar biyopsi seçimine yöneltemiyorsa anjiyografi faydalıdır.

Anjiyografi HBV ile ilişkili PAN olgularında tanısal bir seçenek olabilir. Tipik anjiyografik görünüm, belirgin aterosklerozun yokluğunda, normal ya da dilate arter alanları içeren uzun düz giderek daralan arteriyel stenozlu alanlar ve trombozdur. Dilate segmentler, kuvvetle PAN'ı düşündüren sakküler ve füziform anevrizmaları içerir. En sık etkilenen damarlar renal, hepatic ve mezenterik damardır. Bakteriyel endokardit, atriyal miksoma, ilaç bağımlılığı, pankreatit, abdominal malignite ve bağ dokusu hastalıkları gibi bazı sık olmayan durumlar vaskülitin visseral anjiyografik görünümünü taklit edebilir<sup>54</sup>.

**Tablo 7: PAN 1990 ACR Klasifikasyon Kriterleri<sup>54</sup>**

1. >4kg kilo kaybı
• Hastalığın başlangıcından beri diyet veya diğer faktörlere bağlı olmayan, 4 kg veya üzerinde kilo kaybı
2. Livedo retikularis
• Kol,bacak ve gövdede deride benekli retiküler görünümde
3. Testiküler ağrı veya hassasiyet
• Travma, enfeksiyon veya başka nedenlerle açıklanamayan testislerde ağrı veya hassasiyet
4. Kas ağrısı, güçsüzlük veya polinöropati
• Yaygın kas ağrısı (Omuz ve kalça kuşağı haricinde)
5. Mononöropati veya polinöropati
• Mononöropati, multipl mononöropati veya polinöropati gelişimi
6. >90mmHg diyastolik kan basıncı
• Diyastolik KB'nın 90mmHg'den yüksek olduğu hipertansiyon gelişimi
7. BUN veya kreatinin artışı
• Dehidratasyon veya obstrüksiyona bağlı olmaksızın BUN >40mg/dl (14.3mmol/L) veya kreatinin >1.5mg/dL (132mmol/L) olması
8. Hepatit B virüs
• Serumda hepatit B yüzey antijen veya antikorunun varlığı
9. Arteriografik anormallikler
• Arteriogramda; arterioskleroz, fibromusküler displazi veya diğer non-inflamatuvar nedenlere bağlı olmaksızın, visseral arterlerin oklüzyonları ya da anevrizmalarına ait görünüm
10. Küçük veya orta çaplı arter biyopsisi
• Arter duvarında PMN granülosit veya granülosit + mononükleer lökositlerin bulunduğunu gösteren histolojik değişikliklerin varlığı

KB: kan basıncı; BUN: kan üre azotu; PMN: polimorfonükleer lökosit (granülosit)

Kas biyopsisi, kas ağrısı veya kladikasyonu olan PAN'lıların yaklaşık %50'sinde pozitifdir. Asemptomatik olgularda kas biyopsisinin başarısı daha düşüktür. Damardan

zengin kas yapılarından örneğin gastrokinemius kasından yapılan biyopsiler bazen hastalığın erken döneminde bile tanıda yardımcı olabilir<sup>54</sup>.

Fransız vaskülit çalışma grubu son zamanlarda PAN için yeni prediktif ve olumsuz kriterleri geliştirdi. Orijinal 10 ACR kriterinden sadece 3'ü muhafaza edildi (HBV antijeninin varlığı, arteryografik anormallikler ve nöropati). Olumsuz kriterler PAN'ın özellikleri olmayıp diğer bir vaskülit tiplerinin bulgularıdır. Bu kriterlerin duyarlılığı %70.6, özgüllüğü %92.3'tir (Tablo 8)<sup>54</sup>.

**Tablo 8:** Fransız vaskülit çalışma grubu PAN kriterleri<sup>54</sup>

Kriterler	PAN ile ilişkisi
HBV enfeksiyonu	Pozitif
ANCA pozitifliği	Negatif
Astım	Negatif
KBB bulguları	Negatif
Kriyoglobulin pozitifliği	Negatif
Glomerülonefrit	Negatif
Arteriografik anormallikler	Pozitif
Mononöropati / polinöropati	Pozitif

ANCA: antinötrofilsitoplazmik antikor; HBV: hepatit B virüsü; KBB: kulak, burun, ve boğaz.

#### 2.10.2.6. Ayırıcı Tanı

PAN tanısı için, sistemik hastalığın diğer nedenleri (endokardit gibi), kolesterol embolisi, atriyal miksuma ve antifosfolipid sendromu gibi psödo vaskülitik sendromların yanı sıra AİV'ler de dahil olmak üzere orta çaplı arterleri de içine alabilen diğer vaskülit tipleri dışlanmalıdır<sup>54</sup>.

#### 2.10.2.7. Tedavi

KS tedavisi sonrası PAN'da 5 yıllık sağkalım %50'ye yükselmiştir. Tedavisiz 5 yıllık mortalite %87 gibi çok yüksek oranlarda bildirilmektedir<sup>55</sup>. Tedavide steroide ek olarak siklofosamid (2mg/kg/gün oral veya 0.6g/m<sup>2</sup> aylık parenteral) tedavisinin eklenmesi özellikle son 10 yıldır önerilmektedir. HBV ile ilişkili olmayan PAN için başlangıç tedavisi, siklofosamid gibi immunsupresif bir ajanla kombine edilmiş

glukokortikoidlere dayanır; relaps çok sık olmasa da idame tedavide azatioprin veya MTX ile devam edilir<sup>54</sup>.

HBV ilişkili PAN'ın tedavisinde virüsü eradike etmek için antiviral ajanların kombinasyonunun (son zamanlarda en sık entekavir veya tenofovir), yanı sıra dolaşımdaki immün kompleksleri uzaklaştırmak için plazmaferez ve vaskülitik manifestasyonları viral replikasyon artmadan hızlı bir şekilde kontrol altına alabilmek için daha kısa süreli KS kullanımı (2 hafta) önerilmektedir<sup>54,56</sup>.

## **2.11. Küçük Çaplı Damar Vaskülitleri**

Küçük çaplı damar vaskülitleri, baskın olarak küçük intraparakimal arterler, arterioller, kapiller ve venülleri içeren küçük damarları etkileyen vaskülitlerdir. Orta çaptaki arterler ve venlerde etkilenebilir. Küçük çaplı damar vaskülitleri 2012 CHCC sınıflandırmasına göre AİV ve immün kompleks birikimli küçük damar vaskülitleri (İKV) olarak 2 alt başlığa ayrılmıştır<sup>11</sup>. Her iki alt grup, histolojik olarak küçük damarların nekrotizan vaskülitli şeklindedir; ancak AİV klasik olarak diğer İKV ile kıyaslandığında “pauci-immune” (immün kompleks yokluğu) vaskülitler olarak kabul edilirler. Her iki küçük damar vaskülit alt grubu patogenezi, klinik manifestasyonlar ve tedavi stratejilerinin (tedavide kullanılan ilaçların çoğu aynı olmasına rağmen) açısından farklılık göstermektedir<sup>12</sup>.

### **2.11.1. ANCA İlişkili Vaskülitler (AİV)**

Etiyolojisi bilinmeyen bu çoklu organ tutulumlu hastalık grubunda, küçük ve orta çaplı damarlarda nekrotizan inflamasyona ait histopatolojik özellikler ve ANCA pozitifliği ortak özelliklerdir. GPA ilk olarak 1931'de Heinz Klinger tarafından tanımlanmış, 5 yıl sonra Friedrich Wegener tarafından benzer bulgular bildirildiğinde bu olguların hepsi PAN'ın varyantları olarak düşünülmüştür. 1951'de EGPA, Churg ve Strauss tarafından PAN'dan ayrı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. MPA ise 1994 yılında PAN için tipik olmayan küçük damar tutulumu, glomerulonefrit (GN) ve pulmoner kapillaritin tanımlanması sonucu PAN'dan ayrılmıştır. Bu hastalıklar arasındaki patolojik bağlantılar 1980'lerde ANCA'ların bulunması ve GPA, MPA ve EGPA tanılı çoğu hastanın kanlarında bu

otoantikörlerin saptanması ile ortaya konmuştur<sup>39</sup>.

AİV, ağırlıklı olarak küçük damarları (kapiller, venüller, arterioller ve küçük arterler) etkileyen, az immün birikimi olan veya hiç immün birikimi olmayan nekrotizan vaskülitlerdir. Bu vaskülitler miyeloperoksidaz (MPO) ANCA veya proteinaz 3 (PR3) ANCA ile ilişkilidir. Fakat tüm hastalarda ANCA pozitif değildir<sup>11</sup>. ANCA ilişkili vaskülitler GPA (Wegener granülomatozis), MPA ve EGPA (Churg-Strauss sendromu)'dır (Tablo 9)<sup>57</sup>.

#### **2.11.1.1. Epidemiyoloji**

Amerika Birleşik Devletleri ve Kuzey Avrupa'da GPA sıklığı, MPA'nın yaklaşık iki katı iken Japonya, Çin ve İspanya'nın güneyinde bunun tam tersi bildirilmiştir<sup>58</sup>. Geniş bir kohort üzerinde yapılan çalışmada beyazlarda daha yaygın olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada tüm AİV vakalarının %90'ından fazlasını beyazların oluşturduğu bildirilmiştir. Sınırlı GPA olgularındaki kadın hakimiyeti dışında, bu hastalıklarda cinsiyetler arasında risk açısından bir fark gösterilememiştir<sup>39</sup>.

AİV'ler çocukluktan ileri yaşa kadar her yaş grubunda tanımlanmıştır; ancak yaşamın beşinci dekatında GPA ve EGPA pik yaparken MPA'nın tanı yaşı ortalaması 65-75 gibi daha ileri yaşlardır. İnsidans GPA için 6.5-11/milyon, MPA için 3-15/milyon ve EGPA için 0.15-3/milyon olarak bildirmiştir. Bu hastalıkların prevalansı GPA için 65-160/milyon, MPA için 39-94/milyon ve EGPA için ise 11-46/milyon olarak saptanmıştır<sup>58</sup>.

#### **2.11.1.2. Etiyopatogenez**

AİV'nin etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hakim olan görüş genetik yatkınlığı olanlarda çevresel ajanlara maruziyet sonrası otoimmün yanıtın disregülasyonu ve bunun sonucunda damar duvarlarında kronik inflamasyonun gelişmesidir<sup>30</sup>. Çevresel etkenlerden inhaler materyaller (silika gibi) gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu tetikleyerek GPA gelişimine yol açabilir. Aralarında allerjen ve bazı ilaçların (lökotrien reseptör antagonistleri, omalizumab, antitiroid ajanlar, levamizol gibi) da bulunduğu farklı etkenler EGPA ve MPA oluşumundan sorumlu tutulmuştur. Bunların yanında Staphylococcus aureus gibi mikrobiyal patojenlerin de bu hastalıkların etiyojisinde rol

oynadığı düşünülmektedir<sup>39</sup>.

**Tablo 9:** ANCA ilişkili vaskülitlerin karşılaştırılması<sup>57</sup>

	<b>GPA</b>	<b>MPA</b>	<b>EGPA</b>
ANCA pozitifliği (%)	%80-90	%75	%50
Tipi *	c-ANCA/proteinaz 3	p-ANCA/MPO	p-ANCA/MPO
Üst solunum yolu	Nazal septal perforasyon Semer burun deformitesi Subglottik stenoz	Genellikle yok veya hafif	Nazal polipler Allerjik rinit
Akciğer	Nodüller, infiltratlar veya kaviter lezyonlar	Alveolar hemoraji	Astım İnfiltratları
Böbrek	NKGN, bazen granümatöz özellikler	NKGN	NKGN
Ayırt edici özellikler	Tahrip edici üst hava yolu hastalığı, granümatöz inflamasyon	Granümatöz inflamasyon yok	Astım, allerji, eozinofili, Bol eozinofiller granümatöz infiltratlar
GPA: Granülamatozis Polianjit, MPA: Mikroskobik Polianjitis, EGPA: Eozinofilik Granülamatoz Polianjit, NKGN: Nekrotize Kresentik Glomerülonefrit; *Bu ilişkiler mutlak değildir. GPA hastalarının küçük bir bölümü p-ANCA/MPO pozitif ve MPA ya da EGPA hastalarının küçük bir bölümü c-ANCA/PR3 pozitif olabilirler.			

AİV patofizyolojisinde kazanılmış ve doğal immün hücreler ile ilgili üç ana patojenik mekanizma sorumlu tutulmaktadır<sup>39</sup>:

**a)** nötrofiller, makrofajlar, dendritik hücreler ile T ve B lenfositlerinin rol oynadığı ve sonuçta GPA, MPA ve EGPA'daki vasküler hasara (kresentik GN gibi) yol açan mekanizma;

**b)** özellikle GPA'da (daha az belirgin olarak da EGPA'da) görülen invaziv granümatöz inflamasyon (orbital psödötümör, akciğer nodüller gibi) ve bunun sonucunda oluşan doku hasarı;

**c)** en çok EGPA'da göze çarpan eozinofil aracılı hasarlanma

Yapılan çalışmalarda GPA'luların nötrofillerinde membrana bağlı PR3'ün ekspresyonunun sağlıklı kişilere oranla daha yüksek olduğu görülmüştür. GPA'da granümatöz inflamasyonun özelliği, hücre aracılı immün reaksiyonudur. PR3'ün,



dendritik hücrelerin matürasyonunu indüklediği ve Th1 yanıtını şekillendirme kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir<sup>39</sup>.

Genetik çalışmalarında PR3-ANCA polianjiti (çoğunlukla GPA) HLA-DPB1, SERPINA1 ( $\alpha$ 1antitripsin) ve PRTN3 lokusunda tek nükleotid polimorfizm ile ilişkili bulunurken MPO-ANCA vaskülitinde (çoğunlukla MPA) HLA-DQ ile ilişki gözlenmiştir<sup>59</sup>.

EGPA'nın etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte alerjik ve atopik hastalıklarla belirgin bir birlikteliği olduğu saptanmıştır. Hastaların %70 kadarında alerjik rinit öyküsü vardır ve nasal polip bu duruma eşlik eder. Periferik kanda ve dokuda eozinofili olması major komponenttir. Bu duruma yüksek IgE düzeyleri de eşlik eder. EGPA'nın aktif dönemlerinde IL-5 düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Eozinofillerin mobilizasyonunu, olgunlaşmasını ve hayatta kalmasını düzenleyen IL-5 eozinofil fonksiyonunun en güçlü stimülatörü olarak kabul edilmektedir<sup>39</sup>.

GPA, MPA ve EGPA'da tipik olarak kresent oluşumu ile seyreden nekrotizan, fokal ve segmental bir GN saptanır. GPA ve EGPA'da böbrek biyopsilerinde granümatöz inflamasyon nadiren görülürken pulmoner vaskülit olan GPA'lılarda arter, ven ve kapillerlerde hem granümatöz hem de nongranümatöz lezyonlar saptanabilir. İyi şekillenen granülolarda CD4 T hücreleri, makrofajlar, dağınık nötrofiller, çok çekirdekli dev hücreler ve B hücreleri gözlenir<sup>39</sup>.

### **2.11.1.3. Klinik Bulgular**

MPA, çoğunlukla küçük damarları etkileyen, az immün birikimi veya hiç immün birikimi olmayan nekrotizan vaskülitlerdir. Nekrotizan glomerulonefrit çok yaygındır. Pulmoner kapillerit sık görülür. Granümatöz inflamasyon yoktur. GPA, genellikle üst ve alt solunum yollarında nekrotizan granümatöz inflamasyon ve baskın olarak küçük ve orta çaplı damarları etkileyen nekrotizan vaskülitlerdir. Nekrotizan glomerulonefrit yaygındır. EGPA, sıklıkla solunum yollarında eozinofil açısından zengin ve nekrotizan granümatöz inflamasyonu içeren, astım ve eozinofili ile ilişkili olan, baskın olarak küçük ve orta çaplı damarları etkileyen nekrotizan vaskülitlerdir. GN'li olgularda ANCA pozitifliği daha sık görülür<sup>11</sup>.

GPA ve MPA'nın başlangıcı sinsi, akut, hatta şiddetli olabilir. ANCA pozitifliği de dahil klinik özelliklerdeki benzerlikler bazen bu hastalıklar arasındaki ayrımı zorlaştırır, ancak klasik tablonun varlığı çoğunlukla hızlı tanı konmasını sağlar. Dolayısıyla persistant burun kanaması, pulmoner nodüller ve GN'nin oluşturduğu klinik grup GPA'yı düşündürürken; kulak, burun ve boğaz (KBB) bulguları olmayan akut bir pulmoner-renal hastalık ise MPA'yı daha olası hale getirir. Başlangıç sinsi olduğunda GPA ve MPA'da asemptomatik dönemden aylar veya yıllar sonra, hastanın hayatını ya da hayati bir organın işlevini tehdit eden bir tablo oluşturabilir. EGPA klasik olarak üç aşamalı olarak karşımıza çıkabilir; rinosinüzit ve astımın olduğu prodromal faz ve onu takiben kanda ve dokuda eozinofilinin (eozinofilik pnömoni şeklinde) olduğu ikinci faz ve son olarak vaskülitin baskın olduğu üçüncü faz. Prodromal faz ile vaskülitin ortaya çıkışı arasında birkaç yıl kadar uzun bir latent faz olabilir. Bazı hastalarda tüm bu fazlar net olarak ayırt edilemez; farklı sırayla veya aynı anda alerjik, eozinofilik ve vaskülitik semptomlar görülebilir<sup>39</sup>.

AİV vücutta farklı damarları etkileyerek kalp, akciğerler, böbrekler, sinir sistemi, gastrointestinal sistemi ve deri gibi önemli organlarda hasara neden olmaktadır.

Tüm GPA vakalarının %90'ından fazlasında burun, sinüs, oral, farengolaringeal, trakeal ve/veya kulak tutulumu görülür. MPA hastalarının yaklaşık dörtte birinde KBB şikayetleri ortaya çıkar, ancak bunlar genellikle hafiftir. GPA'daki sino-nazal semptomlar ağrı, konjesyon, persistant pürülan ve/veya kanlı rinore, tekrarlayan burun kanaması ve nazal kabuklanmadır. İnflamasyon mukozal erozyona, ayrıca kemik ve kıkırdak destrüksiyonuna yol açarak septal perforasyona ve çoğu vakada burun köprüsü çökmesine veya semer burun deformitesine neden olabilir. Dilde ağrılı ülserasyon ve karakteristik bir diş eti iltihaplanma şekli olan diş etlerinde çilek benzeri iltihaplanma GPA hastalarının az bir kısmında görülebilir. GPA'da iletimsel, sensorinöral veya karışık tipte işitme kaybı olabilir. İletim tipi işitme kaybı, orta kulak boşluğunun granümatöz inflamasyonu veya seröz otitis media gibi tutulumundan veya nazofaringeal hastalığa bağlı üstaki tüpündeki fonksiyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Nadiren, dış kulaklardaki kıkırdak yapılar iltihaplanabilir ve bu durumda tekrarlayan polikondriti taklit edebilir. Trakeal inflamasyon ve skarlaşma sonucu oluşan subglottik stenoz, GPA'nın ciddi bir komplikasyonudur. Subglottik tutulum, solunumsal stridor ile subakut olarak ortaya çıkabilir; ancak genellikle ses kısıklığı veya kronik öksürük bulguları ile seyreden sinsi bir süreçtir. Zamanla hava yolundaki skarlaşma trakeal stenozu veya trakeomalaziye neden olabilir<sup>39</sup>.

Alerjik rinosinüzit, EGPA olgularının %80'inde görülür; en erken belirtisidir ve tipik olarak aylar ya da yıllar süren vaskülitik semptomlardan önce ortaya çıkar<sup>60</sup>. Nazal polipler mevcutsa, kronik hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilir. GPA'da olduğu gibi, granülatöz orta kulak inflamasyonuna bağlı nazal kabuklanma ve iletimsel işitme kaybı olabilir; ancak destrüktif sinonazal hastalık GPA için karakteristiktir, EGPA için ise atipiktir<sup>39</sup>.

GPA'da, diğer AİV'lere kıyasla, çeşitli göz bulguları oluşma olasılığı daha fazladır. Göz ağrısı ve konjonktival hiperemiye neden olan nekrotizan sklerit ve periferik ülseratif keratit tedavi edilmez ise skleromalaziye bağlı perforasyona ve körlüğe neden olabilir. Diğer göz bulguları konjuktivit, episklerit, keratit, üveit, retinit, optik nevrit ve nadiren retinal damarların oklüzyonudur. GPA'da retrobulber inflamatuvar lezyonlar görülebilir. Bu orbital psödotümörler optik sinirin kompresyonu veya optik sinirin kan akımını bozması ile proptoz, oküler ağrı, diplopi veya görme kaybına neden olabilir. GPA hastalarında ayrıca nazolakrimal kanal tıkanıklığına sekonder olarak epifora gelişebilir<sup>39</sup>.

GPA veya MPA'lı hastalarda öksürük, dispne, hemoptizi ve/veya plöritik göğüs ağrısına neden olan plöroparenkimal akciğer tutulumu olabilir. GPA'nın pulmoner bulguları asemptomatik akciğer nodülleri ve pulmoner infiltratlardan fulminan pulmoner kanamaya kadar değişebilir. Pulmoner nodüller genellikle multipl ve bilateraldir, kavitasyona neden olabilir; malignite, mikobakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla karışabilir. MPA ve GPA hastalarının yaklaşık %10-15'inde kapillarite bağlı olarak hayatı tehdit eden bir komplikasyon olan diffüz alveoler kanama (DAH) görülebilir; bu tablo hemoptizi, hematokritte düşme, hızla değişen alveolar infiltratlar ve akut solunum yetmezliği ile karakterizedir. GPA'da, büyük hava yollarında inflamasyon ile skarlaşma, bronş stenozu ve/veya bronkomalazi ortaya çıkabilir. Olası diğer akciğer bulguları plörezi, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve pulmoner embolidir<sup>39</sup>.

EGPA'da vakaların %95'inde astım görülür<sup>60</sup>. Doku eozinofilisi veya vaskülite bağlı olarak EGPA hastalarının yaklaşık yarısında geçici yamalı alveoler infiltratlar görülebilir. Daha seyrek olarak, eozinofil açısından zengin plevral efüzyonlar, nonkaviter nodüller ve DAH da ortaya çıkabilir<sup>39</sup>.

GPA ve MPA'lı hastaların yaklaşık %80'inde ve EGPA'luların yaklaşık %20'sinde hastalığın seyri sırasında böbrek hastalığı gelişebilir<sup>60</sup>. Böbrek tutulumu GPA ve MPA'da önemli bir morbidite nedeni iken EGPA'da daha ılımlı seyretme eğilimindedir. En

korkulan klinik tablo, proteinüri (genellikle nefrotik olmayan), dismorfik hematüri, idrar silindirleri ve hızla yükselen serum kreatinin seviyesi ile ortaya çıkan hızlı ilerleyen GN'tir (RPGN). RPGN'nin histolojik korelasyonu kresent formasyonuna neden olan nekrotizan, fokal ve segmental GN'tir. Diğer az rastlanan böbrek bulguları nefritik ve nefrotik sendromlar, tübülointerstisyel nefrit ve ilerleyici kronik böbrek hastalığıdır<sup>39</sup>.

AİV hastalarının yarısından fazlası belirgin kas iskelet sistemi semptomlarına sahiptir. Miyaljiler yaygındır, ancak gerçek miyozit çok nadirdir<sup>39</sup>.

Hastalarının yaklaşık yarısında deri belirtiler gelişir ve genellikle palpabl purpura (yaklaşık %50) ortaya çıkar. Hem GPA hem de EGPA'da kafa derisinde, dirseklerde, ellerde ve ayaklarda eritematöz kutanöz nodüller (kutanöz ekstravasküler nekrotizan granülomlar veya Churg-Strauss granülomları olarak adlandırılırlar) ve/veya yüzeysel kabuklanma oluşabilir<sup>39</sup>. Diğer dermatolojik lezyonlar subkutanöz nodüller, deri ülserleri, subungual splinter hemorajiler, parmak gangreni, livedo retikularis ve özellikle EGPA'da ürtikeryal döküntülerdir<sup>61</sup>.

EGPA olgularının %70-80'inde periferik sinir sistemi (PSS) MPA veya GPA'ya oranla (vakaların %15-60'ı) daha sık etkilenir. Ani başlangıçlı güçsüzlük, parestezi veya nöropatik ağrı, mononöritis multipleksin başlangıcı veya daha az sıklıkta distal simetrik (tamamen duyuşal veya sensorimotor) polinöropatinin bulgusu olabilir. Santral sinir sistemi (SSS) bulguları PSS hastalığından daha nadir görülür. SSS komplikasyonları kranial nöropatileri, SSS vaskülitinin oluşturduğu inme veya beyin kanaması ve GPA'lı hastalarda intraparenkimal kitle lezyonları ve pakimenejit şeklinde karşımıza çıkabilir<sup>39</sup>.

GPA ve MPA'lı hastalarda perikardit, kapak lezyonları ve koroner vaskülit görülebilir. Bunların aksine kardiyak tutulum EGPA'da çok daha yaygındır (yaklaşık %50) ve önde gelen ölüm nedenidir. Vaskülite bağlı olarak koroner vazospazm, doku eozinofilisi ve/veya granüloamatöz infiltrasyon gelişebilir ve bu süreçlerin (fibrotik) sonucunda EGPA'lı hastalarda akut koroner sendrom, miyokardit, perikardit, valvülopati ve endomiyokardiyal fibrozis görülebilir. Restriktif ve dilate kardiyomiopati (bazen hızla kalp yetmezliğine ilerler), iletim ve ritim bozuklukları ve ani kardiyak arrest ortaya çıkabilir<sup>39</sup>.

GPA'da gastrointestinal sistem nadiren etkilenir. Bununla birlikte GPA ve MPA hastalarının %20-40'ında muhtemelen iskemiye bağlı olarak bağırsak perforasyonuna yol açan mezenterik anjiit görülebilir. Bu hastalarda karın ağrısı, mide bulantısı, kusma,

enteroraji, diyare ve bağırsak tıkanıklığı görülebilir. EGPA'da özefagusu ve mide de etkilendiğinden odinofaji, disfaji, kusma, göğüs ağrısı ve dispepsi oluşabilir<sup>39</sup>.

AİV hastalarında yaygın olan yorgunluk, ateş ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar genellikle altta yatan inflamatuvar sürecin göstergesi olarak bulunur ve bu semptomlar nadir olarak izole halde ortaya çıkar. Granülomatöz inflamasyon GPA ve EGPA'da psödötümörlere de neden olabilir<sup>39</sup>.

#### **2.11.1.4. Laboratuvar**

Altta yatan inflamatuvar sürecin göstergesi olarak hastaların rutin kan tetkiklerinde spesifik olmayan anormallikler saptanabilir. Aktif hastalık sırasında ESH ve CRP genellikle yükselir. Tam kan sayımında nadiren şiddetli olabilen hafif-orta derecede normositik anemi ve trombositoz görülebilir. Lökosit sayısı normal veya yüksek olabilir. GPA'lı hastalarda hafif derecede eozinofili saptanırken EGPA için belirgin hipereozinofili ( $\geq\%10$ ), tanı ölçütlerinden biridir. Eozinofil sayıları EGPA'nın hastalık aktivitesini yansıtır ve uygun tedaviyle azalmaya eğilim gösterir. Tip 2 yardımcı T hücre (Th2) polarizasyonuna bağlı olarak serum immünglobülin E seviyeleri EGPA'da sıklıkla yüksek bulunur. Tüm hastalarda ANCA pozitif değildir. Astım ve allerjik rinitin eşlik ettiği prodromal dönemdeki EGPA'ların periferik eozinofili seviyesi  $1500/\text{mm}^3$ 'ün üzerindedir<sup>39</sup>.

AİV'li hastaların hepsinde ANCA'ları pozitif değildir. Yaygın GPA'lı hastaların %90-95'inde, lokalize (sınırlı) GPA hastaların (üst ve alt solunum yollarına sınırlı) %70-80'inde, MPA hastalarının %70'inde, EGPA hastalarının %40-50'inde ve böbreğe sınırlı vaskülitli hastaların %70-80'inde ANCA pozitif görülür<sup>39</sup>.

#### **2.11.1.5. Tanı**

Olguların çoğunda kesin tanı biyopsi ile konmaktadır. Açık veya torakoskopik işlemlerle elde edilen geniş akciğer biyopsileri AİV'nin tüm histolojik spektrumunu yakalayabilir. GPA'da böbrek dışı dokularda saptanan granülomalöz inflamasyon, nekroz, nötrofil agregatları ve nekrotizan veya granülomatöz vaskülit, hastalık için tipik bulgulardır. Açık akciğer biyopsisi ile elde edilen dokunun histolojik incelemesi, olguların %91'inde tanı koydurucudur. Üst hava yollarının biyopsisi daha az invazif bir işlemdir,

ancak bu yöntemle yalnız %21 olguda tanısal özellikler saptanabilir. Böbreğin patolojik incelemesinde fokal nekrozlar, kresent oluşumları ve immün birikimin azlığı ya da hiç olmayışı bu hastalık grubu için tipiktir<sup>39</sup>.

GPA tanısı en az 4 haftadan uzun süren ve başka bir nedene bağlanamayan kronik inflamasyon hikayesinin, biyopside karakteristik histopatolojik görünüm ve/veya c-ANCA varlığı ile konulur. Akciğer lezyonların aksine üst solunum yolu lezyonlarının histolojik görünümü, genellikle spesifik olmayan akut ve kronik inflamasyon bulgularına sahiptir<sup>39</sup>.

EGPA küçük ve orta çaplı damarlarda nekrotizan anjiit, ekstrasvasküler nekrotizan granülomlar ve dokularda eozinofilik infiltrasyon yapar. Bu lezyonlar izole olabildiği gibi aynı anda bir arada da bulunabilir. Astım ve alerjik riniti olan hastalarda nekrotizan vaskülit ve eozinofilinin gösterilmesi ile EGPA tanısı konulabilir. Ekstra-vasküler granülom oluşumu da olaya eşlik edebilir, ancak zorunlu değildir. MPA tanısı, biyopside küçük veya küçük-orta çaplı arterlerde granümatöz inflamasyonun eşlik etmediği, nekrotizan vaskülitin saptanmasıyla konur. Tipik olarak DAH şeklinde ortaya çıkan MPA'lı hastalarda, akciğer biyopsisinde interalveoler septal kapillerin fibrinoid nekrozu (pulmoner kapillarit) ile birlikte zayıf-immün paternli vaskülit görülür<sup>39</sup>.

AİV dermisdeki küçük damarları etkilediğinde biyopside lökositoklastik vaskülit ile uyumlu bulgular görülür. Eozinofilinin hakim olduğu kutanöz ekstrasvasküler nekrotizan granülomlar EGPA'yı, eozinofilinin hakim olmadığı kutanöz ekstrasvasküler nekrotizan granülomlar ise GPA'yı düşündürür<sup>39</sup>.

ANCA testinin negatif çıkması GPA tanısını ekarte ettirmemekle birlikte immünfloresan (IF)'da c-ANCA paterninin görülmesi, enzim immunoassay (ELISA)'de PR3-ANCA'nın saptanması bu hastalığı kuvvetle düşündürür. MPA (%70), EGPA (%40-50) ve böbreğe sınırlı vaskülitte (%70-80) ise p-ANCA (MPO-ANCA) daha yaygındır. Bununla birlikte, GPA hastalarının az bir kısmında da (yaklaşık %10'unda) p-ANCA görülür. Genel olarak ANCA düzeyleri hastalık aktivitesiyle tam olarak ilişkili bulunmuştur<sup>39</sup>.

#### **2.11.1.6. Tedavi**

AİV'de tedavi hastalığın ciddiyeti ve aktivitesine göre remisyon indüksiyon ve idame tedavisi şeklinde planlanmaktadır. Avrupa vaskülit çalışma grubu (European

vasculitis study group: EUVAS) hastalık aktivitelerine göre bu hastalar için farklı tedavi protokolleri önermektedir. Bu önerilere göre tedavi kararı bireylere göre ve hastalığın seyrinde gerçekleşen değişikliklere göre modifiye edilmelidir. Hastalık aktivitesinin ölçümü için kullanılan beş faktör skorlaması sıfır olan MPA ve EGPA hastalar (proteinüri <1gr/gün, serum kreatinin seviyesi<140µmol/L, kardiyomyopatisi, gastrointestinal tutulumu ve SSS tutulumu olmayan) için sadece KS önerilmektedir. Dirençli hastalık veya KS bağımlılığı olan hastalarda tedaviye başka bir immünespresif ajan eklenebilir<sup>62</sup>.

Beş faktör skoru 1 veya üzeri olan tüm GPA hastaları ile sadece böbrekle sınırlı olsa bile aktif renal hastalığı olan MPA veya EGPA hastaları KS ve bir immünespresif ajan kombinasyonu ile tedavi edilmelidirler. Lokalize hastalığı olan, hafif dereceli ve renal tutulumu olmayan GPA hastaları için MTX uygun bir seçenektir. Ciddi tutulumlu (renal tutulumlu, hayatı ve/veya organı tehdit eden manifestasyonlar varlığında) GPA ve MPA hastalarında yüksek doz KS siklofosamid veya rituksimab gibi daha etkili bir ilaçla kombine edilmelidir<sup>12</sup>. Rituksimabın GPA veya MPA relapslarında, siklofosamidten daha etkili olduğunu bildiren çalışmalar olmasına rağmen diğer hastalarda hiçbir ilacın diğerine üstün olmadığı bildirilen yayınlar da mevcuttur. Yan etkiler açısından bu iki ilaç karşılaştırıldığında da 18 aylık kullanımda siklofosamid ve rituksimab ile benzer oranda enfeksiyon ve diğer yan etkiler görüldüğü bildirilmiştir<sup>63</sup>.

Siklofosamid tedavisinde karşılaşılan geç dönem mesane kanseri veya infertilite açısından bakıldığında ise uzun süreli rituksimab kullanımında böyle bir yan etki ile karşılaşılmamıştır. Dirençli hastalar için hali hazırda çalışılmakta olan birçok yeni ilaç mevcut; mesela mepolizumabın relapsları olan ve KS'yi bırakamayan EGPA hastalarda faydalı olduğuna dair yayınlar mevcuttur<sup>12,64,65</sup>.

Remisyon sağlandıktan sonra idame tedavisi için azotiopirin veya MTX iyi birer seçenektir. Bu ilaçları tolere edemeyenlerde leflunomid veya mikofenolat mofetil denenebilir<sup>66</sup>. Pneumocystis jiroveci profilaksisi için trimetoprim-sulfametaksazol kullanımının relaps riskini azalttığına dair yayınlar mevcuttur. GPA hastalarında remisyonun korunmasında diğer bir seçenekte rituksimabtır. GPA ve MPA tedavisi için son dönemlerde yapılan bir randomize kontrollü çalışmada rituksimab tedavisinin idamede azatiopirinde daha etkin olduğu gösterilmiştir<sup>12</sup>. Belimumab ve abatacept ise GPA tedavisinde denenen diğer biyolojik ajanlardır<sup>64</sup>. Bunların dışında ciddi hastalık durumlarında (RPGN, DAH.. gibi) plazmaferez ve IVIG de önerilen diğer alternatif tedavi

yöntemleridir.

Bütün çalışmalar desteklemese de uzun dönemde MPO-ANCA pozitif hastalarda mortalite oranı PR3-ANCA pozitif hastalardan daha yüksektir. Relaps oranları ise aksine PR3-ANCA pozitif hastalarda daha yüksek bildirilmektedir<sup>12,67,68</sup>.

### **2.11.2. İmmün Kompleks Birikimli Küçük Damar Vaskülitleri (İKV)**

Baskın olarak küçük çaplı damarları (kapiller, venüller, arterioller ve küçük arterler) etkileyen az veya çok immünoglobülin ve/veya kompleman bileşenlerin damar duvarında birikmesiyle oluşan vaskülitlerdir. GN'in sık olduğu bu vaskülit tipi birkaç çeşit hastalık içermektedir. Bunlar IgA vaskülit (Henoch-Schönlein Purpura), Kriyoglobulinemik vaskülit, Anti-glomerüler bazal membran hastalığı (Goodpasture sendromu) ve Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit<sup>11</sup>.

#### **2.11.2.1. İmmünoglobülin A Vaskülit (Henoch-Schönlein) (IgAV)**

Küçük çaplı damarları (baskın olarak kapiller, venüller veya arterioller) etkileyen ve IgA1'in baskın olduğu immün birikimlerle karakterize bir vaskülitir. Genellikle deri ve gastrointestinal sistemi etkiler ve sıklıkla artrite neden olur. IgA nefropatisinden ayırt edilemeyen glomerulonefrit ortaya çıkabilir<sup>11</sup>.

Çocukluk çağının primer vaskülit olan ve ağırlıklı olarak küçük damarları etkileyen HSP karakteristik bir purpura, karın ağrısı, artrit ve böbrek tutulumu görülür. Dünyanın pek çok yerinde çocuklukta en yaygın vaskülitir<sup>69</sup>.

HSP/IgA vaskülit en sık 3-10 yaşları arasındaki çocuklarda görülür. Hastalık başlangıç 4-6 yaşları arasında pik yapar. Diğer romatolojik hastalıkların aksine, hafif bir erkek egemenliği (Erkek/Kadın: 1.5/1) vardır. Nadir de olsa bebeklerde, ergenlerde ve yetişkinlerde de görülür. Hastalığın yetişkinlerde daha şiddetli seyri olduğu bilinmektedir. Çoğu vakalar kış aylarında görülür ve genellikle üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben oluşur<sup>69</sup>.

HSP/IgA vaskülit multifaktöriyel bir immün kompleks hastalığıdır. HSP'nin tam etiyolojisi bilinmemektedir. IgA, HSP'nin patogeneğinde önemli bir role sahiptir. HSP'nin klinik bulguları, damar duvarlarında ve renal mesangiumda IgA1'in birikimine bağlıdır<sup>69</sup>.



HSP/IgA vaskülitisi akut, sistemik bir hastalıktır; hastalığın klasik belirti ve semptomları purpura, artralji/artrit, karın ağrısı ve glomerülonefriti içerir. Belirtiler birkaç gün veya hafta içinde gelişebilir. Bir üst solunum yolu enfeksiyonu genellikle hastalığı tetikler. Düşük dereceli ateş ve yorgunluk genellikle bulunur (Tablo 10)<sup>69</sup>.

HSP tanısı için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Bazı çocuklarda orta derecede lökositoz ve gastrointestinal kanama nedeni ile hafif anemi görülebilir. Akut faz reaktanları yükseltilebilir. Vakaların %50'sinde IgA'da bir artış görülürken bazı hastalarda dolaşımda IgA içeren immün kompleksler saptanabilmektedir; ancak bu bulgular tanı için spesifik değildir<sup>69</sup>.

**Tablo 10: HSP/IgA Vaskülitisi Hastalarının Klinik Özellikleri<sup>69</sup>**

ORGAN TUTULUMU	İNSİDANS	KLİNİK YANSIMASI
Deri	%100	Palpabl purpura, peteşi, ekimoz, bül, ülserasyon, makülopapüler lezyonlar, ürtikeryal lezyonlar, subkutan ödem
Eklemler	>%82	Artrit/artralji
Gastrointestinal sistem	%50-75	Karın ağrısı, gastrointestinal kanama, bağırsak Enfarktüsü, bağırsak perforasyonu, duodenal tıkanıklık, İntususepsiyon, akut pankreatit, hepatobiliyer tutulum, protein kaybeden enteropati
Böbrek	%20-60	Mikroskopik hematüri, proteinüri, makroskopik hematüri, akut nefritik veya nefritik sendrom, hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği
Ürogenital	%10-%20	Orşit, skrotal ödem, üreteral stenoz, testis torsiyonu
Nörolojik	%1-%8	Santral sinir sistemi vaskülitisi, baş ağrısı, nöbet, görme ve verbal bozukluklar, yüz felci, periferik nöropati
Pulmoner		Alveolar hemoraji, bağırsak infiltratları

Ankara 2008 kriterleri olarak yayınlanan yeni kriterler Avrupa Romatizma Birliği (European League Against Rheumatism- EULAR), Avrupa Pediatrik Romatoloji Topluluğu (Pediatric Rheumatology European Society- PRES) ve Uluslararası Araştırmalar Pediatrik Romatoloji Kuruluşu (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation-PRİNTO) tarafından onaylandı (Tablo 11). Bu kriterlere göre palpabl purpura

zorunlu bir bulgu olup yaş kriteri kaldırılmış, artrit/artralji eklenmiştir. Biyopsi örneklerinde granülositlerin tutulumu yerine IgA birikiminin gösterilmesi önerilmiştir. Bu yeni HSP sınıflandırması ile duyarlılığın %100'e, özgüllüğün ise %87'ye çıktığı belirtilmektedir<sup>69</sup>.

HSP kendini sınırlayan bir hastalık olduğu için, belirtilere yönelik uygun semptomatik önlemler alınır. Eklem tutulumu ve ağrılı yumuşak doku inflamasyonu ile ödemli olanlar için asetaminofen ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI) gibi analjezikler kullanılabilir. Steroid kullanımı gastrointestinal tutulumu olan hastalar için önerilmektedir. Ciddi kutanöz lezyonları veya geniş bülleri olan HSP hastalarına, kanıta dayalı veri bulunmamasına rağmen, steroid ve dapson tedavisi önerilir. Skrotal ve testiküler tutulum, kısa süreli steroid kullanımından fayda sağlayabilir. HSP'de ciddi veya hayatı tehdit eden hastalık nadirdir; bununla birlikte, pulmoner veya merkezi sinir sistemi tutulumu veya böbrek hastalığı hızla ilerliyorsa, ağır sistemik vaskülitlerde olduğu gibi ağır immünosupresif ilaçlar ve plazma değişimi de endikedir<sup>69</sup>.

**Tablo 11:** Ankara 2008 Henoch-Schönlein Purpurası Kriterleri<sup>69</sup>

Kriterler	Tanım
1. Purpura (zorunlu kriter)	Trombositopeni ile ilişkisiz, baskın olarak alt ekstremitelerde purpura (genelde palpe edilebilen) veya peteşi.
2. Abdominal ağrı	Fizik muayenede ya da öyküde akut başlangıçlı kolik tarzında diffüz abdominal ağrı varlığı. İntususepsiyon veya gastrointestinal kanama da olabilir.
3. Histopatoloji	IgA depozitlerinin baskın olduğu tipik lökositoklastik vaskülit veya proliferatif glomerülonefrit.
4. Artrit- Artralji	Eklemde şişlik veya hareket kısıtlılığı yapan eklem ağrısının gözlemlendiği akut başlangıçlı artrit. Eklemde şişlik veya hareket kısıtlılığı olmaksızın akut başlangıçlı eklem ağrısı
5. Böbrek tutulumu	Proteinüri >0.3 g/24saat veya sabah spot idrar örneğinde idrar albümin/kreatinin oranının >30mmol/mg olması. Hematüri veya kırmızı kan hücre silindirleri 400x büyütmede >5 kırmızı kan hücresi görülmesi veya idrar sedimentinde veya ölçüm çubuğunda ≥2+ kırmızı kan hücre silindirlerinin görülmesi
Tanı; Purpuraya ilaveten yukarıdaki diğer kriterlerin 1 veya daha fazlasının varlığı ile konur.	

### 2.11.2.2. Kriyoglobülinemik Vaskülit (KV)

Küçük çaplı damarları (baskın olarak kapiller, venüller ve arterioller) etkileyen ve serum kriyoglobülinleri ile ilişkisi bir vaskülitir. Deri, glomerüller ve periferik sinirler sıklıkla etkilenir<sup>11</sup>.

Kriyoglobulinemi 37°C'nin altındaki sıcaklıklarda çöken ve ısınca yeniden çözünebilen bir veya daha fazla immünoglobülinin serumda bulunması ile karakterizedir. Üç tip kriyoglobulin vardır: Tip I, izole edilmiş bir monoklonal immünoglobülin; Tip II, monoklonal orijinli IgM RF ve immunglobulin G (IgG); Tip III, IgG ve bir poliklonal IgM RF'dir. Tip II ve III'ün varlığı mikst kriyoglobulinemi olarak kabul edilir. Bu hastalık ağırlıklı olarak orta yaşlı kadınları etkiler. Mikst kriyoglobulinemi vakalarının çoğunda (%60-%90) hepatit C virüsü enfeksiyonu saptanır. Histolojik olarak küçük damarlarda kriyoglobulin immün depozitlerinin görüldüğü bir lökositoklastik vaskülitir. Klinik olarak, neredeyse tüm hastalarda purpura belirgindir. KV'de kriyoglobülinemi ile birlikte palpabl purpura, artrit, kas güçsüzlüğü, nöropati ve GN ile ortaya çıkan bir vaskülit söz konusudur. GN varlığı kötü prognozu gösterir. Ancak hastaların çok az bir bölümünde kronik böbrek yetmezliğine gidiş söz konusudur. Sık görülen diğer özellikleri ise halsizlik, artralji, karaciğer tutulumu, Raynaud fenomeni ve mononöritis multiplekstir<sup>70</sup>.

HCV ile ilişkili KV'de en iyi tedavi şekli IFN- $\alpha$  ve ribavirin kombinasyonudur. Tüm KV hastalarında virüs eradikasyonu önemlidir; virüsün temizlenmesi ile tedaviden daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir<sup>71</sup>. IFN temelli üçlü antiviral kombinasyonu ikili antiviral tedaviden daha etkilidir; ancak üçlü tedavi alan KV hastalarında daha yüksek oranda yan etki riski olduğu göz önünde bulundurulmalıdır<sup>72,73</sup>.

Hayati tehlikesi olan ciddi KV hastalarında ilk basamak tedavisi yüksek doz KS ve plazmaferezdir. Eş zamanlı siklofosfamid tedavisi de kullanılmaktadır<sup>70</sup>.

### 2.11.2.3. Anti-glomerüler Bazal Membran Hastalığı (Goodpasture Sendromu)

Anti-glomerüler bazal membran (GBM) otoantikörlerinin GBM'da birikimiyle glomerüler kapillerleri, pulmoner kapillerleri veya her ikisini de etkileyen vaskülitir. Akciğer tutulumu pulmoner hemorajiye neden olurken renal tutulum ile nekroz içeren

kresentik glomerülonefrite ortaya çıkar<sup>11</sup>.

Anti-GBM hastalığının klinik manifestasyonları pulmoner hemoraji, GBM boyunca lineer Ig birikimli hızlı ilerleyen nekrotizan glomerülonefrit nedeniyle oluşan akut böbrek hasarıdır. Renal tutulumlu hastaların %20-80'inde hem ANCA (genellikle MPO-ANCA) hem anti-GBM antikorları pozitifdir. Renal tutulumun prognozu özellikle her iki antikor pozitif olan bu hasta grubunda kötüdür<sup>74,75</sup>.

GBM hastalığının tedavisi glukokortikoid ile birlikte siklofosfamid veya diğer immünsupresif ilaçların kombinasyonuna ve plazma değişimine dayanmaktadır<sup>12,75</sup>.

#### **2.11.2.4. Hipokomplementemik Ürtikaryal Vaskülit (Anti-C1q Vaskülit)**

Ürtiker ve hipokomplementeminin eşlik ettiği küçük damarları etkileyen ve anti-C1q antikorları ile ilişkili bir vaskülitir. Klinikte GN, artrit, obstrüktif akciğer hastalığı ve oküler inflamasyon sık görülür<sup>11</sup>.

### **2.12. Değişken Çaplı Damar Vaskülitleri**

Her boyut (küçük, orta ve büyük) ve tipteki (arterler, venler ve kapiller) damarları etkileyebilen baskın bir türü bulunmayan vaskülitlerdir<sup>11</sup>.

#### **2.12.1. Behçet hastalığı (BH)**

BH her boyda arter veya venleri etkileyen bir vaskülitir. BH tekrarlayan oral ve/veya genital aftöz ülserler ile karakterize olup kütanöz, oküler, artiküler, gastrointestinal ve/veya merkezi sinir sisteminde inflamatuvar lezyonların buna eşlik edebilir. Bu hastalıkta küçük çaplı damar vaskülitinin yanı sıra tromboanjitis, tromboz, arterit ve arteriyel anevrizmalar görülebilir<sup>11</sup>.

Epidemiyolojik olarak BH Uzak ve Ortadoğu toplumlarında, ipek yolu üzerinde daha sık rastlanılır. Başlangıç yaşı genellikle 3. dekada rastlar; puberte öncesi ile 50 yaş ve sonrasında nadirdir. Her iki cinsi eşit oranda etkilemesine rağmen gençlerde ve erkeklerde daha ciddi seyredir<sup>76,77</sup>.

Klinik tutulumun çeşidine ve şiddetine göre tedavisi düzenlenir, hafif tutulumlarda

kolşişin yeterli iken daha ağır tutulumlar için siklofosamid, anti-TNF $\alpha$  veya alemtuzumab gibi çok daha etkili immunsupresif ajanlar kullanılmaktadır<sup>76</sup>.

### **2.12.2. Cogan Sendromu**

Cogan sendromu oküler inflamatuvar lezyonlar (interstisyel keratit, üveit ve episklerit gibi) ve iç kulak hastalığı (sensorinöral işitme kaybı ve vestibüler disfonksiyon gibi) ile karakterize vaskülitir. Vaskülit bulguları arasında her boyda arterit (küçük, orta veya büyük çaplı arterleri etkileyen), aortit, aortik anevrizmalar ve aort ile mitral valvülit sayılabilir<sup>11</sup>.

Cogan sendromu çoğunlukla genç beyaz erişkinlerde rapor edilen, etyolojisi bilinmeyen ve nadir görülen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Cogan sendromunun karakteristik bulgusu sağırılığa neden olabilen tekrar tekrar ortaya çıkabilen Meniere benzeri ataklar ve interstisyel keratittir. Kulak ve gözleri etkileyen enfeksiyonlar ve inflamatuvar koşullar ayırıcı tanıda düşünülmelidir<sup>11</sup>.

Akut alevlenmelerde, oküler ve işitsel inflamasyonun nükslerinde tedavi için KS'ler verilir. KS tedavisi başarısız olduğunda siklofosamid, azatioprin, metotreksat ve siklosporin gibi immünosupresif ilaçlar kullanılır. Tedavisi zor olan bu hastalığın prognozu hastalık aktivitesine göre değişir<sup>54</sup>.

### **2.13. Tek Organ Tutulumu İle Giden Vaskülitler**

Tek bir organ içerisinde herhangi bir çaptaki arter veya vena, sistemik bir vaskülitin belirleyici özelliği olmaksızın gelişen vaskülitir. İlgili organ ve damar tipinin (kutanöz küçük damar vaskülit, testiküler arterit ve santral sinir sistemi vaskülit gibi) adını içermektedir. Vaskülit bir organ içinde tek odakta olabileceği gibi birçok odakta da (yaygın) olabilir. Tek organ tutulumlu vaskülit tanısı konan hastaların bir kısmının sistemik vaskülitlerden birinin başlangıç bulgusu olabileceği ve zaman içerisinde diğer ek bulgularını geliştirebileceği unutulmamalıdır (sistemik PAN tablosu tam olarak gelişmeden önce sadece kutanöz arterit saptanabilir). Tek organ tutulumu ile giden vaskülitler kutanöz lökositoklastik vaskülit, kutanöz arteritis, primer santral sinir sistemi vaskülit, izole aortitis ve diğerleri diye sınıflandırılmıştır<sup>11</sup>.

### **2.13.1. Santral Sinir Sisteminin Primer Anjiiti**

Nadir bir sendrom olup beyin parankimi, spinal kord ve leptomeninkslerin küçük ve orta çaplı damar duvarlarının nekrozu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Baş ağrısı, nöbet ve bilişsel bozukluk baskın semptomlardır; iskemik inme ve hemoraji dahil olmak üzere tekrarlayıcı veya ilerleyici bir seyir gösteren çeşitli multifokal veya yaygın nörolojik semptomlar mevcut olabilir. Tanı beyin biyopsisi veya serebral anjiyografi ile doğrulanır. Karakteristik segmental daralmaya sahip damarların düzensiz seyrini gösteren anjiyografik değişiklikler gözlenebilir; ancak anjiyografik bulgular bazen normal olup patolojik bulguları öngöremeyebilir. Beyin omurilik sıvısı ve MR bulguları tanıyı destekler. Tedavide yüksek doz steroid ve siklofosfamid tedavisi önerilmektedir<sup>78</sup>.

### **2.13.2. Kutanöz Lökositoklastik Vaskülit**

Kutanöz vaskülit, ciltte küçük ve orta çaptaki damarların polimorfonükleer inflamasyonu ile karakterizedir. Dolaşımdaki immün kompleksler patogeneizde rol oynar; sitokinlerin ve vazoaktif aminlerin endotel hücreleriyle karmaşık bir şekilde etkileşimi de patogeneizde önemlidir. Olgularının >%70'inin altında ilaç, enfeksiyon, malignite, bağ dokusu hastalığı veya primer sistemik vaskülit yatmaktadır<sup>79</sup>.

Neden bir başka hastalık veya ilaç ise, bu hastalığın tedavisi veya ilacın kesilmesi tedavide ilk basamaktır. Tedavide sıklıkla KS, NSAII, antihistaminikler, dapson veya kolşisin kullanılabilir. Diğer tedavilere yanıt alınamayan ve KS dozunun azaltılmadığı nadir olgularda sitotoksik ilaçlar gündeme gelir<sup>79</sup>.

### **2.14. Sistemik Hastalıklarla İlişkili Vaskülitler**

Sistemik bir hastalığa bağlı sekonder olarak vaskülit gelişebilir. Vaskülitin adı (tanı), sistemik hastalığı belirten bir ön-terim içermelidir (romatoid vaskülit, lupus vaskülit, sarkoid vaskülit gibi)<sup>11</sup>.

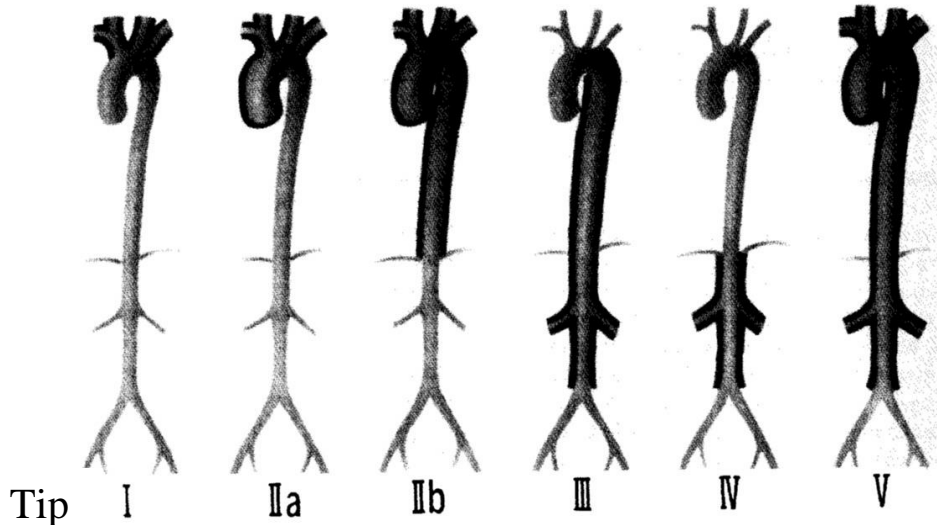
Sistemik durumlara bağlı ortaya çıkan vaskülitlerin tedavisinde altta yatan neden dikkate alınmalıdır<sup>12</sup>.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde 2004-2017 Haziran tarihleri arasında Chapel Hill Kriterlerine göre “Vaskülit” tanısı konmuş ve polikliniğimizde takibe alınmış olan 18-87 yaş arası 102 hasta çalışmaya dahil edildi. Büyük, orta ve küçük çaplı damar vaskülitleri çalışmaya alındı; bağ dokusu hastalığına sekonder olan vaskülitler ve Behçet hastalığı çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri retrospektif olarak mevcut poliklinik dosyaları taranarak değerlendirilip kaydedildi. TA hastalarının anjiyografik tutulumuna göre tipleri belirlendi (Şekil 3) (80).

Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı.



Şekil 3: Tutulum yerine göre TA tipleri<sup>80</sup>

#### 3.1. İstatistiksel İşlemler:

İstatistiksel analizler için “SPSS for Windows 13.0 versiyonu” kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ki kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmış.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

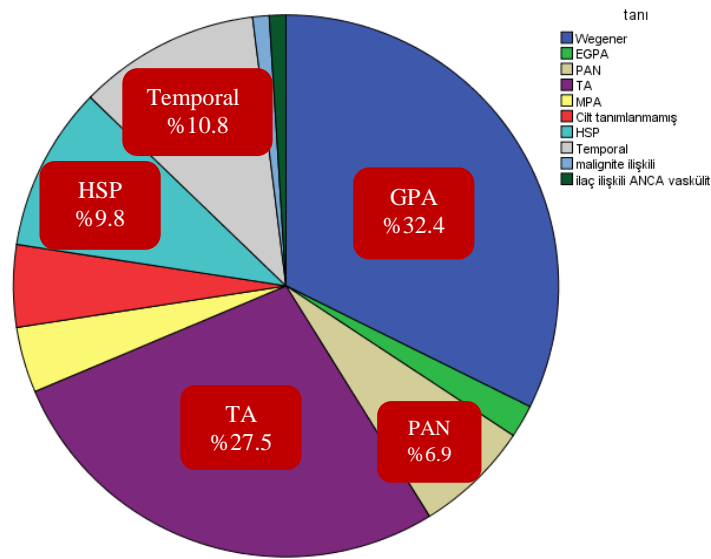
Polikliniğimizde toplam 102 hasta vaskülit tanısı ile takip edilmekte olup bu hastaların ortalama yaşları  $49,9 \pm 15,7$  yıl, hastalık başlangıç yaşları ise ortalama  $43,1 \pm 17,2$  yıl idi. Hastaların %58.8'i kadın (K/E: 60/42) olup ortalama tanıda gecikme süresi ise  $13,3 \pm 31,6$  ay idi (Tablo 12).

**Tablo 12:** Vaskülit tanılı hastaların demografik özellikleri

n: 102	Ortalama $\pm$ Std	Median (minimum - maximum)
Yaş ( yıl )	$49,9 \pm 15,7$	51,5 (18 - 87)
Başlangıç yaşı ( yıl )	$43,1 \pm 17,2$	42 (11 - 80)
Tanıda gecikme ( ay )	$13,3 \pm 31,6$	3 (0 - 240)
Hastalık süresi ( ay )	$90,1 \pm 79,5$	72 (2 - 555)

(std: standart sapma)

Hastalarımızın %38.3'ü büyük çaplı damar vaskülitlerinden oluşmaktaydı (%27.5'i TA, %10.8'i temporal arterit). Orta çaplı olan PAN hastaların %6.9'unu oluştururken küçük çaplı damar vaskülitlerinin oranı %53 (%32.4'i GPA, %9.8'i HSP, %3.9'u MPA, %2'si EGPA, %4.9'u tanımlanmamış cilt vaskülitleri) idi. Ayrıca bir hasta ilaçla ilişkili, bir hasta da malignite ile ilişkili ANCA pozitif vaskülit tanısı ile izlenmekteydi (Şekil 4).



**Şekil 4:** Hastaların tanılarına göre dağılımı



Hastaların başvuru esnasındaki konstitüsyonel semptomlarına bakıldığında %45.1'inde (46 hasta) ateş, %29.4'ünde (30 hasta) kilo kaybı, %93.1'inde (95 hasta) halsizlik ve %43.1'ünde (44 hasta) ise iştahsızlık saptandı. Hastaların %86'sında miyalji, %53.9'unda artralji saptanırken %13.7'sinde artrit tespit edildi. Kladiakasyo 18 hastada (%17.6) (14 TA, 4 temporal arterit hastası) mevcut olup bunların 7'si (%7) kladiakasyoyu çenede tarif etmiş; bu 7 hastanın 4'ü temporal arterit hastası iken 3'ü TA tanılı idi. Hastaların %40.2'sinde (41 hasta) akciğer tutulumu, %31.4'ünde (31 hasta) böbrek tutulumu, %30.4'ünde (31 hasta) nörolojik tutulum, %30.4'ünde (31 hasta) cilt tutulumu, %24.5'inde (25 hasta) üst solunum yolu tutulumu, %17.6'sında (18 hasta) göz tutulumu, %15.7'sinde (16 hasta) gastrointestinal tutulum, %2'sinde (2 hasta) ürogenital tutulum saptandı. Akciğer tutulumu olarak en sık nodül (%25.5) ve interstisyel akciğer hastalığı (%17.6) saptandı. Periferik sinir sistemi tutulumu 17 (%16.7) hastada saptanmış olup 12 hastada polinöropati (bu hastaların 6 tanesinde aynı zamanda diyabet mevcuttu) ve bir PAN hastasında mononöritis multipleks mevcuttu. Hastaların %77.5'ünde (79 hasta) ise komorbid hastalık mevcuttu. Diyabet %16.7 (17 hasta), Hipertansiyon %34.3 (35 hasta), koroner arter hastalığı %9.8 (10 hasta) oranında görülürken 11 hastada tiroid ile ilgili ek bir patoloji mevcuttu. HSP ve PAN tanılı birer hastaya da vaskülit tanısı ile birlikte FMF tanısı konmuştu (Tablo 13).

**Tablo 13:** Hastaların klinik bulguları

<b>Klinik Bulgular</b>	<b>n (%)</b>
Ateş	46 (%45.1)
Kilo kaybı	30 (%29.4)
Halsizlik	95 (%93.1)
İştahsızlık	44 (%43.1)
Myalji	86 (%84.3)
Artralji	55 (%53.9)
Artrit	14 (%13.7)
Kladiakasyo	18 (%17.6)
Akciğer tutulumu	41 (%40.2)
Böbrek tutulumu	32 (%31.4)
Nörolojik tutulum	31 (%30.4)
Cilt tutulumu	31 (%30.4)
Üst solunum yolu tutulumu	25 (%24.5)
Göz tutulumu	18 (%17.6)
Gastrointestinal tutulum	16 (%15.7)
Ürogenital tutulum	2 (%2)
Komorbid hastalık	79 (%77.5)

Hastaların tanı anındaki akut fazlarına bakıldığında %60.8 hastada sedimentasyon (ESH) ( $44.7 \pm 31.6$  mm/h), %76.5 hastada CRP (ort $\pm$ std:  $7.5 \pm 13.7$  mg/dl) yüksekliği olduğu görüldü. Lökositoz 56 hastada (%54.9; ort $\pm$ std:  $11457 \pm 4774$  /mm<sup>3</sup>) saptanmış olup bunların 44'ünde (%43.1; ort $\pm$ std:  $8208 \pm 4017$  /mm<sup>3</sup>) nötrofil değerleri yüksekti. Trombositoz 21 hastada (%20.6; ort $\pm$ std:  $350.328 \pm 141.468$  /mm<sup>3</sup>), anemi 58 hastada (%56.9; hematokrit %35.7 $\pm$ 6, hemoglobin  $12 \pm 2.1$  g/dl) saptandı. Anemisi olan hastaların %7.8'sinde MCV düşük olup %91.2'sinde normal sınırlarda idi. Hastaların çoğunda kronik hastalık anemisi düşünülmüş olup hastaların %45.1'inde (46 hasta) RDW değerleri (ort $\pm$ std: %16.3 $\pm$ 2.5) yüksek bulundu. Otoantikör sıklığına bakıldığında %35.3'ünde ANCA (GPA ve MPA'lı hastalarda), %21.6'sında RF, %11.8'inde ANA pozitif iken sadece %2'sinde CCP pozitifliği saptandı (Tablo 14).

**Tablo 14:** Hastaların tanı anındaki laboratuvar bulguları

	n (%)
ESH yüksekliği	62 (%60.8)
CRP yüksekliği	78 (%76.5)
Lökositoz	56 (%54.9)
Nötrofil yüksekliği	44 (%43.1)
Lenfopeni	26 (%25.5)
Anemi	58 (%56.9)
RDW yüksekliği	46 (%45.1)
Trombositoz	21 (%20.6)
Kreatinin yüksekliği	12 (%11.8)
LDH yüksekliği	24 (%23.5)
HCV pozitifliği	5 (%4.9)
HBV pozitifliği	4 (%3.9)
RF pozitifliği	22 (%21.6)
Anti-CCP pozitifliği	2 (%2)
ANA pozitifliği	12 (%11.8)
ANCA pozitifliği (n: 99)	36 (%35.3)
c-ANCA	26
p-ANCA	10

(std: standart sapma, n: hasta sayısı, ESH: eritrosit sedimentasyon yüksekliği, CRP: C reaktif protein, RDW: red cell distribution width = eritrosit dağılımı, WBC: lökosit, HCV: Hepatit C virüsü, HBV: Hepatit B virüsü, RF: Romatoid faktör, CCP: siklik sitrulinize peptid, ANA: anti nükleer antikor, ANCA: antinötrofil sitoplazmik antikor)

Genel olarak vaskülit hastalarımıza verilen tedavilere bakıldığında hepsinin KS aldığı hastalıkları süresince hastaların %30.4'üne siklofosfamid, %49'una azatioprin, %47.7'sine MTX verildiği görüldü. Biyolojik tedavi alan hasta sayısı ise 27 olup bunların

18'i rituximab, 7'si infliximab ve 2 tanesi ise tocilizumab kullanmakta idi. İki hastaya plazmaferez yapılırken 8 hastaya da tedavi esnasında IVIG tedavisi verilmişti (Tablo 15).

**Tablo 15:** Vaskülit tedavisi sırasında kullanılan ilaçlar

	n (%)
Siklofosfamid	31 (%30.4)
Kortikosteroid	100 (%100)
Azatioprin	50 (%49)
Metotrexat	48 (%47.7)
Siklosporin	1 (%1)
Rituximab	18 (%17.6)
İnfliximab	7 (%6.9)
Tocilizumab	2 (%2)
IVIG	8 (%7.9)

(n: hasta sayısı)

**Tablo 16:** Vaskülit alt tiplerine göre hastaların demografik özellikleri

ort±std (median; min-max)	GPA (n:33)	TA (n:28)	Temporal arterit (n:11)	HSP (n:10)	PAN (n:7)
Kadın/Erkek (n)	20/13	23/5	6/5	5/5	2/5
Yaş (yıl)	50.6±12.4 (52; 26-72)	42.6±13.4 (39.5; 24-65)	72.9±9.2 (72; 54-87)	41.2±15.4 (39.5; 18-63)	38.6±6.8 (41; 28-45)
Başlangıç yaşı (yıl)	44.7±14.5 (49; 14-64)	32.9±13.7 (30; 11-63)	68±10.9 (69 ; 60-80)	36.9±16.2 (35 ; 18-63)	32.1±5.6 (34; 24-39)
Tanıda gecikme (ay)	10.8±21.4 (3; 0-108)	25±50.7 (8; 0-240)	3.1±2.2 (2; 1-6)	3.2±3.8 (1; 0-12)	11±20.8 (3; 1-58)

(ort: ortalama, std: standart sapma, n: hasta sayısı, GPA: granülomatöz polianjiit, TA: Takayasu arteriti, HSP: Henoch Schönlein purpurası, PAN: poliarteritis nodoza,)

Hasta sayısı en fazla olan 5 vaskülit tipine ait demografik özellikler Tablo 16'de belirtilmiş olup ateş ve kilo kaybı en sık GPA (%60.6 ve %45.5)'da bildirilmiştir. Halsizlik tüm vaskülitlerde sık görülmüş olup iştahsızlık en çok GPA (%60.6) ve HSP'de (%60) bildirilmiştir. Mayalji ve artralji temporal arterit dışındakilerde daha sık iken artrit en çok HSP'de (%50), daha az sıklıkta ise GPA'da (%21.2) ve PAN'da (%14.3) mevcuttu (Tablo 17).

TA tanılı hastaların tutulum tipine bakıldığında hastalarda en sık Tip V (%46.4), Tip I (%35.7) ve Tip IV (%10.7) şeklinde tutulum olduğu görüldü. Tip II ve III tutulum sadece birer hastada saptandı. Böbrek parankim tutulumu TA ve temporal arteritte gözlenmez iken renal arterlerde TA'lı 8 hastada (%28.6) stenoz, PAN'lı 2 (%28.6) hastada ise anevrizma

saptandı. FMF amiloidozu olan PAN'lı bir hastada böbrek tutulumu mevcut olup bu FMF'i ile ilişkilendirilmiştir. GPA'lılarda %57.6 oranında böbrek, %87.9 oranında ise akciğer tutulumu saptandı. Akciğer olarak 18'inde nodül, 11'in infiltrasyon, 4 tanesinde ise alveolar hemoraji saptandı. TA tanısı ile izlenen 28 hastanın 5'inde akciğer bulgusu saptanmış olup tanı esnasında ikisinde nodül, ikisinde infiltrasyon ve birinde plevral effüzyon olduğu görüldü (Tablo 17).

**Tablo 17:** Vaskülit alt tiplerine göre hastaların klinik bulguları

n (%)	GPA (n:33)	TA (n:28)	Temporal arterit (n:11)	HSP (n:10)	PAN (n:7)
Ateş	20 (%60.6)	10 (%35.7)	1 (%9.1)	4 (%40)	3 (%42.9)
Kilo kaybı	15 (%45.5)	7 (%25)	1 (%9.1)	2 (%20)	1 (%14.3)
Halsizlik	32 (%97)	27 (%96.4)	8 (%72.7)	10 (%100)	7 (%100)
İştahsızlık	20 (%60.6)	10 (%35.7)	1 (%9.1)	6 (%60)	3 (%42.9)
Myalji	31 (%93.9)	24 (%85.7)	5 (%45.5)	8 (%80)	6 (%85.7)
Artralji	20 (%60.6)	15 (%53.6)	2 (%18.2)	8 (%80)	4 (%57.1)
Artrit	7 (%21.2)	0	0	5 (%50)	1 (%14.3)
Kladikasyo	0	14 (%50)	4 (%36.4)	0	0
Akciğer tutulumu	29 (%87.9)	5 (%17.9)	0	0	0
Böbrek tutulumu	19 (%57.6)	0	0	2 (%20)	1 (%14.3)
Nörolojik tutulum	8 (%24.2)	13 (%46.4)	7 (%63.6)	0	3 (%42.9)
Cilt tutulumu	5 (%15.2)	2 (%7.1)	0	10 (%100)	4 (%57.1)
Göz tutulumu	9 (%27.3)	1 (%3.6)	8 (%72.7)	0	0
Üst solunum yolu tutulumu	22 (%66.7)	0	0	0	1 (%14.3)*
Gastrointestinal tutulum	4 (%12.1)	2 (%7.1)	0	7 (%70)	0
Ürogenital tutulum	0	0	0	0	1 (%14.3)
Komorbid hastalık	22 (%66.7)	21 (%75)	11 (%100)	9 (%90)	5 (%71.4)

(n: hasta sayısı, \*ülsere bağlı kanlı burun akıntısı)

Hasta sayısı en fazla olan 5 vaskülitin tanılarına göre laboratuvar bulguları Tablo 18'de özetlenmiş olup HSP ve PAN'da çok düşük oranda ESH yüksekliği tespit edildi. CRP değerleri ise her 5 tipte de hastaların %60'ından fazlasında yüksek bulundu. Lökositoz sıklığı %30-71, anemi sıklığı ise %28.6-70 arasında saptanmış olup lökositozun en çok, aneminin ise en az görüldüğü vaskülit tipi PAN idi. Tüm vaskülit tiplerinde en çok rastlanılan anemi kronik hatalık anemisi (%71.4-100) idi. Genel olarak tanı anında trombositoz az görülmüş olup sıklık %10-33.3 arasında idi. Beklenildiği üzere bu 5

vaskülitte sadece GPA’da ANCA pozitifliği saptanmış olup bunların yaklaşık %81’i c-ANCA, %19’u ise p-ANCA idi (Tablo 18).

**Tablo 18:** Vaskülit alt tiplerine göre hastaların tanı anındaki laboratuvar bulguları

n (%)	GPA (n:33)	TA (n:28)	Temporal arterit (n:11)	HSP (n:10)	PAN (n:7)
ESH yüksekliği	23 (%63.7)	16 (%57.1)	10 (%90.9)	2 (%20)	0
CRP yüksekliği	24 (%72.7)	18 (%64.3)	8 (%72.7)	9 (%90)	7 (%100)
Lökositoz	21 (%63.6)	14 (%50)	7 (%63.6)	3 (%30)	5 (%71.4)
Nötrofil yüksekliği	17 (%51.5)	8 (%28.6)	6 (%54.5)	4 (%40)	5 (%71.4)
Lenfopeni	12 (%36.4)	4 (%14.3)	2 (%18.2)	4 (%40)	1 (%14.3)
Anemi	21 (%63.6)	14 (%50)	7 (%63.6)	7 (%70)	2 (%28.6)
Kronik Hastalık	20	10	6	6	2
Demir eksikliği	1	4	0	1	0
RDW	12 (%36.4)	17 (%60.7)	4 (%36.4)	3 (%30)	4 (%57.1)
Trombositoz	11 (%33.3)	4 (%14.3)	2 (%18.2)	1 (%10)	2 (%28.6)
RF	10 (%30.3)	5 (%17.9)	0	2 (%20)	1 (%14.3)
ANA	1 (%3)	2 (%7.1)	1 (%9.1)	3 (%30)	2 (%28.6)
ANCA	31 (%93.9)	0	0	0	0
c-ANCA	25	0	0	0	0
p-ANCA	6	0	0	0	0

(n: hasta sayısı, GPA: granülatöz polianjitis, TA: Takayasu arteriti, HSP: Henoch Schönlein purpurası, PAN: poliarteritis nodoza, RF: romatoid faktör, ANA: anti nükleer antikor, ANCA: antinötrofil sitoplazmik antikor, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C reaktif protein, RDW: red cell distribution width= eritrosit dağılımı, RF: Romatoid faktör, CCP: siklik sitrulinize peptid, ANA: anti nükleer antikor, ANCA: antinötrofil sitoplazmik antikor)

Vaskülit serimizin en çok saptanan 5 vaskülit tipinde tedavi için kullanılan ilaçların dağılımı tablo 19’da gösterilmiştir.

**Tablo 19:** Vaskülit alt tiplerine göre vaskülit tedavisi için kullanılan ilaçlar

n (%)	GPA (n:33)	TA (n:28)	Temporal arterit (n:11)	HSP (n:10)	PAN (n:7)
Siklofosfamid	17 (%51.5)	3 (%10.7)	0	0	5 (%71.4)
Steroid	33 (%100)	28 (%100)	11 (%100)	10 (%100)	7 (%100)
Azatioprin	21 (%63.6)	10 (%35.7)	0	7 (%70)	3 (%42.9)
Siklosporin	1 (%33)	0	0	0	0
Metotrexat	11 (%33.3)	26 (%92.9)	9 (%81.8)	1 (%10)	0
İnfliximab	0	7 (%25)	0	0	0
Rituximab	15 (%45.5)	0	0	0	0
Tocilizumab	0	2 (%7.1)	0	0	0
IVIG	7 (%21.3)	0	0	0	0
Plazmaferez	2 (%6.1)	0	0	0	0

(n: hasta sayısı, GPA: granülatöz polianjitis, TA: Takayasu arteriti, HSP: Henoch Schönlein purpurası, PAN: poliarteritis nodoza, IVIG: intravenöz immunglobulin)

## 5. TARTIŞMA

Vaskülit etiyojisi tam olarak aydınlatılmamış inflamatuvar sistemik bir hastalık grubu olup damar duvarının inflamasyonu ile karakterizedir. Bu çalışmada 2004-2017 yılları arasında romatoloji polikliniğimizde vaskülit tanısı ile takip edilen hastaların verileri retrospektif olarak incelenerek demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Polikliniğimizde takip edilen 102 hastanın büyük çoğunluğunu küçük çaplı damar vaskülitleri (%53) oluşturmaktaydı. Ülkemizde tek bir merkezde yapılmış olan bir çalışmada benzer şekilde küçük çaplı damar vaskülit oranı %53 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların %42'si HSP, %34'ü cilt vaskülit, %16'sı GPA ve %10'u EGPA olarak bildirilmiştir<sup>81</sup>. İspanya'da yapılan bir epidemiyolojik çalışmada ise primer vaskülit tanısı ile izlenen 74 hastanın %39'u DHA, %7'si TA, %4'ü PAN, %39'u AİV (%14 GPA, %22 MPA, %4 EGPA) ve %9'u HSP olarak bildirilmiştir<sup>82</sup>. Bizim çalışmamızda GPA oranı (%32) her iki çalışmaya göre daha yüksek olup Türkiye'den bildirilen HSP ve cilt vaskülit oranlarına göre daha düşük bulundu. Bunun bir nedeni cilt vaskülitlerinin ön planda Dermatoloji'ye yönlendirilmesi ve bu bölüm tarafından izlenmesi nedeni ile polikliniğimize daha az başvuru yapılması olabilir.

Durdu ve ark'nın çalışmasında genel olarak hastaların cinsiyet dağılımı yarı yarıya bildirilmiş olmasına rağmen küçük çaplı damar vaskülitlerinin erkeklerde daha yüksek (%68) olduğu görülmüştür<sup>81</sup>. Gonzalez-Gay ve ark'nın yaptığı epidemiyolojik çalışmada ise CHCC'a göre primer vaskülit tanısı konan 54 hastanın %54'ünün erkek olduğu bildirilmiştir<sup>82</sup>. İngiltere'den 462 GPA tanılı hastayı içeren bir çalışmada da erkek sıklığının %57 olduğu belirtilmiştir<sup>83</sup>. Romero-Gomez ve ark'nın çalışmasında ise bizim oranlara benzer şekilde kadın oranı (%58) daha fazla olup AİV'lerde kadın sıklığı %62 olarak bildirilmiştir<sup>84</sup>. AİV tanılı hastalarımızın kadın oranı %62 olup literatüre benzerdi.

Bu çalışmada sık karşılaştığımız diğer vaskülitlere baktığımızda TA hastalarında kadın sıklığının %82, DHA'da %55, HSP'de %50 ve PAN'da %29 olduğu görüldü. Çin'de yapılan ve 262 TA hastasını içeren bir çalışmada bizim oranlarımıza benzer şekilde kadın sıklığının %83 olduğu bildirilmiştir<sup>85</sup>. DHA tanılı 5011 hastada steroid tedavisinin sonuçlarının araştırıldığı bir kohort çalışmasında kadın sıklığı %74 olarak belirtilmiştir<sup>86</sup>. Klasik kitaplarda da benzer şekilde DHA'lerin 2/3'sinin kadın<sup>42</sup> olduğu belirtilmekte olup

bizim kadın sıklığımızın daha az olması hasta sayımızın azlığına bağlanmıştır. HSP için çocuklarda hafif erkek egemenliği söz konusu iken (yaklaşık 1.5 kat)<sup>87,88</sup> iken erişkinlerde değişik oranlar bildirilmektedir. Erkeklerde HSP'nin 6 kat daha fazla görüldüğünü bildirilen çalışmalar<sup>84</sup> olsa da genel olarak %70'nin erkek olduğu belirtilmiştir<sup>89</sup>. PAN'a bakıldığında ise kadın ve erkeğin hemen hemen tüm toplumlarda eşit görüldüğü bildirilse de<sup>6</sup> Fransa vaskülit çalışma grubunun (348 hasta) yaptığı retrospektif bir çalışmada erkeklerde PAN'ın daha sık (%63) olduğu belirtilmiştir<sup>90</sup>. Yine Avrupa'nın iki bölgesini kıyaslayan bir çalışmada benzer şekilde %61 oranında erkek egemenliğinin olduğu görülmüştür<sup>91</sup>. PAN grubumuzdaki hasta sayımız bu çalışmalara göre oldukça düşük (7 hasta) olup bizim grupta erkek sıklığı %71 idi.

Primer sistemik vaskülit tanılı 74 erişkin hastada yapılan epidemiyolojik bir çalışmada DHA için yaş ortalaması yaklaşık 72, AİV için 61 (GPA'da 66, EGPA'da 55), TA için 26, PAN için 58, HSP için ise 48 yıl olarak bildirilmiştir<sup>84</sup>. Çalışmamızda benzer şekilde DHA hastalarında yaş ortalaması 73 yıl bulundu. GPA hastalarımızda ise yaş ortalaması yaklaşık 51 yıl olup 10 tane GPA hastası içeren Romero-Gomez ve ark'nın<sup>84</sup> çalışmasından daha düşüktü. GPA ile EGPA'nın 5. dekatta pik yaptığı bildirilmektedir<sup>39,58,83</sup>. TA hastalarımızın yaş ortalaması ise yaklaşık 43 yıl idi; Romero-Gomez ve ark'nın çalışmasında TA hastalarının yaşı belirgin olarak düşük olmasına rağmen bu çalışmada sadece 5 TA hastası olduğu belirtilmektedir<sup>84</sup>. Daha geniş serilerde bildirilen yaş ortalamaları ise bizimkilere benzer idi<sup>41,85</sup>. HSP'li hastalarımızın yaş ortalaması erişkin hastalarda bildirilene benzer bulundu<sup>84,89</sup>. PAN hastalarımızın yaş ortalaması 39 yıldır. Yayınlarda PAN için yaş ortalaması 50-60 yıl olarak bildirilmiştir<sup>54,84,90</sup>. Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada PAN'lı hastaların yaklaşık %60'ının 40 yaşın altında olduğu bildirilmiştir<sup>81</sup>. Ülkemizde PAN ile yakın ilişkisi olduğu bilinen FMF sık görülmektedir; 7 PAN hastamızın üç tanesinde FMF tespit edilmiş olup yaş ortalamamızın daha düşük olması buna bağlanmıştır.

Hastalarımızın tanısında ortalama 13±32 (median: 3ay) aylık bir gecikme saptanmış olup en geç tanı TA'da (25±51; median 8 ay) saptandı. Durdu ve ark'larının çalışmasında hastaların tanılarına göre %22-57'sinde tanıda 6ay ile 16 yıl arasında bir gecikme saptandığı bildirilmiştir<sup>81</sup>.

Durdu ve ark'nın çalışmasında vaskülitli hastaların %32'sinde anemi, %49'unda lökositoz, %64'ünde trombositoz, %92'sinde ESH yüksekliği ve %73'ünde CRP

yüksekliği saptandığı bildirilmiştir<sup>81</sup>. Bizim vakalarımızın %57'sinde anemi, %55'inde lökositoz, %21'inde trombositoz, %61'inde ESH, %77'sinde CRP yüksekliği saptandı. Bizim grubumuzda GPA (33 hasta) ve TA (28 hasta) sık iken Durdu ve ark'da HSP (32 hasta), TA (29 hasta) ve DHA (26 hasta) tanıli hastaların sayısı yüksekti; bu nedenle aralarındaki bu fark tanı dağılımı ile ilişkili olabilir.

Tanı anında hastalarımızın tamamında çeşitli konstitüsyonel bulgular mevcut olup en sık halsizlik (%93), myalji (%84), artralji (%54), ateş (%45) ve iştahsızlık (%43) saptandı. GPA'da konstitüsyonel bulguların sık olduğu belirtilmektedir<sup>39</sup>; retrospektif bir çalışmada hastaların %60'ında ateş, kilo kaybı, halsizlik görüldüğü bildirilmiştir<sup>92</sup>. Bir meta-analizde ise hastaların %48'inde ateş, %28'inde kilo kaybı, %38'inde eklem bulgusu olduğu belirtilmiştir<sup>93</sup>. Yine Durdu ve ark'nın çalışmasında da ateş %58 oranında bildirilmiştir<sup>81</sup>. GPA'lı hastalarımızın ise %97'sinde halsizlik, %94'ünde miyalji, %61'inde ateş, iştahsızlık ve artralji, %46'da kilo kaybı saptandı. Bizim hasta grubumuzda konstitüsyonel bulgular daha sık saptanmış olmakla birlikte ateş sıklığı literatürdeki verilerle benzerdi.

GPA'da hastaların %90'ından fazlasında üst ve/veya alt solunum yolu ile ilişkili semptomlar tespit edilmiştir<sup>3,39</sup>. Hastalarımızın %96'sında üst ve/veya alt solunum yolu tutulumu mevcut olup %88'inde akciğer, %67'sinde ise üst solunum yolu tutulumu mevcuttu. Benzer şekilde Ghorbel ve ark'nın çalışmasında da hastaların %83'ünde kulak burun boğaz, %70'inde ise akciğer ile ilgili bulgular saptandığı bildirilmiştir<sup>92</sup>. Bajema ve ark'nın meta-analizinde (349 hasta) hastaların %59'unda akciğer tutulumu, %81'inde üst solunum yolu tutulumu olduğu saptanmıştır<sup>93</sup>. Biyopsi ile bakıldığında ise 180 aktif GPA hastasının %91'inde akciğer parankiminde, %21'inde ise üst solunum yolunda GPA ile uyumlu değişiklikler saptandığı bildirilmiştir<sup>3</sup>. Akciğer tutulumu açısından bakıldığında literatürde nodül/kavite görülme oranının %43, interstisyel akciğer hastalığının %30 ve plevral effüzyonun %16 olduğu görülmektedir<sup>92</sup>. GPA hastalarında ayrıca yaklaşık %10-15 oranında alveolar hemoraji de bildirilmiştir<sup>39</sup>. Hastalarımızın %54'ünde nodül/kavite, %33'ünde infiltrasyon, %12'sinde ise alveolar hemoraji saptanmış olup bu verilerimiz literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Klasik bilgi olarak GPA hastalarının %80'ninde böbrek tutulumu belirtilmekte<sup>39</sup> olup meta-analizlerde bu oran %76 olarak bildirilmektedir<sup>93</sup>. Hastalarımızın %58'inde böbrek tutulumu saptanmış olup Ghorbel ve ark'nın bildirdiği oranla benzer idi. Ghorbel ve ark'nın retrospektif çalışmalarında (30 hasta) hastaların %56'sında renal tutulum olduğu,



%43'ünde ise hızlı ilerleyen glomerülonefrit saptandığı bildirilmiştir<sup>92</sup>.

Klasik kaynaklarda GPA hastalarının yaklaşık %50'sinde cilt tutulumu bildirilirken nörolojik tutulum sıklığı %15-60 olarak belirtilmektedir<sup>39</sup>. Ghorbel ve ark'nın çalışmasında %33 oranında göz, %50 nörolojik ve %50 mukokütanöz (%30 purpura, %10 nodül) tutulum saptanmıştır<sup>92</sup>. Önceki yıllarda yapılmış olan meta-analizde de %30 oranında göz ve %35 oranında cilt tutulumu tespit edildiği bildirilmiştir<sup>93</sup>. Bizim hastalarımızın ise %27'sinde göz, %24'ünde nörolojik ve %15'inde cilt tutulumu saptandı. Bizim vakalarımızın cilt bulguları belirgin olarak daha düşük bulundu; veriler retrospektif olarak incelendiği için anamnez ile ilgili eksiklikler buna neden olmuş olabilir.

GPA'nın aktif döneminde sıklıkla ESH ve CRP yüksekliği görülür. Ayrıca hastalarda hafif veya orta düzeyde anemi ve trombositoz görülebilir; lökositler normal veya yüksek olabilir<sup>39</sup>. Bajema ve ark'nın yaptığı meta-analizde hastaların %43'ünde anemi, %41'inde lökositoz, %58'inde ESH yüksekliği görüldüğü bildirilmiştir<sup>93</sup>. Bizim GPA grubumuzda ise hastaların %64'ünde anemi ve lökositoz, %33'ünde trombositoz, %64'ünde ESH yüksekliği ve %73'ünde CRP yüksekliği tespit edildi.

GPA'lı hastaların %80-90'da ANCA pozitifliği görülür<sup>57</sup>. Özellikle aktif dönemdeki hastaların %90'ından fazlasında PR-3 ANCA pozitifdir<sup>36</sup>. Şiddetli hastalıkta hastaların %96'sında, sınırlı olanların ise %83'ünde ANCA pozitifliği saptandığı ve bunların da %82'sinin PR-3 ANCA olduğu bildirilmiştir<sup>3</sup>. İspanya'da yapılmış olan çalışmada ise %80 oranında cANCA ve %10 oranında pANCA pozitifliği saptanmıştır<sup>84</sup>. Benzer şekilde Tunus'tan bildirilen vakalarda da %90 ANCA pozitifliği saptanmış olup bunların %80'inde cANCA, %10'unda pANCA bulunduğu bildirilmiştir<sup>92</sup>. Bizim GPA grubunda da bu değerlere yakın sonuç bulunmuş olup %94 hastada ANCA pozitifliği (%76 cANCA, %18 pANCA) mevcuttu.

TA hastalarının %80-90'ında sistemik veya vasküler semptomlar görülür. Hastaların %20-40'ında yorgunluk, halsizlik, kilo kaybı, gece terlemesi, ateş, artralji veya myalji şeklinde sistemik semptomlar görülebilir. Farklı çalışmalarda değişik oranlar bildirilmiş olup hastaların %27-78'inde halsizlik, %9-22'sinde kilo kaybı, %5-53'ünde kas iskelet sistemi bulguları görüldüğü bildirilmiştir<sup>41,94,95</sup>. Halsizlik hastalarımız %96'sında, miyalji %86'sında, artralji %54'ünde, ateş ve iştahsızlık %36'sında, kilo kaybı ise %25'inde saptandı.

TA hastalarının yaklaşık %10-20'si tanı anında klinik olarak asemptomatiktir. Tipik bulguları üst ve alt ekstremitelerde kladiokasyo olup %13-90 oranında bildirilmiştir. Hastaların %4 kadarında kardiyak bulgu saptanırken nörolojik bulguların sıklığı %13-60, cilt bulgularının sıklığı %3-28 olarak bildirilmiştir<sup>41</sup>. Hastalarımızın yarısında kladiokasyo bulunurken %18'inde akciğer tutulumu, %46'sında nörolojik tutulum, %7'sinde cilt tutulumu, %7'sinde GIS ve %4'ünde göz tutulumu saptandı.

TA olgularının yaklaşık %50'sinde pulmoner arter tutulumu görülürken akciğer parankim lezyonu çok nadirdir<sup>41,96</sup>. Bronşektazi, bilateral nodüler infiltrasyon ve masif pulmoner hemoraji ile seyreden vakalar bildirilmiştir<sup>96</sup>. TA tanısı ile izlenen 28 hastamızın 5 tanesinde (%18) akciğer bulgusu saptanmış olup tanı esnasında ikisinde nodül, ikisinde infiltrasyon ve birinde plevral effüzyon olduğu görüldü.

Anjiyografik tutulum şekline göre TA 5 farklı tipe ayrılmaktadır<sup>80</sup>. Etnik farklılıklara göre tutulum sıklığı Tip 1 için %47-7, Tip 2 için %27-7, Tip 3 için %7-0, Tip 4 için %28-1 ve Tip 5 için ise %55-24 olarak bildirilmiştir<sup>80,94,97</sup>. Son yıllarda ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bunlardan farklı olarak Tip 1 sıklığı %52, Tip 2 sıklığı %4, Tip 3 sıklığı %9 ve Tip 5 sıklığı %35 olarak bildirilmiştir<sup>95</sup>. Bizim TA grubumuzda da Uzakdoğu'dan bildirilen oranlara benzer şekilde en sık Tip 5 (%46) ve Tip 1 (%36) şeklinde tutulum görülmüştür.

TA hastalarının bazılarında aktif dönemde CRP, ESH yüksekliğinin yanı sıra lökositoz, trombositoz ve anemi görülebilmektedir<sup>41</sup>. Çin'den bildirilen bir çalışmada 262 hastanın %25'inde ESH yüksekliği, %47'sinde CRP yüksekliği ve %36'sında anemi bildirilmiş<sup>85</sup> olmasına rağmen bazı yayınlarda ESH yüksekliğinin sıklığı %90'lara varmaktadır<sup>97</sup>. Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise hastaların %83'ünde CRP, %70'inde ESH yüksekliği bildirilmiştir<sup>95</sup>. Bizim hastalarımızın %57'inde ESH yüksekliği, %64'ünde CRP ve yüksekliği %50'sinde anemi saptandı. Saritas ve ark'ları hastalarının %13'ünde ANA, %22'sinde (5 hasta) RF pozitifliği saptadıklarını bildirmiş<sup>95</sup> olup bizim grubumuzda RF pozitifliği %18, ANA pozitifliği ise %7 olarak bulundu.

DHA hastalarının yaklaşık yarısında ateş yüksekliği, halsizlik ve kilo kaybı görülebilir<sup>42,98,99</sup>. DHA hastalarımızın sadece %9'u ateş, iştahsızlık ve kilo kaybı tarif ederken birçoğunda (%73) halsizlik mevcuttu. DHA'da hastaların en az üçte ikisinde baş ağrısı, yaklaşık yarısında çenede kladiokasyo, %3-15'inde kolda kladiokasyo<sup>98</sup> ve %15-20'sinde optik sinir tutulumuna bağlı körlük bildirilmektedir<sup>3,98</sup>. Hastaların yaklaşık

%10'unda üst solunum yolu ile ilgili semptomlar bildirilmiştir<sup>98</sup>. Bizim grubumuzda %36 oranında kladiokasyo, %63 nörolojik tutulum, %73 göz tutulumu tespit edildi. Hasta grubumuz az sayıda hasta (11 hasta) içerdiği için bu sayılar gerçek yaşam verilerini yansıtmayabilir.

DHA hastalarının çoğunda akut faz yüksekliği mevcut<sup>42</sup> olup çoğunda normokrom normositer anemi, reaktif trombositoz bildirilmiştir<sup>3</sup>. Bazı çalışmalarda %75-84 gibi daha düşük oranlarda ESH yüksekliği<sup>100,101</sup> bildirilse de genelde oran yaklaşık %95 olarak verilmiştir<sup>43,102</sup>. İspanya dan bildirilen bir çalışmada hastaların %88'inde CRP yüksekliği, %61'inde anemi ve %20'sinde trombositoz saptanmıştır<sup>101</sup>. Literatürdeki verilere benzer şekilde hastalarımızın %64'ünde anemi ve lökositoz, %18'inde trombositoz, %73'ünde CRP yüksekliği ve %91 oranında ESH yüksekliği saptandı.

HSP'li hastaların %100'ünde purpura, %82'sinde artrit, %63'ünde karın ağrısı, %33'ünde gastrointestinal kanama, %20-60'ında böbrek tutulumu bildirilmiştir<sup>3,69,88,89</sup>. Hastalarımızın tamamında halsizlik, %40'ında ateş varken yayınlara benzer şekilde hastaların tamamında purpura, %80'ninde miyalji ve/veya artralji, %70'inde gastrointestinal tutulum ve %20'sinde böbrek tutulumu gözlemlendi. Erişkin ve çocuk HSP hastalarını klinik ve laboratuvar olarak karşılaştıran bir çalışmada erişkinlerde %23 lökositoz, %6 anemi ve %52 ESH yüksekliği saptanırken çocuklarda bu oranların sırası ile %55, %8 ve %63 olduğu bildirilmiştir<sup>89</sup>. Hastalarımızın %70'inde anemi, %30'unda lökositoz, %10'unda trombositoz, %20'sinde ESH yüksekliği, %90'nında CRP yüksekliği saptanmış olup bizim hastalarımızda anemi daha sık iken ESH yüksekliği daha az oranda görüldü. Hasta sayımız az olup (10 hasta) bu farklılık bundan kaynaklanmış olabilir.

PAN hastalarının %93'ünde konstitüsyonel semptomlar saptanmış olup %64'ünde ateş, %70'inde kilo kaybı, %59'unda miyalji ve %49'unda artralji bildirilmiştir<sup>54,90</sup>. Hastalarımızın tamamında halsizlik mevcut olup %43'ünde ateş ve iştahsızlık, %44'ünde kilo kaybı, %86'sında miyalji, %57'sinde artralji saptandı. PAN'da %79 oranında nörolojik tutulum, %50 cilt tutulumu, %38 gastrointestinal tutulum, %17 ürogenital tutulum, %9 göz tutulumu, %35 oranında vasküler nefropati ve hipertansiyon bildirilmiştir<sup>54,90</sup>. Yapılan anjiyografik çalışmalarda hastaların %98'inde oklüziv değişiklikler, %48'inde anevrizmal değişiklikler ve %12'sinde ektazi saptandığı bildirilmiştir<sup>6</sup>. Hastalarımızın %57'sinde cilt, %43'ünde nörolojik, %14'ünde ürogenital tutulum mevcut olup %29'unda renal arter anevrizması tespit edildi.

PAN hastalarının %82'sinde ESH yüksekliği ve %29'unda CRP yüksekliği saptandığını bildiren çalışmalar mevcuttur<sup>90</sup>. Bizim vakalarımızın hepsinde CRP yüksekliği saptanmasına rağmen tüm hastalarımızın ESH değerleri normal sınırlar içerisinde bulundu. Hasta sayımız çok az (7 hasta) olup %71'inde lökositoz, %29'unda trombositoz ve anemi tespit edildi.

Genel olarak hastalarımızın demografik, klinik ve laboratuvar bulguları literatür verileri ile rtsse de bazı parametrelerde farklılık saptandı. Özellikle DHA, HSP ve PAN hasta sayılarımızın çok düşük olması bu konuda sağlıklı bir sonuç elde edilmesini ve genelleme yapılabilmesini engellemiştir. Bu hastalık grubunda belirgin bir tanı gecikmesi saptanması tanının zaman zaman ne kadar zor konulabildiğinin göstergesidir. Ciddi seyir gösterebilen bu hastalıkların tanınması ve ayırıcı tanıda akılda tutulması önemlidir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda primer vaskülit tanısı ile takipli 102 hastanın klinik, laboratuvar, demografik özellikleri incelendi.

Hastalar damar çaplarına göre sınıflandırıldığında büyük çaplı damar vaskülitli hastaların %38, orta çaplı vaskülitli hastaların %7, küçük çaplı damar vaskülitli hastaların %53 oranında olduğu görüldü. Hastaların ortalama yaşları 50, başlangıç yaşları ise ortalama 43 yıl idi. Hastaların %59'u kadın olup ortalama tanıda gecikme süresi ise 13 ay olarak saptandı. Tanıda en fazla gecikme TA'lı hastalarda (25 ay) saptandı. Hasta sayısı en fazla olan 5 primer vaskülit tipi ayrıca değerlendirildiğinde kadın oranının en fazla TA'da, ileri başlangıç yaşının ise beklendiği gibi DHA'da (ortalama 68 yıl) olduğu görüldü.

Hastaların çoğunda başvuru esnasında konstitüsyonel semptomlar mevcut olup %45'inde ateş, %29'unda kilo kaybı, %93'ünde halsizlik ve %43'ünde ise iştahsızlık saptandı. Organ tutulumuna açısından incelendiğinde %40'ında akciğer tutulumu, %31'inde böbrek tutulumu, %30'unda nörolojik tutulum ve cilt tutulumu, %25'inde üst solunum yolu tutulumu, %18'inde göz tutulumu, %16'sında GİS tutulumu ve %2'sinde ürogenital tutulum saptandı. Böbrek, akciğer ve üst solunum yolu tutulumu en sık GPA'da, nörolojik tutulum en sık TA, cilt ve gastrointestinal tutulum ise en sık HSP'de görüldü. Anjiyografik olarak en sık Tip V (%46), Tip I (%36) ve Tip IV (%11) şeklinde TA tutulumu saptandı.

Tanı anında hastaların %77'sinde CRP, %61'inde ise ESH yüksekliği görüldü. Lökositoz hastaların %55'inde saptanmış olup bunların %43'ünde nötrofil değerleri yüksekti. Trombositoz ise hastaların sadece %21'inde saptandı. Hastaların %57'sinde anemi görülmüş olup çoğunda kronik hastalık anemisi ile uyumlu bulundu. ESH yüksekliği HSP ve PAN'da çok düşük oranda tespit edilirken CRP yüksekliği her 5 vaskülit tipinde hastaların %60'ından fazlasında bulundu. Lökositozun en çok, aneminin ise en az görüldüğü vaskülit tipi PAN idi. Tüm vaskülit tiplerinde kronik hastalık anemisi saptanmış olup trombositoz genel olarak az görüldü.

Otoantikör sıklığı açısından bakıldığında tüm hastaların %35'inde ANCA, %22'sinde RF, %12'sinde ANA pozitif bulunurken sadece %2'sinde CCP pozitifliği saptandı. ANCA pozitifliği hasta sayısı en fazla olan 5 vaskülit tipinden sadece GPA'da saptanmış olup bunların yaklaşık %81'i c-ANCA, %19'u ise p-ANCA idi.

Hastalık süresince hastaların tamamının tedavi için KS aldığı %30'unun siklofosamid, %49'unun azatioprin ve %48'inin de MTX kullandığı görüldü. Biyolojik tedavi alan hasta sayısı ise 27 olup bunların 18'i rituximab, 7'si infliximab ve 2 tanesi ise tocilizumab kullanmakta idi. İki hastaya aktif dönemlerinde plazmaferez yapılırken 8 hastaya da tedavi esnasında IVIG tedavisi verilmişti.

Genel olarak hastalarımızın demografik, klinik ve laboratuvar bulguları literatür verileri ile örtüşse de bazı parametrelerde farklılık saptandı. Özellikle DHA, HSP ve PAN hasta sayılarımızın çok düşük olması bu konuda sağlıklı bir sonuç elde edilmesini ve genelleme yapılabilmesini engellemiştir. Bu hastalık grubunda belirgin bir tanı gecikmesi saptanması tanının zaman zaman ne kadar zor konulabildiğinin göstergesidir. Ciddi seyir gösterebilen bu hastalıkların tanınması ve ayırıcı tanıda akılda tutulması önemlidir.

## 7. ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Vaskülitler kan damarlarındaki inflamasyon sonucu gelişen doku hasarı ve/veya organ yetmezliği ile karakterize bir grup hastalıktır. Primer vaskülitler nadir görülen hastalıklar olup tanı ve tedavi açısından zor bir hastalık grubudur. Bu çalışmanın amacı, primer vaskülit tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verilerini değerlendirmek idi.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif bir araştırma olan bu çalışmaya 2004-2017 arasında Chapel Hill Kriterlerine göre vaskülit tanısı konmuş polikliniğimizde takipli olan 18-87 yaş arası 102 hasta dahil edildi. Çalışmaya büyük, orta ve küçük çaplı damar vaskülitli hastalar alındı. Bağ dokusu hastalığına sekonder olan vaskülitler ve Behçet hastalığı çalışma dışı bırakıldı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşları 50, başlangıç yaşları ise ortalama 43 yıl idi. Hastaların %59'u kadın olup ortalama tanıda gecikme süresi ise 13 ay olarak saptandı. Tanıda en fazla gecikme Takayasu arteritli (TA) hastalarda (25 ay) saptandı. Klinik araştırmamızdaki hastaların yaklaşık %32'si granülomatöz polianjiit (GPA), %28'i TA, %11'i dev hücreli arterit (DHA), %10'u Henoch Schönlein purpurası (HSP) ve %7 si poliarteritis nodoza (PAN) idi. Bu 5 primer vaskülit arasında kadın oranı en fazla TA'da, ileri başlangıç yaşı ise beklendiği gibi DHA'da (ortalama 68 yıl) saptandı. En sık saptanan klinik bulgu konstitüsyonel semptomlar idi. Bunun yanında GPA'lı hastalarda akciğer tutulumunun, TA'da kladikasyonun, DHA'da göz tutulumunun, HSP ve PAN'lı hastalarda ise cilt tutulumunun sık olduğu görüldü. GPA'lı hastalarda ANCA pozitifliği en sık görülen serolojik tetkik idi. DHA'da ESH yüksekliği; TA, HSP ve PAN'lı hastalarda C-reaktif protein (CRP) yüksekliği ön planda saptandı. En sık kullanılan tedavi rejimi kortikosteroid ve diğer immunsupresif ajan kombinasyonu iken GPA'lı 7 hastaya intravenözimmunglobulin (IVIG), 2 hastaya plazmaferez uygulanmıştı.

**Sonuç:** Genel olarak hastalarımızın demografik, klinik ve laboratuvar bulguları literatür verileri ile benzerdi. Ciddi seyir gösterebilen bu hastalıkların iyi tanınması ve ayırıcı tanıda akılda tutulması önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Vaskülit, Takayasu arteriti, granülomatöz polianjiit, dev hücreli arterit, Henoch Schönlein purpurası, polianjiit nodoza

## 8. ABSTRACT

**Objective:** Vasculitis is a group of diseases characterized by damage of tissues and/or organ failure which are results of inflammation in blood vessels. Primary vasculitis is a rare disease, and it is a complicated disease group with respect to diagnosis and treatment. Objective of this study is to evaluate demographic, clinical and laboratory findings of patients who are followed up with diagnosis of primary vasculitis”.

**Methods:** In this retrospective study, 102 patients who are followed up in our clinic between the years of 2004 and 2017, with different ages varying from 18 to 87 and diagnosed with vasculitis according to Chapel Hill Criteria were enrolled. Large, medium and small vessel vasculitis was included in this study. Seconder vasculitides with regard to connective tissue disorders and Behçet disease were excluded.

**Results:** Average age of patients was 50 and initial age was approximately 43 years. 59% of patients were female and the lag period for diagnosis was assessed around 13 months. The longest lag period was detected Takayasu arteritis (TA) with about 25 months. In our study nearly 32% of patients were granulomatosis polyangiitis (GPA), 28% of them TA, 11% of them giant cell arteritis (GCA), 10% them Henoch Schonlein Purpura (HSP) and 7% them polyarteritis nodosa (PAN). In these 5 primary vasculitides, the largest female/male ratio was detected in TA and the oldest initial age were detected in GCA (68 year), as expected. The most common clinical manifestations were constitutional symtomes. In addition, it was observed that the most frequently involvement was pulmonary involvement in GPA, claudication in TA, visual complain in GCA, and epidermal involvement in HSP and PAN. ANCA positivity was the most common serologic marker for GPA. ESH elevation was observed primarily in patients with GCA, and CRP elevation was observed primarily in patients with HSP and PAN. Whereas the most common used treatment was the combination of corticosteroids and other immune suppressive agents, intravenous immunoglobulin (IVIG) was applied for 7 patients and plasmapheresis was applied for 2 patients with GPA.

**Conclusion:** In general, the demographic, clinical and laboratory findings of our patients were similar with those of literature. It is important that these diseases which may show serious course are well recognized and keep them in mind for the differential diagnosis.



**Key words:** Vasculitis, Takayasu Arteritis, Granulomatosis Polyangiitis, Giant Cell Arteritis, Henoch Shonlein Purpura, Polyangiitis Nodosa.



## 9. REFERANSLAR

1. Merkel PA, Mahr AD. Classification and epidemiology of vasculitis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology, 6. Basım. Philadelphia: Mosby. 2015:1271-9.
2. Kulthanan K, Pinkaew S, Jiamton S, ve ark. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis the yield of direct immunofluorescence study. J Med Assoc Thai 2004;87:531-5.
3. Bahadır S, Yaylı S. Vaskülitlerin sınıflandırılması: Tarihi Seyir. Türkderm 2002;36:173-7.
4. Grattan CEH, Jolliffe VA. Small vessel vasculitis. Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN. Oxford Textbook of Rheumatology, 2. Basım. Oxford University Press: Oxford. 1998:1366-73.
5. Lie JT. Nomenclature and classification of vasculitis: Plus ça change, plus c'est la meme chose. Arthritis Rheum 1994;37:181-6.
6. Khasnis A, Langford CA. Update on vasculitis. J Allergy Clin Immunol 2009;123:1226-36.
7. Scott DGI, Watts RA. Classification of vasculitis. Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN. Oxford Textbook of Rheumatology, 2. Basım. Oxford University Press: Oxford. 1998:1319-31.
8. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. Arthritis Rheum 1990;33:1065-7.
9. Saleh A, Stone JH. Classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. Best Practice&Research Clinical Rheumatology 2005;19:209-21.
10. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, ve ark. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994;37:187-92.
11. 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;65:1-11.
12. Baldwin C, Carette S, Pagnoux C. Linking classification and therapeutic management of vasculitides. Arthritis Research and Therapy 2015;17:138.
13. Kemna MJ, Tervaert JW. Does one size fit all? J Rheumatol. 2013;40:1781-4.

14. Kallenberg CG. Key advances in the clinical approach to ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:484–93. 3.
15. Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:21–8.
16. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:463–73.
17. Henegar C, Pagnoux C, Puechal X, Zucker JD, Bar-Hen A, Le Guern V, et al. A paradigm of diagnostic criteria for polyarteritis nodosa: analysis of a series of 949 patients with vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1528–38.
18. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Shahram F, Nadji A, Chams-Davatchi C, et al. Validation of the International Criteria for Behçet's disease (ICBD) in Iran. *Int J Rheum Dis*. 2010;13:55–60.
19. Stone JH, Noursari HC. "Essential" cutaneous vasculitis: What every rheumatologist should know about vasculitis of the skin. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:23-34.
20. Piram M, Maldini C, Mahr A. Effect of race/ethnicity on risk, presentation and course of connective tissue diseases and primary systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:193-200.
21. Dreyer L, Faurschou M, Baslund B. A population-based study of Takayasu's arteritis in eastern Denmark. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:40-2.
22. Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, Scott D, Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1008-11.
23. Ormerod AS, Cook MC. Epidemiology of primary systemic vasculitis in the Australian Capital Territory and south-eastern New South Wales. *Intern Med J* 2008;38:816-23.
24. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalance of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1329-37.
25. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:171-8.
26. Mohammad A, Mandl T, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence, prevalence and clinical characteristics of Behçet's disease in southern Sweden. *Rheumatology*

(Oxford) 2013;52:304-10.

27. Baron KS, Shulman ST, Rolwey A, et al. Report of the National Institutes of Health Workshop on Kawasaki's Disease. *J Rheumatol* 1999;26:170-90.
28. Stone JH. The classification and epidemiology of systemic vasculitis. Harris ED, Budd RC, Firestein GS, et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7. Basım. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2005:1336-42.
29. Haubirz M, Woywodt A. Circulating endothelial cells and vasculitis. *Intern Med* 2004;43:660-7.
30. Stagnaro C, Cioffi E, Talarico R, Della Rossa A. Systemic vasculitides: a critical digest of the most recent literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33 (2 Suppl 89):S-145-54.
31. Kallenberg CGM. Biology and immunopathogenesis of vasculitis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*, 6. Basım. Philadelphia: Mosby. 2015:1280-89.
32. Cid MC, Segarra M, Garcia-Martinez A, Hernandez-Rodriguez J. Endothelial cells, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and cytokines in the pathogenesis of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:184- 94.
33. Bratt J, Palmblad J. Cytokine-induced neutrophil-mediated injury of human endothelial cells. *J Immunol* 1997;159:912-8.
34. Behar SM, Porcelli SA. Mechanisms of autoimmune disease induction. The role of the immune response to microbial pathogens. *Arthritis Rheum* 1995;38:458-76.
35. Tervaert JW, Popa ER, Bos NA. The role of superantigens in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:24-33.
36. Cuchacovich R. Immunopathogenesis of vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:9-17.
37. İter N, Adışen E. Kütanöz Vaskülitler. *Türkderm* 2010;44:50-60.
38. Solans-Laqué R, Fraile G, Rodriguez-Carballeria M. Clinical characteristics and outcome of spanish patients with ANCA-associated vasculitides. Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6083.
39. Unizony SH, Stone JH. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*,

6. Basım. Philadelphia: Mosby. 2015:1310-21.
40. Watts R, Scott DGI. Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*, 5. Basım. Philadelphia: Mosby. 2011:1523-33.
41. Langford CA. Takayasu arteritis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*, 6. Basım. Philadelphia: Mosby. 2015:1322-27.
42. Weyand CM, Goronzy JJ. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*, 6. Basım. Philadelphia: Mosby. 2015:1300-1309.
43. Pamuk ON, Donmez S, Karahan B, Pamuk GE, Cakir N. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in northwestern Turkey: clinical features and epidemiological data. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:830–3.
44. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002;347:261-71.
45. Hall S, Persellin S, Lie JT, et al. The therapeutic impact of temporal artery biopsy. *Lancet* 1983;2:1217-20.
46. Ray-Chaudhuri, Ah Kiné, Tijani, et al. Effect of prior steroid treatment on temporal artery biopsy findings in GCA. *Br J Ophthalmol* 2002;86:530–532.
47. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2789–97.
48. Sahin Z, Bicakcigil M, Aksu K, et al. Takayasu’s arteritis is associated with HLA-B\*52, but not with HLA-B\*51, in Turkey. *Arthritis Res Ther* 201 2;14:R27.
49. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworth SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW Jr, et al. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1129-34.
50. Burns JC, Tremoulet AH. Kawasaki disease. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*, 6. Basım. Philadelphia: Mosby. 2015:1334-37.
51. Salo E. Kawasaki disease in Finland in 1982-92. *Scan J Infect Dis* 1993;25:497-502.
52. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of

- Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *J Epidemiol* 2012;22: 216-21.
53. Sève P, Stankovic K, Smail A, et al. Adult Kawasaki disease: report of two cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:785-92.
  54. Ntatsaki E, Watts R, Scott DGI. Polyarteritis nodosa and Cogan syndrome. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*, 6. Basım. Philadelphia: Mosby. 2015:1290-99.
  55. Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS, et al. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *J Rheumatol* 2002;29:309-16.
  56. Vallet-Pichard A, Pol S. Hepatitis B virus treatment beyond the guidelines: special populations and consideration of treatment withdrawal. *Therap Adv Gastroenterol* 2014;7:148–55.
  57. Stone JH. Wegener's Granulomatosis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*, 5. Basım. Philadelphia: Mosby. 2011:1547-58.
  58. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DG. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:447-61.
  59. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012;367:214-23.
  60. Baldini C, Talarico R, Della Rossa A, Bombardieri S. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:527-43.
  61. Bosco L, Peroni A, Schena D, Colato C, Girolomoni G. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: report of two cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2011;30:573-80.
  62. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K et al.: BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 2306-9.
  63. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417–27.

64. Langford CA, Monach PA, Specks U, Seo P, Cuthbertson D, McAlear CA, et al. An open-label trial of abatacept (CTLA4-Ig) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1376–9.
65. Herrmann K, Gross WL, Moosig F. Extended follow-up after stopping mepolizumab in relapsing/refractory Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S62–5.
66. Hazlewood GS, Metzler C, Tomlinson GA, Gross WL, Feldman BM, Guillevin L, et al. Non-biologic remission maintenance therapy in adult patients with ANCA-associated vasculitis: a systematic review and network meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2014;81:337–41.
67. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3452–62.
68. Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Hoglund P, Stegeman C, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:542–8. -
69. Ozen S, Bilginer Y. Henoch-Schönlein purpura/immunoglobulin-A vasculitis . Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*, 6. Basım. Philadelphia: Mosby. 2015:1338-43.
70. Rossa AD, Tavoni A, Bombardieri S. Cryoglobulinemia. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*, 6. Basım. Philadelphia: Mosby. 2015:1354-59.
71. Gragnani L, Fognani E, Piluso A, et al. Long-term effect of HCV eradication in patients with mixed cryoglobulinemia: a prospective, controlled, open-label, cohort study. *Hepatology* 2015;61:1145-53.
72. Gragnani L, Fabbri A, Triboli E, et al. Triple antiviral therapy in hepatitis C virus infection with or without mixed cryoglobulinemia: a prospective controlled pilot study. *Dig Liv Dis* 2014;46:833-87.
73. Saadoun D, Resche Rigon M, POL S et al. PegIFN $\alpha$ /ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *J Hepatol* 2015;62:24-30.

74. Rutgers A, Slot M, van Paassen P, van Breda VP, Heeringa P, Tervaert JW. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:253-62.
75. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture' s disease (anti-GBM). *J Autoimmun.* 2014;48:108-12
76. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. Behçet Syndrome. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*, 6. Basım. Philadelphia: Mosby. 2015:1328-33.
77. Sibley C, Yazici Y, Tascilar K, Khan N, Bata Y, Yazici H, et al. Behcet syndrome manifestations and activity in the United States versus Turkey - a cross-sectional cohort comparison. *J Rheumatol.* 2014;41:1379–84.
78. Mikdashi JA. Primary nervous system angiitis of the central. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*, 6. Basım. Philadelphia: Mosby. 2015:1360-67.
79. Callen JP, Requena L. Cutaneous vasculitis and panniculitis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*, 6. Basım. Philadelphia: Mosby. 2015:1344-53.
80. Hata A, Noda M, Moriwaki R, et.al. Angiographic findings of Takayasu arteritis: New classification. *Int J Cardiol* 1996;54 Suppl:155-63.
81. Durdu M. Vaskülit tanısı ile takip edilen hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, 2012, Eskişehir.
82. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, et al. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in Northwest Spain: Implications of the Chapel Hill Consensus Conference Definitions. *Arthritis Rheum* 2003;49:388-93.
83. Pearce FA, Gtaining MJ, Lanyon PC, et al. The incidence, prevalence and mortality of granulomatosis with polyangiitis in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology* 2017;56:589-596.
84. Romero-Gomez C, Aguliar-Garcia JA, Garcia-de-Lucas MD, et al. Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:11-8.
85. Liu Q, Dang N, Lv N, et al. Anaemia and low body mass index are associated with



- increased cardiovascular disease in patients with Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:16-20.
86. Wilson JC, Sarsour K, Collinson N, et al. Incidence of outcomes potentially associated with corticosteroid therapy in patients with giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46:650-656.
  87. Lee YH, Kim YB, Koo JW, et al. Henoch-Schonlein Purpura in Children Hospitalized at a Tertiary Hospital during 2004-2015 in Korea: Epidemiology and Clinical Management. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2016;19:175-85.
  88. Audemard-Verger A, Pillebout E, Guillevin L, et al. IgA vasculitis (Henoch-Shönlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. *Autoimmun Rev* 2015;14:579-85.
  89. García-Porrúa C, Calviño MC, Llorca J, et al. Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:149-56.
  90. Pagnoux C, Seror R, Henegar C et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum* 2010;62:616-26.
  91. Watts RA, Gonzalez-Gay, Lane SE, et al. Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis* 2001;60:170-72.
  92. Ghorbel B, Belfeki N, Baouendi N, et al. Granulomatosis with polyangiitis in Tunisia. *Rheumatismo* 2017;69:23-9.
  93. Bajema IM, Hagen EC, van der Woude FJ, et al. Wegener's granulomatosis: A meta-analysis of 349 literary case reports. *J Lab Clin Med* 1997;129:17-22.
  94. Jain S, Kumari S, Ganguly NK, et.al. Current status of Takayasu arteritis in India. *Int J Cardiol.* 1996;54:111-6.
  95. Saritas F, Donmez S, Direskeneli H, et al. The epidemiology of Takayasu arteritis: a hospital-based study from northwestern part of Turkey. *Rheumatol Int.* 2016;36:911-6.
  96. Ağca MÇ, Duman D, Tepetam FM, et al. Endobronşial tutulum gösteren Takayasu arteriti olgusu. *Tuberk Toraks* 2014;63:291-5. Yang CD, Teng JL, Gu YY, et al.

Takayasu's arteritis presenting with bilateral pulmonary granulomatosis. *Clin Rheumatol* 2007;26:612-4.

97. Gudbrandsson B, Molberg Ø, Garen T, et al. Prevalence, Incidence, and Disease Characteristics of Takayasu Arteritis by Ethnic Background: Data From a Large, Population-Based Cohort Resident in Southern Norway. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:278-285.
98. Balcı MA, Pamuk ÖN. Dev hücreli (temporal) arterit. *RAED* 2015;7:10-5.
99. Salvarani C, Pipitone N, Versari A, et al. Clinical features of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013;8:509-21.
100. Schmidt J, Warrington KJ. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in older patients: diagnosis and pharmacological management. *Drugs Aging*. 2011;28:651-66.
101. Mari B, Monteagudo M, Bustamante E, et al. Analysis of temporal artery biopsies in an 18-year period at a community hospital. *Eur J Intern Med* 2009;20:533-6.
102. Salvarani C, Hunder GG. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2001;45:140-5.