

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

VASKÜLİT TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN KLİNİK VE
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Murat DURDU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2012

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

VASKÜLİT TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN KLİNİK VE
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Murat DURDU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ

ESKİŞEHİR
2012

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Murat DURDU'ya ait "Vaskülit tanısı ile takip edilen hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi" isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 28/06/2012

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ
İç Hastalıkları ABD

Üye

Prof. Dr. Aysen AKALIN
İç Hastalıkları ABD

Üye

Doç. Dr. Timuçin KAŞİFOĞLU
İç Hastalıkları ABD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../.....Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez danışmanım ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ'a, Romatoloji Bilim Dalı'ndan Uzm. Dr. N. Şule YAŞAR'a ve Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Özge BOLLUK' a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Durdu, M. Vaskülit tanısı ile takip edilen hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012. Vaskülitler kan damar duvarında inflamasyon, nekroz ve granülom oluşumu ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Damarlarda oluşan bu inflamasyon ve nekrozdan dolayı tutulan damarların beslediği dokularda iskemi, tıkanma, anevrizma ve bazen de rüptür gelişimi görülebilmektedir. Bu çalışma da Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı tarafından 1998-2011 tarihleri arasında uygun kriterlere göre tanısı konulmuş 148 vaskülit tanılı hasta değerlendirildi. 55 (%37.2) büyük çaplı damar vaskülitli, 7 (%4.7) orta çaplı damar vaskülitli, 77 (%52) küçük çaplı damar vaskülitli ve 9 (%6.1) sekonder vaskülitli olgu çalışmamıza dahil edildi. Retrospektif çalışma ile olguların klinik ve laboratuvar özellikleri, demografik verileri, tanı yöntemleri, uygulanan tedavi rejimleri, yaşam süreleri ve ACR tanı kriterlerine uygunlukları değerlendirildi. Takayasu arteriti hastalarında üfürüm, temporal arteritli hastalarda ise baş ağrısı en sık klinik bulguydu. PAN hastalarında non-spesifik bulgular ön plandaydı bu sebeple tanıda en fazla gecikme yaşanan gruptu. HSP hastalarında karın ağrısı, WG hastalarında ise hemoptizi ve kanlı burun akıntısı en sık görülen klinik bulgular idi. Sekonder vaskülit tanılı hastalarda en sık ilaca bağlı (propiltiourasil'e bağlı) vaskülitler görüldü. HSP tanısında IgA yüksekliği, C-SS tanısında IgE yüksekliği mevcuttu. WG ve ilaca bağlı vaskülitlerde ANCA(+)liği en sık görülen pozitif serolojik tetkiklerdi. Uygulanan tedavi rejimleri değerlendirildi. İzole kutanöz vaskülitli hastalarda tedavi seçeneği olarak steroid kullanılırken, sistemik tutulumun olduğu vaskülit hastalarında steroid ve diğer immünsupresif ajan kombinasyonu en sık kullanılan tedavi seçeneğiydi. ACR tanı kriterlerine uygunluk değerlendirildiğinde, hastaların %76.8'i ACR tanı kriterlerini karşılıyordu.

Anahtar Kelimeler: Vaskülitler, Takayasu arteriti, HSP, sekonder vaskülitler.

ABSTRACT

Durdu, M. A Retrospective Analysis on Clinical and Laboratory Features of Patients with Vasculitis. Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty, Department of Internal Medicine Medical Specialty Thesis, Eskişehir, 2012. Vasculitis are a group of diseases characterized with inflammation, necrosis and granulomas in blood vessels. Ischemia, stenosis, aneurysm and sometimes ruptures may occur in tissues perfused by affected vessels because of this inflammation and necrosis. Between years 1998-2011, 148 vasculitis patients diagnosed with appropriate criteria were assessed in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Division of Internal Medicine Branch of Rheumatology. There were 55 (37.2%) cases of large vessel vasculitis, 7 (4.7%) medium size vessel vasculitis, 77 (52%) small size vessel vasculitis and 9 (6.1%) cases of secondary vasculitis included in this study. Clinical and laboratory features, demographical data, diagnostic methods, treatment modalities, survival rates and correspondence to ACR diagnostic criteria were assessed retrospectively. The most common clinical evidence in Takayasu arteritis was murmur and in patients with temporal arteritis was headache. Patients with PAN mostly had non-specific clinical signs and for this reason was the latest diagnosed group. Stomach ache in HSP, hemoptysis and bloody rhinorea in WG were the most common findings. Drug induced (due to propylthiouracil) vasculitis were the most frequent in patients with secondary vasculitis. Elevation of IgA in HSP and IgE in C-SS was present in diagnosis. ANCA positivity was the most common serological test in WG and drug induced vasculitis. Treatment modalities were assessed. Steroid was administered to patients with isolated cutaneous vasculitis and the most common treatment option for patients with systemic vasculitis was a combination of steroid and other immunosuppressive agents. 76.8% of the patients fulfil the ACR criteria.

Key Words: Vasculitis, Takayasu arteritis, HSP, secondary vasculitis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Vaskülitlere Genel Bakış	3
2.2. Sistemik Vaskülitlerin Tarihçesi	4
2.3. Sistemik Vaskülitlerde Epidemiyoloji ve İnsidans	5
2.4. Vaskülitlerin Sınıflandırılması	7
2.5. Sistemik Vaskülitlerin Prognozu	8
2.6.Sistemik Vaskülitli Olguya Klinik Yaklaşım	9
2.7. Vaskülitlere Tanısal Yaklaşım	10
2.8. Vaskülitlerde Genel Tedavi Prensipleri	11
2.9. Vaskülitlerin Etyopatogenezi	12
2.9.1. Enfeksiyöz Ajanlarla Endotelial Hücre Yıkımı	12
2.9.2. İmmun-kompleks (İK) Aracılıklı Hücre İncinmesi	13
2.9.3. ANCA ve Endotelial Hücre İncinmesi	13
2.9.4. Anti-Endotelial Hücre Antikorları (AEHA)	14
2.9.5.Vaskülitlerde Sitokinlerin ve Kemokinlerin Rolü	14
2.9.6. Vaskülitlerde Anjiogenezin Rolü	14
2.10. Vaskülitlerde Laboratuvar Bulguları	15
2.10.1. Antinötrofil Sitoplazmik Antikorlar (ANCA)	15
2.10.2. Akut Faz Proteinleri	16

	Sayfa
2.10.3. ANCA Dışındaki Serolojik Tetkikler	18
2.11. Büyük Damar Vaskülitleri	18
2.11.1. Dev Hücreli Arterit (DHA - Temporal Arterit)	19
2.11.2. Takayasu Arteriti	24
2.12. Orta Çaplı Damar Vaskülitleri	29
2.12.1. Kawasaki Hastalığı (KH)	29
2.12.2. Poliarteritis Nodosa (PAN)	31
2.13. Küçük Çaplı Damar Vaskülitleri	35
2.13.1. Wegener Granulomatozu (WG)	36
2.13.2. Churg-Strauss Sendromu (C-SS)	39
2.13.3. Mikroskobik Polianjiit (MPA)	41
2.13.4. Henoch-Schönlein Purpurası (HSP)	43
2.13.5. Kutanöz Lökositoklastik Vaskülit	45
2.13.6. Esansiyel Kriyoglobülinemik Vaskülit	46
2.14. Sekonder Vaskülitler	46
2.14.1. Romatoid Vaskülit	47
2.14.2. SLE Vaskülit	48
2.14.3. Sjögren Sendromu'nda Vaskülitik Tutulum	48
2.14.4. Skleroderma Vaskülit	49
2.14.5. Malignite ile İlişkili Vaskülit	49
2.14.6. Enfeksiyonlara Sekonder Vaskülitler	49
2.14.7. İlaça Bağlı Vaskülit	50
2.15. Santral Sinir Sistemi Vaskülitleri	50
2.16. Sık Görülmeyen Diğer Vaskülitler	51
2.17. Vaskülit Taklit Eden Patolojiler	53
3. GEREÇ VE YÖNTEM	54
4. BULGULAR	55
4.1. Vaskülit Hasta Gruplarında Laboratuvar Bulguları	58
4.2. Vaskülit Hasta Gruplarında Akut Faz Yanıtı Bulguları	59
4.3. Vaskülit Hasta Gruplarında Yandaş Hastalıklar	61

	Sayfa
4.4. Vaskülit Hasta Gruplarında Serolojik Testler	63
4.5. Vaskülit Hasta Gruplarında Klinik Bulgular	65
4.6. Vaskülit Hasta Gruplarında Tedavi Şekilleri	68
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	83
KAYNAKLAR	86

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	American College of Rheumatology
ALP	Alkalen Fosfataz
ANA	Anti-Nükleer Antikor
ANCA	Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
BDH	Bağ Doku Hastalığı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	C-Reaktif Protein
C-SS	Churg-Strauss Sendromu
CyP	Siklofosamid
DHA	Dev Hücreli Arterit
EMG	Elektromyelografi
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GN	Glomerülonefrit
HBV	Hepatit B Virüs
HCV	Hepatit C Virüs
Hgb	Hemoglobin
HIV	Human İmmündeficiency Virüs
HSP	Henoch-Schönlein Purpura
HT	Hipertansiyon
IF	İmmünfloresan
IFN	İnterferon
Ig	İmmünoglobülin
İK	İmmün-kompleks
İL	İnterlökin
IS	İmmüsupresif
IVIG	İntra Venöz İmmünoglobulin
KCFT	Karaciğer Fonksiyon Testleri
KDV	Küçük Damar Vaskülitleri
KH	Kawasaki Hastalığı
kPAN	Klasik Poliarteritis Nodosa

KS	Kortikosteroid
KV	Kriyoglobülinemik Vaskülit
MNM	Mononöritis Multipleks
MPA	Mikroskopik Poliarteritis Nodosa
MPO	Miyeloperoksidaz
MTX	Metotreksat
NO	Nitrik Oksit
PAN	Poliarteritis Nodosa
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PMR	Polimyaljia Romatika
PR3	Serin Proteinaz 3
PTU	Propiltiourasil
RA	Romatoid Artrit
RF	Romatoid Faktör
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SSS	Santral Sinir Sistemi
TA	Takayasu Arteriti
Tbc	Tüberküloz
TNF	Tümör Nekroze Edici Faktör
USG	Ultrasonografi
WG	Wegener Granülomatozu

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Chapel-Hill Sınıflandırması	7
4.1. Büyük çaplı damar vaskülitlerinde serolojik testler	63
4.2. Orta çaplı damar vaskülitlerinde serolojik testler	64
4.3. Küçük çaplı damar vaskülitlerinde serolojik testler	65
4.4. Büyük çaplı damar vaskülitlerinde klinik bulgular	66
4.5. Orta çaplı damar vaskülitlerinde klinik bulgular	66
4.6. Küçük çaplı damar vaskülitlerinde klinik bulgular	67

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Primer sistemik vaskülitlerin sınıflandırılması	3
2.2. Sekonder vaskülitlerin sınıflandırılması	4
2.3. Vaskülitlerde epidemiyoloji ve insidans çalışması	6
2.4. Granülomatöz ve non-granülomatöz vaskülit tipleri	8
2.5. Vaskülitlerde klinik belirteçler	9
2.6. DHA tanı kriterleri	22
2.7. Takayasu arteriti tanı kriterleri	27
2.8. KH tanı kriterleri	30
2.9. PAN Klasifikasyon kriterleri	34
2.10. MPA'da klinik belirtiler	42
2.11. HSP'de klinik belirtiler	44
2.12. Sekonder vaskülitte yol açan enfeksiyöz ajanlar	49
2.13. Vaskülit taklit eden patolojiler	53
4.1. Vaskülit hasta gruplarında demografik özellikler	55
4.2. Hastaların damar çaplarına göre yaş dağılımı	56
4.3. Tanıda gecikme sürelerinin karşılaştırılması	57
4.4. Büyük çaplı damar vaskülitlerinde tanı yöntemleri	57
4.5. Küçük çaplı damar vaskülitlerinde tanı yöntemleri	58
4.6. Vaskülitlerde anemi görülme oranları	59
4.7. Vaskülitlerde sedimentasyon düzeyleri	60
4.8. Vaskülitlerde CRP düzeylerinin değerlendirilmesi	60
4.9. Vaskülit hasta gruplarında KCFT düzeyleri	61
4.10. Vaskülit gruplarında proteinüri düzeyleri	61
4.11. Vaskülitlere eşlik eden yandaş hastalıklar	62
4.12. Vaskülit gruplarında göz tutulumu	62
4.13. Vaskülit gruplarında tedavi şekilleri	68
4.14. Vaskülit gruplarında ACR kriterlerine uygunluk	70

1. GİRİŞ

Vaskülitler kan damar duvarında inflamasyon, nekroz ve granülom oluşumu ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Damarlarda oluşan bu inflamasyon ve nekrozdaki dolayı o damarların beslediği dokularda iskemi, tıkanma, anevrizma ve bazen de rüptür gelişimi görülebilmektedir (1-6). Vaskülit spesifik bir hastalık olmadığından ve hastalığın kliniği değişebildiğinden dolayı tanısı zordur. Herhangi bir çaptaki ve tipteki damarda inflamasyon gelişebilir (7).

Vaskülitlerin sınıflamasında en sık kullanılan yöntem damar çaplarının esas alındığı Chapel-Hill sınıflamasıdır. Buna göre büyük çaplı, orta çaplı ve küçük çaplı damar vaskülitleri olarak sınıflama yapılmış ve bunlar primer vaskülitler olarak isimlendirilmişlerdir (10). Bunların dışında ilaca bağlı, maligniteye bağlı ve inflamatuvar hastalıklar gibi hastalıklara eşlik eden sekonder vaskülitler tanımlanmıştır. Vaskülitler epidemiyolojik olarak net olarak sınıflandırılmamıştır. İnfeksiyonlar, ilaçlar, sistemik ve kronik hastalıklar dışında epidemiyolojik çalışmalarda coğrafik, genetik ve çevresel (solventler, allerjenler) faktörlerden dolayı vaskülit insidansının değiştiği bildirilmiştir (15).

Vaskülitler; tek bir organa sınırlı ve çok iyi prognozlu olabileceği gibi, hızla ilerleyen, sistemik ve ölümcül bir hastalığa değişen klinik tablolar oluşturabilir (1). Vaskülitler çok çeşitli ve spesifik olmayan semptomlarla karşımıza çıkabilir (3). Klinik olarak hastalar ateş, terleme, kilo kaybı, yorgunluk, deri belirtileri, iskemik belirtiler, nörolojik semptomlar ve çeşitli organ disfonksiyonları/enfarktleri ile karşımıza gelebilir (2-4). Hastalık bazen gürültülü bir klinik tablo ile bazen de sinsi bir şekilde karşımıza çıkabilir (5).

Vaskülitlerin etiyolojisi açısından yaş dikkate alınması gereken bir unsurdur (17). Tüm yaş gruplarında (1-90 yaş), daha çok kadınlarda (erkek/kadın 94/100) görülür. Yetişkinlerde çocuklardan daha sık (çocuk/yetişkin:1/5) görülmektedir (18).

Vaskülitlerin tanısında çeşitli laboratuvar testleri, cilt biyopsileri, doku-organ biyopsileri ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Vaskülitlerin tedavisinde çeşitli alternatifler mevcuttur. Vaskülitin tutulum şiddeti tedavi

seçimini etkilemektedir. Vaskülit deriye sınırlı ise kısa süreli ve düşük doz kortikosteroid tedavisi yeterli olmaktadır, organ disfonksiyonuna yol açabilecek bir tutulum mevcut ise steroid tedavisine ek olarak immünsupresyon ve plazma değişimi uygulanabilmektedir (2,4).

Bizim bu çalışmamızda; kliniğimizde 1998-2011 yılları arasında vaskülit tanısı ile takip edilen hastaların damar çaplarına göre dağılımı, yaş, cins, tanı yaşı, tanıda gecikme süresi, klinik ve laboratuvar özellikleri, organ tutulumu, diğer romatolojik hastalıklarla birlikteliğinin belirlenmesi, hastalıkların ACR tanı kriterlerine uygunluğu ve hastalık sonlanımlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vaskülitlere Genel Bakış

Vaskülit, kan damar duvarının inflamasyon ve nekrozu ile karakterize, bazı koşullarda granülom oluşumu ile seyreden klinikopatolojik bir olaydır. Vaskülit, tutulan damarlarca kan sağlanan dokuların iskemisi ve bunun sonucu olarak tıkanma, anevrizma gelişimi ve bazen rüptür gelişimi ile seyredebilir (1). Sistemik vaskülitler tanı ve tedavi açısından zor bir hastalık grubunu oluşturmaktadır (6). Vaskülitlerin genel karakteristik özellikleri Cohen tarafından; damar duvarının nötrofil, mononükleer hücreler ve/veya dev hücrelerce infiltrasyonu, fibrinoid nekroz ile damar duvarının tüm kat (panmural) yıkımı, lökositoklasis (nötrofil çekirdek parçacıklarının bulunması) ve bazı vaskülit tiplerinde granülom oluşumu şeklinde sıralanmıştır (3). Tanımlanan damar patolojileri hastalık tablosunun tek histopatolojik özelliği ise (Poliarteritis Nodosa-PAN veya Wegener Granülomatozu-WG gibi) Primer Vaskülitlerden sözedilebilir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Primer sistemik vaskülitlerin sınıflandırılması

PRİMER SİSTEMİK VASKÜLİTLER	
Büyük damar vaskülitleri	Dev hücreli arterit, Takayasu arteriti
Orta çaplı damar vaskülitleri	Klasik Poliarteritis Nodosa, Kawasaki hastalığı
Küçük damar vaskülitleri	Wegener Granülomatozu, Churg-Strauss Sendromu, Mikroskopik PAN, Henoch-Schönlein Purpura, Kriyoglobülinemik vaskülit, Kutanöz lökositoklastik vaskülit

Vaskülitik hastalık, temelde var olan bir başka patoloji sonucu gelişmiş ise [Hepatit B Virüs (HBV), Human İmmunodeficiency Virüs (HIV) enfeksiyonu gibi bir enfeksiyöz patolojiye bağlı, Romatoid Artrit (RA) veya Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) gibi bir Bağ Dokusu Hastalığı'na (BDH) bağlı veya Saçlı Hücreli Lösemi gibi maligniteye veya propiltiourasil (PTU) gibi antitiroidal bir ilaç kullanımına bağlı olarak vaskülit gelişebilir.] Sekonder Vaskülitten sözedilir (Tablo 2.2) (1,4).

Tablo 2.2. Sekonder vaskülitlerin sınıflandırılması

SEKONDER VASKÜLİTLER	
Etyolojisi bilinmeyen inflamatuvar hastalıklara bağlı	SLE, RA, Behçet hastalığı, Ülseratif kolit, Crohn hastalığı
İnfeksiyon hastalıklarına bağlı	Virüsler, bakteriler, parazitler, mantarlar
Malignitelere bağlı	Non-hodgkin lenfoma, Miyeloproliferatif hastalıklar, solid tümörler, Hairy cell lösemi
İlaçlara bağlı	Hidralazin, PTU, metamizol, azitromisin, minoksilin, penisilamin, zafirlukast

Vasküler inflamasyonun klinik ve patolojik gösterileri, etkilenen kan damarının çap, sayı ve tipine bağlı olarak değişiklik gösterir (2,5). Herhangi bir çaptaki ve tipteki damarda inflamasyon gelişebilir (7). 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 (13).

2.2. Sistemik Vaskülitlerin Tarihçesi

Geçmiş yıllar boyunca vaskülitlerin sınıflandırılması konusundaki yoğun tartışmalara rağmen üzerinde görüş birliğine varılmış bir sınıflandırma sistemi kurulmamıştır. Vaskülitlerde klinik bulguları, büyük oranda tutulan damarların çapı belirler (8).

Sistemik Vaskülit'lerin ilk kez 1755'de Michaelis ve Matani tarafından tanımlandığını görüyoruz. Schönlein (1837) ve sonra da Henoch (1874) birbirini tamamlar şekilde, özellikle çocukluk çağlarında sık görülen ve şimdilerde Henoch Schönlein Purpurası (HSP) olarak bilinen vaskülitini tanımladılar (2,5). 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 (9).

İlk sınıflama Zeek'in çalışmasıdır. Zeek, sistemik vaskülitleri 5 gruba ayırmış ve nekrotizan anjiitler adı altında sınıflandırılmalarını önermiştir (6). Kawasaki, 1967'de mukokütanöz lenf nodu sendromu'nu tanımladı. Vaskülit tedavisinde siklofosfamid'in (CyP) 1970'lerde kullanımı, önemli bir aşama oluşturdu. Davies ve ark.'ları 1982'de bazı vaskülitlerde anti-nötrofilik sitoplazmik antikoları (ANCA) tanımladı ve 1985'de van der Woude, bir çeşit ANCA'nın WG için özgüllüğünü gösterdi (2). American College of Rheumatology (ACR) 1990'da, bazı vaskülitlerin sınıflandırma kriterlerini geliştirdi (2,5,10). Chapel-Hill Konsensus'u tarafından 1994 yılında, vaskülitlerin tutulan damar çapına göre sınıflandırılması yapıldı (2,4,5,10,36).

2.3. Sistemik Vaskülitlerde Epidemiyoloji ve İnsidans

Vaskülitlerin epidemiyolojik olarak tanımlanmasında çeşitli zorluklar vardır. Biyopsi ile tanı almış yıllık vaskülitli hasta sayısının Norveç ve İngilterede 39.6/milyon/yıl oranında olduğu bildirilmiştir (11). 1994-98 tarihlerinde, Dev hücreli arterit (DHA) ve kütanöz vaskülit dışında, Norfolk'da (İngiltere) 38.6/milyon olarak bildirilmiştir (2,5). Popülasyon ve çevresel değişikliklerden dolayı insidansın değiştiği bildirilmiştir (11). Aynı yörede 1980-86 yıllarında WG sıklığı 0.7/milyon/yıl iken, 1987-89 yıllarında 2.8/milyon/yıl sıklığına ulaşmış ve bunda ANCA'nın belirleyici rolü vurgulanmıştır (4). ANCA ilişkili küçük damar vaskülitlerinin Avrupa ve Güney Amerika'da yaklaşık olarak 20/milyon/yıl oranında görüldüğü bildirilmiştir (12). Norfolk'da 1988-1997 yılları arasında WG, CSS ve MPA görülme sıklığı 19.8/milyon/yıl hesaplanmıştır (4).

Sistemik vaskülit sıklığında genetik ve coğrafi etkenlerin de rolü vardır (2,4,5). Enfeksiyona bağlı gelişen vaskülitler arasında hepatit-C ilişkili vaskülit ise en sık İspanyada (özellikle Barcelona) görülmektedir (13). Çocuklarda PAN veya WG görülmezken, özellikle HSP görüldüğü bildirilmiştir (14). İnfeksiyonlar, ilaçlar, sistemik ve kronik hastalıklar dışında epidemiyolojik çalışmalarda coğrafi, genetik ve çevresel (solventler, allerjenler) faktörlerden dolayı vaskülit insidansının değiştiği bildirilmiştir (15). 2000 yılında biyopsi ile

tanı almış vaskülit sayısı 59.8/milyon olarak bildirilmiştir (16).

Vaskülitlerin etiyojisi açısından yaş dikkate alınması gereken bir unsurdur. Kawasaki hastalığı %80 oranında 5 yaşından küçüklerde görülür (17). Tüm yaş gruplarında (1-90 yaş), daha çok kadınlarda (erkek/kadın 94/100) görülür. Yetişkinlerde çocuklardan daha sık (çocuk/yetişkin:1/5) görülmektedir (18). Takayasu Arteriti'nin özellikle kadınlarda belirgin sık görülen bir vaskülit olduğunu vurgulamak gerekir. Diğer primer vaskülitlerde anlamlı bir cinsiyet farkı gözlenmez (2).

Bununla birlikte vaskülit formları ile etnik gruplar arasında dikkate değer bir sınıflama vardır. WG ve DHA beyazlarda sık görülürken, Takayasu arteriti ve Kawasaki hastalığı Asya kökenlilerde sık görülmektedir (19). Vaskülitlerde epidemiyolojik özellikler ve bazı bölgelerdeki insidans çalışmaları Tablo 2.3 de belirtilmiştir.

Tablo 2.3. Vaskülitlerde epidemiyoloji ve insidans çalışması

HASTALIK	AMERİKADAKİ SIKLIĞI	DİĞER BÖLGELERDE	YAŞ/CİNSİYET
DEV HÜCRELİ ARTERİT	240/1 MİLYON	220-270/1 MİLYON (İSKANDİNAV ÜLK.)	YAŞ>50, ORT: 72 YAŞ, KADINLARDA 3:1 ORANINDA
TAKAYASU ARTERİTİ	3/1 MİLYON	200-300/1 MİLYON (HİNDİSTAN)	YAŞ<40, KADINLARDA 9:1 ORANINDA
POLİARTERİTİS NODOSA	7/1 MİLYON	7/1 MİLYON (İSPANYA)	ERKEKLERDE DAHA SIK
KAWASAKİ HASTALIĞI	100/1 MİLYON	900/1 MİLYON (JAPONYA)	ÇOCUKLARD A SIK
WEGENER GRANULOMATOZU	4/1 MİLYON	8,5/1 MİLYON (İNGİLTERE)	BEYAZLARDA DAHA SIK
HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURA	ÇOCUKLARDA 135-180/1 MİLYON ERİŞKİNLERDE 13/1 MİLYON		%90 ÇOCUK

2.4. Vaskülitlerin Sınıflandırılması

Vaskülitler damar duvarında inflamasyonla seyreden heterojen bir hastalık grubudur (6). Hastalığın lokalize olan görüntüsü ileride yaygın ve sistemik bir hastalığın habercisi olabilir. Bu sebeple hastalığa ilk aşamada konulan tanıda yanlışlıklar görülebilir. Bu durum, özellikle en sık görülen vaskülit tipi olan kütanöz lökositoklastik anjiit için daha geçerlidir (20). PAN, kütanöz vaskülit, kriyoglobülinemik vaskülit gibi değişik vaskülitlerde HBV ile birliktelik bulunabilir (2). HIV enfeksiyonu da PAN, aşırı duyarlılık vaskülit ve büyük damar vaskülit ile birlikte olabilir (4). Esansiyel mikst kriyoglobülinemi olgularının %90'ında HCV enfeksiyonu'nun rol oynadığı belirtilmiştir. Vaskülitler büyük, orta ve küçük çaplı damarları tutan vaskülitler olarak üç grupta incelenir (10). Chapel-Hill sınıflandırması Şekil 1'de belirtilmiştir.



Şekil 2.1. Chapel-Hill Sınıflandırması

Aorta ve onun dalları büyük çaplı damarlardır. Orta çaplı damar, ana aortik dallardan daha küçük ama damarın dört elementini (intima, devamlılık gösteren internal elastik lamina, muskularis media ve adventisya) taşıyacak kadar büyükleri tanımlar. Küçük çaplı damar, arterioller, kapiller ve postkapiller venülleri kapsar (10). Tutulan damar büyüklüğünü esas alan vaskülit sınıflamasında, tutulan ağırlıklı ve öncelikli damar tutuluşu yanında daha küçük çaplı damar tutuluşu ve bunun klinik belirtileri olabilir. Örneğin,

klasik 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 (2,4,10,21). Vaskülitler ayrıca granüloamatöz olup olmamasına göre Tablo 2.4'te sınıflandırılmıştır (10).

Tablo 2.4. Granüloamatöz ve non-granüloamatöz vaskülit tipleri

Tutulan Damar Büyüklüğü	Granüloamatöz Vaskülitler	Non-granüloamatöz Vaskülitler
Büyük Çaplı Damarlar	Temporal Arterit Takayasu Arteriti	-
Orta Çaplı Damarlar	-	Klasik PAN Kawasaki Hastalığı
Küçük Çaplı Damarlar	Wegener Granüloamatozu Churg-Strauss Sendromu	Mikroskobik PAN, Henoch-Schönlein purpura, Kütanöz Vaskülit

2.5. Sistemik Vaskülitlerin Prognozu

Vaskülitler; tek bir organa sınırlı ve çok iyi prognozlu olabileceği gibi, hızla ilerleyen, sistemik ve ölümcül bir hastalığa değişen klinik tablolar oluşturabilir. Sistemik vaskülitler genellikle ciddi bir hastalık grubu olup; çok yakın gözlem, araştırma ve yoğun tedavi gerektirdiklerinden, gerileme sıklıkları ile karşılaştırıldığında, diğer romatolojik patolojilerden daha önemli klinik sorunlardır (1).

WG, Churg-Strauss Sendromu (C-SS) ve Mikroskobik PAN (MPA) gibi sistemik nekrotizan vaskülitler, ilerleyici bir seyre sahiptir. Tedavi edilmemiş olgularda 5 yıllık sağ kalım %10, kortikosteroid (KS) ile tedavi edilenlerde %55 olup, siklofosfamid (CyP) kullanımından sonra %82'ye yükselmiştir. WG'nda 10 yıllık sağ kalım, erken ve aktif tedavi ile %75, MPA için ise %55 bildirilmiştir (2).

Büyük damar vaskülitleri daha iyi bir prognoza sahiptir. Takayasu

Arterit'li (TA) olguların %47'si kalıcı bir patoloji oluştururken, %74'ünde günlük yaşam aktivitelerinde belki bir miktar aksaklık gelişebilir, ölüm oranı düşüktür ve 15 yıllık sağ kalım %82.9 olarak bildirilmiştir (2).

2.6. Sistemik Vaskülitli Olguya Klinik Yaklaşım

Vaskülitler çok çeşitli ve non-spesifik semptomlar ile karşımıza çıkabilirler (3). Vaskülit düşündürecek klinik tabloların başlıcaları şunlardır;

- Nedeni belirlenemeyen ateş, terleme, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı gibi konstitüsyonel belirtiler,
- Çeşitli deri lezyonları,
- Özellikle genç kişilerde iskemik yakınma ve belirtiler (ekstremiteler topallaması gibi) olması,
- Ekstremitelerde motor ve duysal bozukluklar ve EMG'de, özellikle mononöritis multipleks (MNM) saptanması,
- Hızlı ilerleyen organ disfonksiyonu gibi klinik bulgulardır (2-4).

Vaskülitler bazen gürültülü bir klinik tablo ile bazen de sinsi bir şekilde karşımıza çıkabilir. WG 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 (5). Vaskülit gruplarına özgü çeşitli ipuçları vardır. Bunlar Tablo 2.5'te belirtilmiştir (1,3).

Tablo 2.5. Vaskülitlerde klinik belirteçler

Başlıca klinik İpuçları	Öncelikli düşünülecek hastalık
Ateş, atopi ve astım öyküsü	Churg-Strauss Sendromu
Çene ve dil topallaması, gelip geçici veya kalıcı görme bozuklukları, körlük, baş ağrısı	Dev Hücreli Arterit
Burunda tıkanıklık, pürülan akıntı	Wegener Granülomatoz
Testis ağrısı ve duyarlılığı	Poliarteritis Nodosa
Kanlı diyare ve kramp şeklinde karın ağrısı	Henoch-Schönlein Purpurası
Ateş, vaskülitik cilt lezyonları, HT	Mikroskobik PAN

Cilt lezyonları da vaskülitik tutulumlarda farklılıklar gösterir. Küçük damar vaskülitleri ve orta çaplı damar vaskülitlerinde deri belirtileri sık görülürken, büyük çaplı damar vaskülitlerinde ise deri belirtileri yok denecek kadar azdır (21).

2.7. Vaskülitlere Tanısal Yaklaşım

Laboratuvar bulguları vaskülitli hastalarda tanı ve takip aşamasında önemli yer tutarlar (3). Hastalarda inflamasyon göstergesi olan sedimentasyon ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği görülebilir. Hemogram kronik hastalık anemisi, lökositoz ve trombositoz çoğu vaskülitte görülebilir. Eozinofili varlığı özellikle C-SS araştırmayı zorunlu kılar. Biyokimya tetkiklerinde azotemi, KCFT yüksekliği (özellikle alkalen fosfataz yüksekliği), hipoalbüminemi, hipergamaglobülinemi görülebilir. Hastalarda hepatit markerlarının pozitifliği görülebilir. Hastalara yapılan idrar tetkiklerinde dismorfik eritrosit, silendir varlığı görülebilir. WG kliniğinde sitoplazmik ANCA (c-ANCA), MPA ve C-SS kliniği var ise nükleer ANCA (p-ANCA) çalışılmalıdır. Kriyoglobülin pozitif ise HCV araştırılmalıdır. Tanı aşamasında doku ve organ biyopsileri önemli yer tutar. Deri biyopsisi özgül bir vaskülit tanısı koydurmaz, lezyonun doğasına (vaskülitik) histolojik kanıttır. Ele gelen purpura ve ürtikerde koparma (punch) biyopsi, ülseratif, nodüler lezyonlarda kama biyopsi daha uygun örnekleme yöntemidir. WG ve C-SS'nda, burun ve sinüslerden biyopsi alınabilir ancak çoğu kez yangı kanıtı verir. WG'nun nodüler lezyonundan açık akciğer biyopsisi tanı koydurucu olabilir. Nöropati varlığında ve EMG'de sural sinir tutuluğu gösterilmişse sural sinir biyopsisi, vaskülit tanısı koymada çok önemlidir. DHA kuşkusunda, yeterli uzunlukta temporal arter biyopsisi, kas ağrısı olan ve PAN kuşkusu taşıyan olgularda kas biyopsisi, testis ağrısı tanımlayan ve PAN kuşkusu taşıyan olgularda testis biyopsisi ve SSS izole anjiiti düşünülen olgularda beyin biyopsisi yapılabilir. Böbrekler, MPA ve WG gibi vaskülitik patolojilerde tutuluş belirtileri gösteriyorsa tanı için sıkça biyopsi alınan organlardandır.

Görüntüleme yöntemleride tanıda kullanılabilir. Anjiyografi, özellikle biyopsi alma olanağı olmayan TA gibi, bazen DHA gibi büyük damar vaskülitlerinde çok önemli bir tanı aracıdır. Akciğer grafisi, plevral sıvı varlığı, nodüler (WG gibi) veya yamalı infiltrasyonlar (C-SS gibi) varlığı yönünden ipucu verebilir. Sinüzit semptom ve belirtileri var ise sinüs grafisi, sinüs BT yararlı olabilir. Biyopsi ve anjiyografi dışında, temporal arterin Doppler US ile incelenmesi yararlı olabilir. PET taraması ile TA'li ve DHA'li olgularda aktif inflamasyon var ise, aortik ve subklavian damar duvarı kalınlaşmış görülebilir (4).

2.8. Vaskülitlerde Genel Tedavi Prensipleri

Deriye sınırlı vaskülitlerde tedavi birtakım önlemler ve/veya basit ilaçlar ve kısa süreli yüksek olmayan dozda KS ile yapılabilir. WG, PAN, MPA'te olduğu gibi, çeşitli organların yetmezliğine neden olabilecek orta çaplı arter ve küçük damar tutulduğu varsa, KS ve özellikle CyP ile immünsupresyon ve hatta birlikte plazma değişimi de gerektirebilecektir (2,4). Altta yatan primer patoloji var ise tedavi edilmelidir. İlaç, enfeksiyon gibi vaskülit oluşturabilecek bir etken varsa ortadan kaldırılması gerekir. Etkenin ortadan kaldırılması ile genellikle 1-3 hafta sonra yatıştır. Vaskülitin yaygınlığına uygun KS ve sıklıkla CyP olmak üzere sitotoksik immünsupresif (IS) bir ilaç başlanır (2). Lokalize vaskülitlerde kısa süreli ve yüksek olmayan dozda KS genelde etkili olacaktır. KS'ler, istenilen etki oluşunca, alevlenmeye izin vermeyecek bir hızda en düşük doza inilmeli, parçalı dozda başlanılmışsa tek doza toplanmalı ve buradan gün aşırı doza geçilmelidir. Birçok vaskülitin prognozu CyP'in tedavide yer alışı ile önemli ölçüde değişmiş, yüksek erken ölüm riski olan hastalık kimliği kronik, inişli çıkışlı seyri olan bir hastalık kimliğine değişmiştir (1). Vaskülitli hastalar özellikle hastalık aktivitesi ve ilaç yan etkileri yönünden yakından takip edilmelidir. Enfeksiyon, gonad fonksiyon baskılanması, osteoporoz, ateroskleroz gibi komplikasyonlar göz ardı edilmemelidir. Belli aralıklarla tam kan sayımı, IS tedaviyi zorlaştıran sitopeni gelişimini belirlemek için zorunludur. Özgül olmasada akut faz yanıtlarının

ardışık ölçümleri; hastalık aktivitesinin baskılanmasını, olası alevlenmeyi ve araya giren enfeksiyonu belirlemede yararlı olabilir (2).

2.9. Vaskülitlerin Etyopatogenezi

Damar duvarında inflamasyonla karakterize olan vaskülitik hastalarda; tutulan damarın çapı, yerleşim yeri, inflamatuvar sürecin doğası ve sistemik etkileri hastalığın klinik seyrine yön verir. Etyolojiye yönelik pek çok risk faktörü olsa da hangi mekanizmaların inflamasyona neden olarak damarlarda yıkıma neden olduğu net olarak bilinmemektedir (22). Damar duvarında immün-kompleks (IK) birikimi sıklıkla ikincil bir duruma bağlı vaskülitlerde gelişir. Bunun yanında bazı olgularda histopatolojik olarak vaskülit görülmesine karşın, altta yatan bir sebep bulunamaz.

Vaskülitlerin patogenezi;

- Çeşitli enfeksiyon etkenleri, toksinler ve tümörler sonucu IK oluşması, bunların damar duvarına yerleşmesi ve sonuç olarak kompleman ve nötrofil aktivasyonu,
- Nötrofil enzimlerine ve endotel hücrelerine karşı antikor yapılması
- Hücrel immün cevap ve granülom oluşması gibi çeşitli mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır.

2.9.1. Enfeksiyöz Ajanlarla Endotel Hücre Yıkımı

Enfeksiyöz ajanların vaskülit tetikleme mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemektedir (23,24). Enfeksiyöz ajanları genellikle IK aracılıklı vaskülitlere sebep olurlar (HBV-PAN, HCV-kriyoglobülinemi); ancak, bazı mikroorganizmalar hematogen yolla veya septik emboli yoluyla doğrudan vasküler yıkıma neden olabilirler. Kan damarları enfeksiyonlara karşı dirençli olmasına karşın, Varicella-Zoster, Riketsia ve Herpes virüs ailesi gibi bazı hücre içi patojenler ise endotel hücrelerini direkt olarak etkileyerek vaskülitik lezyonları tetikleyebilirler (23,24).

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 (23,24).

2.9.2. İmmün-kompleks (IK) Aracılıklı Hücre İncinmesi

HSP, PAN ve KV'ler immün kompleks aracılıklı olarak gelişir. Hasar doğrudan kompleman, ya da nötrofiller aracılığıyla ortaya çıkabilir. HSP'lı hastalarda tutulan damarlarda tipik olarak immünoglobülin (Ig), özellikle de IgA ve kompleman birikimi gözlenir. PAN ve Sjögren hastalığı ile ilişkili bazı vaskülitli olgularda görülen nekrotizan vaskülitlerin damar lezyonlarında, kompleman aktivasyonunun son ürünü olan ve membran saldırı kompleksi olarak da bilinen C5b-9 kompleksi gösterilmiştir (25).

2.9.3. ANCA ve Endotelial Hücre İncinmesi

Vaskülitler için önemli bir yeri olan antinötrofil sitoplazmik antikolar (ANCA) sitoplazmik ve periferik tipte olabilir. Sitoplazmik tipte ANCA serin proteaz 3'e (PR-3) karşı gelişir ve aktif dönemdeki WG'lu hastaların %90'dan fazlasının serumunda bulunur. Periferik tipteki ANCA ise miyeloperoksidaza (MPO) karşı ortaya çıkar ve MPA'lı olgulann %70'inin ve C-SS'lu hastaların ise %50'sinin serumlarında gösterilebilir. PR3 ve MPO'ya ek olarak endotelde incinmeye neden olabilen diğer bir sitotoksik komponent 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 (26).

2.9.4. Anti-Endotelyal Hücre Antikorları (AEHA)

Patogenezdeki rolleri tam olarak aydınlatılmamış olan AEHA, endotelyal yapıdaki farklı antijenlere karşı oluşmuş antikorlardır (27). AEHA; kompleman aktivasyonu, IK oluşumu ve antikor aracılıklı hücrel sitotoksinite yoluyla vasküler yıkıma neden olur. Bu antikorlar, ayrıca, doku faktörü, Von Willebrand Faktör (VWF) yapımında artış ve heparan sülfatın açığa çıkmasına yol açarak trombotik olayların gelişimini kolaylaştırırlar (28). SLE, Skleroderma, RA, WG, PAN ve Kawasaki sendromu gibi çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda bu antikorların varlığı tanımlanmıştır (25).

2.9.5.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 rolü olduğu düşünülmektedir (29). WG, MPA ve DHA gibi sistemik vaskülitlerde IL-1,1L-2, IL-6, IFN- γ ve TNF- α gibi pek çok pro-inflamatuvar sitokinin düzeyleri anormal olarak yükselmiştir (29,30). Başlıca kemokinler; IL- 8 (CXCL8), RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted; CCLS), Gro-a (CXCL1), ve MCP-1 (CCL2)'dir. Bu kemokinler lökositleri ortama çekerek damar inflamasyonu oluşumuna yol açarlar (30).

2.9.6. Vaskülitlerde Anjiogenezin Rolü

Sistemik vaskülitlerin belirgin özelliklerinden biri de inflamatuvar lezyonlarda yeni damar oluşumu ile karakterize olan anjiogenezdir (30). Anjiogenez, PAN ve DHA gibi orta ve büyük damarları tutan vaskülitlerde inflamasyonu artırıcı rol alır. Küçük damar vaskülitlerinde, orta ve büyük damar vaskülitlerinin distal kesimlerinde oluşan yeni damarlar iskemiye karşı

koruyucu bir rol üstlenir. Bu durum, akut faz reaksiyonunun şiddetli olduğu hastalarda, iskemik komplikasyonların daha az görüldüğünü bildiren gözlemlerle uyumludur (25).

Sonuç;

Vaskülitlerin etyolojisi ve patogenezi henüz tam olarak anlaşılammıştır. Hastalığın enfeksiyonla tetiklendiği, bu durumun kontrolsüz bir biçimde pro-inflamatuar sitokin salınımında ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunda artışa neden olduğu düşünülmektedir. İnflamatuar hücreler (özellikle nötrofil, makrofaj ve aktive endotel hücreleri) ve bunlardan salınan çeşitli inflammatuar solubl medyatörler (oksijen radikalleri, elastaz ve NO gibi) vasküler permeabilite, hemoraji ve nekrozu arttırabilmektedir. Vaskülitin gelişmesine yol açan immün yanıt ve inflammatuar süreçteki tüm yollar, farmakolojik olarak inhibe edilebilecek hedeflerdir. Bu sayede inflammatuar süreç bir noktada durdurularak normal homeostaz sağlanabilir.

2.10. Vaskülitlerde Laboratuvar Bulguları

Vaskülit tanısını koymakta bazı laboratuvar tetkiklerinin ağırlığı ve önemi, diğer romatolojik patolojilerden çok daha fazladır (31).

2.10.1. Antinötrofil Sitoplazmik Antikorlar (ANCA)

"Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor" (ANCA) nötrofillerin, monositlerin ve olgunlaşmamış makrofajların primer granüllerindeki serin proteinaz III (PR3) ve miyeloperoksidaz (MPO) gibi çok sayıda lizozomal enzime karşı oluşturdukları antikorlardır (31-34). ANCA, indirekt immünfloresan (IF) yöntemle bakılır. Çeşitli tipleri vardır.

cANCA: WG gibi vaskülitlerin tanısında daha değerli olan ANCA tipidir, cANCA için tanımlanmış hedef antijen serin proteaz'dır ve Proteinaz III (PR3) olarak bilinir (31,32,33,35).

pANCA: Başlıca MPO'a bağlanan antikorları tanımlar. C-SS ve MPA gibi sistemik nekrotizan vaskülitler dışında, çeşitli glomerülonefritlerde,

inflamatuar bağırsak ve karaciğer hastalıklarında, çeşitli bağ dokusu hastalıklarında, romatoid vaskülitte ve kronik enfeksiyonlarda görülebilir. Bu sebeple özgüllüğü yüksek ancak duyarlılığı düşüktür.

aANCA: Yangısal bağırsak ve karaciğer hastalıklarında, çeşitli bağ doku hastalıklarında, romatoid vaskülitte, Felty sendromunda ve kronik enfeksiyonlarda görülebilir (31,35). cANCA ile pANCA arasında tam ayırım yapılamayan atipik örnekler için kullanılan bir terminolojidir.

ANCA pozitif vaskülit düşünülmemeyen bir olguda, IF ile ANCA pozitifliği saptanırsa, ANCA pozitifliği yapabilen vaskülit dışı durumlar akla gelmelidir, örneğin, yangısal bağırsak hastalıklarında, hepatobiliyer hastalıklarda, tüberküloz gibi kronik enfeksiyonlarda ve propiltiyourasil, metimazol, minosiklin ve hidralazin gibi bazı ilaçların kullanımında pANCA pozitifliği görülebilir (33). Ayrıca, ANCA pozitif vaskülitlerde, serumda dolaşan veya dokularda birikmiş İK'ler pek görülmez (32).

2.10.2. Akut Faz Proteinleri

Sistemik bir inflamasyon (yangı) geliştiğinde salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF-alfa) etkisiyle akut faz proteinleri olarak bilinen 30 kadar protein sentezlenerek dolaşıma salınır ve bu proteinlerin serum düzeyleri yükselir. Akut faz proteinlerinin başlıca sentez yeri karaciğer olmakla birlikte, monosit-makrofaj dizini hücrelerin de, çeşitli kompleman komponentleri ve alfa-antitripsin gibi akut faz proteinlerini üretebileceği gösterilmiştir (31,34). CRP, fibrinojen, ferritin, serum amiloid A proteini, alfa-1 antikimotripsin, alfa-1 antitripsin, haptoglobülin ve seruloplazmin pozitif akut faz proteinleridir ve inflamasyonda düzeyleri artar (31,34). Yalnızca sistemik vaskülitler gibi otoimmün romatolojik hastalıklarda değil, enfeksiyonlarda ve malignitelerde de, serum düzeyleri yükselir. Yani, akut faz proteinleri her hangi bir patoloji için özgül olmayan göstergelerdir. Vaskülit düşünülen bir olguda, akut faz yanıtının yüksekliği, tanıyı destekler. Ayrıca, vaskülit tanısı kesin olan bir hastada da hastalık aktivitesini ve uygulanan tedaviye alınan yanıtı gösterir. Yangıda artan pozitif akut faz proteinleri dışında, yangı

sırasında sentezi azalan negatif akut faz proteinleri de vardır. Negatif akut faz proteinlerinin başlıcaları; albümin, prealbümin, transferrin ve retinol bağlayıcı proteindir (31,34).

C-Reaktif Protein (CRP): Akut faz proteinlerinin prototipidir. Pentamerik bir protein olup, tüm insanların plazmasında eser miktarda bulunur. Pnömonokların "Capsul" antijenine bağlandığı için C-reaktif protein adını almıştır.

CRP normal insan serumunda, 0.5 mg/dl gibi çok düşük değerlerdedir. Yangının ortaya çıkışından yalnızca 6 saat kadar sonra, serum düzeyi yükselmeye başlar. İnflamasyon sonlanınca, hızla normale döner.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH): Akut faz proteinlerindeki artışı ve sonuçta inflamasyonun şiddetini dolaylı olarak gösteren bir laboratuvar testidir (31,34).

Fibrinojen: Hemostazda, doku onarımı ve yara iyileşmesinde önemlidir. Plazma düzeyi 200-400 mg/dl'dir. Akut faz yanıtı olarak ilk düşünülecek test değildir.

Plazma Viskozitesi: İnflamasyonun şiddetini ESH gibi dolaylı olarak gösteren bir testtir (31,34-35).

Ferritin: Normal insanda depo demirini yansıtır. Normal değerleri; erkeklerde 27-329 ng/ml, kadınlarda 9-125 ng/ml'dir. Karaciğer hasarında ve hematolojik malignitelerde de yükselmekle birlikte, inflamasyon varlığında pozitif akut faz yanıtı olarak yükselir. Serum ferritin düzeyinin yükseldiği en iyi bilinen sistemik inflamatuvar hastalık erişkin Still hastalığı olmakla birlikte, sistemik vaskülitlerde de ferritin düzeyinin yükselmesi beklenir (31,34-35).

Serum Protein Elektroforezi: Akut faz yanıtını doğrudan ölçen bir testtir. Serum proteinlerinin fiziksel özelliklerine göre ayrılması söz konusudur. Pozitif elektroda en yakın ve aynı zamanda en büyük olan bant albümin'dir. Sonraki 5 bant ise sırasıyla alfa-1 (a-1), alfa-2 (a-2), beta-1 (0-1), beta-2 (0-2) ve gama (γ) bandıdır.

Kompleman proteinleri: İnflamatuar patolojilerde serum düzeyleri artabilir. Ancak özellikle patogenezinde immün kompleks oluşumu olan sistemik vaskülitlerde, serum C3 ve C4 düzeyleri düşük olabilir.

2.10.3. ANCA Dışındaki Serolojik Tetkikler

Romatoid faktör (RF): IgG'nin Fc kısmına karşı oluşmuş antiglobulin antikorlardır. RF'ler; IgM, IgG veya IgA yapısında olabilirler. RF pozitifliği, sistemik vaskülitler için özgül değildir ve çok çeşitli romatolojik ve non-romatolojik hastalıklarda (kronik enfeksiyonlarda) görülebilir. Vaskülit düşünülen bir hastada RF pozitifliği saptanması, bu vaskülitin romatoid artrit veya Sjögren zemininde gelişmiş sekonder bir vaskülit olabileceğini akla getirir.

Antinükleer antikor: Sistemik vaskülit tanısında doğrudan bir katkısı yoktur. Ancak hastalığın otoimmün doğasını yansıtmaya açısından anlamlı olabilir. Nadir de olsa, klasik PAN ve mPAN'da düşük titrede ANA pozitifliği görülebilir (31,34).

Kriyoglobülinler: Tanımı gereği, kriyoglobülinemik vaskülitlerde kriyoglobülinlerin pozitif bulunması beklenir. Çok kabaca soğukta çöken globülinler olarak adlandırabiliriz. HCV ile yakın ilişki nedeniyle, kriyoglobülin pozitif hastalarda mutlaka HCV aranmalıdır. Kriyoglobülinemik vaskülitlerde, doğal olarak Rf pozitifliği ve sıklıkla immün kompleks oluşumunu yansıtan hipokomplementemi beklenir(31-35).

İmmünglobülin E: Özellikle C-SS'nda, serum IgE düzeyleri artabilir (31).

2.11. Büyük Damar Vaskülitleri

Büyük damar vaskülitleri; arteriyel sistemde aorta ve ondan ayrılan proksimal dallar, venöz sistemde ise kava inferior, superior ve ondan birincil olarak ayrılan proksimal dalları tutan vaskülit tipidir. Primer vaskülitler damar

çaplarına göre sınıflandırdığında, büyük damar tutuluğu gösteren vaskülitler; dev hücreli arterit (DHA) ve Takayasu arteriti (TA) olarak sınıflandırılmaktadır (36).

2.11.1. Dev Hücreli Arterit (DHA - Temporal Arterit)

Dev hücreli arterit (DHA) büyük damarları tutan granümatöz bir vaskülitir (37). Erişkinlerde en sık görülen vaskülit olup granümatöz arterit, Horton hastalığı, kranial arterit ve temporal arterit de denmektedir (38). İlk kez 1956'da DHA ile Polimyaljia Romatika (PMR) arasında bir birliktelik ortaya konmuştur. PMR her zaman DHA'in klinik sunumunun bir parçası olarak ortaya çıkmaz. PMR, DHA klinik ve histolojik kanıtı olmaksızın, yaşlı bireylerde, DHA'ten 2-3 kez daha sık bir şekilde, ayrı bir klinik patoloji olarak da görülebilir. PMR'nın kas iskelet semptomları, DHA semptomları ile eş zamanlı, önce veya sonra gelişebilir (38).

Epidemiyoloji

Elli yaş ve üstünde görülür, insidansı 15-25/100,000, prevalansı 50 yaş üstünde 1/133 olarak bildirilmiştir (37). DHA ve PMR için ortalama başlangıç yaşı 70 (50-90)'dir. Yetmiş-seksen yaşlarında insidansı, 50-60 yaş arasına göre 20 kat artar. Kadın/erkek hasta oranı 2-4/1'dir. DHA beyaz ırkta, yüksek rakımda yaşayanlarda ve İskandinav kökenlilerde daha sık görülür (37). Yaş ilerledikçe DHA ortaya çıkma riski arttığı bilinmektedir. 50 yaş altında DHA görülmesi çok nadirdir. PMR sıklığı ise 100.000'de 600'dür (38). Japonya'da, Hindistan'da, Afrika kökenli Amerikalılarda sıklık oldukça azdır. Batı ve Kuzey Avrupa'da Güney Avrupa'ya göre daha sık görülür. DHA beyaz ırkta en sık görülen primer vaskülitir (36).

Etyopatogenez

İlk klinik tanımlama 1890'da Hutchinson tarafından yapılmış olmakla birlikte 11. yüzyılda Ali İbn İsa Bağdatlı tanımlamış olabilir. Aort ve ana dalları, karotisin ekstra-kranial dallarının tutulumu vardır. İnfiltrasyon mikst inflamatuvar hücre topluluğunu içerir (lenfositler, monositler, PNL'ler ve daha az oranda eozinofiller). Multinükleer dev hücreler lamina elastikaya yakın ve

parçalanma alanlarındadır, içinde elastik parçaları olabilir. Lezyonlar segmental ve panarterit şeklinde, mediadan intima ve adventisyaya ulaşır. Kronik dönemde aşırı intimal fibroplazi ile lümeninde daralma olur (39). Kronik olgularda yaşa bağlı değişikliklerden ayırt etmek güçtür. Çok sayıda ve farklı düzeyden kesit, inflamasyon ve dev hücreler tanıyı destekleyebilir. DHA'de granüloamatöz inflamasyon vardır. Etkilenen arterlerdeki inflamasyon segmental bir tutuluş özelliği gösterir ki bu DHA'nın önemli bir özelliğidir (40,41). Bu sebeple yapılan temporal arter biyopsilerinde yeterli uzunlukta biyopsi spesmeni olmaması durumunda yanlış sonuçlar elde edilir. En sık etkilenen, yüzeysel temporal arter, vertebral arter, oftalmik ve posterior siliyer arterlerde karşımıza çıkar (42). Temporal arter'in diğer vaskülitlerde de tutulabileceği göz önünde tutulmalıdır. Karotis interna, eksterna ve santral retinal arterler daha az sıklıkta tutulur. Postmortem çalışmalarda proksimal, distal aorta, subklavian, aksiller ve abdominal arterlerde tutuluşlar da gösterilmiştir (42).

Transmural olarak, lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu en önemli histopatolojik bulgulardır (43). Dev hücreler patolojik örneklerin yaklaşık %50'sinde görülür. Dev hücrelerin görülmemesi DHA tanısından uzaklaştırmaz. İnflamatuar hücre infiltrasyonu varlığı da tanı için yeterli olabilir. Diğer primer vaskülitlerden farklı olarak DHA'te fibrinoid nekroz nadiren görülür.

DHA patogenezinde hücre aracılıklı immünitinin önemli bir yeri vardır (44). DHA'te sitokin örneği, T helper 1 tipinde hücreler aracılığıyla ortaya çıkan bir inflamasyonun olduğunu göstermektedir (44,45). DHA'te sitokinlerce de yönetilen yoğun bir akut faz yanıtı söz konusudur ve bu akut faz proteinlerinin oluşumunda baş oyuncular IL-6 ve IL-1'dir (45).

Enfeksiyonların DHA'e neden olabileceği, en azından başlatıcı bir faktör olabileceği düşünülmüştür. 57 DHA'li olguda temporal arter biyopsi örneklerinde parvovirüs B19 virüs araştırılmış ve anlamlı olarak 31'inde (%68) parvovirus B19 varlığı gösterilmiştir (46).

Klinik bulgular

Temel bulgu ve semptomlar temporal veya kranial arter tutulumu ile ilişkilidir. Temporal arter tutulumu %50 olguda bulunur ve temporal arter duyarlılığı, şişlik, endurasyon, pulsasyonda azalma olabilir. Ekstrakranial arter daralması ile çenede ağrı, dil fonksiyon bozukluğu, kulak ağrısı, sağırılık ve körlük olabilir. Hastaların %50'sinde PMR bulunur.

Bu hastalıkta birçok organ etkilenebilir (lokalize hastalık veya sistemik hastalığın bir parçası; kadın genital sistem, meme, böbrek, kalp, tiroid, karaciğer, prostat, bağırsaklar). Klinik tanısı DHA olan olguların küçük bir kısmında hematüri veya proteinüri olabilir. Semptomların başlangıcı çoğu zaman sinsidir, nadiren akut olabilir. Bazı DHA'li olgular yalnızca temporal arteritten kaynaklanan semptomlara sahiptir, bazıları yalnızca PMR kliniği gösterirler. Bazı olgularda, hem temporal arteritin yol açtığı klinik, hem de PMR'nın klasik kliniği vardır. Yorgunluk, halsizlik, iştah ve kilo kaybı, subfebril ateş gibi konstitüsyonel semptomlar çoğu hastada vardır.

Baş ağrısı, DHA'li olguların 2/3'ünden fazlasında bulunan ve en sık görülen semptomdur (47). Sıklıkla temporal, bazen oksipital, frontal veya difüz yerleşimli olup, genellikle saç tarama ile artar (42,49). Bazı olgularda inflamasyonlu temporal arterin çıkarılmasından sonra baş ağrısı azalabilir veya kaybolabilir. Olguların %25-50'sinde görme bozuklukları vardır. Görme kaybı tek taraflı veya iki taraflı olabilir (42). DHA'in en çok korkulan komplikasyonu geri dönüşümsüz görme kaybıdır. Görme bulanıklığı ve amorozis fugaks, genellikle ani körlük gelişmeden aylar önce, uyarıcı bir belirti olarak ortaya çıkabilir. Yapılan fundoskopik incelemelerde iskemik optik nörit, optik diskte ödem ve hafif solukluk gözlenebilir (49). Ayrıca optik diskte atılmış pamuk görünümü ve hemorajiler izlenebilir. Birçok yayında körlük oranı %20 den daha az olarak belirtilmiştir (42). Çene topallaması (kladikasyon); temporal veya masetter kas iskemisine bağlıdır ve genellikle iki taraflı olup oldukça tipik bir belirtidir (39). Çene ve dil kladikasyonu olguların 2/3'ünde vardır. Dil ağrısı daha az olguda vardır. İskemiye bağlı dil nekrozları bildirilmiştir. Anterior iskemik optik nöropati en sık görülen kranial nöropatidir. Nöropsikiyatrik belirtiler (demans, depresyon ve psikoz) nadir görülür ve

görülmesi, multipl beyin enfarktları varlığını düşündürmelidir. Hepatik tutuluş, DHA'te %25 sıklıkla bildirilmiştir. ALP yüksekliği en önemli hepatik tutuluş belirtisi olup, transaminazlar da artabilir. DHA kliniğinin önemli bir gösterisi olan PMR, şiddetli kas ağrısı ve tutukluğu ile karakterizedir. DHA'lı olgular %9-20 oranında PMR kliniği ile karşımıza çıkabilir (40). PMR için patognomik olan boyun, omuzlar ve kalça arkında, en az bir aydan beri var olan ağrı ve belirgin sabah tutukluğu görülebilir. Kas güçsüzlüğü yoktur ve bu özellik inflamatuvar kas hastalığından ayırmda önemlidir. DHA'te periferik sinir tutuluşu nadirdir. Mezenter, koroner arter ve diğer viseral arter tutuluşlarına bağlı semptomlar da nadirdir. Kuru öksürük, boğaz ağrısı, interstisyel akciğer hastalığı, akciğer infiltratları, nodüller ve plevral effüzyon bildirilmesine karşın respiratuvar bulgular son derece nadir olarak görülür.

Laboratuvar

DHA'te laboratuvar testleri inflamatuvar süreci yansıtır. Sıklıkla, normokrom normositer anemi ortaya çıkar. Akut faz yanıtları genellikle yükselmiştir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) çoğunlukla 100 mm/saat'in üzerindedir. Bununla beraber, ESH'nın normal olduğu (bazı serilerde %10-30 olgu), DHA'li olgular da vardır. Genel olarak yüksek ESH hızı aktive olmuş DHA'yi destekler. Karaciğer enzim anormallikleri, DHA'lı olguların %20-30'unda görülür. Özellikle ALP yüksekliği dikkat çekicidir (52).

Tanı

ACR'nin klasifikasyon kriterlerini belirlediği DHA'te klinik, farklı sunumlarla karşımıza gelebilir. DHA'te tanı kriterleri Tablo 2.6'da belirtilmiştir.

Tablo 2.6. DHA tanı kriterleri

1.	Yaş>50 olması
2.	Yeni başlamış lokalize baş ağrısı
3.	Temporal arter duyarlılığı veya temporal arter nabzında azalma
4.	ESH >50 mm/saat
5.	Arter biyopsilerinde nekrotizan arterit olması (mononükleer hücre infiltrasyonu veya çok nükleuslu dev hücreli granüloamatöz olay)
*Tanı için en az 3 kriterin karşılanması gerekmektedir.	

DHA tanısı için temporal arter biyopsisi altın standart bir işlemdir (39). Yeterli bir biyopsi en az 3-4 cm uzunluğunda bir arter segmentini içermeli, fizik bulgular belirleyici değilse, arter segmenti 6 cm uzunluğunda bile olabilir, denmektedir (39). DHA'te segmental tutuluş olduğu için daha küçük biyopsilerde yalancı negatif sonuçlarla karşılaşılabilir. Biyopside bulgu yoksa, karşı taraftan da biyopsi alınması düşünülmelidir. Biyopsi örneği, 1-2 mm aralıklarla kesilmeli ve tüm düzeylerde incelenmelidir. Bu koşullarda, biyopsi, olguların %90-95'inde tanı koydurucudur (50). Tedaviden önce biyopsi pozitiflik şansı %80'dir. Bir hafta KS tedaviyi izleyerek, biyopsi pozitifliği %60'lara, daha uzun tedaviden sonra ise %20'lere iner. Anjiyografi, BT, MR ve USG tetkikleri eğer hastada büyük damar tutuluşu düşünülüyorsa önerilmektedir (51).

Ayırıcı tanı

DHA, diğer vaskülitik sendromlardan; deri, böbrek ve akciğer tutuluşunun son derece az oluşu ile ayrılabilir. DHA; sık olmasa da, aorta ve ana dallarını tutabileceğinden ayırıcı tanıda Takayasu arteriti öncelikle akla gelmelidir. Bu noktada, diğer özellikler yanında özellikle hasta yaşı önemli bir ayırt ettirici faktördür. PMR'nın tipik klinik belirtileri, yaşlıların diğer sistemik, ağrılı, romatizmal hastalıklarından ayırma olarak sağlar: Geç başlangıçlı RA olgularının %30'unda polimiyalji, başlangıç belirtisi olabilir, sonuçta; belirgin, simetrik, periferik artrit, seropozitivite ve eklem erozyonlarının gelişmesi, erken başlangıçlı RA'i PMR'dan ayırt ettirir.

Tedavi

KS, DHA tedavisinde ilk akla gelecek ilaçlardır (53). Genellikle, 10-20 mg/gün prednizon dozu ile, DHA'in kranial belirti ve semptomları yoksa, PMR yakınmaları birkaç gün içinde baskılanır. DHA tanısı klinik olarak düşünülüyorsa, hele körlük, inme ve anjina gibi yakınmalar varlığında, biyopsi olumsuz olsa bile zaman geçirmeden yüksek doz KS ile (40-60 mg/gün veya 1 mg/kg/gün) tedaviye başlanması gerektiğinde fikir birliği vardır (39). Tanı için biyopsinin, KS tedavinin ilk haftası içinde yapılması yeğlenir. KS'lerin ilk ay içinde 20 mg/gün'e azaltılabileceği bildirilmektedir. KS doz azaltmasına, klinik ve laboratuvar anormallikleri normalleştikten 1 ay sonra başlanmalıdır.

Doz azatlımı yapılırken, 3 ay 10-15 mg/dl dozunda devam edilmesi, 6 ay kadar da 5 mg/dl dozunda devam edilmesi önerilir (53). Haftada 5 mg'den fazla azaltmanın, hastalık aktivitesinde artmalar oluşturduğu vurgulanmaktadır. Alevlenmelerin ilk iki yıl içinde sık olduğu ve KS kesilmesinden sonraki 1 yıl içinde de gelişeceği bildirilmektedir. Bu hastalarda prognoz genellikle çok iyidir. Birçok hasta 2 yıldan sonra tedaviye ihtiyaç göstermezler (44). DHA tedavisinde asetil salisilik asit (80-300 mg/gün), antiagregan özelliğine ek olarak, DHA'in patogenezinde etkili olan IFN- γ düzeylerini azaltıcı etkisi nedeni ile de önerilmektedir (54).

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. Bu hastalarda KS dozunu azaltma aşamasında, olası hastalık alevlenmelerini kontrol için metotreksat (MTX) gibi ilaçlar kullanılabilir. Bugün için, DHA tedavisinde MTX, KS'lerle birlikte en sık kullanılan ilaç olarak öne çıkmaktadır. MTX'in 10-15 mg/hafta s.c uygulanması ile DHA relapsı azalmıştır (55). Azatioprin, siklofosamid, antimalaryal ilaçlar, siklosporin A, dapson ve anti-TNF- α bloker ilaçlar ile ilgili olgu sunumlarında DHA'te bu ilaçların kullanılabileceği bildirilmektedir

2.11.2. Takayasu Arteriti

Takayasu arteriti nabızsızlık hastalığı ve oklüziv tromboartopati olarak isimlendirilen, sebebi bilinmeyen bir hastalıktır. Özellikle aort ve majör dallarını tutar. Sıklıkla genç bayanlarda görülür (53). İlk kez 1908'de Japon oftalmolog Takayasu tarafından tanımlanan TA, nabızsızlık hastalığı, oklüziv tromboartopati veya Martorell sendromu olarak da bilinmektedir. TA esas olarak aorta ve/veya brakiosefalik, karotis, subklavian, vertebral ve renal arterler gibi onun primer dallarını tutan, daha çok kadınlarda görülen, kronik, inflamatuvar ve idiopatik bir vaskülitir. Özellikle, aorta ve ondan çıkan

damarların sıklıkla tutuluyor olması, uzun dönemde morbidite ve mortalitenin artmasının en başta gelen nedenidir.

Epidemiyoloji

TA sıklıkla Japonya, çin, Hindistan, güneydoğu Asya ve Meksika da sık görülmektedir (54). Hastalık sıklıkla 10-24 yaşlarında başlar. Fakat 3 yaş kadar erken, 75 yaş kadar geç olgular bildirilmiştir. Daha çok genç kadınlar etkilenir fakat kadın/erkek oranı coğrafik farklılık gösterir. Genel olarak kadınlar erkeklerden 8 kat daha fazla etkilenirler. Genellikle 25 yaş civarında görülmekle birlikte %25 kadar olgu 20 yaşından önce ve %10-20 kadar olguda 40 yaşından sonra görülmektedir (53). Asya'da 8/1, Hindistan'da 1.58/1, Amerika Birleşik Devletleri'nde 24/1 ve Meksika'da 6.9/1'dir. Birçok olgu Asya'dan bildirilmesine karşın yıllık görülme sıklığı milyonda 2.6'dır.

Etyopatogenez

Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Nedenler; tüberküloz (Tbc) gibi enfeksiyonlar, genetik faktörler ve immünolojik mekanizmalar olarak belirtilmiştir (58). Yapılan incelemelerde hücre aracılı bir immünpatoloji ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(59). Hücre aracılığıyla ortaya çıkan sitotoksiste de T lenfositler önemli görevleri üstlenirler. Bu lenfositlerin hedef hücreyi sahip oldukları granüllerinin içeriği ile öldürdükleri düşünülmektedir. Bu granüllerden biri de perforindir. Perforin, inflamasyon bölgesini infiltre eden lenfositler tarafından eksprese edilen ve sitolizde kritik rolü olan bir moleküldür. Öldürücü hücrelerin bir belirleyicisi olarak da kabul edilebilir. TA'de, aorta duvarını infiltre eden hücrelerde aşın derecede perforin ekspresyonu saptanmıştır (60).

Sonuç olarak, etyopatogenezde kabul edilen görüş, ırklara göre değişmekle birlikte genetik duyarlı bireylerde, tbc gibi mikroorganizmaların tetiği çektiği, granülomatoz bir inflamatuvar yanıt oluştuğu ve her hastada saptanmasa da otoimmün inflamasyonun olaya da katkıda bulunduğu şeklindedir (61).

Klinik bulgular

TA vasküler yetmezlik tablosu (stenoz, oklüzyon veya anevrizma) ve sistemik inflamasyon sonucu gelişen birtakım klinik olaylar ile karşımıza

çıkabilir (56). Genel olarak, TA'li olgular serebral veya üst ekstremitelerde arterlerdeki anormal kan akımının ortaya çıkardığı yakınmalar veya hipertansiyon nedeniyle kliniklere başvurmaktadır. TA'nin klinik sunumu heterojendir. Ateş, kilo kaybı, halsizlik, miyalji ve artralji gibi konstitüsyonel semptomlar, olguların yaklaşık yarısında görülmektedir. Daha özgül klinik bulgular, tutulan damarın fonksiyonuna ve darlık derecesine göre değişmektedir. Tipik özellikler ise üst ve alt ekstremitelerde topallama, arter üzerinde duyarlılık olarak söylenebilir. En sık görülen ayırıcı özellik ise her iki kol arasında 10 mmHg'dan fazla basınç farkı bulunmasıdır. Sistemik hipertansiyon (HT) genellikle renal arter stenozuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. HT, baroreseptör disfonksiyonuna bağlı olarak da 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. Vaskülit, koroner arterleri de etkileyebilir. Ağır aort yetmezliği, koroner arterlerde segmental stenozlara ve anginal yakınmaların ortaya çıkmasına neden olabilir (62). Kardiyak komplikasyonlar, TA'nde ölümün en sık nedenidir. Pulmoner arter tutuluşu pulmoner HT'na yol açabilir ama bu çoğunlukla subkliniklidir.

Nörolojik olarak; baş ağrısı, baş dönmesi, epilepsi, görmede azalma veya kayıp, geçici iskemik atak, iskemik veya hemorajik inme görülebilir. Gastrointestinal belirtiler nadir olarak ortaya çıkar. Amiloidoz, eritema nodosum ve dilate kardiyomyopati de tanımlanmıştır.

Laboratuvar

TA'li olgularda %25-63 oranında anemi görülürken, lökositöz daha az görülür. Anemi normokromik/normositik veya mikrositik/hipokromiktir. Nadiren albüminüri ve hematüri görülebilir. Çok az olguda tüberkülin deri testi pozitifliği vardır. Elektrokardiyografi'de genellikle sol ventrikül hipertrofisi görülmektedir. En sık görülen laboratuvar anormalliği artmış CRP ve ESH'dır.

Tanı

TA tanısı sıklıkla gecikmektedir. Tanı için 1990'da ACR'nin geliştirdiği kriterler kullanılmaktadır. Bu kriterler tablo 2.7' de belirtilmiştir;

Tablo 2.7. Takayasu Arteriti tanı kriterleri

1.	Yaş<40 olması
2.	Ekstremitte topallaması
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 (53). Ancak Anjiyografi, altın standart olarak kabul edilir (63). 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. TA'nde anjiyografinin çok önemli bir yararı da, lokalizasyon olarak kritik yerlerdeki tıkanıklıklara ve darlıklara, endovasküler müdahale etme şansı vermesidir.

Tedavi

TA tedavisinde cerrahi ve medikal tedavi seçenekleri mevcuttur.

Medikal tedavi; İdeal olarak hastanın aktif olup olmadığına karar verilmesi gerekir. Eğer hasta aktif fazda ise IS tedavi başlanmalıdır. Bunun için de en sık kullanılan ilaç KS'lerdir. KS'ler 1 mg/kg dozunda kullanılır ve maksimum 60 mg/gün dozunda 1-3 ay kullanılması önerilmektedir. Daha sonra azaltılmaya başlanır. Eğer hastalık inaktif olarak kalıyorsa steroid dozu azaltılır. Hastalık steroidlerle kontrol altına alındıktan sonra steroidler kesilebilir veya doz azaltımına gidildikten sonra sitotoksik ajanlarla kombine edilebilir. Eğer steroide dirençli bir hasta ise; metotreksat (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. Steroid, Mtx ve siklofosfamid'e yanıt vermeyen hastalar da vardır. Bu olgularda, diğerlerine göre yeni IS ajanlar olan leflunomid, mikofenolat mofetil yada siklosporin kullanımının yararlı etkileri bildirilmektedir. Bazı hastalarda steroide ve alışılmış IS ilaçlara karşı bir yanıtızlık durumu ortaya çıkabilir. Hoffman ve ark. bu olgularda anti-TNF tedavinin yararlı olabileceğini bildirmişlerdir (64).

Olgularda sıklıkla HT da görüldüğünden tedavide antihipertansif kullanılması gerekir. Antihipertansif olarak ACE inhibitörleri veya anjiotensin II reseptör antagonisti ilaçların kullanımı önerilmektedir. Fakat yeterli cevap alınmadığında beta bloker veya kalsiyum antagonistleri ile kombine edilebilir. Bu olgularda renal arter stenozu sıklığı yüksek olduğundan, bilateral renal arter stenozu var ise ACE inhibitörü kullanılmamalı veya kullanırken nefrotoksisite yönünden çok dikkatli olunmalıdır. TA'lı olguların medikal tedavisinde diğer önemli bir konu da osteoporoz'dan koruyucu tedavidir. Bu olguların çoğu uzun süre steroid kullanmak zorunda kaldığından osteoporoz riski yüksektir. Ayrıca steroid tedavisi sonucu gastrik yan etkiler olabilir. Bu nedenle mide koruyucu tedavi gereği de vardır.

Cerrahi tedavi; Bugün için kritik darlık ve obstrüksiyonlarda, anjioplasti ve stent destekli anjioplasti sık kullanılan ve yararı görülen yöntemlerdir. Daha az olarak, kalp kapak tutuluşlarında ve damar darlıklarında bypass benzeri cerrahi girişimlere de başvurulmaktadır.

2.12. Orta Çaplı Damar Vaskülitleri

Orta çaplı damarları tutan vaskülitler Kawasaki hastalığı (KH) ve klasik poliarteritis nodosa (kPAN) olarak tanımlanmıştır.

2.12.1. Kawasaki Hastalığı (KH)

KH etyolojisi net olarak bilinmeyen sıklıkla bebek ve çocukları etkileyen sistemik bir vaskülitir (65). Hastalık ilk kez 1967 yılında Dr. Tomisaku Kawasaki tarafından 50 çocuk hastalık seride tanımlanmıştır. Mukokutanöz lenf nodu sendromu olarakta isimlendirilmektedir.

Epidemiyoloji

Hastalık özellikle Japonyada ve diğer Asya ülkelerinde sık görülmektedir (66). Japonyada sıklık 67/100000, ABD'de 5.6/100000'dir. Yaşları 5'in altında olan çocuklar, olguların yaklaşık %89'unu oluştururlar. 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 (67).

Etyopatogenez

KH'daki damar lezyonu, mural nekroz olup, nötrofil ve eski lezyonlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ile birlikte. Tüm damar tabakaları tutulabilir. İntimal tutulum lümen daralma ile sonuçlanır. Nekroz alanları olabilir. Anevrizma ve tromboz gelişebilir. Lenf nodu lezyonları değişken olup özgül değildir. Folliküler, parakortikal hiperplazi, vasküler nekroz, tromboz ve fokal fibrozis olabilir.

Etiolojisi tam olarak bilinmemektedir. Stafilokok veya streptokok superantijenlerin etkisi ile T hücrelerinin çoğalmasının, hastalık etiolojisinde rol oynadığı görüşü vardır. Hastalığın akut döneminde lenfopeni, aktive CD4+ T hücresi, artmış sitokin sentezi (IFN- γ , TNF- α ve interlekinler 4, 6, 8, 10) gözlenir. Propionibacterium acnes, Rickettsia, Epstein-Barr virüs, Parvovirus B19 ve retrovirüsler gibi viral enfeksiyonlar suçlanmaktadır (68).

Klinik bulgular

KH'da tanı kriterleri aynı zamanda klinik bulguları göstermektedir. Erişkin ve çocuk hastalardaki klinik semptomların sıklığı karşılaştırıldığında benzerlikler olduğu görülmekle beraber, çocuklarda menenjit, trombositoz daha sık görülmektedir. Buna karşın artralji, adenopati ve karaciğer testlerindeki anormallikler daha fazla erişkin hastalarda görülmektedir. Özellikle koroner arter tutulumu sıktır ve çocuklarda miyokart enfarktüsünün nedenidir (69). Koroner arter anevrizması, miyokart enfarktüsü, ishal, karın ağrısı, safra kesesi hidropsu, akut batın, nörolojik komplikasyonlar (irritabilite, aseptik menenjit, letarji, hemipleji, serebral enfarktler), böbrek yetmezliği, hemofagositik sendrom, nadiren interstisyel akciğer hastalığı rapor edilmiştir (72).

Laboratuvar bulguları

Hastalığa özgü laboratuvar anormalliği yoktur, KH klinik bir tanıdır. ESH ve CRP özellikle akut safhada önemlidir.

Tanı

KH'da tanı kriterleri tablo 2.8' de belirtilmiştir.

Tablo 2.8. KH Tanı kriterleri

1.	Polimorfik deri döküntüsü (makülopapüler, eritema nodosum)
2.	Ekstremitelerde değişiklikler (desquamasyon ve eritem)
3.	İki taraflı eksüdatif olmayan konjoktival kızarıklık
4.	Orofarenks değişiklikleri (yarık dudak, kızarıklık farinks, çilek dili)
5.	Akut non-süpüratif lenfadenopati (>1,5 cm çaplı)
*4'ten az bulgusu olan olgularda eğer koroner arter anevrizması varsa KH kabul edilir. 4'ten az ise inkomplet KH tanısı alır.	

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 jüvenil romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar düşünölmelidir (70).

Özellikle erişkin KH'nda Toksik Şok Sendromu en önemli ayırıcı tanılardan biridir. Şok, hipotansiyon ve ortostatik hipotansiyonun Kawasaki'de olmaması, buna karşın LAP ve endurasyonla giden ödem tablosunun varlığı KH'nı düşöndüren nedenlerdir. İlaç reaksiyonları da ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Kanda eozinofili varlığı, visseral tutulum ve döküntünün farklılığı (ürtiker, eritema multiforme, yaygın eritem) ile ayırt edilebilir (71).

Tedavi

KH'da aspirin ve intravenöz immünoglobulin (IVIG) verilmesinin koroner arter anevrizmasını azalttığı gösterilmiştir (66). Yüksek dozda aspirin 80-100 mg/kg/gün dozunda 4'e bölünerek verilir ve tedavi dozu ateş düşene (48 saat ateşsiz) kadar kullanılıp, bu arada IVIG ile kombine edilir ve aspirin dozu 3-5mg/kg/gün doza düşürölür. Aspirin 6-8 hafta kadar veya klinik inflamasyon bulguları geçene ve koroner arter problemi olmadığı gösterilene kadar devam edilir. IVIG dozunun 2g/kg ve tek infüzyonla (8-12 saatlik infüzyonla) verilmesinin daha etkin olduğu gösterilmiştir (73). Bu doza yanıt olmaz ve 36 saat geçmesine karşın ateş düşmezse doz 2 kez daha tekrarlanabilir. %20 kadar olgu da IVIG direnci gösterilmiştir (66). IVIG tedavisine yanıt vermeyen ve koroner arter anevrizması sıklığı artmamış olan hastalarda, steroid tedavisinin etkili olabileceğini ve ilk iki IVIG infüzyonuna yanıt yoksa, steroid verildiğinde ateş ve akut inflamasyonun düzelebileceğini göstermiştir (74). IVIG ve steroid dışında tedavi seçeneklerine bakıldığında; plazma değişimleri, pentoksifilin ile faydalı sonuçlar rapor edilmiştir. Siklofosfamid ve Metotreksat küçük gruplarda ve IVIG dirençli olgularda etkili olmuştur (75). Tıbbi tedavi yanı sıra; koroner balon anjioplasti ve stent yerleştirme gibi invaziv yöntemler de geliştirilmektedir (76).

2.12.2. Poliarteritis Nodosa (PAN)

Orta çaplı arteriyal yapıların çevresinde anevrizmal nodüllerin oluşumu ve inflamasyonun adventisyaya kadar yayılımı ile karakterize nekrotizan bir

vaskülit tipidir. İlk kez Rudolph Maier ve Adolf Kussmaul tarafından, yüksek ateş, ileri derecede halsizlik ve zamanla açığa çıkan nörolojik bulguları ve periferik nöropatisi olan hastalarda tanımlanmıştır. Damar çevresindeki nodüllerin çokluğu nedeniyle periarteritis nodosa adını koymuşlardır (9). Poliarteritis Nodosa (PAN), küçük ve orta çaplı arterleri, arteriol, venül ve kapillerleri tutan nekrotizan bir inflamasyondur (36).

Poliarteritis nodoza (PAN) eski tanımlamadan farklı olarak iki farklı grupta incelenir. PAN (klasik PAN) orta çaplı damar vaskülitleri altında, küçük damar vaskülit formu mikroskobik polianjiitis (MPA) (mikroskobik poliarteritis) başlığı altında incelenmektedir.

Epidemiyoloji

Nadir görülen bir hastalıktır. Çocukluk çağında nadir görülmesine rağmen çocuklarda HSP ve KH'dan sonra en sık görülen sistemik vaskülit tipidir (79). Fransa'da prevalansı 30.7/milyon olup, pek çok batı ülkesinde sıklığı 2-9/milyon/yıl olup Hepatit B'nin endemik olduğu alanlarda bu rakam 77/milyon/yıl şeklindedir. Bazı serilere göre hastaların yaklaşık %60-80 Hepatit B, daha az kısmında Hepatit C ve bir kısmında da HIV enfeksiyonu pozitifir. PAN genellikle Hepatit B enfeksiyonunun ilk 6 ayında açığa çıkar.

Etyopatogenez

Hastalığın etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Fakat özellikle hepatit B, parvovirus B-19 ve HIV ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte solid ve hematolojik kanserlerde de PAN benzeri klinik tablolar görülmektedir (77). Primer olarak ana visseral arterleri (koroner, karaciğer, böbrek, mesenterik ana dallar ile intraparankimal uzantıları) tutar. Karakteristik histopatolojik özelliği orta ve küçük çaplı damarlardaki fibrinoid nekrozdur (78). Arterin segmental inflamasyon ve nekrozu, sıklıkla psödoanevrizma, anevrizma oluşumuna neden olur. Bu anevrizmaların rüptürü ile masif hemorajiler olabilir. Trombüs oluşumu ve bunun sonucunda arterin tıkanması sonucu enfarkt oluşturabilir (sıklıkla böbrek ve dalakta). İnflamatuar daralma ve trombüs, bağırsaklar ile deride, süperfisyel nekroz ve ülserasyona yol açar. Parmaklarda distal gangrene neden olabilir.

Klinik bulgular

Hastalar, haftalar veya aylar içinde gelişen subakut hastalık kliniğiyle başvururlar. Ana klinik belirtiler halsizlik, deri döküntüleri, myalji, karın ağrısı ve artropatidir (78). Bunlara ek olarak iskemik kalp hastalığı, testiküler ağrı, renal yetmezlik, nörolojik defisitler, hemipleji, duyu kaybı, mononöritis multipleks, organik psikoz görülebilir. Hastalarda cilt tutulumu, kas-iskelet sistemi tutulumu, böbrek ve gastrointestinal sistem tutulumu sık görülür. Daha nadir olarak kardiyak, nörolojik ve solunum sistemi tutulumu görülür. Hasta kliniğe geldiğinde en sık görülen semptomlar ateş (%25-56), nöropati (%77-92), kilo kaybı ve vücut ağırlığının %10 dan fazlasını kaybetme (%63-80)'dir. Diğer semptomlar böbrek yetmezliği, mikroanevrizmalar (%20-24), epididimo-orşit (%21) ve hipertansiyondur (%46). Artrit, özellikle büyük eklemlerde (diz, dirsek, ayak bileği, el bileği) görülür ve hastaların yaklaşık %50'sinde vardır, ancak sorunlu sinovit çok nadiren görülür (80). Deri bulguları livedo retikularis, nodüller, ülserasyonlar ve digital iskemi ile karakterizedir.

Kardiyak tutulum klinik olarak taşikardi ile kendini gösterir ancak nadiren kalp yetmezliği yapar. PAN, nedeni bilinmemekle beraber, akciğerleri etkilememektedir. Beyin, göz, pankreas, testisler ve overleri tutabilmektedir. Olguların %25-63'ünde GİS tutulumu görülür. Tutulum çok çeşitli olup olgular; mide, ince veya kalın bağırsakların perforasyonu, enfarktüsü, vaskülitik apandisit, vaskülitik kolesistit veya safra kesesi enfarktüsü, hemorajik pankreatit, bulantı, kusma, kanlı - kansız ishal yakınması, melena, gizli veya masif GİS kanaması, dalak, hepatik veya böbrek arterlerinin yırtılması gibi klinik bulgularla kliniğe başvurabilir.

Laboratuvar

Anemi, lökositöz, trombositöz ve akut faz reaktanlarında (ESH ve CRP gibi) artış gözlenir. HBV enfeksiyonu eşlik edebilir. HBV pozitif hastalarda komplemanlar düşük olabilir. Hastalığa özgü laboratuvar bulgusu yoktur ancak bazı hastalarda ANCA pozitif olabilir (pANCA sık, bazen cANCA) (81). ANA, Romatoid Faktör gibi otoantikorlar negatiftir.

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 2.9'da belirtilmiştir.

Tablo 2.9. PAN Klasifikasyon Kriterleri

1.	4 kg dan fazla kilo kaybı
2.	Livedo Retikülaris
3.	Testiküler ağrı ve duyarlılık
4.	Miyalji, halsizlik veya bacakta duyarlılık
5.	Mononöropati veya Polinöropati
6.	Diastolik kan basıncı > 90mmHg
7.	Hepatit B virüsü
8.	Arteriografik anormallik
9.	Küçük veya orta çaplı arter biyopsisinde polimorf nüveli lökositlerin görülmesi

Derin dermiste orta çaplı arterler yer aldığından nodüller veya ülserler civarından alınan biyopsiler tanıda yardımcı olur. Mononöritis multipleks (sural, peroneal, radial veya ulnar sinirler), sinirlerde görülen enfarktlarla karakterizedir ve olguların yaklaşık %60'ında görülür. Vazo-nervorumların inflamasyonu ile oluşur. Genellikle asimetric tutulum olur ve yalnızca sensoryal iletisi olan ama motor fonksiyonu olmayan sural sinir, en fazla biyopsi yapılan alandır. Ayrıca damardan zengin kas yapılarından örneğin gastrocnemius kasından yapılan biyopsiler de bazen hastalığın erken döneminde bile tanıda yardımcı olabilir (20).

Anjiyografi, PAN tanısı koymada oldukça yardımcıdır (81). Superior mezenterik arterler ve renal arterler başta olmak üzere vasküler yatakta, küçük-orta çaplı arterlerde %88 varan oranlarda ve renal, hepatik ve mesenterik alanlarda çapları 1 cm'ye kadar varan büyüklüklerde anevrizmalar gelişebilir. Bu anevrizma oluşumlarının ayırıcı tanısında, Wegener Granülomatozu, Sistemik Lupus Eritematozu ve ilaçlara bağlı gelişebilecek anevrizmalarında düşünmek gerekir (82).

Tedavi

PAN tedavisinde uzun yıllardır yüksek doz steroid ile sitotoksik ajan (özellikle siklofosfamid) kombinasyonu verilmesi benimsenmiştir (177-183). Hastalığın tedavi edilmemesi durumunda 5 yıllık mortalitesi %87 gibi çok yüksektir (184). Son 10 yılda siklofosfamid tedavisinin oral veya parenteral kullanımı üzerine yoğunlaşmıştır. Hastalara steroid ek olarak siklofosfamid (2 mg/kg/gün oral veya 0,6g/m² aylık) tedavisi eklenmesi önerilmektedir (85). Hepatit B pozitif PAN'lı hastalarda önerilen bir tedavi şemasında; inflamasyonu baskılamak için 1 mg/kg/gün steroid ile tedaviye başlanıp, aynı anda hasta 6 haftalık (haftada 3 kez) plazmaferez tedavisine alınmakta, steroid yaklaşık 2 haftada doz azaltımı ile hızla kesilerek antiviral tedavi lamuvidine (100 mg/gün) başlanmaktadır.

2.13. Küçük Çaplı Damar Vaskülitleri

Küçük çaplı damar vaskülitleri (KDV) arterioller, venüller, kapilleri nadiren de orta çaplı arterleri tutan vaskülit tipidir (86). Çoğunlukla sebep, ilaçlar ve enfeksiyöz ajanlardır. Bu tetikleyici ajanlardan dolayı KDV genelde tek lezyon şeklinde başlar, yayılır ve zaman içinde spontan olarak gerileyebilir. %10 hastada ise aylar ve yıllar içinde içinde rekürrens görülebilmektedir (87). KDV daha çok postkapiller venülleri tuttuğundan sıklıkla, palpabl purpura, vezikül ve ürtikeryal lezyonlar şeklinde görülmektedir. Lezyonlar daha çok travmaya maruz kalabilen özellikle çorap bölgelerinde ve intertrijinöz bölgelerde görülebilir, lezyonlar asemptomatiktir. Ancak kaşıntı nadiren görülebilir (86).

ANCA ile ilişkili küçük damar vaskülitleri, erişkinlerde en sık karşılaşılan küçük damar vaskülitleridir. Üç ana tipi vardır: WG, MPA ve CSS. Histopatolojik olarak eş bulguları olan bu 3 vaskülit, sıklıkla venül, arteriyol ve kapillerleri etkiler; arter ve ven tutulumu da olabilir. WG'nda, granümatöz inflamasyona eşlik eden astmanın olmayışı; CSS'nda, astma, eozinofili ve granümatöz inflamasyonun birlikteliği; MPA'de ise granümatöz

inflamasyonun ve astmanın olmayışı, bu vaskülitlerin birbirinden ayrılmasını sağlar.

2.13.1. Wegener Granulomatozu (WG)

Küçük ve orta boy damarların sistemik nekrotizan vaskülit ve üst ve alt solunum yollarının granüloamatöz inflamasyonunun eşlik ettiği klinik tablo ile karakterizedir (36). Nekrotizan GN sıktır. Godman ve Churg 1954'te sistemik nekrotizan vaskülit, nekrotizan granüloamatöz inflamasyon ve nekrotizan GN ile birlikte klasik triadı tanımlamışlardır (88). WG immunfloresans incelemede genellikle sitoplazmik işaretleme (cANCA) paternine sahiptir. % 10 kadar olguda ise proteinaz 3'e sahip pANCA ile kuvvetli birliktelik gösterir (89).

Epidemiyoloji

WG'nun epidemiyolojisine yönelik yeterli çalışmalar bulunmamaktadır. 1986-1990 yılları arasında National Hospital Discharge çalışmasında WG prevalansı 3/100.000 olarak belirtilmiştir (90). İngiltere'de yapılan çalışmalara göre milyonda 8.5 olarak WG hızı belirlenmiştir (91). WG kuzey Norveç'te İspanya'ya göre daha sıktır(196). ABD'de WG %90 dan fazla beyaz ırkta tespit edilmiştir. Ortalama tanı yaşı 55 olarak bildirilmiştir (92). Hastalık genel olarak her yaş grubunda görülebilir. Kadınlarda ve erkeklerde eşit sıklıkla görülür (93,74).

Etyopatogenez

Nekrotizan granüloamatöz inflamasyon temel özelliğdir. Nekroz, WG'nun primer komponentidir. Klasik patern coğrafik nekrozdur ve kazeifikasyondan, kirli nekroza kadar değişebilir. Lezyonlar sarkoidozdaki kadar kompakt değil, daha seyrek ve gevşek dağılmıştır, mononükleer hücreler, lenfositler ile seyrek dev hücrelerinden oluşur. Birkaç eozinofil olabilir. Lezyonlar üst ve alt solunum yolunda bazen de orbita, deri ve böbrektedir.

Vaskülitin fokal olması nedeniyle biyopsilerde saptanma olasılığı çok değişkendir, genelde otopsilerde saptanır. Birçok olguda MPA gibi granüloamatöz form olabilir.

Klinik bulgular

Hastalık sıklıkla üst ve alt solunum yollarını ve böbrekleri etkiler (74,93). İnflamatuvar hastalık bulguları; ateş, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, artralji ve miyalji olabilir. Hastalarının çoğunda, üst hava yolu ve akciğer tutulumu olur. WG'de üst hava yoluna ait bulgu ve belirtiler; burunda kabuklanma, sinüs ağrısı, kronik rinosinüzit, tekrarlayan otitis media, mastoitidis, burun tıkanıklığı, pürülan/kanlı burun akıntısı ve sinüs mukosel oluşumu şeklindedir (90,93-95). Akciğerlerde tek veya çok sayıda nodüller, infiltrasyonlar, alveoler kapillerit, pulmoner hemorajiye neden olabilir (93). Kronik komplikasyonlar burun septum perforasyonu, eyer burun deformitesi, işitme kaybı ve trakeal kollapsı içerir (94). Yaygın alveolar kanama WG'nin belirgin ve hayatı tehdit eden bir akciğer manifestasyonudur, %5 kadar hastada olduğu tahmin edilmektedir (96).

WG'da böbrek tutulumu, ileri yetmezlik gelişinceye kadar asemptomaktır ve erken tanı böbrek dışı manifestasyonların varlığında hematüri, kırmızı hücre silindiri ve proteinüri ile konulabilir (90). Mikroskopik hematüri ve proteinüri vaskülitlerde hemen her zaman vardır. WG'lu hastaların başlangıçta %20'sinde ortaya çıkan GN, hastalık seyri sırasında %80 sıklığına ulaşır. Hızlı ilerleyen GN hastalığının en ciddi bulgularından biridir (97).

Böbrek ve akciğer tutulumuna ek olarak tutulabilen diğer organ sistemleri; eklem (artrit ve artralji), göz (konjunktivit, korneal ülserasyon, episklerit/sklerit, optik nöropati, nazolakrimal kanal tıkanıklığı, propitoz, diplopi, retinal vaskülit ve üveit), cilt (veziküler, purpurik, ülseratif ve hemorajik lezyonlar), sinir sistemi (mononörotis multipleks, kranial sinir anomalileri, santral sinir sistemi kitle lezyonları, eksternal oftalmopleji) daha nadir olarak gastrointestinal sistem, kalp (perikardit, myokardit, iletim sistemi anomalileri) ve üriner sistem tutulumu görülebilir (97,98).

Laboratuvar

Organ-spesifik tutulum ileri araştırmaların seçimini etkileyecektir. WG'da orbita, sinüs, trakea ve akciğer BT rutin olarak endikedir. Baskın olarak küçük damarları az ya da hiç immün depozit olmadan etkileyen primer

sistemik vaskülitler, dolaşımda ANCA' nın varlığıyla ilişkilidir. ANCA testinin yararlılığı klinik durumdan etkilenir; nefritten şüphelenilen, pozitif cANCA/PR3-ANCA veya pANCA/MPO-ANCA'sı olan bir hastada böbrek biopsisinde %95 kadar bir oranda vaskülit açığa çıkma şansı vardır (98). Biyopsi ile teyit edilmiş WG ve MPA hastalığı olanlarda, ANCA perzistan olarak negatif gelebilir. Negatif bir ANCA, ANCA ilişkili vaskülit tanısını dışlamaz.

Tanı

WG tanısı biyopsi ile konur. Böbrek dışı dokularda saptanan granülomalöz inflamasyon, nekroz, nötrofil agregatları ve nekrotizan veya granülomatöz vaskülit, hastalık için tipik bulgulardır (90). 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 saptanır. Böbreğin patolojik incelemesinde; fokal nekroz, kresent oluşumları ve immün birikimin azlığı yada hiç olmayışı tipiktir (99). Klinik çalışmalar amaçlı WG tanısı, en az 4 haftayı içeren, başka bir nedene bağlı olmayan kronik inflamasyon hikayesinin, biyopside karakteristik histoloji ve/veya cANCA varlığı ile desteklenmesi ile konulur (100).

Ayırıcı tanı

WG ayırıcı tanısında biyopsi yeri önemli bir faktördür. Böbrek biyopsilerinde MPA'ten histolojik olarak ayırıcı tanısı olanaksızdır. Klinikopatolojik korelasyon, solunum yolu tutulumu ve nekrotizan granülomatöz inflamasyonun gösterilmesi ile olasıdır.

WG ayırıcı tanısında alerji, post enfeksiyöz, ilaç ilişkili (retinoidler, alfa medil dopa propiltiourasil gibi), granülomatöz enfeksiyonlar (tüberküloz, mantar, vb), alveoler hemoraji sendromları, malign lenfoma, lenfoid granülomatosis, Hodgkin hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı düşünülmelidir.

Tedavi

WG tedavisinde KS ve CyP tedavisi en fazla tercih edilen ve standart tedavi protokolüdür. Hastalarda tam remisyona sağlanabilmesi için yalnızca

steroid tedavisi yetersiz kalmaktadır. Hastalara kullanılacak prednisolone dozu 1 mg/kg gün olmalıdır. Bu yüksek doz hastalığın aktif bulguları geçinceye kadar verilmelidir (90). KS tedavisi tek başına, tedavi edilmemiş vaskülitin 5 aylık ortalama yaşam süresini sadece birkaç ay uzatabilirken sitotoksik ajanlarla kombinasyonu surveyi anlamlı derecede arttırmaktadır (101). Oral siklofosfamid 3-5 mg/kg dozunda verilmelidir. WG tedavisinde KS+Mtx kullanımı, siklofosfamid+KS kadar efektif olup, yan etkileri oldukça azdır. Bunların dışında plazma değişimi, IVIG ve Rtx kullanımında diğer alternatif tedavi yöntemleridir (102).

2.13.2. Churg-Strauss Sendromu (C-SS)

Churg-Strauss Sendromu nekrotizan vaskülit, eozinofilik infiltrasyon ve extra-vasküler granülom oluşumu ile karakterize bir hastalıktır (103). Sıklıkla astmatik hastalarda görülür. Bu hastalık daha önce, PAN içinde veya diğer alerjik süreçler ile karıştırılarak tanımlanmıştır.

Astma yaygın olmasına karşın C-SS nadir bir hastalıktır. Nekrotizan granümatöz vaskülit, eozinofilik doku infiltratı, ekstrasvasküler granülom, astma, periferik eozinofili biyopsi yardımı ile hayattaki olgularda güçlükle saptanır.

Epidemiyoloji

C-SS epidemiyolojik açıdan belirgin bir özellik göstermemektedir. Coğrafi, genetik ve çevresel nedenlerden dolayı insidans değişebilmektedir. Kadın/Erkek dağılımında belirgin özellik yoktur.

Etyopatogenez

C-SS etyolojisi tam olarak bilinmemektedir, ancak alerjik ve atopik hastalıklarla belirgin bir birlikteliği vardır (104). Hastaların %70 kadarında allerjik rinit öyküsü vardır ve nasal polip bu duruma eşlik eder. Periferik kanda ve dokuda eozinofili olması major komponenttir. Bu duruma yüksek IgE düzeyleri eşlik eder (104). C-SS bazı klinikler tarafından ANCA ile ilişkili vaskülitler olarak sınıflandırılırsa hastaların %60'ında ANCA negatif gelebilir (105).

Klinik bulgular

Olgularda birçok faz bulunur. Prodromal faz özgül olmayan bulgular içerir. Bu fazı, astma veya allerjik rinit fazı ile periferal kan veya dokuda eozinofili izler. Allerjik rinit ve astım hastalar tanı almadan 3-7 yıl öncesinde vardır (104). Löefler sendromu veya eozinofilik gastroenteriti andırır, üçüncü ve en çok yaşamsal tehlike yaratan faz sistemik vaskülit fazıdır. Tedavi edilmezse hızla ölüme götürür. Vaskülitte önceki kısa astma dönemi kötü prognoz göstergesidir. Bu üç faz her zaman sıra ile görülmeyebilir, hepsi birlikte olabilir.

Pulmoner tutulum prodromal fazda ve vaskülit fazında görülebilir. Radyolojik olarak lobar, interstiyel ve nodüler tutulum olabilir. Plevral effüzyon olguların %27'sinde tespit edilmiştir (104).

Periferik nöropati olguların büyük bir kısmında rastlanılan bir bulgudur. Bu nörolojik tutulum sıklıkla mononöritis multipleks, simetrik veya asimetrik nöropati şeklinde olmaktadır.

Böbrek tutulumu diğerlerinden daha azdır. C-SS'de tanımlanmış makroskobik bulguları nadirdir ve genellikle böbrekler normal boyuttadır. Mikroskobik bulgu olarak böbrek tutulumunun boyutu çok değişkendir. Glomerüllerde fokal segmental nekrotizan GN, bazen de kresentler bulunur. Tutulum hafif veya şiddetli, fokal veya diffüz olabilir.

C-SS bunların dışında deri, iskelet ve kas sistemi, kalp, göz ve gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu ile seyredebilir (104).

Laboratuvar

Astma ve allerjik rinitin eşlik ettiği prodromal dönemdeki C-SS de periferik eozinofili seviyesi mm³ te 1500'ün üzerindedir (106). Olguların %40'ında ANCA (+) saptanabilir (105).

Tanı

Astım ve allerjik rinitli hastalarda nekrotizan vaskülit ve eozinofilinin gösterilmesi ile tanı konulabilir. Ekstra-vasküler granülom oluşumu da olaya eşlik edebilir ancak zorunlu değildir.

Tedavi

Hastalarda etkinliği kanıtlanan tedavi seçenekleri tek başına kortikosteroid tedavisi verilmesi veya steroid+siklofosamid kombinasyonudur. C-SS da 5 yıllık survey yaklaşık olarak %78,9 olarak tespit edilmiştir. Ancak 5 faktör surveyi olumsuz etkilemektedir. Bunlar; azotemi ($cr > 1,58$ mg/dl), proteinüri (> 1 gr/gün), GIS tutulumu, kardiyomyopati ve santral sinir sistemi tutulu olmasıdır.

2.13.3. Mikroskobik Polianjiitis (MPA)

MPA, sıklıkla küçük damar tutulumu ile seyreden, ANCA ile ilişkili, idiopatik, otoimmün bir sistemik nekrotizan vaskülit tablosudur.

Epidemiyoloji

PAN'dan farklı bir vaskülit olarak tanımlanması yeni olduğundan hastalık hakkındaki bilgiler de sınırlıdır. Hastalık 50-60 yaş arası erkeklerde daha sık görölmektedir (116). WG'a benzer özellikleri, hastalığın tanısı ve tedavisinde yol gösterici olmuştur.

Etyopatogenez

Hastalığın etyolojisi net olarak bilinmemektedir. MPA küçük-orta çaplı arterlerde, granüloamatöz inflamasyonun eşlik etmediği, nekrotizan vaskülit ile karakterizedir.

Pulmoner hemorajinin olduğu hastalarda patolojik incelemede kapillerit ve alveoler boşluğa kanama saptanır. Good-pasture sendromundan farklı olarak linear immünofloresans gözlenmez. Renal histopatoloji WG'ndakine benzerdir (113).

Klinik bulgular

MPA'in ana özellikleri; GN, pulmoner hemoraji, mononöritis multiplaks ve ateştir. Hastalık akut ve ciddi bir başlangıç gösterebilir. Klinik özellikler Tablo 2.10'da belirtilmiştir.

Tablo 2.10. MPA'da klinik belirtiler

ORGAN TUTULUMU	İNSİDANS	KLİNİK YANSIMASI
Böbrek	%80-100	Kronik renal yetmezlik, Glomerülonefrit, proteinüri, mikroskobik hematüri
Pulmoner	%25-55	Hemoptizi, alveolar hemoraji, plevral effüzyon, interstisyel fibrozis, plörit, hemoptizi, dispne, göğüs ağrısı
Deri	%30-60	Palpabl purpura, livedo retikularis, nodül, ürtiker ve deri ülserleri
Gastrointestinal	%30-58	Karın ağrısı, kusma, masif kanama, kolon ülserasyonu, intestinal iskemi, bağırsak perforasyonu
Nörolojik	%37-72	Periferik nöropati, mononöritis multipleks, distal simetrik polinöropati

Laboratuvar

Hastalarda % 40 civarında ANCA testi pozitif saptanır. Bunun dışında anemi, lökositoz ve trombositoz saptanır. Akut faz reaktanlarında artış saptanır. Bunların dışında hastalığa spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur.

Tanı

MPA tanısı, biyopsi ile elde edilen doku örneğindeki küçük arterler veya küçük-orta çaplı arterlerde, granülomatöz inflamasyonun eşlik etmediği, nekrotizan vaskülitin saptanmasıyla konur.

Tedavi

Yaşamı tehdit edici akciğer, böbrek veya sinir sistemi tutulumu olan hastalarda 2 mg/kg/gün siklofosfamid ve 1 mg/kg/gün prednizolon kombinasyonu, WG'nda olduğu gibi uygulanmalıdır (114).

Beş yıllık sağ kalım oram %74'dür. Tedavi sonrası hastaların en azından %34'ünde hastalık tekrarlamaktadır.

2.13.4. Henoch-Schönlein Purpurası (HSP)

HSP purpurik döküntü, artrit, nefrit ve gastrointestinal semptomlarla karakterize, nedeni kesin olarak bilinmeyen küçük damar vaskülitidir. Özellikle çocukluk çağında görülür ve trombositopenik olmayan purpuranın en sık görülen sebebidir (36,107).

Epidemiyoloji

Henoch-Schönlein purpura küçük damarları tutan yaygın Ig A vaskülitine bağlı bütün organ sistemlerinde klinik bulguların ortaya çıkabileceği çocukluk çağının en sık görülen vaskülitidir. Her yaşta ortaya çıkabilmesine karşın sıklık 2-6 yaşları arasında sık görülür (108). Erkeklerde kızlardan 2 kat fazladır. Toplumda görülme oranı 9-14/100.000 olarak tahmin edilmektedir. Hastalık tüm yıl boyunca görülebilir. Fakat çalışmaların çoğunda kış ve ilkbahar aylarında artan mevsimsel dağılıma dikkat çekilmiştir (109).

Etyopatogenez

HSP etyopatogenezinde immün-komplekslerle tetiklenen inflamatuvar yanıt rol alır. Hasar doğrudan kompleman veya nötrofiller aracılığıyla ortaya çıkar. Kan damarlarının duvarlarında IgA birikiminin olduğu lökositoklastik vaskülit ile karakterizedir.

Klinik bulgular

HSP'nin dört ana bulgusu; palpabl purpura (%97), artrit (%61), gastrointestinal sistem tutulumu (%30) ve GN (%21-54)'tir. Gastrointestinal belirtiler, kolik tarzında karın ağrısı, bulantı ve kusmadır. Böbrek hastalığı sıklıkla hematüri ve proteinüri ile kendini gösterir. Hastalıklı çocukların %20-50'sinde ortaya çıkar; %2-5 sıklığında son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Hastaların %40'ında, sıklıkla ilk 3 ay içerisinde rekürrens görülür. HSP'nin çocuklardaki prognozu iyidir (112). Yetişkinlerde GN daha ciddi seyredebilmekte ve %13 olguda böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir. Ayrıca hastalarda SSS vaskülit, orşit-torsiyon ve akciğerlerde pulmoner hemoraji görülebilir. Başlıca klinik belirtiler Tablo 2.11'de belirtilmiştir.

Tablo 2.11. HSP de klinik belirtiler

ORGAN TUTULUMU	İNSİDANS	KLİNİK YANSIMASI
Deri	%100	Ürtikeryal veya eritematöz makulo-papüler lezyonlar, palpabl purpura
Eklemler	>%82	Oligoartrit (diz ev ayak bileği)
Gastrointestinal	%50-75	Karın ağrısı, kusma, masif kanama, pankreatit, enteropati
Böbrek	%20-60	Hematüri, proteinüri, renal hipertansiyon, akut nefrit, akut renal yetmezlik
Ürogenital	>%27	Orşit, torsiyon, üreteral stenoz
Nörolojik	%2	Nöbet, intrakranial hemoraji, serebral vaskülit, başağrısı
Pulmoner	<%1	İnterstisyel pnömoni, diffüz alveolar hemoraji

Laboratuvar

Hastalarda anemi, lökositoz ve trombositoz saptanır. Akut faz reaktanlarında artış saptanır. Bunların dışında hastalığa spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur.

Tanı

1990 yılında ACR HSP tanı kriterlerini yayınlamıştır. Kriterlerden birincisi trombositopeni olmadan görülen, yüzeyden hafifce kabarık, dokunmakla hissedilebilen hemorajik deri lezyonu; ikincisi ilk belirtilerin ortaya çıktığı anda hastanın 20 yaş ve altında olması; üçüncüsü yemeklerle şiddetlenen yaygın karın ağrısı veya kanlı ishal gibi barsak iskemisi bulgularının olması; dördüncüsü arteriol ve venül duvarlarında granülosit varlığını gösteren histolojik bulguların saptanmasıdır. Bu 4 kriterden en az 2'sinin bulunmasıyla hastaya HSP tanısı konabilir. HSP tanısı için en az 2 kriterin bulunması %87.1 duyarlılığa ve %87.7 özgüllüğe sahiptir (110). HSP tanısı karakteristik klinik bulgularla konulabilir. Deri biyopsisinde damar duvarlarında IgA birikiminin olduğu lökositoklastik vaskülit saptanır. Ancak çoğu olguda biyopsiye gereksinim duyulmaz. Tanı için nadiren böbrek

biyopsisi gerekir. Böbrek biyopsisi daha çok prognozu belirlemede yardımcı olur (111).

Tedavi

HSP tipik olarak kendi kendini sınırlayıcı bir hastalıktır, nadiren tedavi gereksinimi gösterir. Kortikosteroidler doku ödemi, artrit ve karın rahatsızlığını giderir ve intüepsiyon riskini azaltır. Kontrollü olmayan çalışmalarda kortikosteroidlerle birlikte sitotoksik ilaç kullanımının aktif GN'li ve progresif böbrek yetmezlikli hastalarda yararlı olduğu gösterilmiştir (111).

2.13.5. Kutanöz Lökositoklastik Vaskülit

Günlük pratikte en sık karşılaşılan vaskülit bulgusu deri vaskülitidir. İyi prognozlu ve sistemik bulguların olmadığı deriye sınırlı bir vaskülit tipidir. Deri vaskülit, kendini sıklıkla palpabl purpura şeklinde gösterir. Nekrotik papüller ve ülseratif lezyonlar ortaya çıkabilir. Histolojik incelemede; dermis içerisindeki küçük damarlarda inflamasyon ile birlikte lökositoklazi (nötrofillerin fragmentasyonu ve degranülasyonu sonucunda nükleer kırıntılarının oluşumu) saptanır. Olguların %70'inden fazlasında vaskülit, altta yatan ilaç kullanımı, enfeksiyon, malignite, bağ dokusu hastalığı veya primer sistemik vaskülitte bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (119). İdiopatik deri vaskülit tanısı ancak diğer nedenler dışlandıktan sonra konulabilir. İdiopatik deri vaskülitinin prognozu, tek bir atak ile çok sayıda tekrarlayan ve tedaviye direnç gösteren ataklar arasında değişir. Hastalık nadiren sistemik vaskülitte sonuçlanabilir.

Neden bir başka hastalık veya ilaç ise, bu hastalığın tedavisi veya ilacın kesilmesi, tedavide ilk basamağı oluşturur. Tedavinin ana ilkesi, en az toksik ama en etkili yöntemin kullanılmasıdır. Sıklıkla KS tedavi seçilir; belirlenmiş optimal bir doz yoktur. Ayrıca nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, antihistaminikler, dapson veya kolşisin kullanılabilir. Diğer tedavilere yanıt alınamayan ve KS dozunun azaltılmadığı nadir olgularda sitotoksik ilaçlar gündeme gelir (97).

2.13.6. Esansiyel Kriyoglobülinemik Vaskülit

Kriyoglobülinler soğukta çöken monoklonal veya poliklonal immünoglobülinlerdir. Plazma hücre diskrazileri, lenfoid neoplazmlar, kronik enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olarak ortaya çıkabilirler. Küçük damarlarda kriyoglobülin immün depozitleri ve serumda kriyoglobülinlerle karakterize vaskülitir (115). Deri ve glomerüller sık tutulur. IF incelemede mikst IgG ve IgM depozitleri bulunur. Çeşitli serilerde dolaşan kriyoglobülinleri olan hastaların %34-71'inde birlikte herhangi bir hastalık tanımlanamamış ve bu olguların hastalıkları esansiyel mikst kriyoglobülinemi olarak adlandırılmıştır. Ancak HCV keşfinden sonra bu olguların çoğunda esansiyel mikst kriyoglobülineminin, HCV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (97).

KV'de kriyoglobülinemi ile birlikte palpabl purpura, artrit, kas güçsüzlüğü, nöropati ve GN'in ortaya çıktığı bir vaskülit söz konusudur (116). GN varlığı kötü prognozu gösterir. Ancak hastaların çok az bir bölümünde kronik böbrek yetmezliğine gidiş söz konusudur. HCV ile ilişkili KV'te en iyi tedavi şekli, interferon- α ve ribavirinin birlikte kullanımudur (117). Plazmaferez ile kısa süreli, iyi yanıt elde edilir, ama uzun süreli tedavi için pratik bir yöntem değildir. Özellikle ciddi hastalığı olan hastalarda kortikosteroid, siklofosfamid, azatioprin ve metotreksat tedavileri kullanılmaktadır (118). İmmünosüpresif tedavi, KV'in inflamatuvar bulgularının geçici olarak düzelmesini sağlarken HCV viremisinde artışa yol açabilir.

2.14. Sekonder Vaskülitler

Vaskülit, daha önce ortaya çıkmış bir BDH, malignite veya enfeksiyon varlığında yada birtakım tedaviler sonrasında ortaya çıkmış ise sekonder vaskülit olarak adlandırılır.

2.14.1. Romatoid Vaskülit

Sistemik romatoid vaskülit en yaygın sekonder vaskülitir ve yıllık insidansı 1990'larda milyonda 12,5 civarındadır (10,21,120). Romatoid vaskülitte tutulan damarın çapı, öncelikle küçük ve orta çaplı damarlar olmak üzere aortadan kapillerlere kadar tüm damarları tutabilir. Sistemik romatoid vaskülit için sınıflama kriterleri şunlardır;

- Mononöritis multipleks veya akut periferik nöropati
- Periferik gangren
- Biyopside akut nekrotizan arterit ve sistemik hastalık (ateş, kilo kaybı gibi)
- Tipik dijital enfarktüs ve biyopsi ile vaskülit tanısı varlığı, derin deri ülserleri veya aktif eklem dışı hastalık.

Klinik olarak öncelikle deri ve periferik sinir sistemini tutar. En sık gözlenen dermatolojik belirtiler, tırnaklara yakın yerleşen distal mikro-enfarktüslerdir (121).

Ciddi aktif vaskülitin deri bulguları ise; alt ekstremitelerde ani başlangıçlı nekroz veya ülserler, el veya ayak parmaklarında büyük gangrenler, palpabl purpura veya livedo şeklinde olur. Tedavide öncelikle prostosiklin, bacak elevasyonu, Mtx ve KS, etkili olabilir. Dirençli olgularda pulse tedavi olarak siklofosfamid (10mg/kg) ve Prednisolon (6.6mg/kg) kullanılabilir.

Alt ekstremitelerde ve bazen üst ekstremitelerde simetrik, distal, ağrılı, duyarlı nöropatiler şeklindeki periferik nöropatilerin prognozu iyi kabul edilir. Diğer taraftan, ani başlangıçlı asimetric duyu-motor mononöritis multipleks kötü prognoza işaret eder ve pulse siklofosfamid (10 mg/kg) ve Prednisolon (6.6mg/kg) kullanılması gerekir. Dirençli olgularda plazmaferez veya diğer IS ilaçlar etkili olabilir. RA'te eklem dışı bulgularla birlikte periferik nöropati ve/veya purpuranın birlikte olması, histolojik olarak kanıtlanmış RV'in habercisidir (121).

2.14.2. SLE Vaskülit

SLE'da, her dokuda ve her çaptaki damar tutulabilir. Böylece vasküler tutulumla ilgili klinik belirtiler birçok farklı organı tutabilir (122). Venül, kapiller ve arteriol gibi küçük damarları etkileyen vaskülit; deride purpura, periferik sinirlerde mononöritis multipleks, iskelet kaslarında myalji, bağırsakta mukozal kanamalar, GN ve alveoler kanamaya neden olabilir.

SLE'nin en yaygın kutanöz vaskülitik belirtileri lökositoklastik vaskülitelidir ve genellikle alt ekstremitelerde ve asemptomatik olan palpabl purpura ve peteşyal kanamalara neden olurlar (123). Epizodik gelişebilen bu lezyonlar, hemosiderin depozisyonuna bağlı olarak hiperpigmentasyon bırakabilirler. SLE'de diğer yaygın vaskülitik deri lezyonu, 24 saatten uzun kalan, genellikle kaşıntısız olup yanma hissi olabilen ürtiker benzeri lezyonlardır (21).

SLE'da daha az sıklıkta eritematoz makuler ve papuler lezyonlar yanı sıra, deri altı nodülleri ve bazen sekonder nekrotizan pannikülit de görülebilir.

2.14.3. Sjögren Sendromu'nda Vaskülitik Tutulum

Sjögren sendromu, diğer BDH'na eşlik edebilen (sekonder) veya tek başına bulunabilen (primer) sistemik otoimmün bir hastalıktır. Sjögren vaskülitelidir genellikle lökositoklastik vaskülitelidir küçük damar vaskülitelidir, fakat erken dönemde mononükleer hücre infiltrasyonu olduğu bildirilmiştir. En tipik olarak, alt ekstremitelerde palpabl purpuralar şeklinde olurlar (125).

Gerçek vaskülitli hastalarda, eritema multiforme, eritema nodozum, ürtiker benzeri lezyonlar ve eritematöz lezyonlar gibi inflamatuvar patolojilerinin diğer deri belirtileri gelişebilir. Vaskülitelilerde GN nadiren de olsa oluşabilir (124).

2.14.4. Skleroderma Vaskülit

Kollagen-vasküler hastalık tanımını hak eden bu hastalıkta iki ana patoloji, aşın kollajen içeren ekstraselüler matriks depozisyonu ve vasküler disfonksiyondur. Sklerodermanın özellikle CREST sendromu tipinde görülen yaygın bir vasküler belirti, lokal kutanöz küçük kan damarlarının dilate olması ile ortaya çıkan kutanöz telenjektazilerdir. Gerçek vaskülit, sistemik sklerozun her iki klinik tipinde bir belirtisi değildir.

2.14.5. Malignite ile İlişkili Vaskülit

Neoplazik veya malign hastalıklar, venöz ve arteriel vasküler ağacı tutan birçok vaskülopatik sendrom ile birlikte olabilir. Maligniteler de; migratuvar yüzeysel tromboflebit, derin venöz trombozlar, non-bakteriyel trombotik endokardit, atrial miksoma, eritema nodozum, kutanöz vaskülit, sistemik vaskülit, kriyoglobülinemi gibi vaskülitik tablolar görülebilir (126).

2.14.6. Enfeksiyonlara Sekonder Vaskülit

Enfeksiyon ve vaskülit ilişkisi en iyi PAN ve hepatit B virüsü (HBV) ile gösterilmiştir. Ancak başka organizmalar da sorumlu tutulmaktadır ve Tablo 2.12'de belirtilmiştir (127).

Tablo 2.12. Sekonder vaskülitte yol açan enfeksiyöz ajanlar

SEKONDER VASKÜLİTE YOL AÇAN MİKROORGANİZMALAR	
VİRÜSLER	BAKTERİLER
HBV, HCV, HIV, HTLV-1, Parvovirüs, HSV, CMV, EBV	Salmonella, S.pnömonia, C.septikum, K.pnömonia, M.tuberkülozis, T.pallidum

Çocuklarda PAN ve grup A streptokokal enfeksiyon ilişkisi iyi gösterilmiştir (127). Viral enfeksiyonlardan HBV enfeksiyonuna bağlı klinik belirtiler enfeksiyonun akut veya kronik olup olmasına göre değişir (120).

Akut enfeksiyon, kütanöz vaskülide yol açar, buna karşın kronik enfeksiyon, krioglobülinemik vaskülide veya PAN'a yol açabilir. HBV ile ilişkili PAN, antiviral ajanlar (alfa interferon) ve plazma değişiminin kombinasyonu ile düzelir (127). HCV enfeksiyonu kuvvetle krioglobülinemik vaskülit ile birlikte olur (120). Lökositoklastik vaskülitin Parvovirus B19 enfeksiyonu ile ilişkisi tanımlanmıştır (120). HIV enfeksiyonun az sıklıkta görülen klinik bulgusu vaskülittir.

2.14.7. İlaça Bağlı Vaskülit

Her farmakolojik gruptan ilaç, ilaca bağlı vaskülide yol açabilir. Hidralazin ve propiltiourasil (ve ilgili ilaçlar) oldukça kuvvetli ANCA pozitif vaskülide yol açabilir (128). Ayrıca sulfasalazin, minosiklin, D-penisillamin, siprofloksazin, fenitoin, klozapine, allopurinol de ANCA pozitif vaskülide yol açabilen ilaçlardır (120). İlaça bağlı vaskülitin klinik belirtileri küçük damar hipersensitivite vasküliti ve lökoklastik vaskülitlerden WG, PAN ve C-SS gibi klasik vaskülit tablolarına kadar değişebilir.

İlaça bağlı vaskülitte, kütanöz vaskülit sık gelişir ve palpabl purpura ve makulopapülcr raş gibi iki önemli deri lezyonu olur. İlaça bağlı vaskülitin deri lezyonları çoğunlukla alt ekstremitelerde olur ve tüm lezyonlar genellikle aynı yaşıdadır. Bu özelliği ile HSP veya KV gibi diğer küçük damar vaskülitlerinden ayrılır (120). İlaça bağlı vaskülitin tansında başlangıçtan 6 ay öncesine kadar ayrıntılı ilaç öyküsü alınmalıdır.

2.15. Santral Sinir Sistemi Vaskülitleri

Sistemik vaskülit bulguları olmaksızın kliniğin santral sinir sistemine izole olduğu nadir bir hastalıktır. Prognozu kötüdür ve hastaların çoğu bir yıl içinde ölür. Muhtemelen immünolojik mekanizmalarla oluşur. Ekstrakranial damarların semptomatik tutulumu olmaksızın, SSS'inde diffüz bir şekilde orta ve küçük çaplı arterleri tutar. Klinik belirtileri baş ağrısı, fokal semptomlar ve nadiren görülen geçici iskemik atak ve inmedir. İzole SSS vasküliti tanısı için

spesifik kriterler henüz yoktur. SSS semptomları olan hastalarda, anjiyografi ve leptomeningial biyopsi ile tanı konulan nadir bir hastalıktır, fakat biyopsi sonuçları hastaların beşte birinden fazlasında yalancı negatif olabilir. Tedavide yüksek doz steroid ve siklofosfamid tedavisi yararlı olabilir (129).

2.16. Sık Görülmeyen Diğer Vaskülitler

Buerger Hastalığı;

Tromboanjitis Obliterans da denilen Buerger hastalığı, tutulan arter ve venlerde tromboz ve rekanalizasyon ile seyreden segmental, inflamatuvar, tıkaçıcı bir hastalıktır. Genellikle hastalığın başlangıç bulgusu ayak ve/veya ellerde kladikasyo veya bu bölgelerde istirahatte de olan ağrılardır, Ağrı tipik olarak ekstremitelerden başlar. El, kol, ayak ve bacakların distal küçük damarlarında iskemi vardır.

Hastalık ilerledikçe tipik baldır topallaması, istirahatte de devam eden iskemik ağrı, ayak ve parmaklarda ülserasyon gelişimi görülebilir. Hastalığın diğer semptom ve bulguları nabızsızlık, ekstremitelerde uyuşma ve karıncalanma, deri ülserasyonları veya parmak uçlarında gangrenleri içerir (130). Eğer hasta sigara içiyorsa sigarayı bırakması tedavinin en önemli basamağını oluşturur. Destek tedavisi olarak; soğuk ve ilaçlara bağlı vazokonstrüksiyonu önlemek ve kan akımını artırmak önemlidir. Termal, kimyasal ve mekanik hasarlardan korunmalı; özellikle sıkı ayakkabılar giyilmesinden, parmakların küçük cerrahi girişimlerinden ve fungal enfeksiyonlardan kaçınılmalıdır (131). İntravenöz ilioprost tedavisinin aspirinden daha üstün olduğu gösterilmiştir.

Cogan Sendromu;

Sensörionöral işitme kaybı, episklerit ve vaskülit ile karakterize nedeni bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır.

Hastalık denge ve işitme sisteminin disfonksiyonuna bağlı vertigo, ataksi, çınlama, bulantı-kusma ve ani işitme kaybı gibi Menier hastalığına benzer ataklar ile başlar. İşitme kaybı genellikle iki taraflı ve ilerleyicidir.

Olguların %40-60'ında total sağırılığa neden olabilir. Hastalık, %30 vakada denge ve koku ile ilgili (kohleovestibüler) semptomlar ile başlar (132). Ateş, kilo kaybı, baş ağrısı, artralji, miyalji gibi sistemik semptomlar görülebilir. Göz ile ilgili semptomlar topikal steroidlere iyi yanıt verir. Kortikosteroidlerin başarısız olduğu durumlarda siklofosamid, siklosporin-A veya metotreksat gibi immünsupresif ajanlar da kullanılabilir (132).

Degos Sendromu (Malign Atrofik Papüllozis);

Deri, gastrointestinal sistem (GİS) ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumu yapabilen, multisistemik, nadir görülen bir vaskülopatidir.

İnflamasyon bulgularının belirgin olmaması, hastalığı diğer vaskülitlerden ayıran en önemli farktır. Degos sendromu, vakaların %37'sinde yalnızca deriyi tutar ve hastaların çoğu küçük papüler deri lezyonları tanımlar. Bu lezyonlar ağrısız, nadiren kaşıntılıdır ve daha çok gövde ve ekstremitelerdedir.

Hastaların yaklaşık %50'sinde GİS tutulumu vardır. Karın ağrısı, distansiyon, bulantı, kusma, diyare veya konstipasyon görülebilir. Geç evrelerde GİS kanaması, bağırsak enfarktleri veya perforasyonlarda gözlenebilir (133).

Nörolojik tutulum olarak, hem santral hem periferik sinir sistemi tutulabilir ve hastalarda baş ağrısı, sersemlik hissi, parestezi, parapleji, hemipleji veya afazi görülebilir. Göz tutulumuna bağlı pitozis, optik nörit, diplopi, görme alanı defektleri gibi anormallikler saptanabilir. Diğer sistemlerin tutulumu nadirdir, ancak akciğer ve kalp tutulumuna bağlı dispne ve göğüs ağrısı olabilir(133).

Kortikosteroidler, immünsupresif ajanlar, sulfonamid, tetrasiklin ve penisilin kullanımının hastalığın seyrini değiştirmede herhangi bir yararı olmadığı gösterilmiştir.

Sneddon Sendromu;

Sneddon sendromu livedo relükularis ve serebrovasküler hastalıkla karakterize inflamatuvar olmayan nadir bir vaskülopatidir.

Hastalığın seyrinde primer antifosfolipit sendromuna benzer şekilde abortus, kardiak valvülopati, serebral iskemi ve trombositopeni de görülebilir. Günümüzde hastalığın etkin bir tedavisi yoktur, anti-trombotik ajanlar kısmen yararlı olabilir (134).

Eales Hastalığı;

Etyolojisi bilinmeyen bir retinal vaskülopatidir. Retinal flebit, retinal venlerin sklerozu ve son olarak da neovaskülarizasyonu ile karakterize proliferatif bir hastalıktır. Tedavi özellikle perivaskülit evresinde yakalandığında steroid ve/veya immünsupresif tedavi temeline dayanır (135).

Eritema Elevatum Diutinum;

Etyolojisi bilinmeyen nadir bir deri hastalığıdır. Klinik olarak; özellikle ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde olan persistan kahverengi-kırmızı renkli papül, nodül ve plaklarla karakterizedir. Hastalar genellikle 40-60 yaş arası bireylerde görülen lökositoklastik vaskülitir. Genellikle sık alevlenmelerle 5-10 yıl kadar sürer. Dapsonla tedavi kutanöz lezyonların dramatik düzelmesine yol açar (135).

2.17. Vaskülit Taklit Eden Patolojiler

Vaskülitleri diğer patolojilerden ayırt etmek özellikle tedavi yöntemlerindeki farklılıklar nedeniyle büyük önem taşır. Başlıca vaskülit taklit eden hastalıklar tablo 2.13 de belirtilmiştir.

Tablo 2.13. Vaskülit taklit eden patolojiler

- Kolesterol embolisi	- Kalsiflaksi	- Maligniteler
- Kardiyak miksuma	- Fibromuskuler displazi	- Amiloidoz
- Enfektif endokardit	- Trombotik bozukluklar	- Konjenital bozukluklar

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalında Retrospektif olarak yapılmış olup, çalışmamızda 1998-2011 yılları arasında vaskülit tanısı ile takip edilen tüm hastalar incelendi.

Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 22 Kasım 2010 tarih ve 20 sayılı karar ile onaylandı.

Araştırma kapsamına alınan hastaların dosyaları arşivden tarandı. Dosyalar incelenerek hastaların cinsiyeti, yaşı, tanısı, başvuru tarihi, başvuru şikayeti, tanı yöntemi, tanıda gecikme süresi, başvuru anındaki serum hemoglobin değeri, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, serolojik tetkikler, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT), kan üre azotu (BUN), kreatinin değerleri (Cr), idrar tetkikleri (proteinüri, hematüri, piyüri), hepatit markerları (HbsAg, Anti-Hbs, Anti-HCV), yandaş hastalık varlığı, hastanın kliniğe başvuru şikayetleri ve semptomları, hastanın önceden aldığı tanıları, medikal tedavileri, göz tutulumu ve hastalığın sonlanımı değerlendirildi.

Tüm hastaların ACR tanı kriterlerine uygunluğu araştırıldı.

3.1. İstatistik

Tüm veri analizleri SPSS 13.0, Minitab 15 ve SigmaStat 3.5 paket programları ile yapıldı. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdelik değerler olarak ifade edildi. Normal dağılım göstermeyen skor değişkenlerinden oluşan verilerin grup sayılarına göre ise Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Değişkenler arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için normalite testleri sonucuna göre Spearman Correlation testlerinden yararlanıldı. Yine değişkenler arasındaki risklilik düzeylerini belirlemek amacıyla Binary Logistic Regresyon analiz yapıldı. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Chi-square ve two proportion testleri uygulandı. $P < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamına Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalında 1998-2011 yılları arasında takip edilen 148 vaskülit tanısı olan hasta alındı.

Çalışmaya katılan büyük çaplı damar vaskülitli 55 hastanın 29'u (%52.7) Takayasu arteriti, 26 hasta (%47.3) ise Temporal arterit tanısı almıştı. Orta çaplı damar vaskülitli olan hastalardan 7 hasta mevcuttu. Hastaların hepsinde PAN tanısı mevcuttu. Küçük çaplı damarları tutan vaskülitik hastaların 32 tanesi (%41.5) HSP, 26 tanesi (%33.7) kutanöz vaskülit, 12 tanesi (%15.5) Wegener granülomatozu, 8 hasta (%10.3) ise Churg-Strauss sendromu tanısı ile takip edilmekteydi. Sekonder vaskülit tanısı ile takip ettiğimiz 9 hastanın 5 tanesi ilaca bağlı vaskülit, 2 tanesi SSS vaskülitli, 1 tanesi maligniteye sekonder vaskülit ve 1 tanesi de romatoid vaskülit tanılarına sahipti.

Çalışmamıza alınan hastalar damar çaplarına göre sınıflandırıldı. Hastaların 55'i (%37.2) büyük çaplı damar vaskülitli, 7'si (%4.7) orta çaplı damar vaskülitli, 77'si (%52) küçük çaplı damar vaskülitli ve 9 hasta (%6.1) sekonder vaskülitli idi. Hastaların 74 tanesi (%50) kadın, 74 tanesi (%50) erkek hastaydı.

Tablo 4.1. Vaskülit hasta gruplarında demografik özellikler

Damar çaplarına göre sınıflama	Kadın		Erkek		Toplam	
	N	%	N	%	N	%
Büyük çaplı damar vaskülitleri	37	25	18	12.2	55	37.2
Orta çaplı damar vaskülitleri	5	2.4	2	1.4	7	4.7
Küçük çaplı damar vaskülitleri	25	16.9	52	35.1	77	52
Sekonder vaskülitler	7	4.7	2	1.4	9	6.1
Toplam	74	50	74	50	148	100

Hastalarda semptomların başlangıç yaşları incelendiğinde 20 yaş altı hasta tespit edilmedi. Büyük çaplı damar vaskülitlerinde 20-40 yaş arası 13

(%23.6), 40-60 yaş arası 16 (%29.1) ve 60 yaş üstü 26 (%47.3) hasta yer almaktaydı. Bunlardan 50 yaş üstü temporal arteritli hasta sayısı 22 (%84.6) idi. Takayasu arteritli 40 yaş altı hasta sayısı 13 (%44.8) idi. Küçük çaplı damar vaskülitlerinde 20-40 yaş arası 33 (%42.8), 40-60 yaş arası 26 (%33.7) ve 60 yaş üstü 18 (%23.5) hasta yer almaktaydı. Orta çaplı damar vaskülitlerinde 20-40 yaş arası 4 (%57.1), 40-60 yaş arası 2 (%28.5) ve 60 yaş üstü 1 (%14.4) hasta yer almaktaydı. Sekonder vaskülitlerde 20-40 yaş arası 1 (%11.1), 40-60 yaş arası 5 (%55.6) ve 60 yaş üstü 3 (%33.3) hasta yer almaktaydı.

Tablo 4.2. Hastaların damar çaplarına göre yaş dağılımı

	20-40 yaş		40-60 yaş		>60 yaş	
	N	%	N	%	N	%
Büyük çaplı damar vaskülitleri	13	8.8	16	10.8	26	17.6
Orta çaplı damar vaskülitleri	4	2.7	2	1.4	1	0.7
Küçük çaplı damar vaskülitleri	33	22.3	26	17.6	18	12.2
Sekonder vaskülitler	1	0.7	5	3.4	3	2
Toplam	51	34.5	49	33.1	48	32.4

Hastalar ilk semptomdan itibaren tanıda gecikme sürelerine göre değerlendirildi. Büyük çaplı damar vaskülitli hastaların 34'ünde (%61.8) tanıda gecikme yokken, 21 (%32) hastanın tanısında 6 ay-15 yıl arası, orta çaplı damar vaskülitli hastaların 3'ünde (%42.8) tanıda gecikme yokken, 4 (%57.2) hastanın tanısında 2-10 yıl arası, küçük çaplı damar vaskülitli hastaların 55'inde (%71.4) tanıda gecikme yokken, 22 (%28.6) hastanın tanısında 6 ay-16 yıl arası gecikmeler saptandı. Sekonder vaskülit tanılı hastaların %77.7'sinde tanıda gecikme yoktu.

Tablo 4.3. Tanıda gecikme sürelerinin karşılaştırılması

	Tanıda gecikme olmayan hasta grubu		Tanıda gecikmeli hasta grubu (6 ay – 16 yıl arası)	
	N	%	N	%
Büyük çaplı damar vaskülitleri	34	61.8	21	38.2
Orta çaplı damar vaskülitleri	3	42.8	4	57.2
Küçük çaplı damar vaskülitleri	55	71.4	22	28.6
Sekonder vaskülitler	7	77.7	2	22.3

Çalışmamıza aldığımız 29 Takayasu arteritli hastanın 28'ine (%96.6) aortografi ile kalan 1 hastayada (%3.4) biyopsi ile tanı konulmuştu. Hastalar aortik tutulumuna göre sınıflandırıldı. Aortografi yapılan hastalarda en yüksek oranda (%42.3) Tip I tutulum görüldü. Tip 2b %15.3, Tip IV %19.2 ve Tip V tutulumlar %23 oranında görüldü. Tip 2a ve Tip 3 tutulum ise tespit edilmedi. 26 temporal arterit hastasının %73'üne temporal arter biyopsisi ile, %27'sine ise klinik ve labortuvar özelliklerine göre tanı konulmuştu. Hastalardan 24 tanesine biyopsi yapılmıştı. 19 hastanın biyopsi sonucu pozitif saptandı. Temporal arter biyopsisi yapıp sonucu negatif gelen hasta sayısı 5 idi. 2 hasta ise biyopsi yapılmasını kabul etmemişti.

Tablo 4.4. Büyük çaplı damar vaskülitlerinde tanı yöntemleri

TANI YÖNTEMİ	BÜYÜK ÇAPLI DAMAR VASKÜLİTLERİ			
	TAKAYASU		TEMPORAL ARTERİT	
	N	%	N	%
AORTOGRAFİ	28	96.6	0	0
TEMPORAL ARTER BİYOPSİSİ	0	0	19	73
KLİNİK + LABORATUVAR	0	0	7	27
RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME	0	0	0	0
DOKU-ORGAN BİYOPSİSİ	1	3.4	0	0

Orta çaplı vaskülitlerden kliniğimizde takip edilen 7 hastanın tamamı PAN tanısı almıştı. 5 hasta doku biyopsisi, 1 hasta aortografi ve 1 hastada klinik ve laboratuvar özellikleri göz önüne alınarak tanı almışlardı.

Küçük çaplı damarları tutan vaskülitik hastalıklarda tanı yöntemi olarak en sık cilt biyopsisi kullanılmıştı. HSP tanılı hastalarda %75 oranında, kutanöz vaskülit hastalarında ise %88 oranında cilt biyopsisi tanı yöntemi olarak kullanılmıştı. WG'lu 12 hastanın %33.4'ün de tanı yöntemi olarak doku-organ biyopsisi kullanılmıştı.

Tablo 4.5. Küçük çaplı damar vaskülitlerinde tanı yöntemleri

TANI YÖNTEMİ	KÜÇÜK ÇAPLI DAMAR VASKÜLİTLERİ							
	HSP		KUTANÖZ VASKÜLİT		WEGENER GRANULOMATOZUS		CHURCH-STRAUSS SENDROMU	
	N	%	N	%	N	%	N	%
CİLT BİYOPSİSİ	24	75	23	88	1	8.4	4	50
AORTOGRAFI	0	0	0	0	0	0	0	0
TEMPORAL ARTER BİYOPSİSİ	0	0	0	0	0	0	0	0
KLİNİK ve LABORATUVAR	7	21.8	2	7.6	3	25	2	25
RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME	0	0	0		2	16.6	1	12.5
AÇIK AKCİĞER BİYOPSİSİ	0	0	0		2	16.6	0	0
DOKU-ORGAN BİYOPSİSİ	1	3.2	1	4.4	4	33.4	1	12.5

Sekonder vaskülit tanılı hastaların 6'sında (%66.6) cilt biyopsisi tanı yöntemi olarak kullanılmış. SSS vaskülit tanısı ile takip ettiğimiz hastaların tanısı radyolojik görüntüleme ile konulmuştu.

4.1. Vaskülit Hasta Gruplarında Laboratuvar Bulguları

Vaskülit tanısı ile takip ettiğimiz hastalar ilk başvuru anındaki laboratuvar sonuçlarına göre değerlendirildi. 148 vaskülit tanılı hastanın 47'sinde (%31.7) anemi mevcuttu. Kadın hastalarda hemoglobin (Hgb) düzeyi <11,

erkek hastalarda ise Hgb düzeyi <12 anemi olarak kabul edildi. 74 bayan hastanın 21'in de (%28.3) anemi mevcuttu. Erkek hastalarda ise 26 (%35.1) hastada anemi tespit edildi. Anemi en yüksek oranda orta çaplı damar vaskülitli hastalarda tespit edildi. Küçük damar vaskülitli hastalarda anemi düşük oranda görüldü.

Tablo 4.6. Vaskülitlerde anemi görülme oranları

	Anemisi olan kadın hastalar (Hgb<11)		Anemisi olan erkek hastalar (Hgb<12)		Toplam	
	N	%	N	%	N	%
Büyük çaplı damar vaskülitleri	14	48.5	5	27.7	19	34.5
Orta çaplı damar vaskülitleri	1	20	1	50	2	40
Küçük çaplı damar vaskülitleri	4	16	19	36.5	23	29.8
Sekonder vaskülitler	2	28.5	1	50	3	33.3

Hastaların tanı anındaki hemogram değerleri incelendiğinde 148 vaskülitli hastanın 72'sinde (%48.6) lökositoz mevcuttu. Büyük çaplı damar vaskülitlerinde %41.8, orta çaplı damar vaskülitlerinde %42.9, küçük çaplı damar vaskülitlerinde ise %59.7 oranında lökositoz görüldü. Sekonder vaskülit tanısı ile takip ettiğimiz hastalarda ise lökositoz tespit edilmedi.

Çalışmamızda hastaların tanı anındaki trombosit sayımları değerlendirildi. 148 vaskülitik hastanın 95'inde (%64.2) trombosit değerleri normal sınırlarda idi. Sadece 6 (%4.1) hastada trombositopeni saptandı. Tüm hasta gruplarında 47 (%31.8) hastada trombositoz tespit edildi.

4.2. Vaskülit Hasta Gruplarında Akut Faz Yanıtı Bulguları

Vaskülitik hastalar tanı anındaki akut faz reaktanları açısından değerlendirildi. Hastaların 136'sında (%91.8) sedimentasyon değeri yüksek idi. Orta çaplı damar vaskülitli ve sekonder vaskülit tanıları olan hastaların tamamında sedimentasyon değeri yüksek tespit edildi. Büyük çaplı damar vaskülitli 55 hastanın 51'inde (%92.8), küçük çaplı damar vaskülitlerinde ise 77 hastanın 69'unda (%89.7) sedimentasyon değerleri yüksek tespit edildi.

Tablo 4.7. Vaskülitlerde sedimentasyon düzeyleri

	Sedimentasyon düzeyi normal hastalar		Sedimentasyon düzeyi yüksek hastalar	
	N	%	N	%
Büyük çaplı damar vaskülitleri	4	7.2	51	92.8
Orta çaplı damar vaskülitleri	0	0	7	100
Küçük çaplı damar vaskülitleri	8	10.3	69	89.7
Sekonder vaskülitler	0	0	9	100

Çalışmaya aldığımız hastalar CRP düzeyleri açısından değerlendirildi. 148 hastanın 108'inde (%72.9) CRP değeri yüksek tespit edildi. Orta çaplı damar vaskülitlerinde %85.8, küçük çaplı damar vaskülitlerinde %79.3, sekonder vaskülitlerde ise %77.8 oranında CRP yüksekliği mevcuttu. En düşük oran büyük çaplı damar vaskülitlerinde tespit edildi.

Tablo 4.8. Vaskülitlerde CRP düzeyinin değerlendirilmesi

	CRP düzeyi normal hastalar		CRP düzeyi yüksek hastalar	
	N	%	N	%
Büyük çaplı damar vaskülitleri	21	38.1	34	61.9
Orta çaplı damar vaskülitleri	1	14.2	6	85.8
Küçük çaplı damar vaskülitleri	16	20.7	61	79.3
Sekonder vaskülitler	2	22.2	7	77.8

Hastalardan 34'ü (%22.9) karaciğer fonksiyon bozukluğuna sahipti. Büyük çaplı damar vaskülitli hastalarında %80 oranında KCFT düzeyi normal saptandı. KCFT bozukluğu en sık orta çaplı damar vaskülitlerinde tespit edildi. Hastalar ALP yüksekliği görülme oranları açısından değerlendirildi. Sekonder vaskülitli 9 hastanın 2'sinde (%22.2), büyük çaplı damar vaskülitlerinde 55 hastanın 11'inde (%20), küçük çaplı damar vaskülitlerinde 77 hastanın 13'ünde (%16.9) ALP yüksekliği tespit edildi. PAN hastalarının olduğu orta çaplı damar vaskülitli olgularında ALP yüksekliği tespit edilmedi. PAN tanısı ile takip edilen hastalar HbsAg (+)'liği yönünden değerlendirildi. 1 hastada HbsAg (+) iken, 4 hastada negatif ve 2 hastada da çalışılmamış olarak tespit edildi.

Tablo 4.9. Vaskülit hasta gruplarında KCFT düzeyleri

	KCFT düzeyi normal hastalar		KCFT düzeyi yüksek Hastalar	
	N	%	N	%
Büyük çaplı damar vaskülitleri	44	80	11	20
Orta çaplı damar vaskülitleri	5	71.4	2	28.6
Küçük çaplı damar vaskülitleri	58	75.3	19	24.7
Sekonder vaskülitler	7	77.7	2	22.3

Hastalar renal tutulum açısından değerlendirildi. Hastalar azotemi, proteinüri, hematüri yönünden değerlendirildi. Küçük çaplı damar vaskülitlerinde proteinüri en yüksek oranda görüldü. Orta çaplı damar vaskülitli olan 7 olguda proteinüri yoktu.

Çalışmaya alınan 148 vaskülit tanısı olan hasta grubunda 42 (%28.4) hastada proteinüri saptandı. Büyük çaplı damar vaskülitlerinde %12.7 oranında, sekonder vaskülitlerde ise %33.3 oranında proteinüri vardı. En yüksek oranda renal tutulumun olduğu küçük damar vaskülitlerinde ise %41.6 oranında proteinüri tespit edildi.

Tablo 4.10. Vaskülit gruplarında proteinüri düzeyleri

	PROTEİNÜRİ düzeyi normal hastalar		PROTEİNÜRİ düzeyi yüksek hastalar	
	N	%	N	%
Büyük çaplı damar vaskülitleri	48	87.3	7	12.7
Orta çaplı damar vaskülitleri	7	100	0	0
Küçük çaplı damar vaskülitleri	45	58.4	32	41.6
Sekonder vaskülitler	6	66.7	3	33.3

4.3. Vaskülit Hasta Gruplarında Yandaş Hastalıklar

Hastalar yandaş hastalıklar açısından değerlendirildi. Hastaların %59.5'inde vaskülitik hastalığa eşlik eden yandaş hastalık vardı. Büyük çaplı damar vaskülitli hastaların %36.3'ü yandaş hastalığa sahip değildi. Orta çaplı damar vaskülitli 7 hastanın 5 tanesinde (%71.4) eşlik eden yandaş hastalık mevcuttu. Küçük çaplı damar vaskülitli hastalarda ise %52 oranında yandaş

hastalık vaskülitik tabloya eşlik ediyordu. Toplam 148 vaskülit hastasının 88'inde (%59.5) yandaş bir hastalık tespit edildi. Yandaş hastalıklar incelendiğinde en sık karşımıza çıkan hipertansiyon, diyabetes mellitus ve kalp yetmezliği olan hastalar görüldü. Vaskülit tanılı hastaların 44'ünde (%29.7) hipertansiyon vardı. Hastaların 16 sında (%10.8) diyabetes mellitus ve 11 hastada (%7.4) kalp yetmezliği tanısı vardı.

Tablo 4.11. Vaskülitlere eşlik eden yandaş hastalıklar

	Yandaş hastalığı olmayan hastalar		Yandaş hastalığı olan hastalar	
	N	%	N	%
Büyük çaplı damar vaskülitleri	20	36.3	35	63.7
Orta çaplı damar vaskülitleri	2	28.6	5	71.4
Küçük çaplı damar vaskülitleri	37	48	40	52
Sekonder vaskülitler	1	11.1	8	88.9
Toplam	60	40.5	88	59.5

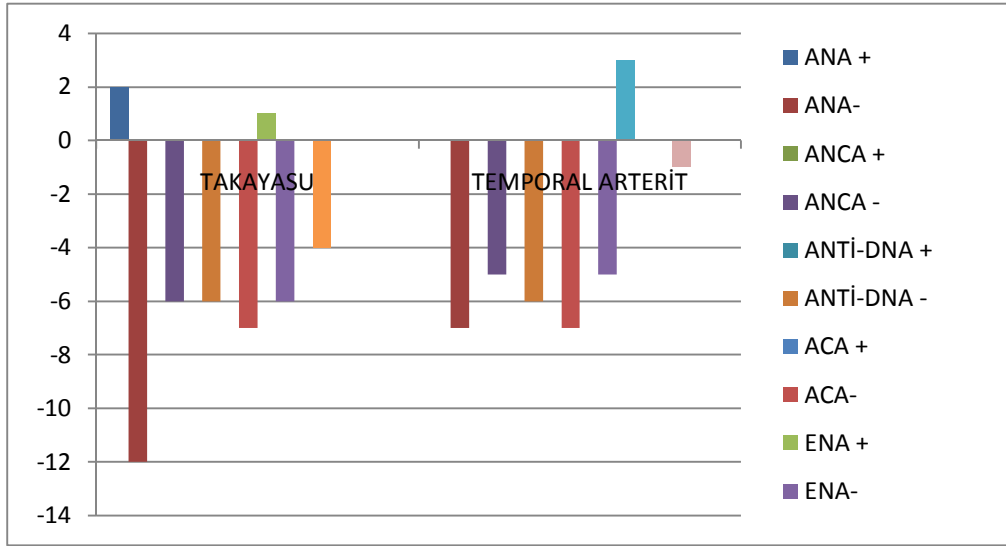
Hastalar göz tutulumları açısından değerlendirildi. Büyük çaplı damar vaskülitli 55 hastanın 13'ünde (%23.6) göz tutulumu mevcuttu. Temporal arterit tanısı olan 26 hastanın 9'unda (%34.6) göz tutulumu vardı. 29 Takayasu arteritli hastanın 5'inde (%17.2) göz tutulumu tespit edildi. PAN tanılı 7 hastanın 2'sinde göz tutulumu yönünden tetkik yapılmamıştı ve kalan 5 hastada da göz tutulumu tespit edilmemişti. Küçük çaplı damar vaskülitli tanılı 77 hastanın 7 tanesinde (%9.1) göz tutulumu tespit edildi.

Tablo 4.12. Vaskülit gruplarında göz tutulumu

	Göz tutulumu olan hastalar		Göz tutulumu olmayan hastalar		Tetkik yapılmamış hastalar	
	N	%	N	%	N	%
Büyük çaplı damar vaskülitleri	13	23.6	38	69.1	4	7.3
Orta çaplı damar vaskülitleri	0	0	5	71.4	2	28.6
Küçük çaplı damar vaskülitleri	7	9.1	52	67.5	18	23.4
Sekonder vaskülitler	1	11.1	5	55.6	3	33.3

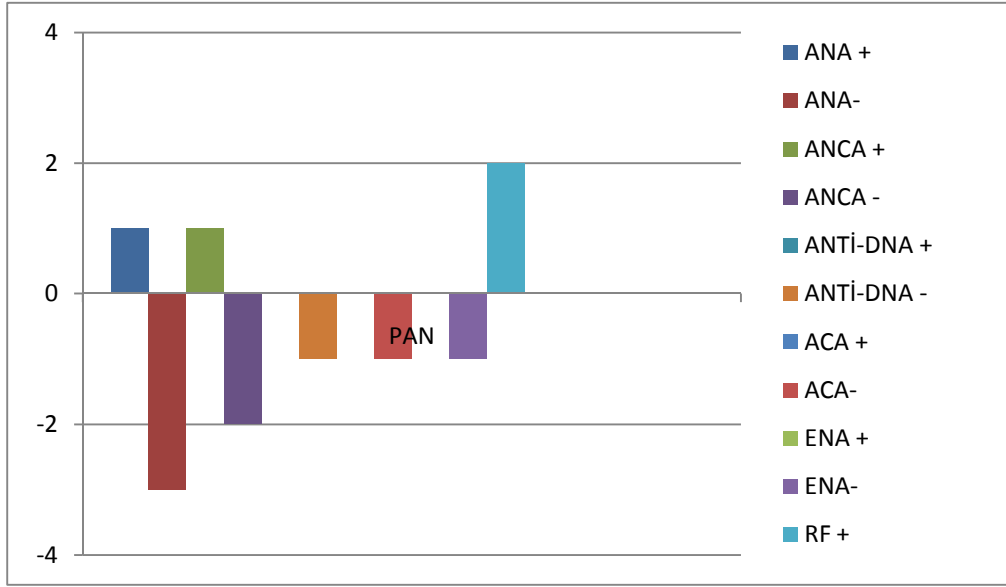
4.4. Vaskülit Hasta Gruplarında Serolojik Testler

Çalışmamıza alınan vaskülit tanılı hastalar tanı aşamasında kullanılan serolojik tetkikler açısından değerlendirildi. 29 Takayasu arteritli hastanın 2 tanesinde ANA (+) saptandı. 1 hastada da ENA (+) saptandı. Bu hastada SLE'ye ikincil Takayasu arteriti düşünüldü. 26 Temporal arterit tanılı hastanın yapılan serolojik incelemesinde hastaların sadece 3 tanesinde RF (+)'liği mevcuttu. Bu hastalar Romatoid artrit tanısı ile poliklinik takibinde olan hastalardı.



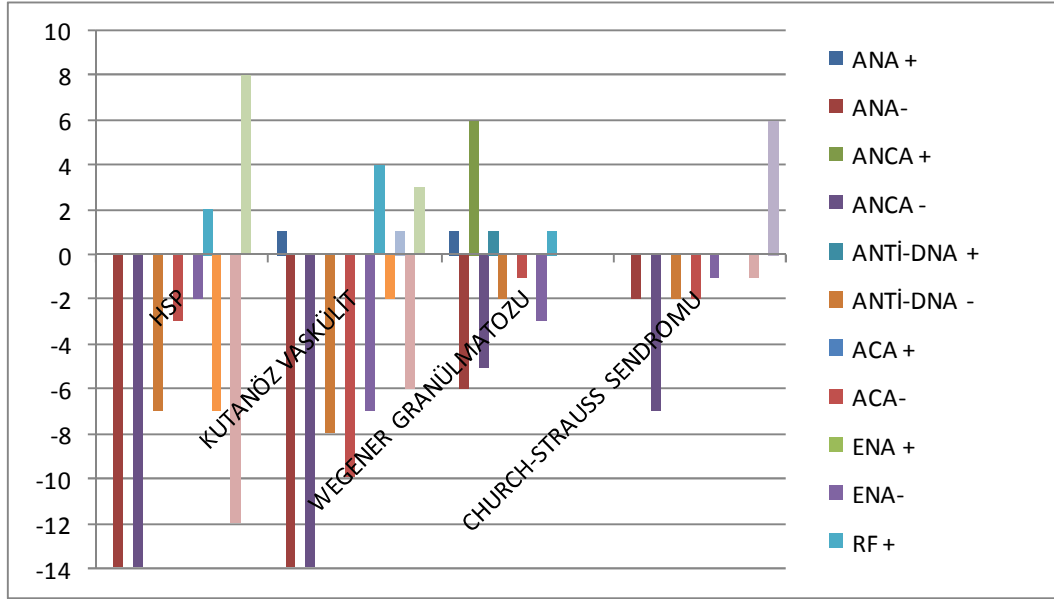
Şekil 4.1. Büyük çaplı damar vaskülitlerinde serolojik testler

Orta çaplı damar vaskülitlerinde serolojik testlerin değerlendirilmesinde 7 hastadan 1 hastada ANA (+), 1 hastada ANCA (+) ve 2 hastada RF (+)'liği saptandı.



Şekil 4.2. Orta çaplı damar vaskülitlerinde serolojik testler

Küçük çaplı damar vaskülitlerinde yapılan serolojik değerlendirmede HSP tanısı ile takip edilen hastalardan 8 tanesinde IgA yüksekliği ve 2 hastada da RF (+)'liği saptandı. Kutanöz vaskülitlerde yapılan serolojik incelemelerde 1 hastada ANA (+), 1 hastada kriyoglobulin (+), 4 hastada RF (+) ve 3 hastada da IgA yüksekliği tespit edildi. Wegener granülomatoz tanılı 12 hastadan 5'inde cANCA (+)'liği, 1 hastada ise pANCA (+)'liği saptandı. WG tanılı 1 hastada ANA (+), 1 hastada Anti-DNA (+) ve 1 hastada RF (+) olarak saptandı. Churg-Strauss tanısı ile takip edilen 8 hastanın 6'sında IgE yüksekliği vardı.

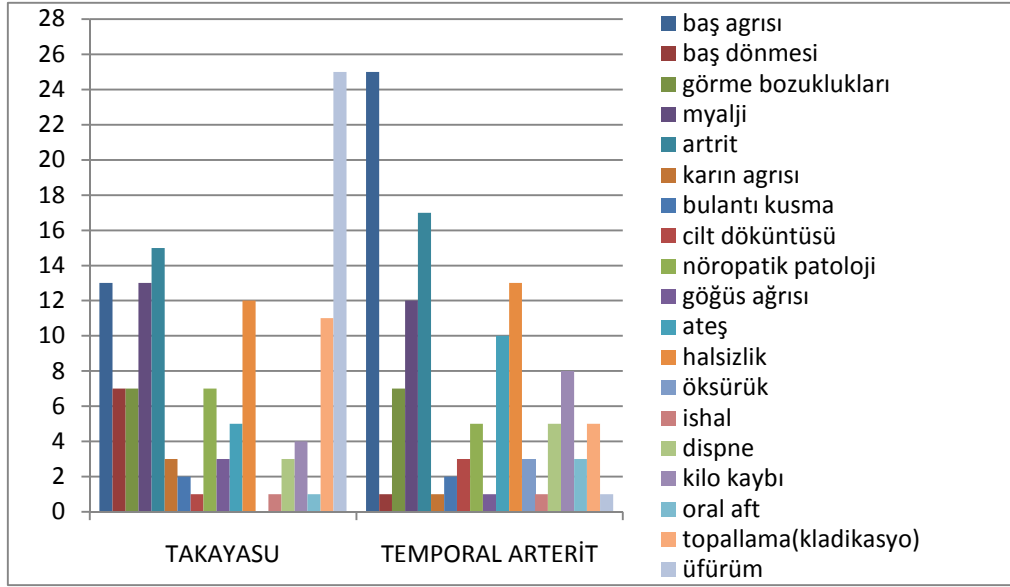


Şekil 4.3. Küçük çaplı damar vaskülitlerinde serolojik testler

Sekonder vaskülit tanısı olan 9 hastanın yapılan tetkiklerinde ilaca bağlı vaskülit tanısı ile takip edilen 5 hastanın 4'ünde cANCA (+)'liği, 1 hastada ise hem cANCA (+) hemde pANCA (+)'liği saptandı. Romatoid vaskülit tanılı 1 hastada RF (+) saptandı. Bunun dışında yapılan serolojik incelemeler sekonder vaskülit hastaları açısından anlamlı değildi.

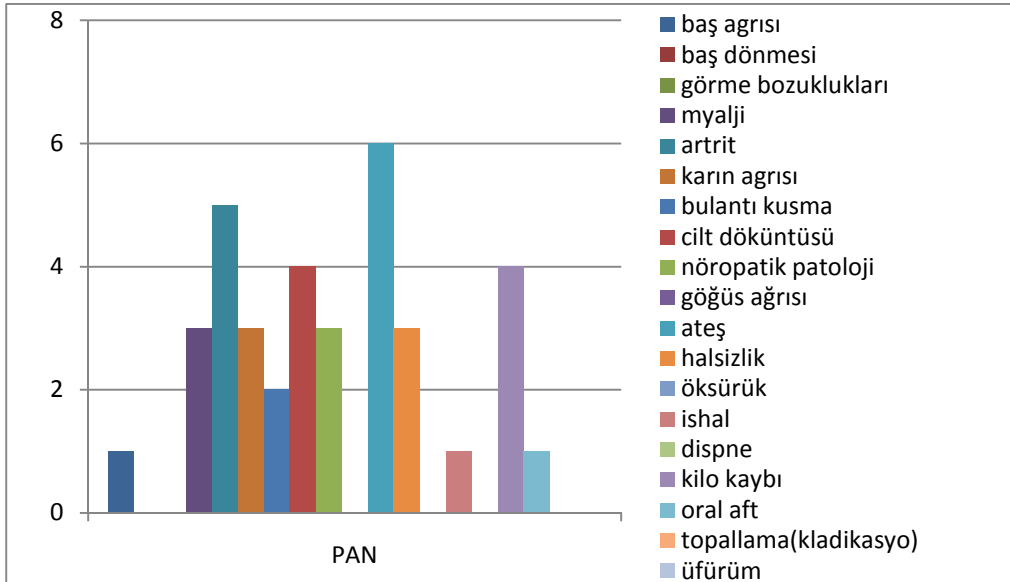
4.5. Vaskülit Hasta Gruplarında Klinik Bulgular

Çalışmamıza alınan vaskülit hastaları tanı aldıkları dönemdeki semptom ve şikayetlerine göre değerlendirildi. Takayasu arteritli hastalarda en sık muayene bulgusu üfürümdü. 29 Takayasu arteritli hastanın 25'inde (%86.2) üfürüm mevcuttu. Takayasu hastalarında daha sonra en sık bulgu artralji (%51.7) olarak karşımıza çıktı. Hastaların %44.8'inde baş ağrısı ve myalji, %41.4'ünde halsizlik, %37.9'unda topallama semptomları görüldü. Çalışmamıza alınan 26 Temporal arterit hastasının 25'inde baş ağrısı ilk klinik bulgu olarak karşımıza çıktı. Temporal arterit tanılı hastaların %65.3'ünde artralji şikayeti mevcuttu. Hastaların %50'sinde halsizlik şikayeti varken; topallama hastaların %19.2'sinde tespit edildi.



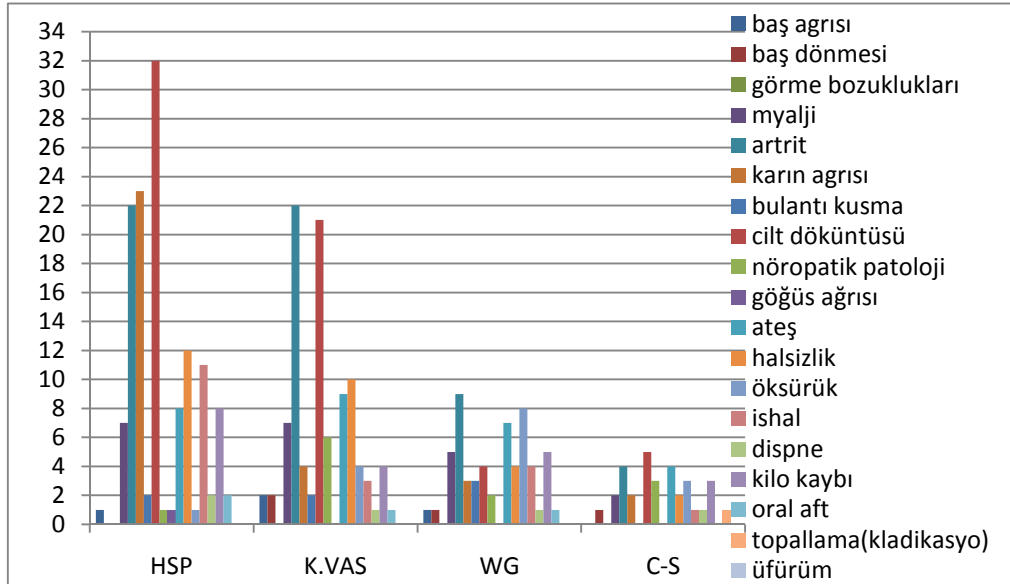
Şekil 4.4. Büyük çaplı damar vaskülitlerinde klinik bulgular

Vaskülit tanısı ile takip edilen 7 PAN hastası klinik semptom ve bulgularına göre değerlendirildi. Hastaların 6 tanesinde (%85.7) ateş en sık karşılaşılan bulgu olarak karışımıza çıktı. Hastaların %71.4'ünde artrit, %57.1'inde döküntü ve kilo kaybı görüldü.



Şekil 4.5. Orta çaplı damar vaskülitlerinde klinik bulgular

Küçük çaplı damar vaskülitli hastalarda başvuru anındaki klinik tabloları açısından değerlendirildi. Çalışmamıza alınan HSP tanılı 32 hastanın tamamında cilt döküntüsü mevcuttu. HSP tanısı ile takip edilen hastalarda ilk klinik bulgular değerlendirildiğinde hastaların %71.9'unda karın ağrısı, %68.8'inde artralji, %37.5'inde halsizlik, %25'inde ateş ve %21.9'unda GİS kanama tespit edildi. Kutanöz vaskülit tanısı ile takip edilen 26 hastanın değerlendirilmesinde en sık klinik bulgu 22 hastada görülen artralji tablosu idi. Döküntü hastaların %80'inde tespit edildi. Kutanöz vaskülitli hastalarda bu bulgular dışında en sık halsizlik, ateş tespit edildi. WG tanısı ile takip edilen 12 hastada en sık karşımıza çıkan klinik bulgu hastaların %75'inde görülen artralji tablosu idi. WG tanılı 12 hastanın 8'inde (%66.7) öksürük, 7 hastada (%58.3) ateş, 5 hastada (%41.7) kanlı burun akıntısı ve 4'er hastada da hemoptizi ve halsizlik şikayetleri en sık karşımıza çıkan bulgular olarak dikkat çekti. Churg-Strauss sendromu tanısı ile takip edilen 8 hastada en sık bulgu hastaların %62.5'inde görülen ciltte döküntü şikayeti oldu. C-SS tanılı hastaların yarısında artralji ve ateş şikayeti görülürken; hastaların %37.5'inde kilo kaybı, nöropatik bulgular ve öksürük karşımıza çıktı.



Şekil 4.6. Küçük çaplı damar vaskülitlerinde klinik bulgular

Sekonder vaskülit tanısı ile takip edilen 9 hastanın klinik değerlendirmesi yapıldı. İlaça bağlı vaskülit tanısı ile takip edilen 5 hastada da cilt döküntüsü mevcuttu. 5 hastanın 3 tanesinde artrit ve 2 tanesinde myalji tespit edildi. Diğer sekonder vaskülit tiplerinde non-spesifik klinik bulgular ile karşılaşıldı.

4.6. Vaskülit Hasta Gruplarında Tedavi Şekilleri

Vaskülit tanısı ile takip edilen 148 hasta tedavide kullanılan ilaçlara göre değerlendirildi. Hastalığın seyrine göre değişen ilaç tedavi şemaları değerlendirildi. Bazı hastalarda tek bir ajan ile tedavi düzenlenirken bazı hastalarda da kombine tedavi yapılmıştı.

Tablo 4.13. Vaskülit gruplarında tedavi şekilleri

Hastalıklar	Kullanılan ilaçlar							
	A	B	C	D	E	F	G	H
HSP	2	0	8	2	12	1	6	1
TAKAYASU	0	8	17	0	0	0	2	2
KUTANÖZ VASK.	1	0	9	0	8	0	2	6
TEMPORAL ART.	5	0	20	0	0	0	0	1
WEGENER GRN.	1	1	10	0	0	0	0	0
CHURCH-ST.	3	0	5	0	0	0	0	0
PAN	2	0	3	0	0	1	1	0
İLACA BAĞLI VASK.	2	0	1	0	0	0	0	2
SSS VASK.	0	1	1	0	0	0	0	0
MALİGNİTEYE BAĞLI VASK.	1	0	0	0	0	0	0	0
ROMATOİD VASK.	0	0	1	0	0	0	0	0
A: KORTİKOSTEROİD B: IMMUNSUPRESİF C: A + B D: KOLŞİSİN			E: A + D F: B + D G: A + B + D H: İLAÇSIZ TAKİP					

Büyük çaplı damar vaskülitlerinde tedavi seçenekleri değerlendirildi. 29 takayasu arteriti tanısı olan hastanın 17'sinde (%58.6) steroid + immünsupresif tedavi kombinasyonu tedavi seçeneği olarak en sık tercih edilmişti. 29 hastadan 8 tanesinde sadece immünsupresif tedavi tercih edilirken 2 hasta steroid + immünsupresif + kolşisin tedavisi almaktaydı. 2 Takayasu arteritli hasta ise ilaçsız olarak takip edilmişti. Temporal arterit

tanısı olan 26 hastanın 20 tanesi steroid + immünsupresif tedavi alıyordu. 5 Temporal arterit tanılı hasta sadece steroid tedavisi alırken 1 hasta ilaçsız takip ediliyordu.

PAN tanısı ile takip edilen hastalarda en sık %42.9'u steroid + immünsupresif tedavi uygulanırken; %28.6 hasta sadece steroid tedavisi almaktaydı.

Küçük çaplı damar vaskülitli 77 hasta uygulanan tedavi rejimleri açısından değerlendirildi. HSP tanısı ile takip edilen 32 hastanın 12'sinde (%37.5) steroid + kolşisin kombinasyonu en sık kullanılan tedavi olarak dikkati çekti. HSP tanılı hastalarda %25 oranında steroid + immünsupresif tedavi kullanılırken, hastaların %18.8'inde steroid + immünsupresif ajan + kolşisin kombinasyon tedavisi uygulanmıştı. Kutanöz vaskülit tanısı ile takip edilen hastalarda en sık kullanılan tedavi seçeneği %34.6 oranında steroid + immünsupresif tedaviydi. Kutanöz vaskülit tanısı olan 26 hastanın 6 tanesi (%23.1) ilaçsız olarak takip edilmişti. WG hastalarında %83.3 oranında steroid + immünsupresif ajan kullanılmıştı. C-SS tanılı 8 hastanın 5 tanesinde steroid + immünsupresif ajan kullanılmıştı. Kalan 3 hastada ise sadece steroid tedavisi uygulanmıştı.

Sekonder vaskülit hastalarında tedavi rejimleri açısından değerlendirildi. İlaça ve maligniteye sekonder gelişen vaskülitlerde steroid tedavisi ilk tedavi seçeneğini oluştururken, SSS vaskülitli ve romatoid vaskülitli hastalarda steroid + immünsupresif tedavi seçeneği ilk tercih olarak kullanılmıştı.

Çalışmamıza alınan hastaların bir kısmı düzenli olarak takiplerine gelirken, hastaların bir kısmı takip dışı kalmıştı. Büyük çaplı damar vaskülitlerinde hastaların %47.3'ü takip dışı kalmıştı. Küçük damar vaskülitli tanısı olan hastaların %62.3'ü takipli iken hastaların %37.7'si takiplerine düzenli gelmeyen hastalardan oluşmaktaydı. Küçük çaplı damar vaskülitli tanılı takipli hastalarda exitus saptanmadı. Sekonder vaskülit tanılı hastalarda ise hastaların ancak 1/3'i takipteki hastalardan oluşmaktaydı.

Çalışmamıza aldığımız vaskülit tanılı hastalar ACR tanı kriterlerine uygunluk durumlarına göre değerlendirildi. Büyük çaplı damar vaskülitli

hastalarında %76.4, orta çaplı damar vaskülit hastalarında %71.4 küçük çaplı damar vaskülit hastalarında %81.8 ve sekonder vaskülit tanılı hastalarda ise %77.7 oranında ACR tanı kriterlerine uygunluk saptandı.

Tablo 4.14. Vaskülit gruplarında ACR kriterlerine uygunluk

HASTALIKLAR	ACR TANI KRİTERLERİNE UYGUN HASTALAR		ACR TANI KRİTERLERİNE UYGUN OLMAYAN HASTALAR	
	N	%	N	%
HSP	30	93.8	2	6.2
TAKAYASU	18	62.1	11	37.9
KUTANÖZ VASK.	21	80.8	5	19.2
TEMPORAL ART.	23	92	3	8
WEGENER GRN.	8	66.7	4	33.3
CHURCH-ST.	5	62.5	3	37.5
PAN	5	71.4	2	28.6
İLACA BAĞLI VASK.	5	100	0	0
SSS VASK.	2	100	0	0
MALIGNİTEYE BAĞLI VASK.	0	0	1	100
ROMATOID VASK.	0	0	1	100

Takayasu hastalarında %62.1, temporal arterit hastalarında %92 oranında ACR tanı kriterlerine uygunluk saptandı. PAN tanısı konulan hastaların incelemesinde 7 hastanın 2 tanesinin ACR tanı kriterlerine uymadığı gözlemlendi.

Küçük çaplı damar vaskülit hastalarından HSP hastaları en yüksek oranda ACR tanı kriterlerine uygunluk gösterdi. 32 HSP hastasından 30 tanesi tanı kriterlerini karşılıyordu. Kutanöz vaskülitte %80.8, WG'de %66.7 ve C-SS hastalarında %62.5 oranında ACR tanı kriterlerine uygunluk gözlemlendi.

Kliniğimizde takip edilen 148 vaskülit tanılı hastanın 117'sinde (%79) ACR tanı kriterlerine uygunluk saptandı.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda 1998-2011 tarihleri arasında vaskülit tanısı ile takip edilen toplam 148 hasta dosya taraması şeklinde geriye dönük olarak değerlendirildi.

Çalışmaya katılan hastalardan 55 tanesi (%37.2) büyük çaplı damar vaskülit tanısı ile takip edilmekteydi. 77 (%52.7) hasta küçük çaplı damar vaskülit, 7 hasta (%4.7) orta çaplı damar vaskülit ve 9 hastada (%6.1) sekonder vaskülit tanısı ile takip edilmekteydi. Bütün vaskülit gruplarının damar çaplarına, klinik ve laboratuvar özelliklerine göre değerlendirildiği geniş bir çalışma literatürde bulunamadı.

Büyük çaplı damar vaskülit tanısı ile takip edilen hastalardan 29'u (%52.7) Takayasu arteriti tanısı ile takip edilmekteydi. Takayasu arteriti tanılı hastaların 24'ü kadın, 5'i ise erkek hastaydı. Bizim çalışmamızda kadın/erkek oranı 4.8:1 şeklinde karşımıza çıktı. Hindistanda yapılan bir çalışmada kadın/erkek oranı 1.58:1 olarak belirtilmişti (136,137). Literatürdeki başka bir çalışmada Takayasu arteriti tanısı ile takip edilen hastalarda kadın/erkek oranı 2.15:1 olarak belirtilmişti (138). Bizim çalışmamıza göre Takayasu arteriti kadın hastalarda daha yüksek oranda görülmüştür. Diğer literatür çalışmalarına göre anlamlı bir farklılık mevcuttur. Bunda etnik ve coğrafi yapıların etkisi olabileceği düşünüldü.

Çalışmamıza aldığımız Takayasu arteriti tanısı olan hastaların %89.2'si 20-60 yaş aralığındaki hastalardan oluşmaktaydı. 16 Takayasu arteritli hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların tümü 19-52 yaş aralığında tespit edilmişti (139). Bizim çalışmamızda da hastalığın ortaya çıkış yaşı konusunda anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Takayasu arteriti tanılı hastalarda en sık karşımıza çıkan semptom hastaların %37.9'unda görülen ekstremitte topallaması idi. Kolombiya ve Kuzey Amerika'da yapılan bir çalışmada da Takayasu arteritinde en sık semptom ekstremitte topallaması olarak saptanmıştı (140,141). Bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde edildi. Ülkemizde Üreten ve arkadaşlarının

yaptığı bir çalışmada en sık semptomlar konstitusyonel belirtiler olarak belirtilirken; ekstremitelerde topallaması ikinci sıklıkta (%44) belirtilmişti (142). En sık karşılaşılan bulgular artralji (%51.7), baş ağrısı (%44.8) ve myalji (%41.4) olarak tespit edildi. Kuzey Amerika'da yapılan 32 hastalık bir çalışmada hastaların %56'sında artralji, %44'ünde ateş, %38'inde ise kilo kaybı olduğu tespit edildi (141). Sonuçlar bizim çalışmamızla benzerdi.

Hastalar fizik muayene açısından değerlendirildiğinde 25 hastada (%86.2) üfürüm mevcuttu. Literatürdeki diğer çalışmalarla benzer sonuçlar elde edildi (140). Kolombiya, Hindistan, Kuzey Amerika ülkelerinde yapılan çalışmalardan farklı olarak HT, çalışmamıza alınan hastalarda daha azdı (%22.7). Üreten ve arkadaşlarının yaptığı 45 hastalık çalışmada hastaların %58'inde HT tespit edildi (142). Hindistanda yapılan 106 hastalık bir çalışmada hastaların %77.4'ünde HT tespit edildi (137). HT'un multifaktöryel sebeplere bağlı olabileceğinden dolayı bu farkın oluştuğu düşünüldü. Çalışmamıza aldığımız Takayasu arteritli hastaların %34.5'inde anemi mevcut iken, hastaların %92.7'sinde sedimentasyon yüksekliği mevcuttu. Yapılan bir çalışmada anemi görülme oranı %44 iken sedimentasyon yüksekliği %78 oranında görüldü (141). Tayland'da yapılan 63 hastalık bir çalışmada hastaların %50'sinde sedimentasyon yüksekliği tespit edildi (138). Bizim çalışmamızda sedimentasyon yüksek hasta oranı diğer çalışmalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bunun nedeni çalışmamıza aldığımız hastalarda tedaviye başlamadan önceki sedimentasyon değerini dikkate almamız olabilir.

Çalışmamıza aldığımız Takayasu arteritli hastalarda tanı yöntemi olarak %96.6 hastada aortografi veya anjiyografik görüntüleme methodu kullanılmıştı. Üreten ve arkadaşlarının yaptığı 45 hastalık serinin tamamında aortografi ve anjiyografik görüntüleme yöntemleri kullanılmıştı (142). Hastalarda tanı yöntemi açısından benzer sonuçlar elde edildi. Takayasu arteritli hastalar aort tutulum tipine göre sınıflandırıldı. Bizim çalışmamızda, hastaların %42.3'ünde Tip I tutulum görüldü. İkinci en sık tutulum %23 oranında Tip V tutulumdu. Tip 2a ve Tip 3 tutulum ise tespit edilmedi. Kore, Kolombiya ve Sırbistanda yapılan bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer

şekilde TA hastalarında en sık Tip I tutulum olduğu tespit edilmiştir. Japonya'da yapılan bir çalışmada ise en sık Tip V aortik tutulum tespit edilmiştir (136,138,140).

Takayasu arteritli hastalara uygulanan tedaviler değerlendirildiğinde hastaların %86.2'si glukokortikoid ve immünsupresif tedavi almışlardı. Sırbistanda yapılan bir çalışmada hastaların %69'u glukokortikoid dışında ikinci bir immünsüpresif ajan tedaviye eklenmişti (139). Üreten ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamızdakine benzer sonuçlar elde edilmişti (142).

Çalışmamıza aldığımız 26 temporal arterit hastasının 13'ü erkek , 13'ü kadın hastaydı. Çalışmamıza göre cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı. Japonya'da yapılan 19 hastalık çalışmada kadın/erkek oranı 1:1.1 olarak belirtilmişti (143). İspanya'da yapılan ve 122 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada kadın/erkek oranı 1.3:1 olarak değerlendirilmiştir (144). Temporal arterit hastalarının cinse göre dağılımı bizim çalışmamızla benzerdi.

Temporal arterit tanısı ile takip ettiğimiz hastaların %88'i 60 yaş üstü hastalardan oluşmaktaydı. 19 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların 71-86 yaş arasında olduğu belirtilmiştir (143). İskandinav ve kuzey Avrupa ülkelerinde yapılan bir çalışmada hastalığın 50 yaş üzerinde görüldüğü ve kadınlarda erkeklerden 2-6 kat daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (145,146). Literatürde 96 hastanın alındığı bir çalışmada kadın/erkek oranı 1.25:1 olarak bizim çalışmamızla benzer olarak değerlendirilmiştir (147). Literatürde hastalığın görülme yaşı açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ancak; cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılıklar tespit edildi. Hastalığın oluşumundan sorumlu tutulan etnik, otoimmün ve genetik farklılıkların bu farkı oluşturabileceğini ileri sürebiliriz.

Çalışmamıza alınan 26 Temporal arterit hastasında en sık karşımıza (%96.1) çıkan klinik bulgu baş ağrısı idi. Hastalarımızın %65.3'ünde artralji, %50'sinde halsizlik ve %19.2'sinde topallama tespit edildi. Japonya'da yapılan bir çalışmada Temporal arteritli hastalarda en sık karşımıza çıkan bulgu %89.5 oranında baş ağrısı idi. Bu durum diğer batı ülkelerinde de

benzerdi (148-152). İspanya'da yapılan bir çalışmada da klinik bulgular açısından benzer bir dağılım tespit edildi (153-159). Tunus'ta yapılan bir çalışmada en sık klinik bulgu %91.7 ile baş ağrısı iken, %85.4 hastada temporal arter duyarlılığı ve hassasiyeti, %75 hastada konstitusyonel belirtiler tespit edildi (147). Bulgular bizim çalışmamız ile benzerlik göstermekteydi.

Çalışmamıza aldığımız Temporal arteritli 24 hastaya temporal arter biyopsisi yapılmıştı. Bu 24 hastadan 19'una (%73) temporal arter biyopsisi ile tanı konulmuştu. 5 hastanın biyopsi sonucu negatif gelirken 2 hasta biyopsi yaptırmayı kabul etmemişti. Tunus'ta yapılan bir çalışmada 96 hasta değerlendirilmiş ve hastaların %73'üne temporal arter biyopsisi ile tanı konulmuştur (147). 18 yıllık geniş kapsamlı bir çalışmada temporal arterit tanısı olan ancak biyopsisi negatif olan hastalar %13 oranında tespit edilmiştir (144). Bizim çalışmamızda bu oran %19.2 gibi daha yüksek bir oranda görüldü. Yapılan diğer çalışmalarda %7-40 arasında değişen oranda biyopsi tanısı olmayan Temporal arterit hastası belirtilmiştir (144). Japonyada yapılan bir çalışmada 19 temporal arteritli hastanın 15'ine temporal arter biyopsisi yapılmıştı. Hastaların %73.3'üne biyopsi ile tanı konulmuştu (143). Temporal arter biyopsisi ile tanı alan hasta oranı açısından yapılan çalışmalar birbirine benzerlik gösteriyordu. Temporal arterit'te, segmenter tutulum olması nedeniyle, biyopsi tutulumun olmadığı alana denk gelmiş olabilir. Bu sebeple bazı hastalarda biyopsi sonucu ile tanı konulamamış olabilir.

Temporal arterit tanısı ile takip ettiğimiz hastalar akut faz yanıtı yönünden değerlendirildi. Literatürde temporal arteritli hastalarda %17 oranında sedimentasyon düzeyinin normal olabileceği bildirilmiştir. CRP %76-86 oranında daha duyarlı olarak değerlendirilmiştir (146,160-162). Bizim çalışmamızda hastaların %90'ında sedimentasyon yüksekliği, %61.8 hastada CRP yüksekliği tespit edildi. Japonyada yapılan bir çalışmada hastaların %84.2'sinde sedimentasyon yüksekliği tespit edilmiştir (143). İspanya'da yapılan Temporal arteritli hastaların değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %83.5'inde sedimentasyon yüksekliği, %88'inde CRP yüksekliği tespit edilmişti. Sedimentasyon ve CRP yüksekliği birlikteliğinin %99.2 gibi yüksek

bir duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir (144). Ülkemizde yapılan bir retrospektif bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak temporal arteritli hastaların %94.7'sinde sedimentasyon yüksekliği tespit edilmiştir (163). Temporal arterit tanısı alan hastalarımızda sedimentasyon yükseklik oranı diğer ülkelere benzer bulunmuştur. Literatürde ki çalışmalarda CRP daha duyarlı olarak dikkat çekmektedir. Bizim çalışmamızda ise CRP yükseklik oranı daha düşüktü.

Çalışmamıza alınan Temporal arterit hastalarına uygulanan tedavi yöntemleri değerlendirildiğinde hastaların %76.9'una steroid ve immünsupresif tedavi kombinasyonu verilmişti. Hastaların %19.2'sine sadece steroid tedavisi verilmişti. Tunus'ta yapılan bir çalışmada hastaların tamamı steroid ile tedavi edilmiş. Bu hastaların %45.6'sında remisyon sağlanırken %40.4'ünde relaps saptanmıştır (147). Japonya'da yapılan bir çalışmada 19 hasta değerlendirilmiş, hastaların tamamına steroid verilmiş, %26.3 hastada relaps tespit edilmiştir (43). Türkiye de yapılan bir çalışmada da hastalara yüksek doz steroid tedavisi verilmiş doz azaltım aşamasında metotreksat tedaviye eklenmişti. Diğer immünsupresif ajanların kullanımı konusunda yeterli çalışma henüz bulunmamaktadır (164-166). Literatürdeki hastalar değerlendirildiğinde Temporal arterit tedavisinde yüksek doz steroid tedavisi uygulanmakta, steroid dozunun azaltılması aşamasında immünsupresif ajan kombinasyonu yapılmaktadır. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda hastalık alevlenmesi yönünden bir değerlendirme yapılmamıştır.

Çalışmamıza alınan orta çaplı damar vaskülitli hastaların tamamı PAN tanısı ile takip edilmekteydi. PAN tanısı ile takip ettiğimiz hastalardan 5 tanesi kadın hasta, 2 tanesi erkek hastaydı. Çalışmamıza göre kadın/erkek oranı 2.5:1 olarak değerlendirildi. 348 PAN hastasının değerlendirildiği bir çalışmada kadın/erkek oranı 1:2 olarak değerlendirilmişti (167). Japonya'da yapılan 16 hastalık bir çalışmada kadın/erkek oranı 7:1 olarak bulunmuştur (168).

Takip ettiğimiz PAN hastalarının %57.1'i 20-40 yaş arası, %38.5'i 40-60 arası ve %14.4 hastada 60 yaşın üzerindeki hastalardan oluşmaktaydı.

Fransa'da yapılan bir çalışmada PAN tanılı hastaların yaş aralığı 34-68 olarak belirtilmişti (167). Hastalığın ortaya çıkış yaşları arasında çalışmalar arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmedi.

Hastalar tanıda gecikme sürelerine göre değerlendirildiğinde PAN tanılı 7 hastanın 3 tanesinde (%42.8) tanıda gecikme yaşanmazken; 4 hastada 12-36 ay arasında değişen gecikmeler yaşanmıştır. 348 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastalarda tanıda 16-30 ay arasında bir gecikme yaşandığı saptanmıştır (167). Bizim çalışmamızla benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmaya aldığımız PAN tanılı hastalar klinik özellikleri açısından değerlendirildiğinde hastalarda ateş en sık (%85.7) karşılaşılan semptom olarak bulundu. Hastaların %71.4'ün de artrit ve %57.1'inde döküntü ve kilo kaybı tespit edildi. Fransa'da yapılan bir çalışmada PAN hastalarında en sık görülen klinik bulgu %93.1 oranında konstitusyonel belirtilerdir (167). Bu da bizim çalışmamızla paralellik gösteriyordu. Bizim çalışmamızda nörolojik bulgular %42 oranında görülürken Fransa'da yapılan bir çalışmada %79 gibi yüksek oranda nörolojik patoloji saptanmıştı. Nörolojik bozukluk olarak hastaların %70'inde periferik nöropati ve mononöritis multipleks tespit edilmiştir (167).

PAN hastalarında akut faz yanıtı değerlendirildiğinde hastaların tamamında sedimentasyon yüksekliği saptandı. CRP yüksekliği de 7 hastanın 6'sında tespit edildi. Japonya'da yapılan bir çalışmada 16 PAN hastasının %62.5'inde CRP yüksekliği tespit edilirken, %31.2'sinde sedimentasyon yüksekliği saptandı (168). Fransa'da yapılan çok olgulu bir çalışmada ise değerlendirilen 348 hastanın %82.4'ünde sedimentasyon yüksekliği ve %29.2 oranında CRP yüksekliği tespit edilmiştir (168). Bizim çalışmamızda diğer iki çalışmadan farklı olarak akut faz yanıtı daha yüksek gibi durmaktadır.

Fransa'da yapılan geniş ölçekli bir çalışmada PAN hastalarında %64 oranında Hepatit B enfeksiyonu birlikteliği tespit edilmiştir (167). Bazı serilere göre PAN hastalığı ile Hepatit B enfeksiyonu birlikteliği %40-60 oranında görülmektedir (79). Yapılan bir çalışmada 341 PAN hastası değerlendirilmiş

hastaların %33.7'sinde hepatit B birlikteliği saptanmıştır (169). Küçük çaplı bir çalışmada 16 PAN hastasından sadece 2 tanesinde hepatit B birlikteliği saptanmıştır (168). Bizim çalışmamızda ise 7 PAN hastasından 1 tanesinde hepatit B pozitifliği mevcutken, 4 hastada negatif saptandı. 2 hastada ise tetkik çalışılmamıştı. Bizim çalışmamızda düşük oranda görünse de tetkik edilmemiş olguların olması nedeniyle net bir değerlendirme yapmak uygun olmayabilir.

PAN tanısı ile takip edilen hastalardan 1 tanesinde ANA (+) ve 1 hastada da pANCA(+)'liği saptandı. Kutanöz PAN tanılı hastaların değerlendirildiği bir çalışmada 16 hastanın 9'unda ANA (+)'liği saptanmıştı (168). Bizim çalışmamızda bu çalışmaya göre ANA(+)'liği anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Ancak hasta sayımızın azlığından dolayı bu konuda kesin bir yargıda bulunmamız uygun olmayabilir.

PAN tanısı ile takip ettiğimiz hastaların tedavisinde steroid ve diğer immünsupresif ajanlarla kombinasyon en sık tercih edilen yöntemdi. Literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik gösteriyordu.

Küçük çaplı damar vaskülitleri incelendiğinde hastaların %41.5'i HSP, %33.7'si kutanöz vaskülit, %15.5'i Wegener granülomatozu ve %10.3'ü Churg-Strauss sendromu tanısı ile takip edilmekteydi.

HSP nedeni tam olarak bilinmeyen, arteriollerin ve kapillerlerin akut, lökositoklastik vaskülitidir. Etiyolojide geçirilmiş enfeksiyonlar, ilaç kullanımı, aşılamalar, genetik ve çevresel faktörler tetiği çeken etkenler olarak tanımlanmaktadır. Çocukluk çağının en sık tanı alan vaskülitisi daha nadir olarak erişkinlerde de görülebilmektedir (170).

Bizim çalışmamızda HSP tanılı 32 hastanın 8'i kadın iken; 24 hasta erkekti. Kadın/erkek oranı 1:3 olarak saptandı. Literatürde HSP'de kadın/erkek oranı 1:1,5-2 olarak belirtilmiştir (171,172). Bizim çalışmamızda da benzer demografik bulgular tespit edilmiştir.

HSP tanısı ile takip edilen 32 hasta klinik özellikleri açısından değerlendirildi. Hastaların %100'ünde döküntü mevcuttu. Hastalarda %71.9'unda karın ağrısı, %68.8'inde artralji, %41,6'sında renal tutulum, %37.5'inde halsizlik, %25'inde ateş ve %21,9 oranında GİS tutulumu tespit

edildi. Balmelli ve arkadaşlarının 1974-1993 yılları arasında izlediği 139 hastada %60 ateş, %49 döküntü, %79 eklem tutulumu, %66 karın ağrısı, %43 renal tutulum, %7.9 skrotal şişme, %2.1 nörolojik tutulum saptanmıştır (173). Fischer ve arkadaşları 119 vakalı serisinde, %76 eklem tutulumu, %76 GİS tutulumu, %54 renal tutulum, %17 orşit, %2 kas içi kanama olduğunu bildirmiştir (174). Chang ve arkadaşlarının 1991-2001 yılları arasında izlediği 261 hastada %100 döküntü, %58 karın ağrısı, %43 artrit, %17 gastrointestinal kanama, %20 nefrit ve %1 SSS tutulumu saptanmıştır (171, 175). Yapılan çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer şekilde döküntü, karın ağrısı ve artrit en sık karşılaşılan klinik bulgular olarak dikkati çekmektedir ve klinik bulgular açısından anlamlı bir fark dikkat çekmemektedir.

HSP'li hastalarda akut faz yanıtı değerlendirmesi yapıldığında %89.6'sında sedimentasyon değeri yüksek saptanırken, %79.2 oranında CRP yüksekliği tespit edildi. Literatürde yapılan çalışmalar ile uyumlu bulundu. HSP tanısı ile takip edilen hastalar IgA yüksekliği açısından değerlendirildi. Hastalarda %25 oranında IgA yüksekliği tespit edildi. IgA düzeyi hastalığın başlangıcında sıklıkla yüksek saptanır (176). Levinsky tarafından HSP'li 18 hastaya yapılan tetkiklerde 13'ünde yüksek IgA düzeyi saptanmıştır (177). Bizim çalışmamızda IgA düzeyinin düşük çıkma oranının az olması olgu sayımızın azlığı ile ilişkili olabileceği gibi olgularımızın içinde FMF'li hasta sayısının çokluğu ile ilgili olabilir. HSP tanısı ile takip ettiğimiz hastalardan 10 tanesi (%31.3) tanı almadan önce FMF tanısı ile takip edilmekteydi. Literatürde bu oran %3-11 olarak belirtilmiştir (178). Bu durum ülkemizde FMF hastalığının ülkemizde sık görülmesinden kaynaklanabilir.

HSP tanısı ile takip edilen hastaların tedavisinde polklinikimizde en sık kullanılan yöntem steroid + kolşisin tedavisidir. İkinci sıklıkla hastalara steroid ve immünesupresif tedavi uygulandığı tespit edilmiştir. Allen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada artrit ve karın ağrısı için steroid tedavisinin etkin olduğu belirtilirken kutanöz ve renal tutulum varsa steroid tedavisinin yetersiz kaldığı belirtilmiştir (179). Yapılan çalışmalarda HSP tanılı ve renal tutulum olan hastalarda IV veya oral steroid tedavisine kombine olarak ikincil bir

immünesupresif ajan, yüksek doz immunglobulin veya plazmaferez yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Literatür çalışmaları bizim verilerimiz ile korelasyon göstermektedir.

Küçük çaplı damar vaskülitli 32 hastanın 12 tanesi Wegener Granulomatozu tanısı ile takip edilmekteydi. WG tanısı ile takip edilen hastalarda kadın/erkek oranı 1:5 olarak çalışıldı. 25 hasta ile yapılan bir çalışmada kadın/erkek oranı 1:1.7 bulunmuştur. Literatürde yapılan 56 hastanın olduğu başka bir çalışmada kadın/erkek oranı 1:1,6 olarak saptanmıştır (180). Bizim çalışmamızda WG'nun erkek hastalarda anlamlı derecede daha sık olmasının açıklamak güçtür Ancak farklılık takip edilen hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir.

WG tanısı ile takip edilen hastalar klinik özellikleri açısından değerlendirildi. Bizim çalışmamızda hastalarda en sık (%66.7) klinik bulgu öksürük olarak dikati çekiyordu. Bunu takiben hastaların %58.3'ünde ateş, %41.7'sinde kanlı burun akıntısı ve %33.3 hastada hemoptizi mevcuttu. Literatürler bakıldığı zaman WG tanısı ile takip edilen hastalar ile yapılan çalışmalarda sıklıkla tutulum bölgelerine göre bir sınıflama yapılmıştı. 155 hastadan oluşan bir çalışmada hastaların %93.5'inde pulmoner tutulum, %53.5 hastada renal tutulum, %12.9 hastada kalp tutulumu, %23.2 hastada deri tutulumu tespit edilmişti (181). Bizim çalışmamızda Wegener tanısı ile takip edilen hastaların %58.2'sinde renal tutulum mevcuttu. Bu literatür ile uyumluydu. Yapılan başka bir çalışmada konstitusyonel belirtiler %44, pulmoner bulgular ve üst solunum yolu bulguları %94, böbrek tutulumu %85, artrit %67 oranında tespit edilmiştir (182).

WG tanısı ile takip edilen hastalar sedimentasyon düzeyleri açısından değerlendirildi. Bizim çalışmamızda hastaların %89'unda sedimentasyon değeri yüksek tespit edildi. Fauci ve arkadaşlarının yaptığı 85 hastalı bir çalışmada hastaların %93'ünde sedimentasyon yüksekliği mevcuttu (182). Koldingsnes ve Nossent'in yaptığı 56 hastalık bir çalışmada da %92 oranında sedimentasyon yüksekliği tespit edildi (180). Sedimentasyon yüksekliği açısından benzer bulgular mevcuttu. Hastalar ANCA (+)'liği açısından değerlendirildi. Bizim çalışmamızda 12 WG'lu hastanın 5'inde cANCA(+)'liği

ve 1 hastada ise pANCA(+)’liđi saptandı. Hoffman ve arkadaşlarının yaptığı 158 hastalık bir çalışmada %88 oranında ANCA(+)’liđi saptanırken (183), Abdou ve arkadaşlarının yaptığı 701 hastalık bir çalışmada %77 oranında ANCA(+)’liđi saptandı (184). Bizim çalışmalarımızda daha dūřuk oranda olması hasta sayısının yetersiz olması, hastaların bir kısmının başka klinik bōlūmlerde takip edilmesi ve burada aldıkları immūnsupresif tedavinin bir sonucu olabilir.

WG tanılı hastalar uygulanan tedavi rejimleri açısından deđerlendirildi. Takibimizde olan hastalara literatūrle benzer olarak en sık steroid ve immūnsupresif ajan kombinasyonu uygulanmıřtı (185).

Kūuk damar vaskūliti tanısı ile takip edilen hastalardan 26 tanesi (%33.7) kutanōz vaskūlit tanısı ile takip edilmekteydi. Kutanōz vaskūlit tanısı ile takip edilen hastalarda cinsiyet açısından fark tespit edilmedi. Bizim alıřmamızda hastaların %80’i 20-60 yař aralıđındaydı. Kutanōz vaskūlitli hastalarda yapılan bir çok çalıřmada vaskūlitin 36-60 yař grubunda ve erkeklerde daha sık gōrūldūđū bildirilmiřtir (186). Bir bařka çalıřmada kadın/erkek oranı 1:1,5 olarak tespit edildi (187).

Kutanōz vaskūlit tanısı ile takip edilen hastaların yapılan klinik deđerlendirmesinde en sık karřımıza çıkan bulgu %80 oranında dōkūntū ve artralji olarak tespit edildi. Kutanōz vaskūlitli hastalarda bunların dıřında konstitusyonel belirtiler ōn plandaydı. Yapılan bir çalıřmada da kutanōz vaskūlitlerde en sık olarak %83.6 dōkūntū gōrūlūrken, ikinci sıklıkta ateř, halsizlik gibi konstitusyonel belirtiler tespit edildi (187). Literatūr çalıřmalarındaki klinik tablolar bizim çalıřmamızla benzerlik gōsteriyordu (188).

Hastalarda akut faz yanıtı, laboratuvar çalışmaları ve serolojik incelemeler yapıldı. Literatūr ile benzer olarak saptandı (186).

Çalışmamıza aldığımız C-SS tanılı 8 hasta değerlendirildi. Hastaların 2 tanesi kadın, 6 tanesi erkek hastaydı. Kadın/erkek oranı 1:3 olarak tespit edildi. 17 hasta ile yapılan bir çalışmada kadın/erkek oranı 1:1 olarak tespit edildi (189). Japonyada yapılan bir çalışmada ise kadın/erkek oranı 1:1.2 olarak çalışılmıştı (190).

Hastalar klinik bulgularına göre değerlendirildi. Hastaların hepsinde astım öyküsü mevcuttu. Bizim çalışmamıza alınan 8 Churg-Strauss hastasında en sık karşımıza çıkan (%62.5) klinik bulgu cilt döküntüsüydü. Hastaların % 50'sinde artralji ve ateş görülürken %37.5'te kilo kaybı, nörolojik patolojiler ve öksürük en sık klinik bulgular olarak dikkat çekti. Churg-Strauss tanısı ile takip edilen 19 hastalık bir seride hastaların tamamında astım görülürken, %89.4'ünde konstitusyonel belirtiler, %63 cilt döküntüsü tespit edildi (191). 96 hastayı içeren daha geniş kapsamlı bir çalışmada hastaların tamamında astım tespit edildi. Bu çalışmada hastalar %70 konstitusyonel belirtiler (ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi), %78 periferik nöropati, %51 cilt lezyonları tespit edildi (193).

Geniş kapsamlı yapılan çalışmalarda hastaların tamamında sedimentasyon yüksekliği ve eozinofili mevcuttu (191-194). Bizim çalışmamızda da sedimentasyon yüksekliği tüm hastalarda mevcuttu. Çalışmaya aldığımız hastaların %75'inde eozinofili mevcuttu. Churg-Strauss tanısı ile takip edilen 8 hastanın 1 tanesinde ANCA çalışılmamıştı. Diğer 7 hastada ANCA(+)liği saptanmadı. Guillemin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %38 oranında ANCA(+)liği saptanmıştı (193).

Hastalar tedavi rejimleri açısından değerlendirildi. Takip ettiğimiz 8 hastanın 5 tanesi steroid + immünsupresif tedavi aldı. Kalan 3 hastaya ise sadece steroid tedavisi verildi. Chumbley ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre C-SS'da kortikosteroid tedavinin yapı taşını oluşturmaktadır. 5 yıllık survey oranı %62 olarak belirtilmiştir (194). Yapılan çalışmalar sonucu immünsupresif tedavi çoklu organ tutulumu olan veya steroid direnci olan hastalarda tedaviye eklenmesi önerilmektedir (195,196). Bizim çalışmalarımızda literatür bilgilerini desteklemektedir.

Sekonder vaskülitli hastalarda en sık karşımıza çıkan ilaca bağlı gelişen vaskülitlerdi. Hidralazin ve propiltiourasil oldukça kuvvetli ANCA ilişkili vaskülite yol açabilir (128). Ayrıca sulfasalazin, minosiklin, D-penisillamin, siprofloksazin, fenitoin, clozapine, allopurinol'de ANCA ilişkili vaskülite yol açabilen ilaçlardır (120). Ülkemizde hipertroidizmin en sık sebebi multinodüler guatr'dır (197). Hipertroidi tedavisinde en sık kullanılan ajan

PTU'dur (199). PTU bazı hastalarda vaskülit gibi otoimmün hastalıklara yol açabilmektedir (200). Yazısız ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PTU kullanan hastalarda %41.3 oranında ilaca sekonder vaskülit görülebileceği belirtilmiştir (197-199). Bizim çalışmamıza alınan 5 hastadan 4 tanesinde c-ANCA pozitif saptandı. 1 hastada ise hem c-ANCA, hemde p-ANCA pozitif saptandı. PTU kullanımı olan 28 hastalık bir çalışmada 9 hastada ANCA(+) vaskülit saptanmıştır. Bu hastaların 6 tanesinde p-ANCA(+) iken, 3 hastada c-ANCA(+)’liği mevcuttur (198). Bizim kliniğimizde PTU’ya bağlı vaskülitlerde ANCA(+)’liği literatüre göre daha yüksek olarak saptandı. Hastaların tedavisinde 2 hastaya sadece steroid tedavisi verilirken, 1 hastaya steroid ve *immünsupresif* kombinasyonu verildi. 2 hastada da PTU kesilmesi yeterli oldu. Tedavi açısından literatürde yapılan çalışmalara benzer sonuçlar alınmıştır (201).

Hastalar ACR tanı kriterlerine uygunluk durumuna göre değerlendirildi. Çalışmamız alınan 148 hastadan 117’si (%79) ACR tanı kriterlerini karşılıyordu. Büyük çaplı damar vaskülitlerinde %76,4 oranında, orta çaplı damar vaskülitlerinde %71.4 oranında, küçük çaplı damar vaskülitlerinde %81.8 oranında ve sekonder vaskülitlerde ise %77.7 oranında ACR tanı kriterlerine uygunluk vardı. Hasta grupları arasında anlamlı fark görülmedi. ACR tanı kriterlerinin DHA tanısında duyarlılığının %93.5, özgüllüğünün ise %91.2 olduğu belirtilmiştir. Literatürde yapılan çalışmaların, ACR tanı kriterlerine uygun tanı almış vaskülit hastaları üzerinden yapıldığı görüldü. Bu sebeple vaskülit tanılı hastaların ne oranda ACR tanı kriterlerine uygun tanı aldıklarını gösteren bir çalışma bulunamadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Çalışmamızda 148 vaskülit tanısı ile takip ettiğimiz hasta klinik ve laboratuvar özelliklerine göre değerlendirildi.

2- Hastalar damar çaplarına göre sınıflandırıldı. Büyük çaplı damar vaskülitli hastalar %37.2, orta çaplı damar vaskülitli hastalar %4.7, küçük çaplı damar vaskülitli hastalar %52 ve sekonder vaskülitli hastalar %6.1 oranında görüldü.

3- Hastaların yaş dağılımları değerlendirildi. Vaskülit tanısı ile takip ettiğimiz 148 hastanın %34.5'i 20-40 yaş aralığında, %33,1', 40-60 yaş aralığında ve %32.4'ü 60 yaş üstüydü.

4- Çalışmaya alınan hasta gruplarından PAN tanılı hastalarda en yüksek oranda (%57.2) tanıda gecikme yaşanmıştı.

5- Hastalar hematolojik açıdan değerlendirildi. Bütün hasta gruplarında hastaların yaklaşık 1/3'lük kısmında anemi tespit edildi. Tüm vaskülit tanılı hastaların %48.6'sında lökositoz tespit edildi. Hastaların %64.2'sinde trombosit sayıları normal tespit edildi. Sadece 6 hastada trombositopeni mevcuttu.

6- Akut faz yanıtı incelendiğinde vaskülit tanısı ile takip ettiğimiz hastaların %91.8'inde sedimentasyon yüksekliği mevcuttu. CRP hastaların %72.9'unda yüksek tespit edildi.

7- Çalışmamıza aldığımız hastalar karaciğer enzim yüksekliği açısından değerlendirildi. Hastaların %22.9'unda KCFT yüksekliği tespit edildi. Özellikle orta ve küçük çaplı damar vaskülitlerinde KCFT bozukluğu daha yüksek oranda tespit edildi.

8- Vaskülitik olgular renal tutulum açısından değerlendirildi. En fazla renal tutulum küçük çaplı damar vaskülitlerinde görüldü.

9- Vaskülitik hastalığa eşlik eden yandaş hastalıklar içerisinde hipertansiyon ve diyabetes mellitus en sık görülen hastalıklardı.

10- Hastalar göz tutulumu açısından değerlendirildi. Göz tutulumu en çok büyük çaplı damar vaskülitlerinde karşımıza çıktı. Göz tutulumunun sık olduğu Temporal arterit hastalarının %34.9'unda tutulum gözlendi.

11- Vaskülitik hastalar serolojik tetkikler açısından değerlendirildi. Büyük ve orta çaplı damar vaskülitli hastalarda yüksek oranda tanı değeri olan bir serolojik tetkik tespit edilmedi. Ancak küçük çaplı damar vaskülitlerinde ve ilaca bağlı vaskülitli olan hastalarda serolojik tetkikler önem arzetti. HSP tanısında IgA yüksekliği, WG tanısında ANCA(+)’liği, C-SS tanısında IgE yüksekliği, ilaca bağlı vaskülitlerde de ANCA(+)’liği tanı koymada değerli parametreler olarak öne çıktı.

12- Küçük çaplı vaskülitler dışında hastalığa tanı koyma aşamasında serolojik testlerin düşük değere sahip olduğu görülmüştür.

13- Büyük çaplı damar vaskülitleri klinik semptom ve bulgular açısından değerlendirildi. Takayasu arteritli hastalarda en sık klinik bulgu üfürümdü. Temporal arteritli hastalarda ise baş ağrısı en sık klinik bulgu olarak karşımıza çıktı.

14- Çalışmamıza alınan 7 PAN hastası klinik olarak değerlendirildi. PAN hastalarında en sık klinik bulguları ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi konstitusyonel belirtiler oluşturdu. Tanı almada en fazla gecikme yaşanan hasta grubu olmasında bu spesifik olmayan klinik tablonun sebep olduğu düşünülebilir.

15- HSP hastalarında karın ağrısı (%71.9) ve artralji (%68.8) en sık klinik bulgu olarak saptandı.

16- Kutanöz vaskülitli hastalarda cilt döküntüsü ve artralji en sık karşımıza çıkan klinik bulgu idi.

17- Wegener granulomatozu hastalarında artralji, öksürük-hemoptizi ve kanlı burun akıntısı sıklıkla karşımıza çıktı.

18- C-SS hastalarının yarısında artralji ve ateş görülürken, 1/3 hastada kilo kaybı ve nörolojik patolojiler saptandı.

19- İlaça bağlı vaskülit gelişen 5 hastanın tamamında PTU etken olarak karşımıza çıktı ve bu hastaların tamamında ANCA pozitifliği saptandı.

20- Sistemik tutulumun olmadığı lokalize vaskülitik olgularda steroid tedavisi en sık tercih edilen tedavi yöntemiydi. Sistemik tutulum olduğu vaskülit hastalarda steroid ve immünespresif tedavi kombinasyonu en sık karşılaşılan tedavi yöntemi olarak tespit edildi.

21- Çalışmamıza alınan hastalar ACR tanı kriterlerine uygunlukları açısından değerlendirildi. Büyük çaplı damar vaskülitli hastalarda %76.4 oranında, orta çaplı damar vaskülitli hastalarda %71.4, küçük çaplı damar vaskülitli hastalarda %81.8 ve sekonder vaskülitli hastalarda %77.7 oranında ACR tanı kriterlerine uygunluk saptandı.

KAYNAKLAR

1. Chakravarty K, Scott DG. Systemic vasculitis. *EULAR Bulletin* 1992;4:109-23.
2. Morrow J, Nelson JL, Watts R, Isenberg D. *Vasculitis. Autoimmune Rheumatic Diseases*. New York: Oxford University Press; 1999. p.242.
3. Cohen MD, Conn DL. An approach to the adult with suspected vasculitis. In: Bull GV, Bridges Jr St, eds. *Vasculitis*. New York: Oxford University Press; 2002. p.227.
4. Walts RA, Scott DGI. Overview of the inflammatory vascular diseases. In: Hochberg MG, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds *Rheumatology*. 7ed. Vol. Philadelphia: Mosby; 2003; p.1583.
5. Raza K, Camithers DM, Bacon PA: Vascular manifestations in necrotizing and granulomatous vasculitides. In: Asherson RA and Carvra R., eds. *Vascular Manifestations of Systemic Autoimmune Diseases*. Washington DC: CRC Press; 2001 p 213
6. Lie JT: Nomenclature and classification of vasculitis: Plus ça change, plus c'est la meme chose. *Arthritis Rheum* 37:181-186,1994
7. Niwa Y, Myake S, Sakane T ve ark. Auto-oxidative damage in Behçet's disease Endothelial cell damage following the elevated oxygen radicals generated by stimulated neutrophils. *Clin Exp Immunol* 1982;49:247-255.
8. Bahadır S, Yaylı S. Vaskülitlerin sınıflandırılması: Tarihi Seyir. *Türkderm* 2002;36:173-177.
9. Kussmaul A, Maier R: Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht.
10. Saleh A, Stone JH. Classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Best Practice&Research Clinical Rheumatology* 2005;19:209-221.
11. Carlson JA, Ng BT, Chen KR. Cutaneous Vasculitis Update: Diagnostic criteris, classification. epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J Dermatopathol* 27, 2005:50

12. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Volverde V. ve ark. Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:403-418.
13. Kulthanan K, Pinkaew S, Jiamton S, ve ark. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis the yield of direct immunofluorescence study. *J Med Assoc Thai* 2004;87:531-535.
14. Dolezalova P, Teleksova P, Nemcova D, ve ark. Incidence of vasculitis in children in the Czech Republic:2 year prospective epidemiology survey *J Rheumatol* 2004;31:2295-2299.
15. Watts Ra, Scott DG. Epidemiology of the vasculitides *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:11-16.
16. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Ayme S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004 15;51:92-9.
17. Baron KS, Shulman ST, Rolwey A, et al: Report of the National Institutes of Health Workshop on Kawasaki's Disease. *J Rheumatol* 26:170-190, 1999
18. Garcia-Dorra c, Gonzalez-Gay MA. Comparative clinical and epidemiological study of hypersensitivity vasculitis versus Henoch-Schonlein purpura in adults. *Semin Arthritis Rheum* 1999;28:404-412.
19. Regan MJ, Green WR, Stone JH: Ethnic disparity in the incidence of temporal arteritis: A 32-year experience at an urban medical center. *Arthritis Rheum* 47:S108, 2002
20. Ball GV, Bridges Jr SL Classification of vasculitic syndromes In: Bull GV, Bridges Jr SL. eds. *Vasculitis*. New York: Oxford University Press; 2002. p.l.
21. Stone JH. Noursari HC. "Essential" cutaneous vasculitis: What every rheumatologist should know about vasculitis of the skin. *Curr Opm Rheumatol* 2001;13:23-34.
22. Haubirz M, Woywodt A. Circulating endothelial cells and vasculitis. *Intern Med* 2004;43:660-7.

23. Behar SM, Porcelli SA. Mechanisms of autoimmune disease induction. The role of the immune response to microbial pathogens. *Arthritis Rheum* 1995;38:458-76.
24. Tervaert JW, Popa ER, Bos NA. The role of superantigens in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:24-33
25. Cid MC. Endothelial cell biology, perivascular inflammation, and vasculitis. *Cleve Clin J Med* 2002;69 Suppl 2:SII45-9.
26. Cuchacovich R. Immunopathogenesis of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol Rep* 2002;4:9-17
27. Chanseaud Y, Pena-Lefebvre PG, Guilpain P, et al. IgM and IgG autoantibodies from microscopic polyangiitis patients but not those with other small- and medium-sized vessel vasculitides recognize multiple endothelial cell antigens. *Clin Immunol* 2003;109:165-78.
28. Belmont HM, Abramson SB, Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. Interactions of inflammatory cells and activated endothelium. *Arthritis Rheum* 1996;39:9-22.
29. Bratt J, Palmblad J. Cytokine-induced neutrophil-mediated injury of human endothelial cells. *J Immunol* 1997;159:912-8.
30. Cid MC, Segarra M, Garcia-Martinez A, Hernandez-Rodriguez J. Endothelial cells, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and cytokines in the pathogenesis of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol Rep* 2004;6:184-94.
31. Schur PH, Shmerling RH. Laboratory tests in rheumatic disorders. *Rheumatology*. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH eds. Mosby. 3rd ed. 2003. p.199-213.
32. Calabrese LH, Duna G. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody- Associated Vasculitis. Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7th ed. Elsevier Saunders Company; 2005. p.1366-7.
33. Schmitt WH, van der Woude FJ. Clinical applications of antineutrophil cytoplasmic antibody testing. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:9-17.

34. Ballou SP, Kushner I. Laboratory evaluation of inflammation. Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th ed. Elsevier Saunders Company: 2005. p.720-7.
35. Wiik A. Testing for ANA and ANCA - diagnostic value and pitfalls. Rheumatology. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH eds. Mosby. 2003. p.215-26.
36. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994;37:187-92.
37. Hunder GG. Epidemiology of giant-cell arteritis. Cleve Clin J Med. 2002;69:SI179-82
38. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM et al. The incidence of giant cell arteritis on Olmsted County, Minnesota: Apparent fluctuations in cyclic pattern. Ann Intern Med 1995;123:192-4.
39. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. N Engl J Med 2002; 347:261-71.
40. Blockmans D, de Ceuninck L, Vandershueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18-F PET in Giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. Arthritis Rheum. 2006;55:131-7
41. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K. et al Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994;37:187-92.
42. Östberg G: On arteritis with special reference to polymyalgia arterica. Acta Pathol Microbiol Scand (A) Suppl 237:1, 1973.
43. Esteban M-J, Front C, Hernandez-rodriguez J, et al: Small-vessel vasculitis surrounding a spared temporal artery. Arthritis Rheum 44:1387, 2001
44. Weyand CM, Gorozny JJ. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Ann Intern Med 2003;139:505-15.
45. Waaronzyn JJ, WEYand CM: Functional profile of tissue-infiltrating and circulating CD68+ cells in giant cell arteritis: Evidence for two components of disease. J Clin Invest 4:1134, 1994.

46. Penn H, Dasgupta B. Giant cell arteritis. *Autoimmunity Reviews*, 2003;2:199-203
47. Smetana GW, Shmerling RH: Does this patient have temporal arteritis *JAMA* 287:92, 2002
48. Miller NR: Visual manifestations of temporal arteritis. In Stone JH, Hellmann DB (eds): *Rheumatic Disease Clinics of North America* Philadelphia, WB Saunders, 2001, p 781
49. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Pego-reigoza R, Lopez-Diaz MJ, Vazquez-Triananes MC, et al. Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:227-35
50. Hall S, Lie JT, Kurland LT, et al: The therapeutic impact of temporal artery biopsy, *Lancet* 2:1217, 1983
51. Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, et al: Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 42:311, 1999
52. Dickson ER, Maldonadon JE, Sheps SG, Cain JA Jr: Systemic giant cell arteritis with polymyalgia rheumatica: Reversible abnormalities of liver function. *JAMA* 224:1496, 1973.
53. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteriitis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum*. 2003; 49:703–8.
54. Weyand CM, Kaiser M, Yang H, et al. Therapeutic effects of acetylsalicylic acid in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:457-66.
55. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernandez-Garcia C, Fernandez-Gutierrez B, Lavalley MP, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteriitis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2789–97.
56. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al: Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 120:919, 1994.
57. Jonasson F, Cullen JF, Elton RA: Temporal arteritis: A 14-year epidemiologic, clinical and prognostic study. *Scot Med J* 24:111, 1979.

58. Sharma BK, Jain S. Takayasu's arteritis. In: Ball E, Bridges J. eds. *Vasculitis*, Oxford; 2002. p.278-89
59. Rizzi R, Bruno S, Stellacci C, Dammacco R. Takayasu's arteritis: A cell-mediated large vessel vasculitis. *Int J Clin Lab Res* 1999; 29:8-13.
60. Seko Y. Takayasu's arteritis: Pathogenesis. In: Hoffman GS, Weyand CM, eds. *Inflammatory Diseases of Blood Vessels*. New York: Marcel Dekker; 2001. p.443-53.
61. Aggarwal A, Chag M, Sinha N, et al. Takayasu's arteritis: Role of *Mycobacterium tuberculosis* and its 65 kDa heat shock protein. *Int J Cardiol* 1996;55:49-55.
62. Talwar KK, Kuman K, Chopra T, Nemoto T, et al: Coronary artery lesions in Takayasu arteritis: Pathological considerations. *Heart Vessels Suppl* 7:26, 1992.
63. Seo P, Stone JH: Large-vessel involvement in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 18:10, 2006
64. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2291-304.
65. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of fingers and toes in children. *Arerugi* 1967; 16: 178-222.
66. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004 110: 2474-2771
67. Sala H. Kawasaki disease in Finland in 1982-92. *Scand J Infect Dis* 1993;25:497-502.
68. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet*. 1984;2:1055-8,
69. Pascal Sève, Katia Stankovic, A mar Smail, Denis Vital Durand, Guillaume Marchand, and Christiane Broussolle, Adult Kawasaki Disease: Report of

- Two Cases and Literature Review *Semin Arthritis Rheum* 2005 34:785-792
70. Rauch AM, Hurwitz ES. Centers for Disease Control (CDC) case definition for Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1985;4:702-3.
 71. Bonnetblanc JM. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse: À la recherche de son identité. *Ann Dermatol Vener* 1998;125:309-10.
 72. Nasr I, Tometzki JP, Schofield OMV. Kawasaki disease: An update. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:6-12.
 73. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al. A single intravenous infusion of gammaglobulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-9.
 74. Lightfoot RW, Jr. Michael BA, Blach DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, Arand WP, Calabrese LH, Leavill RY, Lie JT, Masi AT, Milts JH, Stevens MB, Wallace SL. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis, Rheuma*. 1990;33:1088-1093.
 75. Etheridge SP, Tani LY, Minich LL, Rcvenaugh JR. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade therapy for large coronary aneurysms and thrombi in Kawasaki disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998;45:264-8.
 76. Akagi T, Ishii M *Progress in Pediatric Cardiology* 2004;19:161-6.
 77. Finkel TH, Torok TJ, Ferguson PJ, Durigon EL, Zaki SR, Leung DY, Harbeck RJ, Gelfand EW, Saulsbury FT, Hollister JR. Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotising vasculitis: opportunistic infection or aetiological agent? *Lancet*. 1994;343:1255–1258.
 78. Fink CW. Vasculitis. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33:1203-1219.
 79. Dillon MJ. Classification and pathogenesis of arteritis in children. *Toxicol Pathol*. 1989;17:214-218
 80. Mouthon L, Le Toumclin P, Andre M et al. Polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis characteristics and outcome in 38 patients over 65 years. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:27-40.
 81. Gaskin G, Savage CO, Ryan JJ, Jones S, Rees AJ, Lockwood CM, Pusey CD. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity during

- long-term follow-up of 70 patients with systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6:689–694
82. Ha HK, Lee SH, Rha SE et al. Radiologic features of vasculitis involving the gastrointestinal tract. *Radiographics* 2000;20:779- 94.
 83. Brogan PA, Dillon MJ. Vasculitis from the pediatric perspective. *Curr Rheumatol Rep*. 2000;2:411–416.
 84. Frohnen P & Sheps S. Long-term follow-up study of polyarteritis nodosa. *Am J Med* 1967;48:8-14
 85. Gayraud M, Guillevin L, Cohen P et al. Treatment of good- prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. French Cooperative Study Group for vasculites *Rheumatology (Oxford)* 1997; 36:1290-7
 86. Hautmann G, Companile G, Lotti Mt. The many foci of Cutaneous Vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17:515-531.
 87. Freedberg IM, Eisen Az, Wolff K, Austen KF, ve ark. Cutaneous Necrotizing Vasculitis *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*; 2003:1727-1735.
 88. Klinger h: Grenzformen der periarteritis nodosa. *Frankfurt Z Pathol* 42:455, 1931
 89. Savage COS, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997;349:553–8.
 90. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al: Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients (see comments). *Ann intern Med* 116:488-498, 1992
 91. Novack SN, Pearson CM. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*. 1971;284:938-42.
 92. Stone JH, Kaplan AA, Falk RJ. Initial immunosuppressive therapy in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. In: UpToDate, Basow DS, editor. UpToDate, Waltham, MA, 2011.
 93. Stone JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2299-309.

94. Cannady, SB, Batra, PS, Koenig, C, et al. Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases. *Laryngoscope* 2009; 119:757.
95. Rasmussen, N. Management of the ear, nose, and throat manifestations of Wegener granulomatosis: an otorhinolaryngologist's perspective. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:3.
96. Colby, TV. Diffuse pulmonary hemorrhage in Wegener's granulomatosis. *Semin Respir Med* 1989; 10:136.
97. Langford CA. 15. Vasculitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:S602-12.
98. Ramanan, R, Weale, AR, Lear, PA, et al. Hemoperitoneum in a patient with ANCA-associated polyangiitis syndrome. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:908.
99. Ronco P, Verroust P, Mignon F, et al. Immunopathological studies of polyarteritis nodosa and Wegener's granulomatosis: a report of 43 patients with 51 renal biopsies. *Q J Med*. 1983;52:212-23
100. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification of Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-7
101. Lieb ES, Restivo C, Paulus HE. Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. *Am J Med* 1979;67: 941-7.
102. Ronda N, Hurez V, Kazatchkine MD: Intravenous immunoglobulin therapy of autoimmune and systemic inflammatory diseases. *Vox Sang* 64:65, 1993.
103. Churg J, Strauss L: Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 27:277, 1951
104. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, et al: Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: A clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 63:65, 1984.
105. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al: Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 143:632-638, 2005
106. Shields CL, Shields JA, Rozanski TI: Conjunctival involvement in Churg-Strauss syndrome. *Am J Ophthalmol* 102:601, 1986

107. EJ Tizard. Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child* 1999;80:380-383.
108. Aalberse , Dolman K, Ramnath G et al. Henoch Schönlein purpura in children; an epidemiological study among Dutch paediatricians on incidence and diagnostic criteria. *Ann Rheum Dis* 66c1648-1650
109. Amoroso A, Berrino M, Canale L, et al. Immunogenetics of Henoch-Schoenlein Disease. *Eur J Immunogenet* 1997;24:323.
110. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990;33:1114-1121.
111. Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, Crook S, Bedocs NM, Hoffman GS. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001;44:1149-54
112. Garcia-Pomia C, Calvino MC, Llorca J, Couselo JM, Gonzalez- Gay MA Henoch-Schonlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:149-56.
113. Guillevin L, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum.* 1999;42:421–430
114. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 2005;352:351-61
115. Sneller MC, Fauci AS. Pathogenesis of vasculitis syndromes. *Med Clin North Am.* 1997;81:221 -42
116. Gibson LB. Cutaneous vasculitis: approach to diagnosis and systemic associations. *Mayo Clin Proc* 1990;65:221-9.
117. Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1999;42:2507-16.
118. Ferri C, Marzo E, Longombardo G, et al. Interferon-alpha in mixed cryoglobulinemia patients: A randomized, crossover controlled trial. *Blood* 1993;81:1132-6.

119. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Hepatitis C virus infection and vasculitis: Implications of antiviral and immunosuppressive therapies. *Arthritis Rheum* 2002;46:585-97
120. Luqmani R, Pathare AS, Kwok TL. How to diagnose and treat secondary forms of vasculitis. *Besi Practice & Research Clinical Rheumatology* 2005; 19:321 -36.
121. Piette JC and Frances C. Vascular manifestations in rheumatoid arthritis, dermatomyositis, and mixed connective tissue disease. In: Asherson RA and Carvera R., eds. *Vascular Manifestations of Systemic Autoimmune Diseases*. London: CRC Press; 2001.p.343
122. Font J, Cervera R and Ingelmo M. Vascular manifestation in systemic lupus erythematosus. In: Asherson RA and Carvera R . eds. *Vascular Manifestations of Systemic Autoimmune Diseases*. London: CRC Press; 2001. p.273.
123. Drenkard C, Villa AR, Reyes E, Abello M, Alarcon-Segovia D: Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:235
124. Parke AL. Vascular manifestations in Sjogren's syndrome Vasculitis. *Gene V Ball*. S. Louis Bridges eds. Oxford University Press. 2002. p.309
125. Alexander EL. Immunopathologic mechanisms of inflammatory vascular disease in primary Sjogren's syndrome-a model. *Scand J Rheumatol* 1986;61:280-5
126. Mertz LE, Conn DL. Vasculitis associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4:39-46
127. Mader R, Edwards CK. Infections that cause vasculitis. *Current Opin Rheumatol* 1992;4:35-8.
128. Brogan BU, Nancy JO. Drug-induced rheumatic syndromes *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:76-80
129. Ferro JM. Vasculitis of the central nervous system. *J Neurolol* 1998;245:766-76
130. Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Burger disease). *NEJM* 2000; 21:343:864-9

131. Diehm C, Stammler F. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease), NEJM 2001;344:230-1.
132. St. Clair EW, McCallum RM. Cogan's syndrome. Curr Opin Rheumatol 1999;11:47-52.
133. Snow JL, Muller SA. Degos syndrome: malignant atrophic papulosis. Semin Dermatol 1995;37:480-4
134. Fetoni V, Grisoli M, Salmaggi A, Carriero R, Girotti F. Clinical and neuroradiological aspects of Sneddon's syndrome and primary antiphospholipid antibody syndrome. A follow-up study. Neurol Sci 2000;21:157-64
135. Gieser AS, Murhpy RP, Eales disease. Retina 1994;2:1503-07
136. Parakh R, Yadav A. Takayasu's arteritis: an Indian perspective. Eur J Vasc Endovasc Surg 33:578–582
137. Jain S, Kumari S, Ganguly NK, Sharma BK. Current status of Takayasu arteritis in India. Int J Cardiol 54:111–116
138. Suwanwela N, Piyachon C. Takayasu arteritis in Thailand: clinical and imaging features. Int J Cardiol 54 suppl:S117–S134
139. Ljiljana Petrovic-Rackov, Nada Pejnovic, Miodrag Jevtic and Nemanja Damjanov. Longitudinal study of 16 patients with Takayasu's arteritis: clinical features and therapeutic management. Clin Rheumatol. 2009 Feb;28:179-85.
140. Canñas CA, Jimenez CA, Ramirez LA, Uribe O, Tobo'n I, Torrenegra A, Cortina A, Muñoz M, Gutierrez O, Restrepo JF, Peña M, Iglesias A. Takayasu arteritis in Colombia. Int J Cardiol 66:73–79.
141. Hall S, Barr W, Lie JT, Stanson AW, Kazmier FJ, Hunder GG. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. Medicine (Baltimore) 64:89–99
142. Ureten K, Ozturk MA, Onat MA, Ozturk MA, Ozbalkan Z, Guvener M, Kiraz S, Ertenli I, Calguneri M. Takayasu's arteritis: results of a university hospital of 45 patients in Turkey. Int J Cardiol 96:259–264

143. Noboru Imai, Ryou Kuroda, Takashi Konishi, Masahiro Serizawa and Masahiro Kobari Giant Cell Arteritis: Clinical Features of Patients Visiting a Headache Clinic in Japan. *Intern Med.* 2011;50:1679-82.
144. Mari B, Monteagudo M, Bustamante E, et al. Analysis of temporal artery biopsies in an 18-year period at a community hospital. *Eur J Int Med* 2009;20:533–536.
145. Salvarani C, Crowson CS, O'Fallon WM, et al. Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a fifty-year period. *Arthritis Rheum* 2004; 51:264–268.
146. Carroll SC, Gaskin BJ, Danesh-Meyer Franzco HV. Giant cell arteritis. *Clin Exp Ophthalmol* 2006; 34:159–173
147. Khalifa M, Karmani M, Jaafoura NG, et al. Epidemiological and clinical features of giant cell arteritis in Tunisia. *Eur J Int Med* 2009; 19:208–212
148. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 372: 234-245, 2008.
149. Kelly WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB, Eds. WB Saunders, Philadelphia, Hunder GG. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. In: *Textbook of Rheumatology*. 1993: 1103-1112.
150. Aiello PD, Trautman JC, McPhee TJ, Kunselman AR, Hunder GG. Visual prognosis in giant cell arteritis. *Ophthalmology* 100:550-555, 1993.
151. Font C, Cid MC, Coll-Vincent B, López-Soto A, Grau JM. Clinical features in patients with permanent visual loss due to biopsyproven giant cell arteritis. *Br J Rheumatol* 36: 251-254, 1997.
152. Cid MC, Font C, Oristrell J, et al. Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum* 41: 26-32, 1998
153. Hauser WA, Ferguson RH, Holley KE, et al. Temporal arteritis in Rochester, Minnesota; 1951 to 1967. *Mayo Clin Proc.* 1971;46:597–601
154. Roth AM, Wilsow L, Keltner JL. The ultimate diagnoses of patients undergoing temporal artery biopsies. *Arch Ophthalmol.* June 1984;102:901–903

155. Vilaseca J, Gonzalez A, Cid MC, Lopez-Vivancos J, Ortega A. Clinical usefulness of temporal artery biopsy. *Ann Rheum Dis*. 1987;46:282–28
156. Fernandez-Herlihy L. Temporal arteritis: clinical aids to diagnosis. *J Rheumatol*. 1988;15:1797–1801
157. Robb-Nicholson C, Chang RW, Anderson S, Neal Roberts W, Longtine J, Corson J, et al. Diagnostic value of the history and examination in giant cell arteritis: a clinical pathological study of 81 temporal artery biopsies. *J Rheumatol*. 1988;15:1793–1796
158. Martínez J, de Letona L, Carreño MC, Bilbao J, Román F, Pérez Maeztu R, et al. Is the biopsy of the temporal artery necessary?. A study of 204 biopsies *Rev Clin Esp*. 1991;189:325–327
159. Gabriel SE, O'Fallon WM, Achkar AA, Lie JT, Hunder GG. The use of clinical characteristics to predict the results of temporal artery biopsy among patients with suspected giant cell arteritis. *J Rheumatol*. 1995;22:93–96
160. Chew SSL, Kerr NM, Danesh-Meyer HV. Giant cell arteritis. *J Clin Neurosci* 2009; 16:1263–1268.
161. Wang X, Hu PZ, Lu W, et al. Giant cell arteritis. *Rheumatol Int* 2008; 29:1–7.
162. Parikh M, Miller NR, Lee AG, et al. Prevalence of a normal C-reactive protein with an elevated erythrocyte sedimentation rate in biopsy-proven giant cell arteritis. *Ophthalmology* 2006; 113:1842–1845.
163. 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* 27: 830-833, 2009
164. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, et al. A multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1309–1318.
165. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M, et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:495–501.

166. Devauchelle-Pensec V, Jousse S, Destombe C, et al. Epidemiology, imaging, and treatment of giant cell arteritis. *Joint Bone Spine* 2008; 75:267–272.
167. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, Mahr A, Cohen P, Le Guern V, Biennvenu B, Mouthon L, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. 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 Feb;62:616-26.
168. Cutaneous polyarteritis nodosa: a report of 16 cases with clinical and histopathological analysis and a review of the published work. *J Dermatol.* 2010 Jan;37:85-93.
169. Guillevin L, Mahr A, Callard P, et al. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:313–22.
170. Arslan Ş, Saatçi Ü. Henoch-Schönlein Purpurası. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995;2:165-174.
171. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Henoch-Schönlein Purpura. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*, W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000;728-729.
172. Onat T. Henoch-Schönlein Vaskülitisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları cilt II. Eksen Yayınları* 1996;987-989.
173. Balmelli C, Laux-End R, Di Rocco D, et al. Schönlein-Henoch purpura: course in 139 patients. *Schweiz Med Wochenschr* 1996;126:293-298.
174. Fisher PJ, Hagge W, Hecker W. Schönlein-Henoch purpura. A clinical study of 119 patients with special reference to unusual complications. *Medicine* 1999;78:395-409.
175. Chang WL, Yang YH, Lin YT, et al. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Pediatr* 2004;93:1427-1431.

176. Edekman CM Jr, Bernstein J, Meadow SR, Spitter A, Travis LB. Schönlein-Henoch Syndrome. In: Pediatric Kidney Disease, (2nd edition), Little, Brown and Company 1992;1525-1533.
177. Levinsky RJ, Barratt TM. IgA immune complexes in Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 1979;2:1100.
178. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:577-609.
179. Allen DM, Diamond LK, Howell DA. Anaphylactoid purpura in children (Schönlein-Henoch Syndrome). *Am J Dis Child* 1960;99:853.
180. Koldingsnes W, Nossent H. Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 May;41:572-81.
181. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B, Heller M, Gross WL. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum*. 2000 May;43:1021-32.
182. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med*. 1983 Jan;98:76-85.
183. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992 Mar 15;116:488-98.
184. Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS, Sharp GC, Specks U, McDonald T, Garrity J, Goeken JA, Allen NB. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29:309-16.
185. Kumar A, Pandhi A, Menon A, Sharma SK, Pande JN, Malaviya AN. Wegener's granulomatosis in India: clinical features, treatment and outcome of twenty-five patients. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2001 Oct-Dec;43:197-204.
186. Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Servitje O, ve ark. Prognostic Factors in Leukocytoklastic Vasculitis. A Clinicopathologic Study of 160 Patients. *Arch Dermatol* 1998;134:309-315.

187. David F. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:311-4.
188. Ekenstam E, Callen JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis-Clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice. *Arch Dermatol* 120:484-9.
189. Oh MJ, Lee JY, Kwon NH, Choi DC. Churg-Strauss syndrome: the clinical features and long-term follow-up of 17 patients. *J Korean Med Sci.* 2006 Apr;21:265-71.
190. Shimoi T, Shojima K, Murota A, Takizawa Y, Maruyama J, Setoguchi K . Clinical and pathological features of Churg Strauss syndrome among a Japanese population: a case series of 18 patients . *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012 Mar;30:61-70.
191. Della Rossa A, Baldini C, Tavoni A, Tognetti A, Neglia D, Sambuceti G, Puccini R, Colangelo C, Bombardieri S. Churg-Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1286-94.
192. Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C, Selva A, Huguet P, Alijotas J, Orriols R, Armadans L, Vilardell M. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 763-71.
193. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 26-37.
194. Chumbley LC, Harrison EG Jr, DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). Report and analysis 270 M.-J. Oh, J.-Y. Lee, N.-H. Kwon, et al. of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 477-84.
195. Hamilos DL, Christensen J. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 823-4.
196. Tatsis E, Schnabel A, Gross WL. Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 129:370-4.

197. Yazisiz V, Ongut G, Terzioğlu E, Karayalçın Ü. Clinical importance of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity during propylthiouracil treatment. *Int J Clin Pract* 64:19–24
198. Cin OM, Gursoy A, Morris Y, Aydınug̃ OT, Kamel N, Gullu S. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibody in Graves' patients treated with propylthiouracil. *Int J Clin Pract* 63:299–302
199. Sato H, Hattori M, Fujieda M, Sugihara S, Inomata H, Hoshi M, Miyamoto S. High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4270–4273
200. Mathieu E, Fain O, Sitbon M, Thomas M. Systemic adverse effect of antithyroid drugs. *Clin Rheumatol* 18:66–68
201. Morita S, Ueda Y, Eguchi K. Anti-thyroid drug-induced ANCA-associated vasculitis: a case report and review of the literature. *Endocr J.* 2000 Aug;47:467-70.

