

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

TAKAYASU ARTERİTİ GÖRÜNTÜLEMESİNDE
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ VE MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİNDE GÖZLEMCİLER VE
GÖZLEMLER ARASI UYUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burak DEMİRBAŞ

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA
2017

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

TAKAYASU ARTERİTİ GÖRÜNTÜLEMESİNDE
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ VE MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİNDE GÖZLEMCİLER VE
GÖZLEMLER ARASI UYUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burak DEMİRBAŞ

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Orhan Macit ARIYÜREK

ANKARA
2017

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleőmesi için gerekli ortamı sağlayan ve her aőamasında yardımlarını sunan, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle her zaman yanımda olan, tez danışmanım Prof. Dr. Orhan Macit Arıyürek'e teőekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana her zaman yol gösteren, hem mesleki açıdan hem de kişisel olarak yardımını hiçbir zaman benden esirgememiş olan değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Deniz Akata'ya ve Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine teőekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürem boyunca olduğu gibi, çalıőmam sırasında da desteğini benden esirgemeyen Prof. Dr. Tuncay Hazırolan'a teőekkürlerimi sunarım.

Çalıőmamın hasta popülasyonunun belirlenmesinde yardımcı olan Doç. Dr. Ömer Karadağ'a ve Uzm. Dr. Abdulsamet Erden'e teşekkür ederim.

Çalıőmam için ellerinden gelen özveriyle benimle birlikte tetkikleri değerlendirmekten geri durmayan arkadaşlarım Dr. Javid Ahmadov, Dr. Onur Taydaş ve Dr. Selin Ardalı'ya teőekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Demirbaş B., Takayasu Arteriti Görüntülemesinde Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemlerinde Gözlemciler ve Gözlemler Arası Uyumun Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017. Takayasu arteritinde (TA) bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri, luminal değişiklikler yanında damar duvar patolojileri hakkında fikir verebilmesi ve uygulama kolaylığı nedeniyle konvansiyonel anjiyografinin yerini almıştır ve hastaların tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Görüntüleme bulgularına göre hastalığın klinik takibi de değişebilmektedir, bu nedenle tetkiklerin doğru bir şekilde raporlanması daha da önem taşımaktadır. Bu çalışmada, TA hastalarının BT ve MRG tetkiklerinin değerlendirilmesinde gözlemciler ve gözlemler arası uyumun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hacettepe Üniversitesi hastanesi Romatoloji Bölümü'nce takipli 99 TA hastasının BT ve MRG tetkikleri (53 BT, 46 MRG) ve vaskülit nedeniyle araştırılmış ancak sonucunda vaskülit saptanmamış 7 adet hastanın BT tetkiki 4 radyolog tarafından kör olarak değerlendirildi. Sonrasında ise TA hasta grubu içerisinde rastgele seçilmiş 6 BT ve 5 MRG tetkiki radyologlar tarafından tekrar değerlendirildi. Gözlemcilerin tamamında farklı zamanlardaki kendi gözlemleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Gözlemcilerin birbirleri arasında ise, TA hastalarının tetkiklerinde, vaskülit saptanmayan tetkiklere göre daha fazla olan, özellikle duvar kalınlığı ve kontrastlanma değerlendirmelerinde izlenen anlamlı farklar görüldü. Sonuç olarak, TA hastalarında patoloji varlığında BT ve MRG tetkiklerinin değerlendirilmesinde gözlemciler arasında anlamlı farklılıklar görülebilmektedir ve alanında uzman kişilerce bu tetkiklerin değerlendirilmesi, veya öznel değerlendirmeden ziyade belli kriterlere göre değerlendirmelerin yapılması, tanı ve takipte daha doğru sonuçlar verebilir.

Anahtar kelimeler: Takayasu arteriti, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

Demirbas B., Interobserver and Intraobserver Variability of Computered Tomography and Magnetic Resonance Images in Takayasu Arteritis Patients, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis of Radiology, Ankara, 2017. In Takayasu arteritis (TA), computered tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) techniques have replaced conventional angiography by their capability of giving information about vessel wall pathologies as well as luminal changes and their easier way to perform, and are being used in diagnosis and follow up of the patients frequently. Clinical follow up of patients is prone to change due to imaging findings, so it is much more important to report these modalities in the right way. In this study, we aimed to assess the interobserver and intraobserver variability of CT and MRI images in TA patients. CT and MRI images of 99 TA patients (53 CT, 46 MRI) on the follow up of Hacettepe University Hospital Rheumatology Department, and 7 CT images of patients whom were evaluated for vasculitis and no vasculitis were detected, were evaluated by 4 radiologists as blinded. After that, randomly selected 6 CT and 5 MRI images of TA patients were re-evaluated. There was no intraobserver variability for any of the observers. There were interobserver variabilities in especially wall thickness and enhancement evaluations, much more seen in TA patients than non-vasculitidis patients. As a result, in TA patients, interobserver variabilities in evaluating CT and MRI images can be seen, and evaluation of images by specialists and assesing images according to defined criteriae rather than subjective assesments, may give more accurate results in diagnosis and follow up.

Key words: Takayasu arteritis, computered tomography, magnetic resonance imaging

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 TAKAYASU ARTERİTİ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	4
2.2 TAKAYASU ARTERİTİ PATOLOJİSİ.....	4
2.3 TAKAYASU ARTERİTİ TANI KRİTERLERİ	5
2.4 TAKAYASU ARTERİTİ TEDAVİSİ	9
2.5 TAKAYASU ARTERİTİNDE GÖRÜNTÜLEME	10
2.5.1 TA görüntülemesinde Bilgisayarlı Tomografi.....	10
2.5.2 TA görüntülemesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme	11
2.5.3 TA görüntülemesinde Ultrasonografi.....	13
2.5.4 TA görüntülemesinde Pozitron Emisyon Tomografisi	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
4. BULGULAR.....	18
4.1 BT T(-) GRUBUNDA GÖZLEMCİLER ARASI UYUM	18
4.2 BT T(+) GRUBUNDA GÖZLEMCİLER ARASI UYUM	20
4.3 MRG GRUBUNDA GÖZLEMCİLER ARASI UYUM	24
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ.....	33
KAYNAKLAR.....	34
EKLER.....	38
EK 1: Etik kurul onay belgesi	38

SİMGELER ve KISALTMALAR

AA	: Arkus aorta
AbA	: Abdominal aorta
ACR	: American College of Rheumatology
APA	: Ana pulmoner arter
BrT	: Brakiyosefalik trunkus
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTA	: Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
CT	: Computered Tomography
ÇT	: Çölyak trunkus
ÇA	: Çıkan aorta
Dil.	: Dilatasyon
Dis.	: Diseksiyon
Dvrk.	: Duvar kalınlığı
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
F-18 FDG PET	: F-18 floro-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi
GCA	: Dev hücreli arterit
HLA	: Human leukocyte antigen
İMA	: İnferiyor mezenterik arter
IR	: Inversion recovery
İA	: İnen aorta
Kals.	: Kalsifikasyon
LAKs	: Sol aksiller arter
LCCA	: Sol ana karotis arter
LECA	: Sol eksternal karotis arter
LICA	: Sol internal karotis arter
LIF	: Sol iliyofemoral arter
LPA	: Sol pulmoner arter
LRA	: Sol renal arter
LSCA	: Sol subklavyan arter
LVA	: Sol vertebral arter
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi

MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
RAks	: Sağ aksiller arter
RCCA	: Sağ ana karotis arter
RECA	: Sağ eksternal karotis arter
RICA	: Sağ internal karotis arter
RIF	: Sağ iliyofemoral arter
RPA	: Sağ pulmoner arter
RRA	: Sağ renal arter
RSCA	: Sağ subklavyan arter
RVA	: Sağ vertebral arter
SMA	: Süperiyör mezenterik arter
TA	: Takayasu arteriti
Trmb.	: Trombüs
TSE	: Turbo spin eko

ŞEKİLLER

Şekil No.

Sayfa No.

Şekil 2.1 Tutulum bölgelerine göre TA sınıflandırması (Hata)4

TABLULAR

Tablo No.	Sayfa No.
Tablo 2.1 TA için Ishikawa tanı kriterleri	5
Tablo 2.2 TA için karakteristik belirti ve bulgular (Ishikawa)	7
Tablo 2.3 TA için Sharma tanı kriterleri	7
Tablo 2.4 TA için ACR tanı kriterleri	8
Tablo 2.5 NIH (Kerr) TA aktivite kriterleri.....	9
Tablo 2.6 Takayasu arteritinde ana bulgular ve tercih edilen MR görüntüleme yöntemleri	12
Tablo 4.1 BT T(-) grubunda detaylı değerlendirme analizinde kriterlere göre fark saptanan damarlar	19
Tablo 4.2 BT T(-) grubunda yeniden gruplama sonrası analizde kriterlere göre fark saptanan damarlar	19
Tablo 4.3 BT T(-) grubunda 4. gözlemci çıkarıldığında yapılan analizde kriterlere göre fark saptanan damarlar	20
Tablo 4.4 BT T(+) grubunda detaylı değerlendirme analizinde kriterlere göre fark saptanan damarlar	23
Tablo 4.5 BT T(+) grubunda 4. gözlemci çıkarıldığında yapılan analizde kriterlere göre fark saptanan damarlar	24
Tablo 4.6 BT T(+) grubunda son iki gözlemci analizinde kriterlere göre fark saptanan damarlar	24
Tablo 4.7 MRG grubunda detaylı değerlendirme analizinde kriterlere göre fark saptanan damarlar	26
Tablo 4.8 MRG grubunda 4. gözlemci çıkarıldığında yapılan analizde kriterlere göre fark saptanan damarlar	27
Tablo 4.9 MRG grubunda son iki gözlemci analizinde kriterlere göre fark saptanan damarlar	27

1.GİRİŞ

Takayasu arteriti (TA) nadir görülen bir vaskülit çeşidi olup, tanıda ve takipte görüntüleme yöntemleri önemli yer tutmaktadır. Geçmişte altın standart olarak kabul edilen konvansiyonel anjiyografinin yerini, günümüzde, sadece luminal patolojiler değil, damar duvarı hakkında da bilgi verebilen ve uygulanması daha kolay olan bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) almıştır.

BT ve MRG tetkiklerinin sonuçlarına göre hastaya klinik yaklaşım da belirlenmektedir. Aynı hastaya zaman içerisinde süregelen bir şekilde birden çok sayıda tetkik yapılmaktadır; veya farklı merkezlerde farklı kişiler tarafından tetkikler uygulanmakta ve raporlanabilmektedir. Bu durumda, farklı kişilerin raporlarının aynı klinik sonuca yöneltmesi ve bir gözlemcinin farklı zamanlardaki raporlarının birbiriyle uyumlu olması hastaların tanı, tedavi ve takiplerinin tutarlı bir biçimde yapılması için gereklidir. Bu çalışmanın amacı, takayasu arteriti görüntülemesinde bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinde gözlemciler ve gözlemler arası uyumun değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Nabızsızlık hastalığı, okluziv tromboaortopati, Martorell sendromu olarak da bilinen Takayasu arteriti, aorta ve ana dallarını tercih eden, büyük damarların kronik, ilerleyici, inflamatuvar ve obliteratif bir hastalıdır. 2012 Chapel Hill Konferansı'na göre tanım olarak, vaskülit kan damarı duvarlarının inflamasyonudur. Takayasu arteriti ise, dev hücreli arteritle birlikte büyük damar vaskülitlerini oluşturmaktadır. Büyük damarlar aorta ve ana dallarından oluşmaktadır. Takayasu arteriti, sıklıkla granümatöz olan, esasen aorta ve/veya ana dallarını etkileyen bir arterittir. Başlangıcı, dev hücreli arteritten (GCA) ayrımını da sağladığı şekilde, genellikle 50 yaşından önce olmaktadır.¹

TA, ilk olarak 1908 yılında, Kanazawa Üniversitesinde Oftalmoloji Profesörü olan Mikito Takayasu tarafından, 22 yaşında bir kadın hastada tanımlanmıştır. Esas olarak genç kadınlarda, aorta ve ana dallarını, koroner arterleri ve pulmoner arterleri etkilemektedir. Hastalığın nadir görülmesi ve heterojen doğası tanı ve tedavide gecikmeye yol açabilmektedir.

Hastalık erken nabızsızlık öncesi dönem (düşük derecede ateş, halsizlik, kilo kaybı, ve yorgunluk gibi non spesifik sistemik bulgularla karakterizedir), vasküler inflamatuvar dönem ve, geç sessiz ve okluziv dönem ile karakterizedir ve birçok dönem bir arada bulunabilir.

Fiziksel muayenede tek taraflı veya her iki radyal arterde nabız yokluğu, ve boyunda, göğüste, sırtta ve abdomende vasküler üfürümler farkedilmektedir. Klinik semptomların non spesifik doğasından dolayı, bu hastalık sıklıkla yıllarca geç evrelerine kadar tanı alamamaktadır. Ayırıcı tanısında Behçet hastalığı, temporal arterit gibi diğer arteritler ve enfektif aortit yer almaktadır.

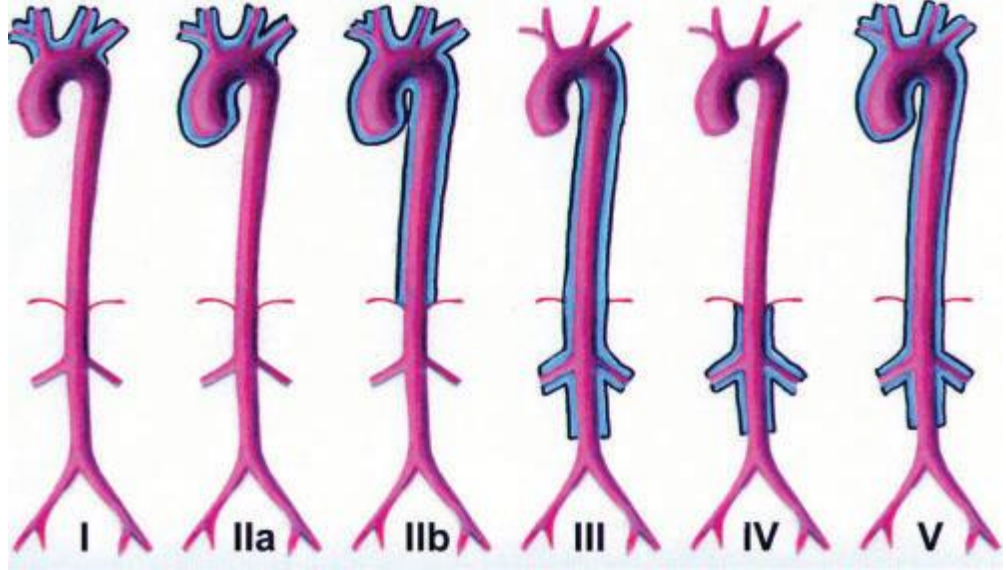
TA başlangıcında sistemik semptomlar (ateş, halsizlik, kilo kaybı, gece terlemeleri, poliartralji veya artrit gibi) baskın olabilir. Detaylı bir hikaye alınmaz ve dört ekstremitede nabız muayenesi ve basınç ölçülmesi, olası aort regürjitasyonu ve stenotik damarlar için üfürüm dinlenmesi gibi fizik muayeneler yapılmazsa, zamanında tanı konulamayabilir.

Hastalık sunumunda önemli farklılıklar olmasına rağmen, ilk vasküler lezyon sıklıkla sol subklavyan arterden başlamaktadır ve sol ana karotis arter, sol vertebral, brakiosefalik, sağ subklavyan, sağ vertebral ve sağ ana karotis arterlere yayılmaktadır. Torasik aorta sıklıkla etkilenmiştir, buna karşılık abdominal aorta ve pulmoner arterler hastaların yaklaşık %50'sinde tutulmuştur.² Manyetik rezonans anjiyografi (MRA) kullanılarak yapılan bir çalışmada TA'nin en sık sol subklavyan ve ana karotis arterleri etkilediği gösterilmiştir.³

Takayasu arteriti, Hata tarafından, vasküler ağacın tutulum bölgesine göre alt tiplere ayrılmıştır.⁴

- | | |
|--------|---|
| Tip 1 | Sadece aortik arkusun dallarını tutar |
| Tip 2a | Çıkan aorta, aortik arkus ve dallarını tutar |
| Tip 2b | Çıkan aorta, aortik arkus ve dalları, ve torasik inen aortayı tutar |
| Tip 3 | İnen torasik aorta, abdominal aorta ve/veya renal arterleri tutar.
Çıkan aorta, aortik arkus ve dalları etkilenmemiştir. |
| Tip 4 | Sadece abdominal aorta ve/veya renal arterleri tutar |
| Tip 5 | Tip 2b ve 4 ün kombinasyonudur. |

Koroner ve pulmoner arterlerin tutulumu C(+) veya P(+) olarak belirtilmektedir. Şekil 1'de Hata sınıflandırması gösterilmiştir.



Şekil 2.1 Tutulum bölgelerine göre TA sınıflandırması (Hata)

TA'nde remisyon, aktif hastalığın klinik ve laboratuvar bulgularının kaybolması ve ardışık görüntülemelerde yeni vasküler lezyonların yokluğu şeklinde tanımlanmıştır.⁵

2.1 TAKAYASU ARTERİTİ EPİDEMİYOLOJİSİ

TA'nın yıllık insidansı değişik ülkelerde nispeten benzerdir ve milyonda 0,4 ile 2,6 vaka arasında değişmektedir. Kadın/erkek oranı 1,6-2/1'e kadar değişebilen ve hemen hemen olguların üçte birinin erkek olduğu Hindistan, Kuveyt ve İsrail hariç; çoğu vaka serilerinde TA hastaları baskın olarak kadınlardır (%82,9-%97). TA genellikle hayatının 2-3. dekatındaki genç hastalarda teşhis edilmektedir.⁶

2.2 TAKAYASU ARTERİTİ PATOLOJİSİ

TA, patolojik olarak esas olarak aortayı, pulmoner arterleri ve ana dallarını etkileyen bir pan arterittir. Etiyolojisi halen bilinmemekle beraber, genel olarak damar duvarı bileşenlerine, özellikle vasa vasorumlara karşı oluşmuş T hücre aracılı otoimmün reaksiyonun büyük damarlarda kronik inflamasyona yol açtığı kabul edilmektedir. Genetik bir hastalık olmamakla birlikte HLA risk alelleri mevcuttur.⁷

TA'da damar duvarında adventisiyel kalınlaşma, tunika medyada fokal lökositik infiltrasyon ve intimal hiperplazi izlenmektedir. Vasa vasorum, aktive dendritik hücreler, $\alpha\beta$ ve $\gamma\delta$ T lenfositler, B lenfositler, makrofajlar ve multinükleer dev hücrelerden oluşan inflamatuvar infiltrat için giriş portalı görevi görmektedir.⁸

İnflamatuvar süreç başlangıç olarak arteriyel duvarda kalınlaşmaya sebep olur ve stenoz, oklüzyon, dilatasyon veya anevrizma formasyonu ile sonuçlanabilir. Belirgin intimal proliferasyon ve media ve adventisiyanın fibrozisiyle görülen, arteriyel duvarın granülomatöz inflamasyonu ile karakterizedir. İnflamatuvar lezyonlar nihayetinde arteriyel duvarda difüz ve/veya nodüler fibrozise ilerler. TA'da arteriyel lezyonların büyük çoğunluğu stenotiktir, bununla birlikte hastaların üçte birine kadar anevrizmalar görülebilir. Arteriyel lezyonların derecesi ve vasküler tutulumun uzanımı genellikle klinik durumun ciddiyetini belirlemektedir.

2.3 TAKAYASU ARTERİTİ TANI KRİTERLERİ

Takayasu arteriti tanısında Ishikawa'nın belirlediği ve sonrasında Sharma'nın revize ettiği kriterler yanı sıra, Amerikan Romatoloji Derneği'nin (ACR) tanı kriterleri de kullanılmaktadır. Tanıda kullanılan kriterlerin birbirine kanıtlanmış üstünlüğü bulunmamaktadır.⁹

Tablo 2.1 de Ishikawa tanı kriterleri yer almaktadır.¹⁰ İki majör, bir majör ve iki minör, veya 4 minör kriter varlığında tanı koyulmaktadır.

Tablo 2.1 TA için Ishikawa tanı kriterleri

Kriter	Tanım
Zorunlu Kriter	
Yaş \leq 40	Tanı anında veya hasta hikayesinde 1 aylık süreyle bulunan "karakteristik belirti ve bulgular"ın başlangıç anında yaş \leq 40 olmalı.
İki majör kriter	
1) Sol mid subklavyan arter lezyonu	Anjiyografi ile en ciddi stenoz veya oklüzyonun sol vertebral arter orjininin 1 cm proksimali ile 3 cm distalinin

	orta kesiminde saptanması.
2) Sağ mid subklavyan arter lezyonu	Anjiyografi ile en ciddi stenoz veya oklüzyonun sağ vertebral arter orjininin 1 cm proksimali ile 3 cm distalinin orta kesiminde saptanması.
Dokuz minör kriter	
1) Yüksek ESR	Tanı anında açıklanamayan persistan yüksek ESR ≥ 20 mm/sa (Westergren) veya hasta hikayesinde varlığının kanıtı.
2) Karotis arter duyarlılığı	Palpasyonla ana karotis arterlerde unilateral veya bilateral hassasiyet; boyun kaslarının hassasiyeti kabul edilmez.
3) Hipertansiyon	≤ 40 yaşında brakiyal $\geq 140/90$ mmHg veya popliteal $\geq 160/90$ mmHg persistan kan basıncı, veya hikayede ≤ 40 yaşta bulunması.
4) Aortik regürjitasyon veya annuloaortik ektazi	Oskültasyonla, Doppler ekokardiyografiyle veya anjiyografiyle. Anjiyografiyle veya iki boyutlu ekokardiyografiyle.
5) Pulmoner arter lezyonu	Anjiyografiyle saptanmış lobar veya segmenter arteryel oklüzyon veya sintigrafisiyle saptanmış eşdeğeri; veya pulmoner trunkusta veya unilateral veya bilateral pulmoner arterlerde anjiyografiyle saptanmış stenoz, anevrizma, luminal irregülarite veya herhangi kombinasyonlarının varlığı.
6) Sol mid ana karotis arter lezyonu	En ağır stenoz veya oklüzyonun orifisin 2 cm distalindeki 5 cm lik uzunluğun orta kesiminde anjiyografiyle saptanması.
7) Distal brakiosefalik trunkus lezyonu	En ağır stenoz veya oklüzyonun distal üçüncü kesimde anjiyografiyle saptanması.
8) İnen aorta lezyonu	Anjiyografiyle saptanan daralma, dilatasyon veya anevrizma, veya herhangi kombinasyonu; yalnızca tortiyozite kabul edilemez
9) Abdominal aorta lezyonu	Anjiyografiyle saptanan daralma, dilatasyon veya anevrizma, luminal irregülarite veya herhangi kombinasyonu ve lezyonun terminal aortanın 2 cm lik kesimi ve ana iliyak arterleri içeren aortoiliyak bölgede olmaması; sadece tortiyozite kabul edilemez.

Tablo 2.2 de ise Ishikawa tanı kriterlerinde yer alan karakteristik belirti ve bulgular vardır.

Tablo 2.2 TA için karakteristik belirti ve bulgular (Ishikawa)

Manifstasyonlar
<i>Kardinal uzuv belirti veya bulguları</i>
Nabızsızlık
Kollarda nabız farkı
Kan basıncının alınamaması
Kollarda anlamlı kan basıncı farkı
Uzuvlarda çabuk yorulma veya ağrı
<i>Minör belirti veya bulgular</i>
Açıklanamayan ateş veya yüksek ESR (Westergren metoduyla), veya ikisi
Boyun ağrısı
Geçici amarozis veya görme bulanıklığı veya bayılma
Dispne veya çarpıntı veya ikisi, veya hipertansiyon veya aort regürjitasyonu

Tablo 2.3 te Sharma kriterler yer almaktadır.¹¹ İki majör, bir majör ve iki minör, veya 4 minör kriter varlığında tanı koyulmaktadır.

Tablo 2.3 TA için Sharma tanı kriterleri

Majör tanı kriterleri	Klinik tanım
1) Sol mid subklavyan arter lezyonu	Anjiyografi ile en ciddi stenoz veya oklüzyonun sol vertebral arter orjininin 1 cm proksimali ile 3 cm distalinin orta kesiminde saptanması.
2) Sağ mid subklavyan arter lezyonu	Anjiyografi ile en ciddi stenoz veya oklüzyonun sağ vertebral arter orjininin 1 cm proksimali ile 3 cm distalinin orta kesiminde saptanması.
3) Tipik belirti ve bulgular (en az 1 ay süreyle)	Ekstremitelerde kladikasyonu, ekstremitelerde nabızsızlık veya dengesiz nabızlar, ekstremitelerde kan basıncı saptanmaması veya bilateral ekstremitelerde >10 mmHg sistolik kan basıncı farkı, ateş, boyun ağrısı, geçici amarozis, görme bulanıklığı, senkop, çarpıntılar, dispne
Minör tanı kriterleri	

1) Artmış ESR	Açıklanamayan persistan ESR > 20 mm/sa
2) Karotis arter hassasiyeti	Unilateral veya bilateral karotis arter hassasiyeti (boyun kası hassasiyeti değil)
3) Hipertansiyon	Brakiyal > 140/90 mmHg veya popliteal >160/90 mmHg persistan kan basıncı
4) Aortik regürjitasyon veya dilatasyon	Oskültasyonla, Doppler ultrasonla veya anjiyografiyle doğrulanmış
5) Pulmoner arter lezyonu	Lobar veya segmenter arter oklüzyonu, veya pulmoner trunkusta veya unilateral veya bilateral pulmoner arterlerde stenoz, anevrizma, luminal irregülarite veya herhangi kombinasyonlarının varlığı
6) Sol mid ana karotis arter lezyonu	En ağır stenoz veya oklüzyonun orifisin 2 cm distalindeki 5 cm lik uzunluğun orta kesiminde anjiyografiyle saptanması.
7) Distal brakiosefalik trunkus lezyonu	En ağır stenoz veya oklüzyonun distal brakiosefalik trunkus arterinde bulunması
8) Desendan torasik aorta lezyonu	Stenoz, dilatasyon, anevrizma, luminal irregülarite veya herhangi kombinasyonu (tek başına tortiyozite kabul edilmez)
9) Abdominal aorta lezyonu	Stenoz, dilatasyon, anevrizma, luminal irregülarite veya herhangi kombinasyonu
10) Koroner arter lezyonu	Yaş <30, hiperlipidemi veya diyabetes mellitus gibi risk faktörlerinin yokluğu

1990 ACR kriterlerine göre Tablo 2.4 te bahsedilen kriterlerden en az üçünün bulunması TA tanısını koydurmaktadır.¹²

Tablo 2.4 TA için ACR tanı kriterleri

Kriter	Tanım
Hastalık başlangıcında yaşın ≤40 olması	Takayasu arteritine bağlı belirti veya bulguların ≤40 yaşta gelişmesi
Ekstremitte kladikasyonu	Bir veya daha fazla ekstremitenin kaslarında, özellikle de üst ekstremitelerde, kullanım halinde yorgunluk veya rahatsızlığın oluşması veya kötüleşmesi
Azalmış brakiyal arter nabızı	Bir veya her iki brakiyal arter nabız atımında azalma

>10 mmHg kan basıncı farkı	Kollar arasında >10 mmHg sistolik kan basıncı farkı
Subklavyan arterler veya aorta üzerinde üfürüm	Bir veya her iki subklavyan arterde veya aorta üzerinde oskültasyonla üfürüm duyulması
Arteriogram anormalliği	Arterioskleroz, fibromuskuler displazi veya benzer sebeplere bağlı olmaksızın, tüm aorta, primer dalları, veya proksimal üst veya alt ekstremitelerdeki geniş damarlarda arteriyografik daralma veya oklüzyon; değişiklikler genelde fokal veya segmentaldir

Hastalık aktivitesinin belirlenmesinde ise en sık olarak Kerr'in 1994 yılında belirlediği kriterler (Tablo 2.5) kullanılmaktadır ve iki veya daha fazla kriterin varlığı aktiviteyi göstermektedir.¹³ Son yıllarda DEI-TAK¹⁴ , ITAS2010¹⁵ gibi yeni aktivite kriterleri de uygulanmaktadır.

Tablo 2.5 NIH (Kerr) TA aktivite kriterleri

Ateş ve kas iskelet bulguları gibi sistemik bulgular (belirlenen başka sebep yok)

Artmış ESR

Kladikasyo, nabızlarda azalma veya kaybolma, üfürüm, vasküler ağrı (karotidini), veya her iki üst veya alt ekstremitede (veya her ikisinde) asimetrik kan basıncı gibi vasküler iskemi veya inflamasyon bulguları

Tipik anjiyografi bulguları

2.4 TAKAYASU ARTERİTİ TEDAVİSİ

Tedavide klasik yaklaşım bir ay kadar 40-60 mg/gün (1 mg/kg/gün) prednizon kullanılması, sonrasında 20 mg/güne ulaşana kadar dozu haftalık 5 mg düşürmek, sonrasında da 10 mg/güne ulaşana kadar 2,5 mg/hafta düşürmektir. Sonrasında da doz ilaç kesilene kadar 1 mg/ay azaltılır. Glukokortikoidler hastaların %60'ında remisyon sağlar, ancak çoğunda (>%50) steroid azaltılması sırasında relapslar görülür.²

Steroidler efektif olmadığında veya bırakılması mümkün olmadığında tedaviye metotreksat, azatioprin, siklofosfamid, mikofenolat mofetil ve takrolimus gibi konvansiyonel immünsüpresif ajanlar eklenir. Bunlara ek

olarak anti TNF- α reseptör antagonistleri (etanersept, adalimumab, infliksimab), ve anti-IL-6 reseptör antagonistleri (tocilizumab) gibi yeni kuşak immünsüpresif biyolojik ajanlar da tedavide yardımcı olarak kullanılabilir. ⁷

2.5 TAKAYASU ARTERİTİNDE GÖRÜNTÜLEME

TA'ya klinik yaklaşımda, hastalığın tanısından itibaren, görüntüleme yöntemleri vazgeçilmez yer tutmaktadır. Konvansiyonel veya dijital subtraksiyon anjiyografi, TA tanısı ve değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmiştir; ancak invaziv bir yöntemdir ve iyi bilinen, prosedüre bağlı olarak gelişen, hematoma, arteriyovenöz fistül, psödoanevrizma ve tromboz gibi komplikasyonları vardır. Aktif hastalığı olan TA hastalarında iskemik komplikasyonlar koagulabilitede artış nedeniyle daha da fazla olabilir. Ayrıca luminal değişikliklerin gözlenmediği yaygın mural kalınlaşma olan olgularda sonuçlar normal olabilmektedir. Bunlarla birlikte iyonizan radyasyon maruziyeti ve iyotlu kontrast madde kullanımına bağlı nefrotoksisite de iyi bilinen çekincelerindendir.

Geçmişte konvansiyonel anjiyografi altın standart olarak kabul ediliyor iken, BT ve MRG'nin gelişmesiyle, artık geri plana itilmiştir. Konvansiyonel anjiyografi sadece luminal patolojileri gösterirken, BT ve MRG ile duvar kontrastlanması ve MRG'de duvar ödeminin tespit edilmesiyle inflamasyon belirlenebilmektedir. ¹⁶ Literatürde, Takayasu hastalarında damar duvar kalınlığı 1 mm'nin üstünde ise anormal kalın olarak tanımlanmıştır. ¹⁷

TA için hastalık aktivitesini gösteren güvenilir parametreler yoktur. Sistemik inflamatuvar cevap her zaman için damar duvarındaki inflamatuvar aktiviteyle pozitif korelasyon göstermemektedir. Görüntüleme bulguları olarak damar duvarında kalınlaşma, damar duvarı ödemi ve mural kontrast tutulumu genel olarak aktif hastalığın bulgusu olarak kabul edilmektedir. ¹⁸

2.5.1 TA görüntülemesinde Bilgisayarlı Tomografi

TA'nın BT görüntülerinde tipik manifestasyonu konsantrik mural kalınlaşmadır ve bununla ilişkili en sık görülen luminal bulgu stenozdur. ¹⁹ BT mural kalınlaşma (>2-3 milimetre aortit için tanısalsı olarak kabul edilmektedir)

ile birlikte yağ dokusu kirlenmesi gibi periaortik yumuşak doku değişikliklerini de gösterebilir. Kontrast sonrası görüntülerde, az kontrastlanan ödemli intimayı çevreleyen parlakça kontrastlanan medya ve adventisiyanın oluşturduğu “çift halka” görüntüsü erken TA için tipiktir.²⁰

BT anjiyografide (BTA) bulgu spektrumu; aorta ve dallarını, pulmoner arterleri ve bazen koroner arterleri etkileyen; stenozyar, oklüzyonlar, anevrizmalar ve konsantrik arteryel duvar kalınlaşmasını içermektedir.²¹ Altın standart olan konvansiyonel anjiyografiyle karşılaştırıldığında, BT anjiyografi stenotik lezyonları, 20 brakiyosefalik trunkusun 20’sinde, 40 ana karotis arterin 37’sinde ve 40 subklavyan arterin 33’ünde doğru bir şekilde değerlendirmiştir.²² Bu da BTA’nın TA’da luminal değişikliklerin saptanmasında %93 sensitivite ve %98 spesifiteye sahip olduğunu göstermiştir. Bilgisayarlı tomografide, stenozy gelişmesinden önceki dönemlerde, kontrastlanan inflamatuvar lezyonlar izlenebilir. BT’nin konvansiyonel anjiyografinin normal olabildiği nabızsızlık öncesi fazda da tanıya yardımcı olabildiği bildirilmiştir.²³

BT anjiyografi arteryel duvar lezyonlarını erken prestenotik fazda tespit edebilmekte ve TA’yı aterosklerozdan ayırt edebilmektedir.²⁴ BTA’nın hastalık aktivitesinin ve tedaviye cevabın belirlenmesinde kullanılabileceği öne sürülmüştür ancak sonuçlar tartışmalıdır. Bir çalışmada aktif TA bulunan 8 hastanın 6’sında duvar kontrastlanması görülmüş ancak 2 tanesinde gösterilememiştir.²⁴ Başka bir çalışmada duvar kontrastlanması aktif veya inaktif hastalarda gösterilememiştir.²⁵ Başka bir çalışmada ise 13 TA hastasının 7’sinde aort duvar kontrastlanmasının düzeldiği gösterilmiştir.²⁶

Çeşitli yayınlarda, BT’de damar duvarı kontrastlanmasının, intravasküler kontrast madde nedeniyle net olarak değerlendirilemediği söylenmektedir.²⁷ BT’de radyasyon varlığı, iyotlu kontrast madde kullanımı ve BT’nin damar duvarı inflamasyonu görüntülemesinde yeteri kadar duyarlı olmaması bu tetkikin kullanımından klinisyenleri uzaklaştırmaktadır.²⁸

2.5.2 TA görüntülemesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme, damar duvar kalınlaşması (luminal değişiklikler belirgin hale gelmeden önce dahi), luminal daralma ve dilatasyon hakkında bilgi sağlayabilen non invaziv bir yöntemdir. BT'ye göre, iyotlu kontrast maddelerin aksine paramanyetik kontrast maddenin nefrotoksik olmaması ve çok nadiren alerjik reaksiyonlara sebep olması, ve iyonizan radyasyonun kullanılmaması gibi iki önemli üstünlüğü bulunmaktadır. Kontrastlı MRG ile mural kalınlaşma, ödem ve kontrastlanmanın saptanması; dilatasyon, stenoz ve anevrizma formasyonu gibi TA'nın geç bulguları ortaya çıkmadan önce erken tanı ihtimalini artırmaktadır.²⁹ MR anjiyografinin (MRA) ise TA tanısı için sensitivitesi ve spesifitesi %100 olarak bulunmuştur.³⁰ MRA'nın limitasyonları arasında vasküler dallanma noktalarının oklüde olarak yorumlanabilmesi (nefes tutma tekniğiyle bu problem azalmıştır), ve maksimum intensite projeksiyonu görüntülerde vasküler stenoz derecesinin olduğundan fazla görülebilmesi yer almaktadır.²¹ Lümen daralması, duvar kalınlığı ve kontrastlanmasından oluşan MRG skorlama sisteminin TA aktivitesini belirlemede non-invaziv bir yaklaşım olabileceği öne sürülmüştür.³¹

Olumsuz özelliklerine bakılacak olursa, MRG uygulaması çok zaman almaktadır, kolay erişilebilir değildir, pahalıdır ve uyumsuz metal protezleri ve kalp pili olan hastalarda kullanılamamaktadır. Bu sebeplerle TA görüntülemesi tercihinde MRG'den kaçınılabilmektedir. MRG'nin problemlerinden biri de hastaneler ve radyologlar arası standardize bir tekniğinin olmamasıdır. Bununla birlikte patolojiye yönelik kullanılacak MRG teknikleri önerilmiştir (Tablo 2.1).³²

Tablo 2.6 Takayasu arteritinde ana bulgular ve tercih edilen MR görüntüleme yöntemleri

Bulgular	Tercih Edilen MR Görüntüleme Yöntemleri
Büyük damar anormallikleri (stenoz ve dilatasyon)	3 boyutlu MR anjiyografi

Damar duvarında kalınlaşma	T1 ve T2 ağırlıklı multiplanar görüntüleme ve 3D MRA (ana görüntüler)
Damar duvarında kontrastlanma	Kontrastsız ve kontrastlı T1A multiplanar görüntüleme
Damar duvarında ödem	Yağ baskılı T2A multiplanar görüntüleme

2.5.3 TA görüntülemesinde Ultrasonografi

TA'da sonografide majör bulgu, "makarna işareti" olarak da adlandırılabilen, internal ve/veya ana karotis arterlerin intimasında homojen, parlak ve konsantrik kalınlaşmadır.³³ Ultrasonografi diğer damarlarda da çevresel duvar kalınlaşması, vasküler stenoz, oklüzyon ve dilatasyonu saptayabilse de, operatör bağımlılığı ve obezite, prob ile ilgili damar arasında yer kaplayan yapılar ve bağırsak gazına bağlı zayıf akustik pencere gibi belirgin teknik limitasyonları mevcuttur.

2.5.4 TA görüntülemesinde Pozitron Emisyon Tomografisi

F-18 floro-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (F-18 FDG PET) hastalık aktivitesi ve tedaviye cevapta olduğu kadar, hastalığın erken tanısında da faydalı olabilmektedir. F-18 FDG PET'in BT ile birleştirilmesinin düşük F-18 FDG akümüasyonu gösteren hastalarda inflamatuvar aktiviteyi daha iyi lokalize ettiği gösterilmiştir. ESR ve CRP seviyeleriyle F-18 FDG PET sensitivitesinde de pozitif bir korelasyon mevcuttur.³⁴

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma öncesi fakültemiz etik kurulundan onay alınmıştır. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Bölümünce takipli Takayasu arteriti tanılı hasta grubundan 2004-2015 yılları arasında hastanemizde yapılmış BT veya MRG tetkiki bulunan hastalar çalışma grubunu oluşturmuştur. Bu hastaların yanında, büyük damar vaskülit nedeniyle araştırılmış ancak tetkikleri sonucunda vaskülit saptanmamış bir grup hasta da araştırmaya dahil edilmiş ve gözlemciler arası fark durumunun vaskülit olan ve olmayan hastalarda değişik olup olmadığına bakılmıştır.

Görüntüler BT ve MRG diye ayrılarak değerlendirilmiştir. Görüntülerin hastalık durumu açısından kör olarak incelenmesinden sonra ise istatistiksel değerlendirmede BT grubu Takayasu hastalığı olanlar [T(+)] ve Takayasu hastalığı olmayanlar [T(-)] olarak ayrılmıştır. MRG tetkiklerinde T(-) hasta yoktur.

Toplamda 106 tetkik değerlendirilmiş olup, 60'ı BT, 46'sı MRG'dir. BT tetkiklerinden 53'ü T(+), 7'si T(-)'dir.

BT T(+) tetkik hastalarının 48'i kadın (%90,6), 5'i erkektir (%9,4). En küçük hasta 14, en büyük hasta 57 yaşında olup ortalama yaş 34,06'dır.

BT T(-) tetkik hastalarının 4'ü kadın (%57,1), 3'ü erkek (%42,9) olup, en küçük hasta 40, en büyük hasta 80 yaşındadır ve ortalama yaş 57,86'dır.

MRG tetkik hastalarının 42'si kadın (%91,3), 4'ü erkektir (%8,7). En küçük hasta 4, en büyük hasta 60 yaşında olup, ortalama yaş 36,15'tir.

Tüm tetkiklerin değerlendirilmesi sonrası, BT T(+) ve MRG gruplarından 0,60 gerçekleşme olasılığı baz alınarak örneklem büyüklüğünü belirlediğimizde, %95 güvenirlilikle 60 kişilik BT ana kütle grubu için 6, 46 kişilik MRG ana kütle grubu için 5 kişilik örneklem büyüklüğü belirlenmiş, toplamda 11 adet tetkik sistematik örnekleme ile ana gruptan seçilerek, gözlemciler tarafından tekrar değerlendirilip, gözlemcilerin kendi gözlemleri arası fark analiz edilerek tutarlılıklarına bakılmıştır. Bu örneklem gruplarında yer alan tüm hastalar kadındır. BT grubunda en küçük hasta 22, en büyük

hasta 54 yaşında olup ortalama yaş 31,8'dir. MRG grubunda en küçük hasta 13, en büyük hasta 52 yaşında olup, ortalama yaş 33,2 dir.

Hastaların BT incelemeleri Siemens Somatom Definition 64 Kanallı BT; MRG incelemeleri ise Siemens MAGNETOM Symphony A Tim System 1,5 T ve Philips Achieva dStream 1,5 T MRG cihazları ile yapılmıştır.

BT tetkiki arteriyel ve venöz fazda, infraorbital bölgeden femur başlarına kadar alan görüntülemeye alınacak şekilde, kollar yukarı halde iken elde olunmuştur. Arteriyel faz, çıkan aortaya ROI (Region of Interest) konularak, CARE (Combined Applications to Reduce Exposure) Bolus tekniğiyle, venöz faz ise kontrast madde verildikten sonra 70. saniyede elde olunmuştur. Hastaya verilecek olan radyasyon dozu Care Dose 4D tekniğiyle cihaz tarafından otomatik olarak belirlenmiştir. Kesit kalınlığı 0,6 mm, kolimatör 64x0,6 mm, pitch 1,4 olup, 1 mm'lik rekonstrüksiyonlar yapılmıştır. 90 ml, 350-370 mgI/ml iyotlu kontrast madde, 5 ml/sn hızında intravenöz yoldan verilmiştir. Kontrast madde öncesinde ve sonrasında 30 cc serum fizyolojik intravenöz olarak verilmiştir.

MRG tetkikinde öncelikle aortik arkusu görüntüleyecek şekilde toraksı içeren, 5 mm kesit kalınlığında, Siemens için aksiyel HASTE ve Philips için aksiyel SS FSE görüntüler elde olunmuştur. Sonrasında kontrastlı 3 fazlı 3 boyutlu MR anjiyografi ve bunu takiben, 1,2 mm kesit kalınlığında, aksiyel yağ baskılı T1A (Philips için T1_WATS_BH, Siemens için t1_fl_2d_fs) sekansları alınmıştır. Görüntüleme alanı, kollar yanda iken, vücut sargısının görüntü sağlayabileceği genişlikte, karotis bifurkasyondan terminal abdominal aortaya kadar olan bölgedir. 0,2 ml/kg (yaklaşık 15-20 ml) gadolinyumlu kontrast madde, anjiyografi süresinin %60-70'inde gidecek şekilde, intravenöz yoldan verilmiştir. Sonrasında aynı hızda 30 cc serum fizyolojik infüzyonu yapılmıştır. Anjiyografi görüntüleri hemen kontrast madde verilmesinden sonra, abdominal aortanın kontrast doluşunu takiben; kontrastlı görüntüler ise 3 faz anjiyografik görüntülerin alınmasından sonra, beklenmeden elde olunmuştur.

Hastaların ilk görüntüleme tetkikleri hangisi ise, takip görüntülemeleri de o tetkikle yapılmaktadır. Her hastadan, değerlendirmeye uygun olan bir

adet tetkik, mevcut görüntülemeleri arasından kardiyovasküler görüntüleme üzerine özelleşmiş bir öğretim üyesi tarafınca incelenerek seçilmiştir. Tetkikin değerlendirmeye uygunluğu, artefakt durumuna göre belirlenmiştir. Sonrasında görüntüler, radyoloji rapor değerlendirme merkezinde bulunan, 3 boyutlu görüntüleme özelliği de bulunan iş istasyonlarına (Siemens LEONARDO MultiModality Workstation) yüklenerek, radyoloji eğitimi süresince alınan 2 aylık kardiyovasküler radyoloji eğitimi rotasyonunu tamamlamış, iki adet son sene, bir adet 3. yıl ve bir adet 2. yıl asistanı olmak üzere dört adet radyoloji asistanı tarafından hastalık durumu bakımından ve birbirlerinden kör olarak değerlendirilmiştir.

Bakılan tetkiklerde çıkan aorta; arkus aorta; inen aorta; abdominal aorta; ana, sağ ve sol pulmoner arterler; brakiosefalik trunkus; sağ ve sol ana karotis arterler; sağ ve sol eksternal, sağ ve sol internal karotis arterler; sağ ve sol vertebral arterler; sağ ve sol renal arterler; çölyak trunkus; süperiyor mezenterik arter; inferiyor mezenterik arter; sağ ve sol aksiller arterler; sağ ve sol iliyofemoral arterler ve sağ ve sol subklavyan arterler değerlendirilmiştir.

Bahsi geçen damarlardan, çıkan aorta ve ana ve sağ ve sol pulmoner arterlerin çapları tüm hastalarda ölçülmüş, diğer damar çapları ise dilatasyon saptandığında ölçülmüştür.

Tüm damarlar dilatasyon, diseksiyon, kalsifikasyon ve trombüs varlığı açısından “var” veya “yok” olarak değerlendirildi.

Tüm damarlar duvar kalınlıkları açısından “normal”, “duvar kalın ve 3 mm'nin altında”, “duvar kalın ve 3-6 mm arası”, veya “duvar kalın ve 6 mm'nin üstünde” diye değerlendirildi. Bu dörtlü değerlendirme sonrası gözlemciler arası fark saptanan damarlar tekrardan “duvar kalınlığı yok”, veya, diğer üç durum birleştirilerek “duvar kalınlığı var” diye gruplandırılarak analiz edildi.

Tüm damarlar darlık açısından “normal”, “%50 den az dar”, “%50-75 arası dar”, “%75-90 arası dar”, “%90 dan fazla dar”, veya “oklüde” diye değerlendirildi. Bu 6'lı değerlendirme sonrası gözlemciler arası fark saptanan damarlar tekrardan “darlık yok”, tüm darlık dereceleri ortak gruba alınarak “darlık var”, veya “oklüde” şeklinde gruplandırılarak analiz edildi. Bu durumda

da fark saptanması halinde damar “oklüde” veya “oklüde değil” diye nitelendirilip tekrar gözlemciler karşılaştırıldı. Darlık derecesi, komşu normal çaptaki damarla karşılaştırılarak belirlendi.

Tüm damarlar kontrastlanma açısından “normal”, “hafif kontrastlanma”, “orta derecede kontrastlanma” veya “şiddetli kontrastlanma” diye değerlendirildi. Bu dörtlü değerlendirme sonrası gözlemciler arası fark saptanan damarlar tekrardan “kontrastlanma yok”, veya, diğer üç durum birleştirilerek “kontrastlanma var” diye gruplandırılarak analiz edildi. Kontrastlanmanın derecelendirmesi sübjektif yapıldı.

Yeniden gruplama yapıldığında da gözlemciler arası fark saptandığı takdirde, farkta en fazla paya neden olduğu görülen gözlemci çıkarılarak geride kalan üç gözlemci için tekrar karşılaştırma yapıldı. Bu değerlendirmelerde de fark saptandığında en fazla farka sebep olduğu görülen gözlemci çıkarılarak iki gözlemci arası uyum tekrar değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 16.0 istatistiksel değerlendirme programı kullanılarak yapıldı. Gözlemciler arası uyumun saptanmasında; sayısal veri olan çap için tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi (repeated measures analysis of variance – RM ANOVA) testi; ikiden fazla kesikli değer olan duvar kalınlığı, darlık, ve kontrastlanma için Friedman testi; ve iki adet kesikli değer olan diseksiyon, kalsifikasyon ve trombüs için Cochran Q testi kullanıldı. İki gözlemci arası farkın analizinde Fisher’s Exact testi, Pearson Chi-Square testi ve Yates’ testi kullanıldı.

Gözlemler arası uyumun saptanmasında; sayısal veri olan çap için eşleştirilmiş örneklem t testi (Paired Samples t Test); ikiden fazla kesikli değer olan duvar kalınlığı, darlık ve kontrastlanma için Stuart-Maxwell testi; ve iki adet kesikli değer olan diseksiyon, kalsifikasyon ve trombüs için Mc Nemar testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Gözlemcilerin kendi gözlemleri arası uyumun değerlendirilmesinde, tüm gözlemcilerin BT ve MRG inceleme sonuçlarında, tüm damarlar ve tüm değişkenler için, ya tam uyum saptanmış, ya da anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Gözlemler arası herhangi bir anlamlı fark saptanmamıştır. Gözlemciler farklı zamanlarda kendi içlerinde tutarlıdır.

Tüm damarlar ve hasta grupları için; dilatasyon, diseksiyon, kalsifikasyon ve trombus değerlendirmelerinde gözlemciler arası anlamlı fark izlenmemiştir.

Tüm damarlar ve hasta gruplarında, darlık değerlendirmesinde fark saptandığı takdirde yapılan oklüde olup olmama durumunun karşılaştırılmasında, gözlemciler arası anlamlı fark saptanmamıştır.

Tüm asistanlar kardiyovasküler radyoloji rotasyonlarını yapmış olmalarına rağmen, gözlemciler arası fark saptandığı durumda dört kişilik grup içerisinde en fazla farka sebep olan gözlemcinin iki yıllık olan radyoloji asistanı olduğu görüldü ve diğer bu gözlemci çıkarılarak diğer üç gözlemci tekrar karşılaştırıldı. Üçlü grup içerisinde ise farkın artmasına sebep olan gözlemcinin üç yıllık radyoloji asistanı olduğu görüldü ve son karşılaştırılan iki gözlemci son senelerindeki radyoloji asistanlarıydı.

4.1 BT T(-) GRUBUNDA GÖZLEMCİLER ARASI UYUM

Çıkan aorta, arkus aorta, inen aorta, ana pulmoner arter, sağ ve sol pulmoner arterler, brakiosefalik trunkus, sağ ve sol eksternal ve internal karotis arterler, sol vertebral arter, her iki renal arter, çölyak, süperiyor ve inferiyor mezenterik arterler, her iki aksiller arter, her iki subklavyan arter ve her iki iliyo-femoral arter için yapılan değerlendirmelerde gözlemciler arası anlamlı fark saptanmamıştır.

Abdominal aorta için yapılan darlık değerlendirmesinde gözlemciler arasında anlamlı fark vardır. Yeniden gruplandırma sonrası (darlık var/yok) da anlamlı fark izlenmiştir. Üç gözlemci karşılaştırıldığında da fark vardır. Örneklem iki gözlemciye düşürüldüğünde ise anlamlı fark saptanmamıştır

Ana karotis arterler için yapılan değerlendirmelerde duvar kalınlığı için anlamlı fark vardır. Gruplandırarak (duvar kalınlığı var/yok) yapılan analizde de fark vardır. 4. gözlemci gruptan çıkarıldığında ise fark saptanmamıştır.

Sağ vertebral arter için yapılan duvar kalınlığı ve darlık değerlendirmesinde gözlemciler arası anlamlı fark vardır. Yeniden gruplama sonrası fark saptanmamıştır.

Tablo 4.1 de BT T(-) grubunda detaylı değerlendirme analizinde kriterlere göre fark saptanan damarlar gösterilmiştir.

Tablo 4.1 BT T(-) grubunda detaylı değerlendirme analizinde kriterlere göre fark saptanan damarlar

Çap	Dil.	Dvrk.	Dar.	Kontr.	Dis.	Kals.	Trmb.
-	-	RCCA	AbA	-	-	-	-
		LCCA	RVA				
		RVA					

Dil.: dilatasyon, Dvrk: Duvar kalınlığı, Dar.: Darlık, Kontr.: Kontrastlanma, Trmb.: Trombüs, RCCA: Sağ ana karotis arter, LCCA: Sol ana karotis arter, RVA: Sağ vertebral arter, AbA: Abdominal aorta

Tablo 4.2 de BT T(-) grubunda duvar kalınlığı, darlık ve kontrastlanma için yeniden gruplama sonrası yapılan analizde kriterlere göre fark saptanan damarlar yer almıştır.

Tablo 4.2 BT T(-) grubunda yeniden gruplama sonrası analizde kriterlere göre fark saptanan damarlar

Çap	Dil.	Dvrk.	Dar.	Kontr.	Dis.	Kals.	Trmb.
-	-	RCCA	AbA	-	-	-	-
		LCCA					

Dil.: dilatasyon, Dvrk: Duvar kalınlığı, Dar.: Darlık, Kontr.: Kontrastlanma, Trmb.: Trombüs, RCCA: Sağ ana karotis arter, LCCA: Sol ana karotis arter, AbA: Abdominal aorta

Tablo 4.3 te BT T(-) grubu için yeniden gruplama sonrası 4. gözlemci çıkarıldığında yapılan analizde kriterlere göre fark saptanan damarlar yer almıştır.

Tablo 4.3 BT T(-) grubunda 4. gözlemci çıkarıldığında yapılan analizde kriterlere göre fark saptanan damarlar

Çap	Dil.	Dvrk.	Dar.	Kontr.	Dis.	Kals.	Trmb.
-	-	-	AbA	-	-	-	-

Dil.: dilatasyon, Dvrk: Duvar kalınlığı, Dar.: Darlık, Kontr.: Kontrastlanma, Trmb.: Trombüs, AbA: Abdominal aorta

4.2 BT T(+) GRUBUNDA GÖZLEMCİLER ARASI UYUM

İnen aorta, eksternal ve internal karotis arterler, sağ vertebral arter, süperiyor mezenterik arter ve sol aksiller arter değerlendirmelerinde gözlemciler arası anlamlı fark saptanmamıştır.

Çıkan aorta değerlendirmesinde gözlemciler arası çap ölçümlerinde 4. gözlemcinin neden olduğu, az da olsa önemli fark saptanmış olup, diğer üç gözlemci bir arada analiz edildiğinde anlamlı fark yoktur. Çıkan aorta duvar kalınlığı değerlendirmesinde gruplandırma sonrasında da devam eden gözlemciler arası anlamlı fark saptanmış olup, 4. gözlemci dahil edilmediğinde fark saptanmamıştır.

Arkus aorta değerlendirmesinde gözlemciler arası kontrastlanma açısından yeniden gruplama sonrasında da devam eden anlamlı fark saptanmış olup, 4. gözlemci çıkarıldığında anlamlı fark yoktur.

Abdominal aorta darlık değerlendirmesinde gözlemciler arasında gruplandırma sonrasında da devam eden ve karşılaştırma (daha kıdemli olan) iki gözlemciye kadar düşürüldüğünde dahi sebat eden anlamlı farklılık vardır.

Ana, sağ ve sol pulmoner arterlerin değerlendirmelerinde duvar kalınlığı için gözlemciler arası gruplandırma sonrası da devam eden anlamlı fark saptanmış olup, 4. gözlemci göz ardı edildiğinde bu fark yok olmuştur.

Brakiyosefalik trunkus değerlendirmelerinde duvar kalınlığı, darlık ve kontrastlanma için, sadece kontrastlanma değerlendirmesinde iki gözlemciye indirildiğinde kaybolan, tüm analizlerde gözlemciler arası anlamlı fark vardır.

Sağ ana karotis arter için duvar kalınlığı ve kontrastlanma değerlendirmelerinde tüm analizlerde gözlemciler arası anlamlı fark vardır.

Sol ana karotis arter için duvar kalınlığı değerlendirmesinde tüm analizlerde gözlemciler arası anlamlı fark vardır.

Sol vertebral arterin duvar kalınlığı ve kontrastlanma değerlendirmelerinde tüm analizlerde izlenen anlamlı fark vardır.

Sağ renal arterin kontrastlanma değerlendirmesinde, gruplandırma sonrasında da devam eden ancak 4. gözlemci dahil edilmediğinde kaybolan gözlemciler arası anlamlı fark vardır.

Sol renal arterin duvar kalınlığı değerlendirmesinde tüm analizlerde devam eden gözlemciler arası anlamlı fark vardır.

Çölyak duvar kalınlığı ve kontrastlanma değerlendirmesinde, duvar kalınlığı için son iki gözlemci karşılaştırıldığında kaybolan, bunun dışında tüm analizlerde izlenen, gözlemciler arası anlamlı fark vardır.

İnferiyor mezenterik arter duvar kalınlığı değerlendirmesinde yalnızca iki gözlemci arası karşılaştırmada saptanmayan, diğer analizlerde sebat eden gözlemciler arası anlamlı fark vardır.

Sağ aksiller arter darlık değerlendirmesinde tüm analizlerde gözlemciler arasında anlamlı fark vardır.

İliyofemoral arterlerin duvar kalınlığı değerlendirmesinde gruplama sonrasında da devam eden ancak 4. gözlemci göz ardı edildiğinde kaybolan gözlemciler arası anlamlı fark vardır.

Sağ subklavyan arterin duvar kalınlığı, darlık, ve kontrastlanma değerlendirmelerinde tüm analizlerde gözlemciler arası anlamlı fark vardır.

Sol subklavyan arterin duvar kalınlığı değerlendirmesinde tüm analizlerde gözlemciler arası anlamlı fark vardır.

Tablo 4.4 te BT T(+) grubunda detaylı değerlendirme analizinde kriterlere göre fark saptanan damarlar gösterilmiştir.

Tablo 4.4 BT T(+) grubunda detaylı değerlendirme analizinde kriterlere göre fark saptanan damarlar

Çap	Dil.	Dvrk.	Dar.	Kontr.	Dis.	Kals.	Trmb.
ÇA	-	ÇA	AbA	AA	-	-	-
		APA	BrT	BrT			
		RPA	RAks	RCCA			
		LPA	RSCA	LVA			
		BrT		RRA			
		RCCA		ÇT			
		LCCA		RSCA			
		LVA					
		LRA					
		ÇT					
		İMA					
		RIF					
		LIF					
		RSCA					
		LSCA					

Dil.: dilatasyon, Dvrk: Duvar kalınlığı, Dar.: Darlık, Kontr.: Kontrastlanma, Trmb.: Trombüs, ÇA: Çıkan aorta, APA: Ana pulmoner arter, RPA: Sağ pulmoner arter, LPA: Sol pulmoner arter, BrT: Brakiyosefalik trunkus, RCCA: Sağ ana karotis arter, LCCA: Sol ana karotis arter, LV: Sol vertebral arter, LRA: Sol renal arter, ÇT: Çölyak trunkus, İMA: İnferiyor mezenterik arter, RIF: Sağ iliyofemoral arter, LIF: Sol iliyofemoral arter, RSCA: Sağ subklavyan arter, LSCA: Sol subklavyan arter, AbA: Abdominal aorta, RAks: Sağ aksiller arter, AA: Arkus aorta, RRA: Sağ renal arter

Duvar kalınlığı, darlık ve kontrastlanma için gruplama sonrası yapılan analizde de, tüm damarlarda gözlemciler arası fark saptanmıştır.

Tablo 4.5te BT T(+) grubu için 4. gözlemci çıkarıldığında yapılan analizde kriterlere göre fark saptanan damarlar yer almıştır.

Tablo 4.5 BT T(+) grubunda 4. gözlemci çıkarıldığında yapılan analizde kriterlere göre fark saptanan damarlar

Çap	Dil.	Dvrk.	Dar.	Kontr.	Dis.	Kals.	Trmb.
-	-	BrT	AbA	BrT	-	-	-
		RCCA	BrT	RCCA			
		LCCA	RAks	LVA			
		LVA	RSCA	ÇT			
		LRA		RSCA			
		ÇT					
		İMA					
		RSCA					
		LSCA					

Dil.: dilatasyon, Dvrk: Duvar kalınlığı, Dar.: Darlık, Kontr.: Kontrastlanma, Trmb.: Trombüs, BrT: Brakiyosefalik trunkus, RCCA: Sağ ana karotis arter, LCCA: Sol ana karotis arter, LVA: Sol vertebral arter, LRA: Sol renal arter, ÇT: Çölyak trunkus, İMA: İnferiyor mezenterik arter, RSCA: Sağ subklavyan arter, LSCA: Sol subklavyan arter, AbA: Abdominal aorta, RAks: Sağ aksiller arter

Tablo 4.6 da BT T(+) grubu için son 2 gözlemci karşılaştırıldığında kriterlere göre fark saptanan damarlar yer almıştır.

Tablo 4.6 BT T(+) grubunda son 2 gözlemci analizinde kriterlere göre fark saptanan damarlar

Çap	Dil.	Dvrk.	Dar.	Kontr.	Dis.	Kals.	Trmb.
-	-	BrT	AbA	RCCA	-	-	-
		RCCA	BrT	LVA			
		LCCA	RAks	ÇT			
		LVA	RSCA	RSCA			
		LRA					
		RSCA					
		LSCA					

Dil.: dilatasyon, Dvrk: Duvar kalınlığı, Dar.: Darlık, Kontr.: Kontrastlanma, Trmb.: Trombüs, BrT: Brakiyosefalik trunkus, RCCA: Sağ ana karotis arter, LCCA: Sol ana karotis arter, LV: Sol vertebral arter, LRA: Sol renal arter, ÇT: Çölyak trunkus, RSCA: Sağ subklavyan arter, LSCA: Sol subklavyan arter, AbA: Abdominal aorta, RAks: Sağ aksiller arter,

4.3 MRG GRUBUNDA GÖZLEMCİLER ARASI UYUM

Eksternal ve internal karotis arterler, inferiyor mezenterik arter ve iliyofemoral arterler, karşılaştırma yapılabilecek sayıda görüntülemeye dahil olmamıştır.

Ana, sağ ve sol pulmoner arterlerin ve çölyak trunkusun analizlerinde gözlemciler arası anlamlı fark yoktur.

Çıkan aorta ve arkus aorta için duvar kalınlığı analizlerinde, dört gözlemci, gruplama sonrası ve üç gözlemci karşılaştırmalarında anlamlı fark olup, son iki gözlemci arasında fark yoktur.

İnen aorta darlık değerlendirmesinde tüm analizlerde gözlemciler arasında anlamlı fark vardır.

Abdominal aorta duvar kalınlığı analizinde iki gözlemcide kaybolan, tüm analizler arası anlamlı fark vardır. Darlık değerlendirmesinde ise tüm analizlerde gözlemciler arasında anlamlı fark vardır.

Brakiyosefalik trunkus için duvar kalınlığı değerlendirmesinde tüm analizlerde gözlemciler arasında anlamlı fark vardır. Darlık değerlendirmesinde ise üç gözlemci arasında fark saptanmamış olup, dört gözlemci arasında gruplama sonrası da devam eden anlamlı fark vardır.

Her iki ana karotis arter için, duvar kalınlığı ve kontrastlanma değerlendirmelerinde, tüm analizlerde gözlemciler arası anlamlı fark vardır. Darlık değerlendirmesinde ise 3. gözlemci de son iki gözlemci ile uyumlu olup, dört gözlemci arasında gruplama sonrası da devam eden anlamlı fark vardır.

Her iki vertebral arter değerlendirmelerinde duvar kalınlığı için dört gözlemci arasında gruplama sonrasında da devam eden anlamlı fark saptanmış olup, 4. gözlemci çıkarıldığında bu fark kaybolmaktadır.

Sağ renal arter darlık değerlendirmesinde tüm analizlerde gözlemciler arasında anlamlı fark vardır.

Sol renal arter ve superiyor mezenterik arterin kontrastlanma değerlendirmesinde, son iki gözlemci arasında kaybolan, analizler arasında anlamlı fark vardır.

Her iki aksiller arter değerlendirmelerinde, duvar kalınlığı için dört gözlemci arasında yeniden gruplama sonrasında da devam eden ancak 4. gözlemci dışlandığında kaybolan anlamlı fark vardır.

Her iki subklavyan arter değerlendirmelerinde, duvar kalınlığı ve kontrastlanma analizlerinde, kontrastlanma analizinde iki gözlemci arasında kaybolan, duvar kalınlığında iki gözlemci arasında da mevcut olan, gözlemciler arasında anlamlı fark vardır.

Tablo 4.7 de MRG grubunda detaylı değerlendirme analizinde kriterlere göre fark saptanan damarlar gösterilmiştir.

Tablo 4.7 MRG grubunda detaylı değerlendirme analizinde kriterlere göre fark saptanan damarlar

Çap	Dil.	Dvrk.	Dar.	Kontr.	Dis.	Kals.	Trmb.
-	-	ÇA	İA	RCCA	-	-	-
		AA	AbA	LCCA			
		AbA	BrT	LRA			
		BrT	RCCA	SMA			
		RCCA	LCCA	RSCA			
		LCCA	RRA	LSCA			
		RVA					
		LVA					
		RAksA					
		LAksA					
		RSCA					
		LSCA					

Dil.: dilatasyon, Dvrk: Duvar kalınlığı, Dar.: Darlık, Kontr.: Kontrastlanma, Trmb.: Trombüs, ÇA: Çıkan aorta, AA: Arkus aorta, AbA: Abdominal aorta, BrT: Brakiyosefalik trunkus, RCCA: Sağ ana karotis arter, LCCA: Sol ana karotis arter, RVA: Sağ vertebral arter, LVA: Sol vertebral arter, RAksA: Sağ aksiller arter, LAksA: Sol aksiller arter, RSCA: Sağ subklavyan arter, LSCA: Sol subklavyan arter, İA: İnen aorta, RR: Sağ renal arter LRA: Sol renal arter, SMA: Süperiyor mezenterik arter

Detaylı değerlendirmede fark çıkan damarlarda gruplama sonrası yapılan analizlerde de gözlemciler arasında anlamlı fark saptandı.

Tablo 4.8'de MRG grubu için 4. gözlemci çıkarıldığında yapılan analizde kriterlere göre fark saptanan damarlar yer almıştır.

Tablo 4.8 MRG grubunda 4. gözlemci çıkarıldığında yapılan analizde kriterlere göre fark saptanan damarlar

Çap	Dil.	Dvrk.	Dar.	Kontr.	Dis.	Kals.	Trmb.
-	-	ÇA	İA	RCCA	-	-	-
		AA	AbA	LCCA			
		AbA	RRA	LRA			
		BrT		SMA			
		RCCA		RSCA			
		LCCA		LSCA			
		RSCA					
		LSCA					

Dil.: dilatasyon, Dvrk: Duvar kalınlığı, Dar.: Darlık, Kontr.: Kontrastlanma, Trmb.: Trombüs, ÇA: Çıkan aorta, AA: Arkus aorta, AbA: Abdominal aorta, BrT: Brakiyosefalik trunkus, RCCA: Sağ ana karotis arter, LCCA: Sol ana karotis arter, RSCA: Sağ subklavyan arter, LSCA: Sol subklavyan arter, İA: İnen aorta, RRA: Sağ renal arter LRA: Sol renal arter, SMA: Süperiyor mezenterik arter

Tablo 4.9'da MRG grubu için son iki gözlemci karşılaştırıldığında kriterlere göre fark saptanan damarlar yer almıştır.

Tablo 4.9 MRG grubunda son iki gözlemci analizinde kriterlere göre fark saptanan damarlar

Çap	Dil.	Dvrk.	Dar.	Kontr.	Dis.	Kals.	Trmb.
-	-	BrT	İA	-	-	-	-
		RCCA	AbA				
		LCCA	RRA				
		LSCA					

Dil.: dilatasyon, Dvrk: Duvar kalınlığı, Dar.: Darlık, Kontr.: Kontrastlanma, Trmb.: Trombüs, AbA: Abdominal aorta, BrT: Brakiyosefalik trunkus, RCCA: Sağ ana karotis arter, LCCA: Sol ana karotis arter, RRA: Sağ renal

5.TARTIŞMA

Geçmişten günümüze, TA hastalarında görüntüleme her zaman için klinikle iç içe olmuştur. Henüz BT ve MRG tetkikleri gelişmemişken dahi, Ishikawa, asendan aorta, transvers aorta ve ana dalları, desendan torasik aorta ve abdominal aorta ve dallarını içeren bir aortografi ve pulmoner arteriografiyi TA tanısında en kullanışlı prosedürler arasında saymıştır.¹⁰ Vasküler inflamasyon veya duvar kalınlaşmasının erken farkedilmesi TA potansiyel olarak geri çevrilebilir evrede ve hastaların semptomları sıklıkla non-spesifik iken, hastaların erken prestenotik dönemde tanı almasına yardımcı olabilmesi nedeniyle önemlidir. Ayrıca artık daha iyi anlaşılmıştır ki, klinik ve biyokimyasal olarak hasta remisyona girmiş olsa da, ileri okluziv dönemde, vasküler inflamasyon devam ediyor olabilmektedir³⁵, ve bu inflamasyonun biliniyor olması hastanın tedavi planı ve prognozu açısından son derece önemlidir.

Kan testleri olarak akut faz reaktanlarından ESR ve CRP'nin ölçümü çoğu hastada işe yarıyor olsa da, bu hastalıkla ilişkili spesifik bir otoantikor veya başka serolojik testler yoktur. ESR ve CRP seviyelerinin ise aktif hastalığı güvenli bir şekilde belirtmediği gösterilmiştir. Normal ESR ve/veya CRP seviyelerinde, damar duvarı iltihabının sebat edebildiği ve arteryel lezyonların ilerleyebildiği gösterilmiştir.³⁶ Semptomlar yokken ve inflamatuvar belirteçler normalken aktif hastalığın olabildiği, remisyonda olduğu düşünülen hastaların %61'inde seri konvansiyonel anjiyografiler ile yeni vasküler lezyonların gösterilmesiyle³⁷, ve hastalığın sessiz olduğu düşünülen ve kritik stenoz nedeniyle koroner arter by-pass cerrahisi uygulanan TA hastalarının histoloji örneklerinde inflamatuvar değişikliklerin görülmesiyle³⁸ de uzun yıllardır bilinmektedir.

Büyük damar vaskülitli olan, standart fiziksel muayene ve anjiyografi yapılan 100 hastalık bir çalışma grubunda (2/3 TA ve 1/3 GCA), arteriografik lezyonları belirlemede ilk fiziksel muayene zayıf sensitivite (%14-50), ancak yüksek spesifite (%71-98) göstermiştir. Tüm fizik muayene bulguları kombine edildiğinde, en az % 30 anjiyografik lezyon kaçırılmıştır. Bu nedenle, anormal fiziksel muayene bulgularının arteryel lezyon varlığıyla yüksek

derecede ilişkili olduğu söylenebilir, ancak normal bulgular arteriyel hastalık ihtimalini ekarte etmemektedir.³⁹ Yalnız başına fiziksel muayene de vasküler tutulumun değerlendirmesinde yetersiz kalmaktadır.

TA hastalarında, histopatolojik olarak aktif aortit saptanan hastaların ancak % 20 sinin cerrahi sırasında aktif hastalığa sahip olduğunun düşünüldüğü görülmüştür.⁴⁰ Bu durum, henüz hastalar klinik bulgu vermeden, damar iltihabının mevcut olabileceğini göstermektedir ve bu durumun tespitinin de hastalığın erken tanı ve tedavisinde kaçınılmaz faydası olacaktır. Mevcut imkanlar dahilinde bunu sağlayabilecek tetkikler görüntüleme yöntemleri olarak görülmektedir.

2012 yılında Japonya'da yapılan bir araştırmada son on yıllık dönemde TA hastalarında prognozda bir iyileşme belirlenmiş ve bu başarı erken tanıya, hastalık ilerlemesinin izlenmesinde girişimsel olmayan görüntüleme tekniklerinin kullanılmasına ve medikal tedavideki ilerlemelere bağlanmıştır.⁴¹

Hastaların klinik yönetiminde görüntüleme bulguları bu kadar önemli haldeyken, görüntülerin farklı kişiler tarafından veya aynı kişi tarafından farklı zamanlarda aynı doğrultuda raporlanıyor olması da son derece öneme sahiptir. Çalışmamızda gözlemcilerin farklı zamanlardaki raporlarında gözlemleri arasında anlamlı fark olmadığını gördük. Bu durum, hastaların takibinde, aynı gözlemcinin, tecrübesinde ve bilgisinde zaman içerisinde bir değişiklik olmadığı takdirde, farklı zamanlardaki raporlarının birbiriyle aynı tanısal kalitede olacağına bir işarettir. Aynı gözlemcinin, zaman içerisinde hastanın görüntüleme bulgularındaki değişimi de tutarlı bir şekilde yorumlayabileceğini gösterebilir.

Gözlemciler arası uyumun değerlendirilmesinde, TA tanısı almış olan hastalarda, almamış olanlara göre daha fazla fark saptandı. Hatta, normal olan hastalarda, tüm değerlendirmelerde belirgin farka sebep olduğu izlenen 4. gözlemci göz ardı edildiğinde, sadece abdominal aortanın darlık durumunun değerlendirilmesinde üç gözlemci arası fark vardı ve bu fark da son iki gözlemci arasında saptanmadı. Yani normal damarların gözlemciler arasında uyumlu bir şekilde normal olarak değerlendirildiği görüldü. Bu

durum, bir patoloji mevcut ise, gözlemciler arası yorum farkının belirginleştiğini gösterebilir. Şaşırtıcı olan, abdominal aortanın darlık değerlendirmesinde normal hastalarda dahi farklılık saptanması olmuştur. Bu durum, dilatasyon için tanımlanmış olan belli üst sınırlar olmasına rağmen, darlık için belirgin bir alt sınır olmamasına bağlı olabilir. Abdominal aorta darlık değerlendirmesinde T(+) olan hastalarda BT ve MRG tetkiklerinde de gözlemciler arası anlamlı fark mevcuttur.

Gözlemciler arası, dilatasyon, diseksiyon, kalsifikasyon ve trombüs varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı şekilde, damarların yalnızca tıkalı olup olmadığının belirlenmesinde de anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, majör patolojilerin fark edilmesinde belirgin fark olmadığını gösterebilir.

Gözlemciler arası esas farklılığın, duvar kalınlığı ve kontrastlanma değerlendirmelerinde olduğu izlenmiştir. Bu farklılık, BT ve MRG tetkiklerinde benzerlik göstermektedir. Hastalığın klinik aktivitesinin belirteci olarak kullanılabilen bu bulguların, farklı kişiler arasında farklı şekilde yorumlanabilmesi, belli standartlara bağlı olarak değerlendirmenin yapılması gerekliliğini, veya raporlamayı yapacak kişilerin bu iş üzerine özelleşmiş kişiler olması gerekliliğini gösterebilir. Zira, çalışmamızda mesleki tecrübe yılı arttıkça gözlemcilerin birbiriyle daha uyumlu hale geldiği izlenmiştir. Bu tetkikleri raporlayacak gözlemcilerin, öncesinde belirli bir süre aynı eğitimi alarak beraber çalışması da uyumu artırabilir.

MRG de geç faz kontrast tutulumu ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada, 26 hastalık grupta (16 aktif, 10 inaktif) stenoz, duvar kalınlaşması ve kontrastlanma, aktif ve inaktif grupta anlamlı fark göstermiştir.³¹ Çalışmada, kontrast sonrası görüntüler İVKM verilmesinden 15 dakika sonra elde olunmuştur ve prekontrast görüntüler postkontrast görüntülerden subtrakte edilmiştir. Duvar kontrastlanması ise sırt kaslarıyla (erector spinae) karşılaştırılarak görsel olarak değerlendirilmiştir; iki adet radyolog görüntüleri değerlendirmiş ve görüş ayrılığına düştükleri zaman uzlaşma oluşturmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise kontrast sonrası görüntüler geç faz değil, erken dönemde alınmıştı ve

kontrastlanma değerlendirmesi sübjektif olarak yapılmıştı. Ayrıca subtraksiyon da yapılmamıştı. Bahsi geçen çalışmada subtraksiyon yapılarak kontrastın farkedilmesi belirginleştirilmiş ve gözlemciler belli bir standarda göre kontrastlanmayı değerlendirmiş, buna rağmen görüş farklılıkları oluşabilmiş ve bu durumda ortak karar alınmıştır.

TA hastalarının MRG tetkiklerini inceleyen başka bir çalışmada, kontrast öncesi ve sonrası T1A inversion recovery (IR) turbo spin eko (TSE) sekansı kullanılmış ve komşu kasa göre kontrastlanma artışı aktivite olarak yorumlanmış ve damar duvarının komşu kas sinyal intensitesine oranına bakılmıştır. 18 aktif, 8 inaktif hasta karşılaştırılmış ve duvar kalınlaşması ve kontrastlanmasında iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. Tedavi ncesi ve sonrası görüntüleri bulunan 3 hastada ise duvar kalınlığında ve kontrastlanmada tedavi sonrası gerileme görülmüştür.²⁷ Bizim alışmamızda ise IR sekansı kullanılmamıştır ve kontrastlanmanın değerlendirilmesi tamamen sübjektif olarak yapılmıştır. TA hastalarının tetkiklerinin değerlendirilmesinde gözlemciler arası uyumun artırılmasında, bahsi geçen çalışmadaki gibi kantitatif yaklaşımlar faydalı olabilir.

TA'da MRG ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen yakın tarihli bir çalışmada da koronal planda kontrast ncesi IR yöntemiyle, kontrast sonrası 30. dakikada T1A görüntüler elde olunmuş ve iki radyolog tarafından kalitatif olarak ve; aort duvarı ve lümen içerisinden sinyal intensiteleri ölçülerek kantitatif olarak kontrastlanma değerlendirilmiştir. Aktif ve inaktif grup arasında geç gadolinyum kontrastlanması arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Geç gadolinyum kontrastlanması aktif inflamasyona bağlı vasküler geçirgenlikte artışa bağlı olabileceği gibi, fibrozis ve neovaskülarizasyona bağlı dağılım hacminde genişlemeden dolayı da olabilir. Bu nedenle aktif inflamatuvar süreç veya inaktif inflamatuvar döneme ait fibrozis veya neovaskülarizasyonun ayırt edilemeyeceğini belirtmişlerdir.⁴²Bu çalışmada da kontrastlanma sayısal bir değere dayanarak değerlendirilmiştir. MRG tetkiklerinin değerlendirilmesinde kontrastlanmanın sadece görsel olarak değil, bu tip ölçümler kullanılarak değerlendirilmesi gözlemciler arası uyumu artırabilir.

TA hastalarında MRG'de geç faz kontrastlanmanın incelendiği bir çalışmada kontrast madde verilmesinden 20 dakika sonra IR tekniği ile lümen içi sinyal baskılanarak ve damar duvarı ile lümenin sinyal intensitesinin farkı zemin sinyaline oranlanarak ölçüm yapılmıştır. Ayrıca bu yöntem mediastinal yağ da baskılanmaktadır. TA hastalarında kontrol hastalarına göre duvar kalınlığında anlamlı artış, ve kontrastlanma izlenmiş olup, 7 TA hastasından kontrastlanma görülmeyen ikisinde de ESR ve CRP seviyelerinin normal olduğu görülmüştür.³⁰ Bizim çalışmamızda lümen içi kontrastı veya komşu yağ dokuyu baskılamak için herhangi bir yöntem kullanılmamış, ve kontrast sonrası görüntüler geç fazda alınmamıştır. Böylece lümen içi kontrast damar duvarı kalınlığı ve kontrastlanmanın değerlendirilmesini gölgelemiş ve gözlemciler arası yorum farklılığına neden olmuş olabilir.

Geleneksel gadolinyumlu kontrast maddelerin, interstisiyel dağılımı nedeniyle, damar duvarı inflamasyonu ve fibrozis, dolayısıyla da aktif-inaktif hastalık ayrımını yapamadığı görüşü de mevcuttur. TA hastalarında MRG tetkikinin kan havuzunda dağılım gösteren kontrast madde kullanılarak yapıldığı bir çalışmada, kontrast öncesi ve 10-15 dk sonrası görüntüler elde olunmuştur. Kontrastlanma ise sinyal ve kontrast gürültü oranları hesaplanarak değerlendirilmiştir ve aktif ve inaktif hastalar arasında sinyal gürültü oranları arasında anlamlı fark saptanmıştır.⁴³ Yine bu çalışmada da kontrastlanmanın bir sayısal veriye dayandırılarak değerlendirildiği görülmektedir.

Bizim çalışmamızda değerlendirilmemiş olan, TA hastalarının MRG'lerinde T2 sekansını inceleyen bir çalışmada, iki adet kardiyovasküler radyolog TA hastalarının T2 ve STIR sekanslarını içeren MR tetkiklerini incelemiş, T2 hiperintensitesini komşu kas, serebrospinal sıvı ve yağ dokusu ile karşılaştırarak bir skorlama sistemi geliştirmişler ve bu yöntemle gözlemciler arası iyi ila mükemmel uyum bulunmuştur.⁴⁴ Kardiyovasküler alanda uzmanlaşmış bu kişiler, tamamıyla sübjektif olmayıp belli bir kritere göre tetkikleri değerlendirmiş olmasına rağmen, tam uyum ya da tamamıyla mükemmel uyum saptanmamıştır. Aynı çalışmada ödem durumuyla hastalık aktivitesi arasında ise bir korelasyon bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise

gözlemciler kardiyovasküler radyoloji üzerine uzmanlaşmış değildi ve genel mesleki tecrübeleri de değişiklik göstermekteydi ki bu da değerlendirmelerde anlamlı farklılıklar çıkmasına etki etmiş olabilir.

TA hastalarının takip BT görüntülerini inceleyen bir çalışmada, kontrastsız, asendan aorta seviyesinde bolus-tracking metodu kullanılarak 100 HU seviyesinde arteryel faz, ve 5-10 dakika sonra venöz faz görüntüler alınmıştır. Mural kalınlaşma arteryel fazda transvers planda ölçülmüş, ve atenuasyon ölçümü prekontrast, arteryel ve venöz fazlarda üç veya daha fazla 2-7 mm² ilgi alanından(ROI) yapılan Hounsfield ünitesi(HU) ölçümleriyle yapılmıştır. Arteryel ve gecikmiş kontrastlanma aynı görüntüdeki komşu sırt kasıyla karşılaştırılmış ve oranlanmıştır.⁴⁵ BT görüntülerinin değerlendirilmesinde de, bahsedilen çalışmada olduğu gibi, kontrastlanma değerlendirilirken sayısal verilere dayanılması, gözlemciler arası uyumu artırabilir.

Avrupa Romatizma Birliği'nin (EULAR) önerilerine göre, TA şüphesi halinde arteryel ağacın klinik ve görüntülemeyle tam bir değerlendirmesi gerekmektedir ve TA, alanında özelleşmiş görüntüleme ve vasküler cerrahinin nadir bulunması nedeniyle, uzman bir merkezde ele alınmalıdır. MRG ile periyodik görüntülemenin, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesine yardımcı olabileceğini de belirtmişlerdir.⁴⁶ Çalışmamızda görüldüğü üzere TA görüntülemesinde damarlarda patoloji varlığında gözlemciler arası uyum azalmakta ve mesleki deneyim arttıkça uyum birbirine yaklaşmaktadır. Bu da EULAR önerilerini destekler niteliktedir. Ancak, bu çalışmanın farklı deneyim gruplarında daha fazla sayıda araştırmacıyla tekrarlanması bu konuda daha detaylı bilgi verebilir.

6. SONUÇ

TA tanı ve takibinde BT ve MRG tetkikleri klinisyenler için yönlendirici olmaktadır. Bu nedenle raporların belirli doğrulukta ve standartta olması hastaların tedavi ve takibi için önemlidir. Çalışmamızda farklı gözlemciler arasında özellikle duvar kalınlığı ve kontrastlanmanın değerlendirilmesinde anlamlı farklar olabildiğini gördük. Gözlemcilerin farklı zamanlardaki gözlemleri arasında ise fark saptanmadı. TA hastalarının tetkiklerinin değerlendirilmesinde, belirli kriterler belirlenip ona göre tetkiklerin raporlanması gözlemcilerin bu alana yönelik özelleşmiş olması ve belirli bir tecrübeye sahip olması, birbirleri arası uyumu artırabilir. Hastalığın takibinde deneyimli kişilerin raporları değerlendirmesinin daha değerli olabileceği düşünülebilir.

KAYNAKLAR

- 1 Jennette, J. C. *et al.* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis and rheumatism*65, 1-11, doi:10.1002/art.37715 (2013).
- 2 Chatterjee, S., Flamm, S. D., Tan, C. D. & Rodriguez, E. R. Clinical Diagnosis and Management of Large Vessel Vasculitis: Takayasu Arteritis. *Current Cardiology Reports*16, 499, doi:10.1007/s11886-014-0499-y (2014).
- 3 Grayson, P. C. *et al.* Distribution of arterial lesions in Takayasu's arteritis and giant cell arteritis. *Annals of the rheumatic diseases*71, 1329-1334, doi:10.1136/annrheumdis-2011-200795 (2012).
- 4 Hata, A., Noda, M., Moriwaki, R. & Numano, F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *International journal of cardiology*54 Suppl, S155-163 (1996).
- 5 Wen, D., Du, X. & Ma, C. S. Takayasu arteritis: diagnosis, treatment and prognosis. *International reviews of immunology*31, 462-473, doi:10.3109/08830185.2012.740105 (2012).
- 6 de Souza, A. W. & de Carvalho, J. F. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *Journal of autoimmunity*48-49, 79-83, doi:10.1016/j.jaut.2014.01.012 (2014).
- 7 Isobe, M. Takayasu arteritis revisited: current diagnosis and treatment. *International journal of cardiology*168, 3-10, doi:10.1016/j.ijcard.2013.01.022 (2013).
- 8 Hotchi, M. Pathological studies on Takayasu arteritis. *Heart and vessels. Supplement*7, 11-17 (1992).
- 9 Terao, C., Yoshifuji, H. & Mimori, T. Recent advances in Takayasu arteritis. *International journal of rheumatic diseases*17, 238-247, doi:10.1111/1756-185x.12309 (2014).
- 10 Ishikawa, K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. *Journal of the American College of Cardiology*12, 964-972 (1988).
- 11 Sharma, B. K., Jain, S., Suri, S. & Numano, F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *International journal of cardiology*54 Suppl, S141-147 (1996).
- 12 Arend, W. P. *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis and rheumatism*33, 1129-1134 (1990).
- 13 Kerr, G. S. *et al.* Takayasu arteritis. *Annals of internal medicine*120, 919-929 (1994).
- 14 Aydin, S. Z. *et al.* Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis with Disease Extent Index-Takayasu. *Rheumatology (Oxford, England)*49, 1889-1893, doi:10.1093/rheumatology/keq171 (2010).
- 15 Misra, R. *et al.* Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology (Oxford, England)*52, 1795-1801, doi:10.1093/rheumatology/ket128 (2013).

- 16 Kissin, E. Y. & Merkel, P. A. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Current opinion in rheumatology*16, 31-37 (2004).
- 17 Sharma, S., Sharma, S., Taneja, K., Gupta, A. K. & Rajani, M. Morphologic mural changes in the aorta revealed by CT in patients with nonspecific aortoarteritis (Takayasu's arteritis). *AJR. American journal of roentgenology*167, 1321-1325, doi:10.2214/ajr.167.5.8911205 (1996).
- 18 Keser, G., Direskeneli, H. & Aksu, K. Management of Takayasu arteritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford, England)*53, 793-801, doi:10.1093/rheumatology/ket320 (2014).
- 19 Zhu, F. P. *et al.* Takayasu arteritis: imaging spectrum at multidetector CT angiography. *Br J Radiol*85, e1282-1292, doi:10.1259/bjr/25536451 (2012).
- 20 Hartlage, G. R. *et al.* Multimodality imaging of aortitis. *JACC. Cardiovascular imaging*7, 605-619, doi:10.1016/j.jcmg.2014.04.002 (2014).
- 21 Gotway, M. B. *et al.* Imaging findings in Takayasu's arteritis. *AJR. American journal of roentgenology*184, 1945-1950, doi:10.2214/ajr.184.6.01841945 (2005).
- 22 Yamada, I., Nakagawa, T., Himeno, Y., Numano, F. & Shibuya, H. Takayasu arteritis: evaluation of the thoracic aorta with CT angiography. *Radiology*209, 103-109, doi:10.1148/radiology.209.1.9769819 (1998).
- 23 Yamazaki, M. *et al.* Detection of Takayasu arteritis in early stage by computed tomography. *International journal of cardiology*85, 305-307 (2002).
- 24 Park, J. H. *et al.* Takayasu arteritis: evaluation of mural changes in the aorta and pulmonary artery with CT angiography. *Radiology*196, 89-93, doi:10.1148/radiology.196.1.7784596 (1995).
- 25 Yoshida, S. *et al.* The spectrum of findings in supra-aortic Takayasu's arteritis as seen on spiral CT angiography and digital subtraction angiography. *Cardiovascular and interventional radiology*24, 117-121, doi:10.1007/s002700000368 (2001).
- 26 Paul, J. F. *et al.* Follow-up electron beam CT for the management of early phase Takayasu arteritis. *Journal of computer assisted tomography*25, 924-931 (2001).
- 27 Li, D., Lin, J. & Yan, F. Detecting disease extent and activity of Takayasu arteritis using whole-body magnetic resonance angiography and vessel wall imaging as a 1-stop solution. *Journal of computer assisted tomography*35, 468-474, doi:10.1097/RCT.0b013e318222d698 (2011).
- 28 Mavrogeni, S., Dimitroulas, T., Chatziioannou, S. N. & Kitis, G. The role of multimodality imaging in the evaluation of Takayasu arteritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*42, 401-412, doi:10.1016/j.semarthrit.2012.07.005 (2013).
- 29 Steeds, R. P. & Mohiaddin, R. Takayasu arteritis: role of cardiovascular magnetic imaging. *International journal of cardiology*109, 1-6, doi:10.1016/j.ijcard.2004.09.023 (2006).

- 30 Desai, M. Y. *et al.* Delayed contrast-enhanced MRI of the aortic wall in Takayasu's arteritis: initial experience. *AJR. American journal of roentgenology*184, 1427-1431, doi:10.2214/ajr.184.5.01841427 (2005).
- 31 Jiang, L. *et al.* Evaluation of Takayasu arteritis activity by delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *International journal of cardiology*155, 262-267, doi:10.1016/j.ijcard.2010.10.002 (2012).
- 32 Nastri, M. V. *et al.* Gadolinium-enhanced three-dimensional MR angiography of Takayasu arteritis. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*24, 773-786, doi:10.1148/rg.243035096 (2004).
- 33 Maeda, H. *et al.* Carotid lesions detected by B-mode ultrasonography in Takayasu's arteritis: "macaroni sign" as an indicator of the disease. *Ultrasound in medicine & biology*17, 695-701 (1991).
- 34 Lee, S. G. *et al.* Evaluation of disease activity using F-18 FDG PET-CT in patients with Takayasu arteritis. *Clinical nuclear medicine*34, 749-752, doi:10.1097/RLU.0b013e3181b7db09 (2009).
- 35 Andrews, J. *et al.* Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Annals of the rheumatic diseases*63, 995-1000, doi:10.1136/ard.2003.015701 (2004).
- 36 Mason, J. C. Takayasu arteritis--advances in diagnosis and management. *Nature reviews. Rheumatology*6, 406-415, doi:10.1038/nrrheum.2010.82 (2010).
- 37 Hoffman, G. S. Takayasu arteritis: lessons from the American National Institutes of Health experience. *International journal of cardiology*54 Suppl, S99-102 (1996).
- 38 Lagneau, P., Michel, J. B. & Vuong, P. N. Surgical treatment of Takayasu's disease. *Annals of surgery*205, 157-166 (1987).
- 39 Grayson, P. C. *et al.* Association of vascular physical examination findings and arteriographic lesions in large vessel vasculitis. *The Journal of rheumatology*39, 303-309, doi:10.3899/jrheum.110652 (2012).
- 40 Clifford A, C. T., Johnson D, Petterson G, Roselli E, Rodriguez E, et al. Large Vessel vasculitis: estimating disease activity in patients with inflammatory thoracic aortic aneurysms. *Arthritis & Rheumatism*65, S1-S1331, doi:10.1002/art.38216 (2013).
- 41 Ohigashi, H. *et al.* Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade--comprehensive analysis of 106 patients. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*76, 1004-1011 (2012).
- 42 Kato, Y. *et al.* Vessel Wall Inflammation of Takayasu Arteritis Detected by Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: Association with Disease Distribution and Activity. *PloS one*10, e0145855, doi:10.1371/journal.pone.0145855 (2015).
- 43 Papa, M. *et al.* Takayasu arteritis: intravascular contrast medium for MR angiography in the evaluation of disease activity. *AJR. American journal of roentgenology*198, W279-284, doi:10.2214/ajr.11.7360 (2012).

- 44 Tso, E. *et al.* Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis and rheumatism*46, 1634-1642, doi:10.1002/art.10251 (2002).
- 45 Kim, S. Y. *et al.* Follow-up CT evaluation of the mural changes in active Takayasu arteritis. *Korean J Radiol*8, 286-294, doi:10.3348/kjr.2007.8.4.286 (2007).
- 46 Mukhtyar, C. *et al.* EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*68, 318-323, doi:10.1136/ard.2008.088351 (2009).

EK 1: Etik Kurul Onay Belgesi



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -546

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 24.05.2016 SALI
Toplantı No : 2016/11
Proje No : GO 16/258 (Değerlendirme Tarihi : 19.04.2016)
Karar No : GO 16/258 – 23

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. O. Macit ARIYÜREK'in sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Tuncay HAZIROLAN, Doç. Dr. Ömer KARADAĞ, Uzm. Dr. Abdulsamet ERDEN, Dr. Onur TAYDAŞ, Dr. Selin ARDALI ve Dr. Javid AHMADOV ile birlikte çalışacakları ve Dr. Burak DEMİRBAŞ'ın tezi olan, GO 16/258 kayıt numaralı ve **"Takayasu Arteriti Görüntülemesinde Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemlerinde Gözlemciler ve Gözlemler Arası Uyumun Değerlendirilmesi"** başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|--|--|
| 1. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| İZİNLI | |
| 2. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yılmaz SARA (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye) | İZİNLI |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye) |
| | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580 • E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi için: