

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TAKAYASU ARTERİTİ HASTALARINDA ANTİFOSFOLİPİD
ANTİKOR VE LUPUS ANTİKOAGÜLAN POZİTİFLİĞİYLE
VASKÜLER TUTULUM ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Araş. Grv. Dr. Esra FIRAT

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2016

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TAKAYASU ARTERİTİ HASTALARINDA ANTİFOSFOLİPİD
ANTİKOR VE LUPUS ANTİKOAGÜLAN POZİTİFLİĞİYLE
VASKÜLER TUTULUM ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Araş. Grv. Dr. Esra FIRAT

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ali AKDOĞAN

ANKARA
2016

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesine katkılarından dolayı aşağıda adı geçen kişi ve kuruluşlara içtenlikle teşekkür ederim;

Türkiye Romatoloji Derneği Başkanı aynı zamanda Hacettepe Üniveristesesi Tıp Fakültesi Romatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof Dr İhsan Ertenli'ye sağladıkları mali destek nedeniyle teşekkür ederim.

Sayın Doç Dr Ali Akdoğan'a çalışmanın her aşamasında sağladığı destek ve özveri için teşekkür ederim.

Sayın Uzm Dr. Abdulsamet Erden'nin çalışmaya sağladığı istatistik desteği için teşekkür ederim.

Annem, Sayın Serpil Fırat'a bu yoğun zamanlarda sağladığı destek için teşekkür ederim.

ÖZET

Fırat, E. Takayasu arteriti hastalarında antifosfolipid antikor ve lupus antikoagülan pozitifliğiyle vasküler tutulum şiddetinin değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2016. Bu çalışmanın amacı Takayasu arteriti hastalarda antifosfolipid antikor ve/veya lupus antikoagülan pozitifliği sıklığının ve bunların vasküler tutulum şiddeti ve hastalık komplikasyonlar ile ilişkisini araştırmaktır. Çalışmaya 53 Takayasu arteriti hastası dahil edildi. Tüm hastalardan lupus antikoagülan, anti-kardiyolipin IgM/G ve anti beta 2 glikoprotein 1 IgM/G için kan örnekleri toplandı. Lupus antikoagülan *Russell's viper venom time* ile çalışıldı, anti-kardiyolipin IgM/G ve anti beta 2 glikoprotein I IgM/G ELISA ile çalışıldı. Takayasu arteriti hastaları antifosfolipid antikor ve/veya LA pozitif ve negatif hastalar olarak gruplandı. Bu çalışmada TA hastalarının %16,9'unda antifosfolipid sendromu tanısında kullanılan antikorlar pozitif bulundu. Anti-kardiyolipin antikor pozitifliği hiçbir hastada yok iken, 7'sinde beta-2 glikoprotein IgM, 3'ünde beta 2 glikoprotein 1 IgG ve 1'inde de lupus antikoagülan pozitifliği saptanmıştır. Tespit edilen antikor pozitifliği düşük titrede dir. Otoantikor pozitif hastalarda ortalama hastalık süresi daha uzundur ($p<0,05$). Çalışmaya dahil edilen hiçbir Takayasu arteriti hastası antifosfolipid sendrom tanısı için gereken kriterleri karşılamamıştır. Superior mezenterik arter ve veya Çölyak arter tutulumu oransal olarak antikor pozitif hastalarda yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Otoantikor pozitifliğinin hastalık komplikasyonları, hastalık yaygınlığı ve tedavi direnci ile ilişkisi tespit edilmemiştir. Dolayısıyla Takayasu arteriti hastalarında antifosfolipid antikorlar ve veya lupus antikoagülan testlerine rutin bakılması önerilmez. Klinik şüphe halinde bu hasta grubunda antifosfolipid antikorlar ve veya lupus antikoagülan testleri değerlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: Takayasu arteriti, antifosfolipid sendrom, lupus antikogulanı, anti beta 2 glikoprotein1, anti-kardiyolipin antikor

ABSTRACT

Firat, E. The Evaluation of association between antiphospholipid antibodies or lupus anticoagulant positivity and severity of vascular involvement in Takayasu arteritis patients Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine Department, Ankara, 2016. This study was planned to find out the prevalence of immunoglobulin IgM/G anti-cardiolipin antibodies, anti beta 2 glycoprotein-1 antibodies and lupus anticoagulant in Takayasu Arteritis patients and evaluate the relationship between these antibodies and disease severity/complications in Takayasu arteritis patients. 53 patients with Takayasu arteritis patients were enrolled in this study. We obtained blood samples to detect IgM/G anti-cardiolipin antibodies, anti beta 2 glycoprotein-1 antibodies and lupus anticoagulant (LA) levels from all patients during their routine control. Immunoglobulin IgM/G anti-cardiolipin antibody, anti beta 2 glycoprotein-1 antibodies were measured by using a standardized enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and lupus anticoagulant was measured using the dilute Russell's viper venom time (dRVVT). No one was positive for IgM/G anti-cardiolipin antibody. Seven were positive immunoglobulin IgM anti beta 2 glycoprotein-1 antibodies, three were positive immunoglobulin IgG anti beta 2 glycoprotein-1 antibodies, one was positive LA. All of the antibody titers were low. TA patients who had antibody positivity has longer disease duration ($p < 0,05$). Antibody and LA positive patients had more superior mesenteric artery and Celiac artery involvement than the antibody negative patients ($p < 0,05$). In this study that there were no association between the antibodies positivity and vascular involvement or disease complications or disease severity in TA patients. In conclusion we can not recommend the routine evaluation of antiphospholipid antibodies or lupus anticoagulant test during the follow-up Takayasu arteritis patients. These antibodies may only be measured in the presence of clinical suspicion.

Key words: Takayasu arteritis, anti beta 2 glycoprotein-1 antibodies, G anti-cardiolipin antibody, lupus anticoagulant, antiphospholipid antibody syndrome

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Takayasu Arterit'i Genel Bilgiler;	2
2.1.1. Epidemiyolojisi;	2
2.1.2. Patogenez;	2
2.1.3. Klinik Prezantasyon;	3
2.1.4 Tedavi	7
2.2. Antifosfolipid Sendromu Genel Bilgiler:	10
2.2.1 Epidemiyolojisi:	10
2.2.2. Patogenez:	11
2.2.3. Klinik Prezantasyon;	12
3. MATERYAL-METHOD	20
3.1. Materyal	20
3.2. Metod Veya İstatistiksel Yöntem	22
4. BULGULAR	23
4.1. Demografik Veriler	23
4.2.Vasküler Değerlendirme	26
4.3. Gebelik	28
4.4. Komplikasyonlar	29
4.5. Tedavi	30
4.6. AFA Pozitifliği Mevcut Hastaların Verileri;	32
4.7. AFA Pozitif Hastalarda Vasküler Değerlendirme	33
4.8. AFA Pozitif Hastalarda Komplikasyon Değerlendirmesi	35
4.9. AFA Pozitif Hastalarda Tedavi	35

5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	41
6.1. Sonuçlar	41
6.2. Öneriler	41
KAYNAKLAR	42
EKLER	
Ek 1. Etik Kurul Onayı	

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
AFS	Antifosfolipid Sendrom
AFA	Antifosfolipid Antikor
AS	Ankilozan Spondilit
apo ER2	Apolipoprotein E reseptör 2
AVR	Aort Kapak replasmanı
AY	Aort Yetmezliği
AZA	Azatiopürin
BAFF B	Hücre aktive edici faktör
BTA	Bilgisayar tomografili anjiografi
CD	<i>Cluster of diffirentiation</i>
CF	Kistik fibrozis
Crp	C-reaktif protein
CYP	Siklofosamid
CSA	Siklosporin A
DEI.Tak	<i>Disease Extent Index-Takayasu</i>
DM	Diyabetes Mellitus
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
GP1b/IX/V	<i>Glycoprotein Ib-IX-V</i>
HLA	<i>Histocompatibility Locus Antigen</i>
HELLP	<i>Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count</i>
HT	Hipertansiyon
İBH	İnflamatuar bağırsak hastalığı
İMA	İnferior mezenterik arter
ITAS	Hint Takayasu Aktivite Skoru
ITP	İmmun trombositopenik purpura
IFN- γ	İnterferon- γ
KS	Kortikosteroid
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği

LEF	Leflunomid
Max	Maksimum
Min	Minimum
MMF	Mikofenolat mofetil
MRA	Manyetik Rezonans Anjiografi
Mtx	Metotreksat
MMP-9	Matriks Metalloproteinaz-9
NF	Nükleer faktör
NIH	<i>National Institute of Health</i>
Tnf-a	Tümör Nekrozis Faktör
TA	Takayasu Arteriti
IL	İnterlökin
PDGF	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PET	Pozitron-emisyon tomografisi
PET-CT	Pozitron emisyon tomografi- Bilgisayarlı tomografi
PF4	Trombosit faktör 4
PTX-3	Pentraksin-3
RATIO	<i>Risk of Arterial Thrombosis In relation to Oral contraceptives</i>
SMA	Superior mezenterik arter
SLE	Sistemik Lupus Eritematozis
SPSS	<i>Statistical Package for the Social sciences</i>
St	Standart deviasyon
SVO	Serebrovasküler olay
TIA	Geçici iskemik atak
TLR4	<i>Toll like receptor-4</i>
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktör

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Takayasu arteriti klasifikasyonu	4
2.2. Takayasu arteriti NIH kriterleri	7
2.3. Antifosfolipid Antikor Sendromu kriterleri	16
3.1. Takayasu arteriti sınıflandırma kriterleri (ACR, 1990) (91)	20
4.1. Takayasu arteriti hastalarına ait demografik veriler	23
4.2. ACR 1990 Takayasu arteriti tanı kriterlerine göre değerlendirme	24
4.3. Takayasu arteriti hastalarının tanı anı semptomlarının dağılımı	25
4.4. Takayasu arteriti hastalarında antifosfolipid antikor durumu	26
4.5. Takayasu arteriti hastalarında tanı anı vasküler tutulum tip ve şekli	27
4.6. Takayasu Arteriti hastalarında aort ve diğer vasküler damarların tutulumu	28
4.7. Takayasu arteriti hastalarında gebelik kaybı ve gebelikte hipertansiyon	29
4.8. Takayasu arteriti hastalarına ait komplikasyon dağılımı	30
4.9. Takayasu arteriti hastalarının başlangıç ve halen kullanmakta olduğu medikal tedaviler	31
4.10. Takayasu arteriti hastalarının izlemde Biyolojik ajan/ Siklofosfomid/ Metotreksat, Azatioprin yada Mikofenolat mofetil kullanımı	32
4.11. Takayasu arteriti hastalarında antifosfolipid antikorlar pozitif ve negatif grupların demografik verileri	32
4.12. Takayasu arteriti hastalarında antifosfolipid antikorlar pozitif ve negatif gruplar arasında senkop öyküsü ve trombüs varlığının karşılaştırılması	33
4.13. Takayasu arteriti hastalarında antifosfolipid antikor pozitif ve negatif gruplarda vasküler tutulum tipi, vasküler patoloji ve arter tutulumları dağılımı	34
4.14. Takayasu arteriti hastalarında AFA pozitif ve negatif gruplarda komplikasyon dağılımı	35
4.15. Takayasu arteriti hastalarında antifosfolipid antikorlar pozitif ve negatif grupların başlangıç ve aktif immunsupresif tedavileri	36

- 4.16. Takayasu arteriti hastalarında antifosfolipid antikorlar pozitif ve negatif gruplar Metotreksat/Azatioprin tedavi, Siklofosfamid ve biyolojik ajan kullanımının karşılaştırılması

1. GİRİŞ

Takayasu Arteriti, özellikle aorta ve dalları başta olmak üzere büyük damarları etkileyen kronik, idiopatik, bir vaskülitir. Damar duvarındaki inflamasyon, duvarda kalınlaşma, fibrozis, stenoz ve trombüs gelişimine yol açarak organ iskemisi ile sonuçlanır.

Hastalık öncelikle konstitüsyonel semptomlarla (nedeni bilinmeyen ateş, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı) başlar; ancak vasküler semptomlar başlangıçta nadirdir. Bu dönemde (erken sistemik faz) tanı koymak zor olduğundan hastalık tanısının konulması ilk semptomların başlamasından aylar veya yıllar sonra olabilir. Damar tutulumunun belirginleştiği geç oklüzif fazda ise tanı, karakteristik iskemik semptomlar ve tipik anjiyografi bulguları (damar duvarında diffüz daralma ve oklüzyon) ile konulur. Hastalığın erken dönemde tanısının konulması uygun farmakolojik tedavi (steroid ve immunsupresif ajanlar) ile hastalık progresyonunun yavaşlaması ve kontrol altına alınması açısından önemlidir. Hastalık aktivitesinin ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde klinik, laboratuvar ve konvansiyonel anjiyografik bulguların birlikte değerlendirilmesi önerilmiş olmakla beraber, çalışmalar hasta takibinde yetersizlikler olduğunu düşündürmektedir..

Antifosfolipid sendromu (AFS) antifosfolipid antikor pozitifliği ile birlikte arteriyel veya venöz tromboz ya da hamilelik morbiditesi olarak tanımlanmaktadır. Antifosfolipid antikorlar; anti-kardiyolipin IgM/G, anti beta 2 glikoprotein IgM/G ve lupus antikoagülandır. AFS hem tromboz hem de oklüziv hastalıklarla ilişkilidir; serebrovasküler hastalık, renal arter stenozu veya hızlanmış aterosklerozun antifosfolipid antikorlar ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.

Takayasu arteriti ve AFS ilişkisi literatürde vaka düzeyinde nadir olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada amaç antikor pozitifliği ya da AFS tanısının vasküler komplikasyonlar açısından daha kötü bir klinik sonuca neden olmasında prediktif bir önemi sahip olup olmadığını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Takayasu Arterit'i Genel Bilgiler;

Takayasu arteriti (TA), aorta ve dallarını tutan, başlıca 40 yaş altı kadınlarda görülen granümatöz panarteritle karakterize kronik, idiyopatik büyük damar vaskülitidir.

2.1.1. Epidemiyolojisi;

Takayasu arteriti 10-40 yaş arasında başlamaktadır. Hasta popülasyonunun %80-90'ı kadındır. Irksal dağılımda çeşitlilik mevcuttur. Tüm dünyada en yüksek prevalans Asyalılar'a aittir. Japon'larda yıllık insidans 150 yeni hasta/yıl iken Arvupa'da ve Amerika'da yıllık insidans 1-3 yeni hasta/yıl'dır (1).

Takayasu arteriti dünyanın değişik bölgelerinde farklı arteriyel tutulum tarzı ve prognostik özellikler göstermektedir.

Genetik çalışmalarda HLA-B52 (*Histocompatibility Locus Antigen*) ve daha az yaygın olan HLA-B 67'nin farklı etnik gruplarda TA ile ilişkisi gösterilmiştir. Türk TA hastalarında HLA- B52 ile vasküler tutulumun şiddeti arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (2).

Takayasu arteritinde meydana gelen inflamasyon arkus aorta, torasik ya da abdominal aorta veya dallarına lokalize olabileceği gibi tüm damarı boydan boya tutabilir. Hastalığın prezentasyonunda ciddi bir çeşitlilik olmasına rağmen, ilk vasküler tutulum sıklıkla sol subklaviyen arterden başlar, sol ana karotis artere, sol vertebral artere, brakiosefalik artere, sağ subklaviene, sağ vertebral artere, sağ ana karotis artere doğru sırasıyla uzanım gösterir. Torasik aorta sıklıkla tutulurken, abdominal aorta ve pulmoner arterler %50 hastada tutulur. Abdominal aorta ve renal arterlerde tutulum Hint popülasyonunda daha yaygın olarak görülmektedir (3).

2.1.2. Patogenez;

Takayasu arteriti büyük-orta büyüklükteki damarları tutarak damar duvarında çevresel bir kalınlaşmaya yol açmaktadır. Akut fazda inflamasyon baskın olarak vasovazomların yer aldığı medianın dış tabakası ve adventisyada yer almaktadır. İnflamasyon plazma hücreleri, gama-delta T hücreleri, sitotoksik T hücreleri, T

hepler hücreler, doğal öldürücü hücreler ve makrofajlardan oluşmaktadır. Dev hücreler ve granülamatöz inflamasyon media tabakasında yer almaktadır. Elastik laminanın ve kaslar tabakanın destrüksiyonu anevrizmal dilatasyona yol açmaktadır. Bazı vakalarda görünüm Dev Hücreli Arterit'ten ayrılamayabilir. Bu nedenle aortanın aktif dev hücreli lezyonları arasında ayrım büyük oranda hastanın yaşına dayanır ve genç hastalardaki dev hücrelerin çoğu Takayasu arteriti kabul edilir. Damarın intima tabakası media tabakasındaki myofibroblastların göçü sonrasında reaktif kalınlaşma göstermektedir. Reaktif kalınlaşma sonucunda Aorta ve dalların giriş bölgelerinde daralmalara neden olmaktadır. Reaktif intima aynı zamanda ateroskleroza da yatkınlık yaratmaktadır (4).

Kronik lezyonlarda ise media tabakasında skarlaşmayla birlikte elastik lamellerin fragmantasyonu, kaybı ve sıklıkla bunlara eşlik eden adventisyada belirgin fibrozis olmaktadır. Şiddetli adventisyal kalınlaşmanın aortadaki anevrizmal dilatasyonu engellediği düşünülmektedir (4).

İmmunohistolojik olarak bakıldığında; yapılan çalışmalarda interferon- γ (IFN- γ), interlökin (IL)-6, IL-17A'nın belirgin olarak vasküler inflamasyonda arttığı görülmüştür. Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) artmış lokal üretimini arteriyel kalınlaşmadan ve lümen daralmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hastalığın patogenezinde anti-endotelial antikorların da rolü olabileceğine dair veriler mevcuttur. Ondokuz hastayla yapılan bir çalışmada 18 hastada bu antikorların varlığı tespit edilmiş ve normal gruba göre 20 kat yüksek titrede buldukları görülmüştür (5).

2.1.3. Klinik Prezantasyon;

Hastalık erken dönem ve geç dönem olmak üzere klinik olarak 2 evreye ayrılır. Hastalığın erken döneminde sistemik inflamasyon nedeniyle ateş, kilo kaybı, yorgunluk, halsizlik, myalji, artralji gibi non-spesifik semptomlar görülmektedir. Erken dönemden geç döneme geçerken vasküler inflamasyon ve nabızsızlık görülür. Arteriyel inflamasyona bağlı baş ağrısı, göğüs ağrısı ve karotis üzerinde de ağrı olabilmektedir. Geç dönemde vasküler oklüzyona bağlı iskemik semptomlar görülür.

Aynı zamanda arteriyel yetmezliğe sekonder uzuvlarda kladikasyon, abdominal ağrı, kardiyak anjina, kalp yetmezliği, baş dönmesi görülebilmektedir.

Oluşan anevrizmalar nedeniyle de disseksiyon, geçici iskemik atak ve serebrovasküler olaylar görülebilir. Bütün bu semptomlara rağmen asemptomatik progresyonda hiç de nadir değildir.

Fizik muayenede; periferik nabızlar zayıf alınabilir ya da alınmayabilir. Hastalarda yeni gelişen hipertansiyon ya da ekstremiteler arasında kan basıncı farklılıkları olabilir. Kan basıncı farklılığı her iki kol arasında olabileceği gibi üst ekstremiteler ile alt ekstremiteler arasında da olabilir. Vasküler üfürüm için boyun bölgesinin dinlenmesi ve yüzeysel arterlerin hassasiyet açısından palpasyonu önemlidir. Dikkatli yapılmış bir kardiyak muayene daha önce fark edilmemiş aort yetmezliğini tespit ettirebilir. Aynı zamanda yapılan göz muayenesi arteriyo-venöz anastomoz, kapiller mikroanevrizma formasyonu, anterior iskemik nöropati, retinit gibi

Tablo 2.1. Takayasu arteriti klasifikasyonu

Numano TA Klasifikasyon kriterleri(1994)
Tip-I: Yalnız Arkus Aortanın dalları
Tip-IIa: Asendan Aorta ve/veya Arkus Aorta ± Arkus Aorta dalları
Tip IIb: Desendan Aorta ± Asendan Aorta, Arkus Aorta, Arkus Aorta dalları
Tip III: Torasik Aorta ve Adominal Aorta ve/veya Renal arterler
Tip IV: Abdominal Aorta ve/veya Aenal arterler
Tip V: Yaygın tip (tip 2b + 4)
Koroner arter tutulumu C (+), Pulmoner arter tutulumu P(+)

TA'ya ait göz tutulumu hakkında ya da katarkt, hipertansif retinopati gibi yada TA'ya ait komplikasyonlar hakkında bilgi verebilir. İdrar analizi hipertansiyona sekonder organ hasarında yardımcı olur.

Klinik değerlendirmenin sensitivitesi düşükken, spesifitesi memnun edicidir. 100 hastayla yapılan bir çalışmada; hastalar anjiyografi ve fizik muayene değerlendirilmiş. Sadece fizik muayene ile arteriyografik lezyonun tespitinde sensitivite %14-50 arasında iken, spesifite %71-98 olarak bulunmuştur. Bütün fizik muayene bulguları kombine edildiğinde bile %30 anjiyografi bulguları atlanmıştır. Bu

yüzden fizik muayene bulguları arteriyel lezyon ile kuvvetle ilişkili iken, normal fizik muayene bulguları arteriyel hastalık olasılığını ekarte ettirmemektedir. Bu durum TA hastalarında seri vasküler değerlendirmelerin hastalığın takibindeki önemini desteklemektedir (6).

Dikkatli hikaye ve fizik muayene tanı için gerekmele birlikte, tanı temel olarak akut faz reaktanlarına ve görüntülemeye dayanmaktadır. Çok nadir olmakla birlikte, daha önce eksiz edilmiş damar patolojisi tanıya götürebilmektedir.

Akut faz reaktanları eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein(CRP) sık olarak bu hastalarda tam kan sayımı, metabolik parametrelerle birlikte değerlendirilmektedir. Bu sayede sadece hastalık aktivitesi değil, tedavinin komplikasyonları ve organ hasarına dair bulgular tespit edilebilir. Periyodik açlık kan şekeri, açlık lipidler gibi bazı parametrelerin değerlendirilmesi komorbidite tayini ve izleminde gerekmektedir.

Hastaların %25'inde hastalık aktif olmasına rağmen akut faz reaktanları normaldir. Hastaların %46'sında normal ESR ve CRP değerleri olmasına rağmen manyetik rezonans anjiyografi (MRA)'sinde yeni bulguları mevcuttur, fakat diğerlerinde artmış akut faz reaktanlarına rağmen MRA'da bir değişiklik yoktur (7-8). Bu yüzden akut faz reaktanları normal olsa bile aktif hastalık konusunda uyanık olunmalıdır. Akut faz reaktanları yükselmiş olması halinde de akut fazın yükselmesine neden olabilecek enfeksiyon gibi nedenler dışlanmalıdır. Bu sayede akut faz reaktanlarına göre düzenlenen immunsupresif tedavinin gereksiz arttırılmasının önüne geçilebilir.

Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP dışında da hastalık aktivitesi için biyomarkerlar üzerinde çalışılmaktadır. IL-6, serum amyloid A, fibrinojen, IL-12, matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), pentraksin-3 (PTX-3), B –hücre aktive edici faktör (BAFF), kompleman fragmanları araştırılmaktadır. Şu ana kadar hastalık aktivitesini doğru değerlendiren bir biyomarker tespit edilememiştir. Hastalık aktivitesinin altın standart tanımı ise belli değildir ve bu durum bir biyomarker olmamasından daha sıkıntılı bir durumdur.

Takayasu Arteriti tanısında konvansiyonel anjiyografi çok önemli bir yer tutmaktadır. Arteriyel tutulumun yaygınlığı esas alınarak TA hastalığı çeşitli tiplere ayrılabilir. Takayasu arteriti tiplendirmesi için kullanılan anjiyografik

sınıflandırmalar içinde, 1994'te tanımlanan anjiyografik sınıflandırmaya Tablo-2.1'de yer verilmiştir. Bu sınıflandırmada pulmoner arterler yoktur. Çok merkezli Türk Takayasu Çalışma Grubu verilerine göre, ülkemizde en yaygın tutulum tip-V olup (%51), bunu tip-I tutuluş (%32) izlemektedir (9).

Mevcut görüntüleme yöntemleri; bilgisayar tomografili anjiyografi (BTA), MRA, pozitron-emisyon tomografisi (PET), pozitron emisyon tomografi BT tarama ile birlikte (PET-CT), doppler ultrasound ve kateter anjiyografidir. Hangi modalitenin tanıda, hangi modalitenin takipte en iyi olduğu konusunda uyumsuzluklar mevcuttur. Aynı zamanda görüntülemenin hangi sıklıkta yapılması konusunda görüş birliği yoktur. Tedavi sonrası damar duvarın kalınlığındaki ve kontrastlanmadaki değişikliklerin önemi konusunda şüpheler mevcuttur. Bu yüzden sadece daha önce etkilenmemiş vasküler yapıdaki yeni lezyon gelişimi aktif hastalık olarak kabul edilmektedir. Periyodik görüntülemelerde boyun bölgesinden pelvise kadar olan aorta ve dalları incelenmelidir. Hikayede daha önce serebral veya koroner tutulumlar mevcut ise bu alanlarda yeniden görüntülenmelidir.

Optimal görüntüleme yöntemi açısından bizi yönlendirebilecek karşılaştırmalı bir çalışma mevcut değildir. Görüntüleme yöntemi tercih edilirken; maliyet ve ulaşılabilirlik, radyasyon ve kontrast toksisitesinden daha ön plandadır. Sonuç olarak hastada relaps düşünülüyorsa mutlaka görüntüleme yapılmalıdır, eğer hasta asemptomatik ise progresyonu ve stenoz ya da anevrizma nedeniyle oluşan mekanik kaynaklı kötüleşmeyi dışlamak için en az yılda 1 defa görüntüleme yapılmalıdır.

Aslında TA tedavisinde en önemli sorunlardan birisi, hastalık aktivitesini değerlendirmede güvenilir bir ölçü olmaması, yani "aktif" hastanın hangi ölçüte göre aktif olduğunun net bir şekilde ortaya konulamamasıdır. TA olgularında aktif hastalığı tanımlamak için kullanılan tanımlanmış NIH (*National Institute of Health*) ve DEI.Tak (*Disease Extent Index-Takayasu*) kriterleri vardır. 1994'te Kerr ve ark. tarafından tanımlanan NIH kriterlerine göre, Tablo-2.2'de listelenen dört tanımdan en az ikisinin yeni ortaya çıkması veya kötüleşmesi aktif hastalığı ifade eder;

Tablo 2.2 Takayasu arteriti NIH kriterleri

NIH kriterleri
Başka nedenlerle açıklanamayan ateş ve artralji gibi sistemik özellikler
Eritrosit sedimentasyon hızında artış
Vasküler iskemi ve inflamasyon bulguları (kladikasyo, azalmış veya alınamayan nabız, üfürüm, karotis ağrısı, kan basıncı farklılıkları)
Tipik anjiyografi bulguları

Disease Extent Index-Takayasu (DEI.Tak) ise daha yakın zamanda tanımlanmıştır ve en önemli özelliği hiç görüntüleme yöntemi kullanmaksızın, sadece klinik bulguları değerlendirmeye almasıdır. Bunların dışında hastalık aktivitesi için tanımlanmış Hint Takayasu Aktivite Skoru (ITAS) da mevcuttur. Bu nedenle Takayasu Arteriti hastalarında hastalık aktivite parametreleri yeniden tanımlanmaya çalışılmaktadır.

Dev hücreli arteritin aksine Takayasu Arteriti'nde doku eldesi çok nadir ve ancak cerrahi rezeksiyon sonrası olabilmektedir. Cerrahi işlem ancak hastalık remisyonda olduğunda yapılmalıdır. Vasküler bypass normal görünümlü damar segmentleri arasında yapılmalıdır.

Bunlar göz önünde tutulmasına rağmen yapılan cerrahilerde rezeke edilen damar spesmenlerinin yarısında aktif vaskülit olduğu gösterilmiştir (7-10). Yeni yapılmış retrospektif bir çalışmada; histopatolojide aktif aortit gösterilen hastaların ancak %20 'sinde klinik olarak aktif hastalık ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (11). Sonuç olarak hastalık aktivitesi için eldeki bu kadar ölçüte rağmen, aktiviteyi değerlendirmede ciddi sınırlamalar vardır.

2.1.4 Tedavi

Takayasu arteriti görece nadir görülen bir vaskülit olduğu için, bu hastalıkla ilgili yapılmış plasebo kontrollü, randomize bir çalışma yoktur. Mevcut az sayıdaki çalışmaların çoğu, kısıtlı sayıda hasta üzerinde yapılmış açık çalışmalardır. Bu nedenle, TA tedavisi ile ilgili elimizdeki verilerin, kanıt düzeyleri düşük, açık çalışmalar ve olgu serisi verileri olduğu akıld tutulmalıdır.

Standart tedavide ilk akla gelen kortikosteroidler (KS) ve konvansiyonel immunsupresif ajanlardır. Yüksek doz kortikosteroid tedavisine (1 mg/kg) hastalar yanıt vermek ile birlikte sterodi dozunun azaltılması hastalık alevlenmesine neden olmaktadır. Önemli oranda hasta alevlenme ve remisyonlar ile seyrederek. Uzun süreli yüksek dozda steroid kullanımının yan etkileri nedeni ile steroid dozunun azaltılırken inflamatuvar sürecin kontrol altında tutulması amacı ile tedaviye sıklıkla immunsupresif ajanlar eklenir. Tek başına steroid kullanımı durumunda doz azaltımı ile birlikte hastaların % 50'sinde hastalık alevlenmesi ve yeni damar tutulumları görüldüğü bilinmektedir.

Steroid tedavisi ile birlikte en sık kullanılan immunsupresif ajanlar metotreksattır (MTX). Steroid ve MTX kullanımı ile %80'e varan oranda remisyon sağlanabildiği düşünülmektedir (12). Diğer birimmunosupresif ajan olan azatiopirin (AZA) ile tedavi sonrası inflamasyonun kontrol edilebildiği ve yeni damar tutulumunun azaltılabildiği öne sürülmüştür (13).

Siklofosfamidin yan etkilerinden dolayı; yaşamsal organ tutulumu olan şiddetli veya tedaviye dirençli olgularda kullanımı önerilmektedir (14-15-16). SLE hastalarında siklofosfamid tedavisine alternatif olduğu düşünülen mikofenolatmofetil (MMF)'de kısıtlı sayıda hastada Takayasu arteritinde kullanılmıştır (17-18-19). Siklosporin A, leflunomid Takayasu arteritinde kullanılmış diğer immunsupresif ajanlardır (20-21).

Literatürde tanımlanmış bir uzlaşma olmamakla birlikte genellikle KS dozu azaltıldığında hastalığı aktive olan ve/veya en az bir klasik İS ajana yanıtız olgular tedaviye dirençli olarak kabul edilmiştir. Türk Takayasu Çalışma Grubu tarafından benimsenen, "Tedaviye Dirençli Takayasu Arteriti" tanımlaması vardır. Buna göre, aşağıdaki koşullardan en az birisinin olması durumunda tedaviye direnç söz konusudur:

1. En az altı ay süreyle metotreksat, leflunomid, azatiyopirin, siklofosfamid, mikofenolatmofetil, siklosporin A veya benzeri herhangi bir klasik immunsupresif ajanın kullanılmasına rağmen, günlük prednizolon dozunda altı ay sonunda günlük 7,5 mg'ın altına inilememesi

2. En az altı ay süreli immunsupresif tedaviye rağmen, anjiyografik veya klinik progresyon (yeni anlamlı darlık, yeni invaziv radyolojik veya cerrahi girişim gereksinimi) gelişmesi

3. Yılda üçten fazla hastalık atağı

4. Hastalık aktivitesine bağlı “mortalite”

Tedaviye dirençli Takayasu arteriti hastalarında son yıllarda sıklıkla biolojik ajanlar kullanılmaktadır. TNF- α granülom oluşumu ile ilişkili bir sitokindir ve TNF- α düzeyinin Takayasuarteritli hastaların serumunda arttığı bilinmektedir (22). Bu nedenler ile infliksimab, etanersept ve adalimumab anti-TNF ajanlar Takayasu arteritli hastalarda ilk denelinen biolojik tedaviler olmuştur. Anti-TNF ajanlar ile tedavi edilen dirençli hastalarda %90’a varan remisyon oranları bildirilmiştir. Bu çalışmalarda en sık kullanılan ajan infliksimabdır. Anti TNF tedavi kesildiğinde hastalık alevlenmelerinin görüldüğü ya da remisyonun sağlanabilmesi için doz arttırımına gereksinim olduğu bilinmektedir (23-24-25).

Rituksimab (anti-CD 20 antikor) ve abatacept dirençli Takayasu arteriti hastalarında kullanılmıştır (28). IL-6’nın Takayasu arteriti hastalarında vasküler inflamasyonda önemli rol aldığı ve serum IL-6 düzeyinin hastalık aktivitesinin bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Tosilizumab insan monoklonal antikorudur; IL-6 reseptörüne karşı geliştirilmiştir. Tedavisinde tosilizumab kullanılmış dirençli Takayasu arteriti hastalarında hastalık aktivitesinin kontrol altına alınabildiği bildirilmiştir (29-30-31-32).

TA kronik döneminde tedavinin hedefi etkilenen organın cerrahi ya da endovasküler girişimlerle revaskülerizasyonunun sağlanmasıdır. Bu işlemler; balon anjioplasti, stent ya da stentgreftreplasmanıdır. Ancak tüm girişimlerin başarı şansının yüksek olabilmesi için hastalık aktivitesi kontrol altında olmalıdır. Kronik sürece girmiş, uzun, fibrotikarteriyel lezyonlarda endovasküler tedavinin başarı şansı düşüktür. Tedavi öncesi ve sonrası kullanılan antiagregan/antikoagülan tedavisinde başarı girişim şansını arttırdığı düşünülmektedir. Uygun seçilmiş olgularda girişim sonrası kısa dönemde %90’ın üzerinde başarılı sonuçları olduğu bildirilmiştir. Bu olgularda tedavinin uzun dönem sonuçlarında tatmin edici olduğu düşünülmektedir (34-35-36-37).

Cerrahi tedavi kritik serebrovasküler, koroner arter, renal arter, periferik arter lezyonu olan hastalarda düşünülebilir. Diseksiyon, rüptüre eğilimli anevrizma ciddi aort yetmezliği cerrahi girişim gerektirebilir. Endovasküler girişimlerde olduğu gibi hastalık aktivitesinin kontrolü cerrahi başarısını arttıracak, post operatif komplikasyon gelişimi olasılığını düşürecektir (38-39-40).

2.2. Antifosfolipid Sendromu Genel Bilgiler:

Antifosfolipid sendromu (AFS) tekrarlayan vasküler tromboz ya da gebelik morbiditesi ile beraber devamlı antifosfolipid antikorlarının (AFA) varlığı ile seyreden bir hastalıktır. AFS izole bir tanı olarak ortaya çıktığında Primer Antifosfolipid Sendromundan veya sistemik lupus eritematozus (SLE) veya diğer romatizmal hastalıklara eşlik ettiğinde sekonder AFS'ten bahsedilir. AFS hastalarının yaklaşık %50'sinde SLE, Skleroderma, Sjögren Sendromu, Dermatomyozit, Romatoid Artrit, farklılaşmamış bağ dokusu hastalığı gibi sistemik otoimmün inflamatuvar bir hastalık eşlik etmektedir.

2.2.1 Epidemiyolojisi:

Antifosfolipid antikorlar sağlıklı kadınların %1-%5 arasında bulunmaktayken, tekrarlayan 1. trimester gebelik kaybı olan kadınların %15'inde bulunmaktadır (41). Anti fosfolipid antikorların yaşla prevalansı artmaktadır. Bu durumun yaşlı hastalarda görülen trombotik olaylar için bir tetikleyici olup olmadığı bilinmemektedir. AFS enfeksiyon hastalıklarının çokluğu ile ilişkilidir. AFA oluşumunda en yaygın kabul gören açıklamalardan biri duyarlı kişilerde enfeksiyon ajanlarına maruziyet sonrası bu antikorların oluştuğudur. AFS ile ilişkili enfeksiyonlar rubella, toksoplazmozis, parvovirus, hepatit C, HIV ve diğerleridir. SLE'li kadın hastalar AFA gelişimi açısından riskli olup, bu grupta prevalans %41'dir. SLE hastalarında AFA varlığı %5 mortalite hızıyla olumsuz prognostik bir göstergedir. SLE dışındaki diğer otoimmün bağ dokusu hastalıklarında AFA antikorlarının prevalansı %6 ile %15 arasında değişmektedir.

Antifosfolipid antikorlarına sahip insanlardan ancak bir kaçı hastalığı geliştirmektedir. AFAS prevalansı 40-50/100.000 'dir (42). AFS patogenezinde AFA'lar vardır ancak hastalığın gelişimi için ikincil faktörler gereklidir. *Second-hit*

olabilecek bu faktörler sigara kullanımı, uzamış immobilizasyon, gebelik, post-partum periyot, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi, maligniteler, nefrotik sendrom, hipertansiyon ve hiperlipidemilerdir.

2.2.2. Patogenez:

Antifosfolipid antikolar anyonik fosfolipidlere, fosfolipid bağlayıcı plazma proteinlerine ve fosfolipid-protein komplekslerine karşı gelişmiş heterojen bir grup antikolarlardır. Hastalığın etyopatogenezinde antikardiyolipin, lupus antikoagulan ve anti-beta2-glikoprotein-1 antikoları rol oynar. Bunların dışında protrombin, annexin V, fosfotidilserin, fosfotidinositol ve fosfotidiletalamine karşı da antikolar saptanmıştır ancak bunların klinik önemi tam olarak net değildir.

Antifosfolipid antikolar serumda ya da hücre yüzeyinde yer alan negatif yüklü fosfolipidlere veya protein bağlı fosfolipidlere bağlanmaktadır. Antijen-antikor etkileşimini neyin tetiklediği bilinmemektedir. Enfeksiyon, oksidatif stres, cerrahi gibi major fiziksel stresler ve antikoagulan tedavinin kesilmesi tetikleyici olabilmektedir. Deneysel verilerde beta-2 glikoprotein 1’de, mikrobial antijenlerle kompleks oluşturma ya da endotelial hücre reseptörü olan annexin 2/TLR4 (*toll like receptor-4*), trombosit reseptörü olan apolipoprotein E reseptör 2’(apo ER2’), GP1b/IX/V (*glycoprotein Ib-IX-V*), trombosit faktör 4 (PF4) olan etkileşim ile dimerizasyon ya da endotelial nitrik oksid sentezinde azalma sonucu, konformasyonel değişiklik olduğu görülmüştür. Beta-2 glikoprotein 1’in apo ER2’, GP1b/IX/V reseptör, PF4 ile olan bağlanmasıyla endotelial hücreler, trombositler ve monositler aktive olur. Bu aktivasyon p38 mitojen aktive protein kinazı ve nükleer faktör (NF) –Kb’yi aktive ederek IL-1,IL-6,IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına, adezyon moleküllerinin ekspresyonuna, doku faktörün ekspresyonuna, hücre yüzeyi plazminojen aktivasyonunun inhibisyonuna neden olmaktadır. Yukarıda bahsedilen olaylar neticesinde hücrelerin fenotipi değişerek protrombik forma geçmişlerdir. Bu yüzden Antifosfolipid antikolar tarafından monosit, trombosit, endotelial hücre, nötrofilin direk aktivasyonu sonucu AFS ‘ye bağlı trombozun geliştiği düşünülmektedir.(43)

Antifosfolipid sendromunun obstetrik grubundaki temel patoloji plasental disfonksiyondur. Bu sayede preeklampsi, plasental yetmezlik, intrauterin büyüme geriliği gibi kliniklere yol açabilir.

Antifosfolipid antikolar ile trofoblast arasında direk etkileşim olduğunu ve kompleman aracılı trofoblast hasarının olduğunu gösteren ip uçları vardır (44). AFS ile ilişkili kompleman aktivasyonunun mekanizması açık değildir. Farelerde yapılan bir çalışmada anti beta 2 glikoprotein 1'in kompleman aktivasyonu ile fetal hasara yol açtığı gösterilmiştir. Aynı zamanda C4 (kompleman 4) eksik farelerde anti beta 2 glikoprotein 1'e bağlı fetal hasar görülmemiştir.

Annexin V negatif yüklü fosfolipidlere bağlanan plasental antikoagulan bir proteindir. AFA bu proteini inaktive eder. Plasental yüzde kontrolsüz koagülasyon reaksiyonlarına yol açarak fetal kayıplara ve düşüklere neden olmaktadır.

2.2.3. Klinik Prezantasyon;

Tekrarlayan spontan düşükler populasyonun %1'inde görülmektedir (45). Tekrarlayan kayıplarda kromozomal anormallikler, genetik kayıplar, fetal anomaliler, endokrinopatiler, otoimmün hastalıklar, madde kullanımı bilinen nedenler arasındadır.

Epidemiyolojik çalışmalarda tekrarlayan gebelik kayıpları ile antikardiyolipin antikoları ve lupus antikoagülanı arasında ilişki gösterilmiştir (46). Tekrarlayan gebelik kayıplarına totalde bakıldığında; %7-%25 AFA açısından pozitiflik tespit edilmiştir (46). Antikardiyolipin antikoların ve lupus antikoagülanın tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda prevalansı sırasıyla %13,9-%21 ve %2,8-%14,6'dır (47-48-49-50-51). Normal gebelerde karşılaştırmalı olarak bakıldığında antikardiyolipin antikolar ve lupus antikoagülanı sırasıyla %1-%2,2 ve %1,2-3,8 prevalansa sahiptir (52). Beta 2 glikoprotein 1 ise seviyesi tekrarlayan düşüklerle ve düşük tehdidinde yüksek kayıp hızıyla ilişkilidir (53).

Tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadın hastalarda, antifosfolipid antikoların varlığı >10 hafta üzerindeki gebelik kayıpları ile belirgin olarak ilişkilidir (%50 vs %15) (54).

Çok merkezli vaka –kontrol bir çalışmada ölü doğum yapmış kadınların serumlarına bakıldığında canlı doğum yapmış kadın hastalara göre 3 kat artmış

antikardiyolipin IgG (immünglobulin G) ve anti beta 2 glikoprotein IgG tespit edilmiştir (55). Bu antikorların varlığı gebeliğe ait olumsuz sonuçlar için yeterli değildir.

Antifosfolipid sendromu hastaları en çok tromboz ile prezente olmaktadır. AFS'de arteriyel ya da venöz sistemde, vasküler yatak immun olmadan tromboz gerçekleşir. Abdominal ya da retinal venler, superior sagittal sinüs, juguler ven gibi atipik yerleşimli venöz trombüsler, üst ve alt ekstremitte arteriyel trombüsler AFS'yi düşündürmelidir. AFS'de en sık venöz trombüsler görülmektedir. Venöz trombo emboli geçiren hastaların %2'sinde AFA pozitifliği mevcuttur. Sebati eden AFA pozitifliği olan asemptomatik hastalarda trombüs geliştirme hızı yıllık %1'dir. Antifosfolipid sendrom nedeniyle tedavi edilen gebe hastalarda tromboz hızı %0-%22 arasında değişmektedir. Çoğu hastada eğer ilk tromboz venede ise tekrarlayan trombozda venede, arterde ise tekrarlayan tromboz da arterde olmaya meyillidir.

Yapılan retrospektif bir çalışmada artmış anti beta 2 glikoprotein 1, antikardiyolipin ve lupus antikoagulan düzeyiyle gebelikle indüklenen hipertansiyon ve preeklampsi arasında ilişki gösterilmiştir (56-57-58). Sekiz yüz sekiz hastayla yapılan bir çalışmada AFA antikorları ve ciddi preeklampsi arasında bir korrelasyon bulunmamıştır (59). Çok merkezli gebe ve AFS olan 1000 hastayla yapılan bir çalışmada hastaların % 9,5'inde preeklampsi ve % 4,4'ünde eklampsi geliştirmiştir (60). Preeklampsinin dünya çapında tahmin edilen insidansı % 4,6'dır (61). 2010 da yapılan bir meta analizde antikardiyolipin antikorlar ve ciddi preeklampsi arasında kuvvetli bir ilişkinin mevcut olduğu gösterilmiştir (62).

Antifosfolipid sendromunun gebelerdeki en sık klinik prezentasyonu tromboembolizm ve herhangi bir trimesterdaki gebelik kaybıdır.

Antifosfolipid sendromunda birçok sisteme ait bulgular olabilir ancak bunlar daha az görülür. AFS hastalarında iskemik inme hastaların % 19,8'inde görülür. Bu komplikasyon herhangi bir nörovasküler damarda gerçekleşebilirken; en sık orta serebral arterde olur. Elli yaşın altında inme ile prezente olan hastalarda AFS düşünülmelidir. Genç yaşta iskemik inme geçiren hastaların % 25'inde lupus antikoagulan veya anti-kardiyolipin pozitifliği mevcuttur (63). *Risk of Arterial Thrombosis In relation to Oral contraceptives* (RATIO) çalışması iskemik inme ve AFS ilişkine bakıldığı, en geniş kapsamlı çalışmadır. Elli yaşından küçük kadın

hastalarda lupus antikoagulan ve anti beta 2 glikoprotein1 arasında doz bağımlı, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki varken antikardiyolipin antikorları arasında böyle bir ilişki tespit edilmemiştir (64). Kognitif eksiklik ve AFS arasındaki ilişki net değilken, vasküler demans ile artmış AFA antikorları ilişkilendirilmiştir (65). Yapılmış küçük bir çalışmada nörolojik bir hastalık var olmamasına rağmen nöropsikolojik değerlendirme bu hastalarda daha kötü sonuçlanmıştır (66). AFS inmenin nadir bir nedeni olup, AFS ilişkili inmenin insidansı, yaklaşımı ve etiyojisi konusundan çok az veri mevcuttur. İskemik inme dışında AFS'de *amorozis fugax*, serebral sinüs trombozu, okuler iskemi, akut iskemik ensefalopatide tanımlanmıştır (67). AFS ile Guillain-Barre, kore, distoni, sensorinöral işitme kaybı da ilişkilendirilmiştir; fakat bu ilişki zayıftır ve gözlemsel verilere dayanmaktadır (68).

Antifosfolipid antikorlarının varlığı hızlanmış ateroskleroz, artmış myokardiyal enfarktüs(MI) insidansı ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Akut koroner sendrom ile prezente olan hastalarda daha yüksek oranda artmış anti beta 2 glikoprotein IgM/IgG tespit edilmiştir (69).

Risk of Arterial Thrombosis In relation to Oral contraceptives çalışmasında artmış lupus antikoagulan olan hastalarda artmış MI riski olduğu gösterilmiştir. Bu risk anti-kardiyolipin ve anti beta2 glikoprotein 1 için gösterilememiştir (70).

Yapılan diğer çalışmalarda koroner arter hastalığı olan hastalarda anti-kardiyolipin seviyelerinde bir farklılık tespit edilmemiştir. AFA antikorlarından herhangi birinin pozitif olduğu hastaların alındığı *Euro-phospholipid* çalışmasında MI ve anjina insidansı sırasıyla % 5,5 ve % 2,2'dir (68).

Antifosfolipid sendromu aynı zamanda kalp kapak hastalıkları ile de ilişkilidir. SLE hastalarında AFA pozitifliği kapak hastalığı ve Libman-Sacks Endokardit riskini 3 kat arttırmaktadır. *Euro-phospholipid* çalışmasında AFS hastalarında valvuler hastalık insidansını % 14,3 olarak tespit etmiştir (60). Mitral ve aortik kapak en çok etkilenen kapaklardır (71).

Deri bulguları AFS'de de sık gözlenir. En sık deri tutulumu %26 hastada görülen livedo retikularistir (72). Livedo retikularis arteriyel lezyonlar ve çoklu tromboz ile ilişkilidir. Diğer deri lezyonları nekrotizan vaskulit, kutanöz ülserler,

tromoflebit ve ağırlı deri lezyonlarıdır. Lupus antikoagülan düzeyi artmış hastaların % 40'ı ilk olarak deri lezyonları ile prezente olmaktadır.

Antifosfolipid sendromu hastalarında böbrek tutulumu üzerinde az çalışılmış bir konudur. Hastaların % 3-% 40'ında olduğu düşünülmektedir (67). Tromboz renal vasküler yapının herhangi bir yerinde olabilir ve hipertansiyon, akut böbrek hasarı, nekroz, son dönem böbrek hastalığına yol açabilir (73). Histopatolojik olarak incelendiğinde arteriyoskleroz, fibröz intimal hiperplazi, trombotik mikroangiopati, fibroelüler oklüzyon gibi geniş yelpazede lezyonlar görülmektedir. AFS ve böbrek tutulumu olan hastalarda hipertansiyon % 93'ünde mevcuttur ve altta yatan böbrek hastalığının da ilk bulgusudur. AFS ve kronik hipertansiyonu olan hastalarda en sık böbrek patolojisi % 26 sıklıkla görülen renal arter stenozudur (74).

Adrenal bez yetmezliği adrenal hemoraji veya daha az olasılıkla bilateral adreanal enfarkta bağlı olabilir ve bu abdominal ağrı ve halsizlikle sonuçlanır.

Primer AFS'si olan olguların % 20-40'ında trombositopeni gözlenmektedir. Trombositopeni genellikle 100.000- 150.000/ul civarındadır. AFS'deki trombositopeni genellikle hemoraji nedeni olmaz. AFS ile ilişkili trombositopeninin diğer nedenlere bağlı olanlardan ayırımı zordur. Bu bozukluk ile ITP (İmmün Trombositopenik Purpura) arasındaki sınır belirsizdir. ITP'li hastaların serumlarında antifosfolipid antikor tespiti ayırıcı tanıyı daha da güçleştirir. Ancak trombositopeni ve AFS ile ilişkili platelet antijenlerinin, ITP de bulunanlarda farklı olduğu bilinmektedir. Hemolitik anemi bazen AFS'li hastalarda gözlenebilir. Direkt coombs testi pozitifliği primer AFS'li hastalarda % 12, sekonder AFS'li hastalarda % 40'tır.

Katastrofik AFS çoklu organ yetmezliği ile beraber yaygın trombotik hastalığın olduğu, tedaviye rağmen mortalitesi yüksek, ancak az görülen bir durumdur. Böbrek, akciğer ve beyin tutulumu en sık tutulum şeklidir. Katastrofik AFS hastalarının % 50'si daha öncesinde AFS tanısı almamış hastalardır (75). Katastrofik AFS hastalarının yaklaşık yarısında, tetikleyici olarak enfeksiyon, malignite, SLE alevlenmesi, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi girişim tanımlanmıştır (76). Gebelikte katastrofik AFS hastaları, tüm katastrofik AFS hastalarının % 6'sını oluşturmaktadır. Gebelerde katastrofik AFS, gebe olmayanlarla benzer kliniktedir; fakat gebe hastalar HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*)

sendromu geliştirebilir. Katastrofik AFS'de sırasıyla maternal ve fetalmortalite % 46 ve % 54'tür (77).

Tanı için en az Tablo-2.3'te belirtilen en az bir klinik ve bir laboratuvar bulgusu gereklidir.

Tablo 2.3 Antifosfolipid Antikor Sendromu kriterleri

1. Klinik Kriterler
<p>a. Tekrarlayan arteryel ve/veya venöz trombozlar:</p> <p>Görüntüleme yöntemiyle, Doppler ultrasonografi (USG) veya histolojik olarak doğrulanmış, en az bir veya daha fazla arteryel veya venöz tromboz veya herhangi bir organ veya dokuda küçük dammar trombozu olmalıdır. Yüzeysel venöz tromboz bu tanımlamaya dahil değildir. Histolojik doğrulama için, tromboza damar duvarında inflamasyon eşlik etmemelidir.</p>
<p>b. Tekrarlayan fetal kayıplar: Aşağıdaki üç kriterden en az biri olmalıdır;</p> <ul style="list-style-type: none"> * Morfolojik olarak normal bir fetusun 10. veya daha ileri gebelik haftasında açıklanamayan ölümü. Fetal morfolojinin normal olduğu USG veya muayene ile gösterilmelidir. * Morfolojik olarak normal bir neonatalin gestasyonun 34. Haftasında veya öncesinde preeklampsi, eklampsi veya ciddi plasental yetmezlik nedeniyle premature doğumu. * Anatolik, genetik veya hormonal nedenlerin dışlandığı, üç veya daha fazla açıklanamayan 10. Haftasından önce olan düşük.
2. Laboratuvar Bulguları
<p>a. Antikardiyolipinantikor (AKA):</p> <p>Orta veya yüksek titrede (>40 GPL / >40 MPL / >%99 persentil / 40 sağlıklı insanın ortalamasının > 3SD) Anti-kardiolipin IgG/ IgM varlığı</p>
<p>b. Lupus antikoagölan (LAK):</p> <ul style="list-style-type: none"> * Plazmada altı hafta veya daha uzun bir arayla en az iki kere gösterilmiş olmalıdır. * Tarama testi olarak, fosfolipide bağımlı bir koagölasyon testinde uzama olması (bu koagölasyon testleri; aPTT, kaolin pıhtılaşma zamanı, dRVVT, dilüe protrombin zamanı). * Normal trombositten fakir plazma ile karıştırma sonrasında, testteki uzamanın düzelmemesi. * Ortama fazla miktarda fosfolipid eklenmesiyle, tarama testindeki uzamanın kısalması veya tamamen düzelmesi. * Faktör VIII inhibitör ve heparin kullanımı gibi diğer koagölopati nedenlerinin dışlanması.
<p>c. Anti-beta-2glikoprotein 1:</p> <p>Anti-β_2 glikoprotein-1 IgG/IgM (>%99 persentil) varlığı</p>
<p>3 AFA'dan en az birinin en az 12 hafta ara ile iki ayrı zamanda doğrulanması gereklidir.</p>

Tedavi:

Antifosfolipid antikor pozitifliği mevcut olup, trombotik olay hikayesi olmayan gebe hastalarda en iyi tedavi modalitesi tartışmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve aspirin bu grupta en çok uygulanan ve en çok çalışılan tedavi modalitesidir. En az 3 düşüğü olan hastalarda aspirin ve plasebo ile yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada, aspirin alan kolunda canlı doğum hızında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmamış (78). Düşük molekül ağırlıklı heparinin veya heparinin aspirinle birlikte kullanılarak gebelik sonuçlarını değerlendiren randomize kontrollü birçok çalışma mevcuttur. Toplamda 13 tane randomize ve nonrandomize çalışmaların değerlendirildiği bir Cochrane derlemesinde fraksiyonel olmayan heparin ile birlikte aspirin alan grupta gebelik kaybını azaltmada sadece aspirin alan kola göre daha etkili bulunmuştur. Fakat DMAH ile aspirin birlikteliği gebelik kaybını azaltmada sadece aspirin alan gruba göre daha etkili bulunmamıştır. Otörler aspirin ve heparin kombinasyonu önermektedirler; fakat daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. 2010 yılında yapılmış bir meta analizde heparin ve aspirin kombinasyonu belirgin olarak canlı doğum hızında artış sağlamıştır. (% 74,24 vs % 55,83) (79). 2010'da yapılmış olan başka bir analizde benzer sonuçlar elde edilmiş ve fraksiyone olmayan heparinin de kombinasyon tedavilerinde kullanılabileceği belirtilmiştir (80).

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) antepartum ve postpartum 6. haftaya kadar profilaktik heparin kullanımını önermektedir. Bu hasta grubunda steroid, immunglobulin tedavileri de denenmiştir. Bu tedavilerle yapılan çalışmalarda sonuçlar kafa karıştırıcı ya da olumsuzdur (81-82). Antifosfolipid antikor pozitifliği ve tekrarlayan gebelik kaybı olan sağlıklı gebelerde tromboz olasılığı azdır. On iki çalışmanın incelendiği bir derlemede 673 hastadan sadece 1 tanesinde tromboz gelişmiştir (83).

Daha yüksek riskli AFS hastalarında (SLE öyküsü, tromboz hikayesi olan veya diğer majör morbiditeler) tedavi sonuçlarına bakılan birkaç çalışma mevcuttur. Sebat eden AFA pozitifliği olan 54 kadın hasta, toplamda 82 gebelik boyunca izlenmiştir. Hastaların bir kısmı prednizon ve düşük doz aspirin, bir kısmı heparin ve düşük doz aspirin ve bir kısmı da prednizon, aspirin ve heparin almıştır. Bu hastaların % 32'sinde SLE , % 41'inde tromboz hikayesi, % 24'ünde geçici iskemik

atak mevcuttur. Gruplar randomize değildir ve hiçbir tedavi grubu diğerine üstün gelmemiştir. Yenidoğan sağkalım hızı % 73'tür (84). Günümüz pratiği aspirinli ya da aspirinsiz heparin ile profilaktik antikoagülasyon olup uzman görüşüne dayanmaktadır. ACOG profilaktik antikoagülasyonun postpartum 6. haftaya kadar devam etmesini önermektedir. Heparin ve aspirine immunglobulin eklenmesinin canlı doğum hızını belirgin olarak arttırdığını gösteren bir çalışma mevcuttur (85). Şu anda immunglobulin rutin olarak kullanılmamaktadır.

Antifosfolipid sendromu hastalarında gebelik sonrası DMAH'den kumadin tedavisine geçilmelidir. Direk trombin inhibitörü olan rivoroksaban oral bir ajan olup, araştırılmaktadır. Uzman görüşüne göre bu ajan ile tedavi kumadin kullanımının kontraendike olduğu hastalarla sınırlandırılmalıdır.

Herhangi bir klinik semptomu olmayıp antikor pozitif olan hastalardaki aspirin ile profilaksi tartışmalıdır. Aspirinin sekonder AFS'de kullanılması önerilmektedir.

Katastrofik AFS'de heparin ile beraber yüksek doz /pulse steroid, intravenöz immunglobulin, plazma değişimi gibi tedavi yöntemleri kullanılabilir.

Tromboz kliniğiyle tanı almış AFS hastalarında uzum dönem antikoagülasyon önerilmektedir (86). *International Congress on Antiphospholipid Antibodies* 2011 önerilerine göre; ilk venöz trombotik hadise ve kesin AFS hastalarda INR (*international normalized ratio*) hedefi 2-3 arasında olacak şekilde oral antikoagülasyon yapılmalıdır. Arteriyel tromboz ve kesin AFS olan hastalarda hedef INR 3-4 arasında olacak şekilde antikoagülasyon önerilmiştir. Fakat bu öneri ortak bir karar değildir. Bu grup içindeki bazı görüşler sadece anti-platelet tedavi ya da INR 2-3 arasında tutulacak şekilde sadece antikoagülasyon ya da INR 2-3 arasında tutulacak şekilde antikoagülasyon ve antiplatelet tedavi önermektedir. Tromboz kliniğiyle seyreden AFS hastalarında antikoagülasyon tedavinin süresi belirsizdir.

Takayasu Arteriti ve AFS kliniği olan literatürde 9 hasta bildirilmiştir (1). Misra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 34 TA hastasının 14'ünde (%41'inde) artmış antikardiyolipin IgG seviyesi saptanmış; fakat bu 14 hastanın hiçbiri AFS kriterlerini karşılamamaktadır (87). Jordan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 22 TA hastasının 10'unda(%45'inde) persistan pozitif AFA tespit edilmiştir (88). Bu

çalışmada TA ve AFA pozitifliği olan hastaların vasküler komplikasyonlarının daha fazla olduğu iddia edilmiştir. Fakat bu veriler diğer yapılan çalışmalarda doğrulanmamıştır (89). Takayasu Arteriti hastalarındaki mevcut Antifosfolipid antikor pozitifliği; bu antikorların vasküler hasarda rolü olabileceğini ve vaskülopatinin şiddetini arttırabileceğini düşündürtmüştür (90). Bu antikorların patogenezdaki rolü için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

3. MATERYAL-METHOD

3.1. Materyal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bölümü tarafından izlenmekte olan ve kontrole gelen Takayasu Arteriti hastaları çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri açısından değerlendirildi. Çalışma için uygun olan hastalara çalışmaya katılma daveti yapıldı.

Çalışma kapsamına dahil olmak için;

- Tanıya uygun kriterlerin (ACR 1990) karşılanmış olması (Tablo-3.1)
- On Sekiz yaşından büyük hastalar
- Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak

Çalışma kapsamında dışlanma kriterleri;

- On sekiz yaşından küçük olmak
- Gebelik
- Çalışmaya aktılmayı kabul etmeyen hastalar

Tablo 3.1 Takayasu arteriti sınıflandırma kriterleri (ACR, 1990) (91)

1	Başlangıç yaşı < 40 yaş
2	Bir ekstremitede kladyasyon
3	Azalmış brakial arter nabzı
4	Kollar arasında, sistolik kan basıncında 10 mmHg'dan fazla farklılık
5	Subklavian arter veya aort üzerinde üfürüm
6	Tüm aort, onun primer dalları veya proksimal üst veya alt ekstremitelerde geniş arterlerin tıkanma veya daralmasının arteriyografik kanıtı

Bu çalışma kesitsel nitelikte olup, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalına Aralık 2015 ve Eylül 2016 tarihleri arasında başvuran, Takayasu Arteriti tanısı olan hastalar ile gerçekleştirildi. Çalışmada elde edilecek verilerin kaydedilmesi için bir bilgisayar dosyası oluşturuldu.

Tüm Takayasu arteriti hastalarından çalışmaya katılmak istediklerine yönelik onam alındıktan sonra medikal öyküleri ve fizik muayeneleri tekrarlandı. Hastaların demografik özellikleri, semptomların başlama yaşı, tanı aldıkları tarih, komorbid hastalıklar, hastalık süresince kullandıkları tedaviler belirlendi ve kaydedildi. Tüm kadın hastalardan gebelik öyküsü bilgileri toplandı. Hasta dosyaları ve hastane bilgisayar sistemi verileri yine aynı amaçlarla incelendi. Hastalık süresince gelişen komplikasyonlar (Hipertansiyon, aort yetmezliği, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, retinopati, anevrizma gelişimi, cerrahi ya da radyolojik girişimler gibi) belirlendi ve kaydedildi. Hastaların tanı aldığı döneme ait görüntüleme raporları incelenerek vasküler tutulumun olduğu damarlar, patolojik tutulum şekilleri(stenoz, oklüzyon, anevrizma, lüminal düzensizlikler) kaydedildi. Hastalarda vasküler tutulum tipi daha önce tanımlanmış sınıflandırmaya göre yapıldı (Tablo 2.1). Hastaların rutin kontrolleri sırasında bakılan hemoglobin, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, ALT ve serum kreatinin değerlerine hastane bilgisayar verilerinden ulaşılarak kaydedildi.

Tüm takayasu arteriti hastaların antikardiyolipinIg M/Ig G, anti beta-2 glikoproteinIg M/Ig G antikorlar ve lupusantikoagülan testleri yapıldı. Hastaların rutin klinik vizitleri esnasında hastalardan 8 cc kan örneği alındı (lupusantikoagülan için sitratlı tüpe, diğer antikorlar için ise biyokimya tüpüne). Kan örnekleri 10 dakika kadar bekletildikten sonra santrifüj cihazında 10 dakika 4000 ipm'de santrifüj edildi. Santrifüjden sonra plazmaları ayrılarak -80 °de çalışılmak üzere saklandı. AntikardiyolipinIg M/IgG ve anti beta-2 glikoproteinIg M/Ig G antikorlar ELISA (Enzime bağlı immünosorban yöntem) ile çalışıldı (Orgentec Diagnostika 515 ve 521), lupus antikoagülanı testi dilüyeRussell'svipervenomtime (zamanı) ile çalışıldı (Siemens Healthcare Diagnostics®). AntikardiyolipinIg M/Ig G antikorlar için 20-40 IU/ml değerleri arası orta, >40IU/ml üzeri yüksek titre de pozitiflik olarak kabul edildi. Anti beta-2 glikoproteinIg M/Ig G antikor ve lupus antikoagülan testi sonuçlarının değerlendirilmesinde sırası ile > 5 U/ml Ve 1.2 üst sınır olarak kullanıldı.

Hastalar antikardiyolipinIg M/Ig G antikor pozitif ve/veya anti beta-2 glikoproteinIg M/Ig G antikor pozitif ve/veya lupusantikoagülan testi pozitif olan ve olmayan şeklinde gruplandırıldı. AntikardiyolipinIg M/Ig G antikor pozitif ve/veya anti beta-2 glikoproteinIg M/Ig G antikor pozitif ve/veyalupusantikoagülan testi

pozitif olan hastalar APS kılafikasyonkriterleri açısından değerlendirildi (). Hasta grupları klinik ve görüntüleme özellikleri aışımdan karşılaştırıldı. Hastalık komplikasyonları değerlendirilirken hipertansiyon, aort yetmezliği, anevrizma gelişimi ve retinopati varlığı majör komplikasyonlar olarak gruplandırıldı.

Hastalar almakta oldukları tedavilere göre hastalığın her hangi bir döneminde siklofosfamid ve/veya biolojik ajan kullanan ve kullanmayan gruplar olarak ayrıldı. Siklofosfamid ve/veya biolojik ajan kullanmış hastaların şiddeti ve/veya tedaviye dirençli hastalar olabilecekleri düşünülerek AFA ve/veya lupusantikoagülan testi pozitifliği açısından değerlendirildi.

3.2. Metod Veya İstatistiksel Yöntem

Tüm istatistiksel değerlendirmelerinde Statistical PackageforSocialSciences (SPSS) 21 for Windows programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna Shapiro-Wilk analiz testiyle bakıldı. Ölçülebilen (nicel) verilerin dağılımı ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler medyan (ortanca) ve minumum-maximum değerleri ile ifade edildi. Normal dağılıma uyan verilerin hasta ve kontrol grubundaki farklılığına student t testi kullanılarak bakıldı. Normal dağılıma uymayan hasta ve kontrol grubu arasındaki farka ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. AFAS antikor pozitifliği olan (zayıf- güçlü) ve olmayan gruplar arasındaki ilişkiye ise OneWayAnova testi analiz edildi. Sayılabilen verilerin dağılımı ise % (yüzde)olarak tanımlandı. Tüm testlerde 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Elliüç hastanın 4 (%7,5)'ü erkek, 49 (%92,5)'u kadındı. Hastaların hastalığa ait ilk semptomlarının ortaya çıktığı ortalama yaş $30,9 \pm 11,03$ yaştı. Hastaların tanı aldıkları ortalama yaş $33,27 \pm 11,37$ yaştı. Hastaların ortalama hastalık süresi $83,73 \pm 83,48$ aydı. Hastaların medyan hastalık süresi 48 ay olup, bu süre en az 8 aydan en fazla 456 aya kadar uzanmaktaydı (Tablo- 4.1).

Hastalardan herhangi bir komorbiditesi olan 34 (%64,2) hasta mevcuttu (Tablo-4.1).

Tablo 4.1 Takayasu arteriti hastalarına ait demografik veriler

Cinsiyet	
<i>Kadın n(%)</i>	49 (%92,5)
<i>Erkek n(%)</i>	4 (%7,5)
Semptom yaşı ortalama	$30,98 \pm 11,03$
Tanı yaşı ortalama	$33,27 \pm 11,37$
Hastalık süresi medyan/ay (min-max)	48 (8-456)
Komorbidite n (%)	
Hipertansiyon	17 (%33,3)
Diyabetes mellitus	6 (%11,3)
Koroner arter hastalığı	4 (%7,5)
Ankilozan spondilit	5 (%9,4)
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	1 (%1,9)
Romatoid artrit	1 (%1,9)
Seronegatif artrit	1 (%1,9)
Faktör 5 Leiden heterozigot mutasyonu	1 (%1,9)
Kistik Fibrozis	1 (%1,9)
Kollejen doku hastalığı	1 (%1,9)
Çölyak hastalığı	1 (%1,9)
Konjestif Kalp Yetmezliği	0 (%0,0)
Komorbidite (total)	34 (%64,2)
Ortalama Hemoglobin (gr/dl)	$11,7 \pm 1,8$
Ortalama Alanin aminotransferaz	$19,2 \pm 14,7$
Ortalama kreatinin	$0,6 \pm 0,1$
Ortalama eritrosit sedimentasyon hızı	$47,6 \pm 30,9$
Ortalama C-reaktif protein	$6,1 \pm 9,2$

Ellibir hastanın tanı anında ACR 1990 kriterlerinin hangilerini, ne sıklıkla karşıladığı Tablo-4.2’de gösterilmiştir. Onüç hasta 40 yaşının üzerinde tanı almış ancak semptomları daha önce başlamıştı.

Tablo 4.2 ACR 1990 Takayasu arteriti tanı kriterlerine göre değerlendirme

Başlangıç yaşı < 40	40 (%75,5)*
Bir ekstremitede kladikasyo	32 (%62,4)
Azalmış brakial arter nabızı	26 (%49,1)
Kollar arasında, sistolik kan basıncında 10 mmHg’dan fazla farklılık	9 (%17,1)
Subklavian arter veya aort üzerinde üfürüm	40 (%75,5)
Tüm aort, onun primer dalları veya proksimal üst veya alt ekstremitelerde geniş arterlerin tıkanma veya daralmasının arteriyografik kanıtı	51 (%96,2)**
Kriterlerden	
<i>İki tanesini sağlayan*</i>	4 (%7,5)
<i>Üç tanesini sağlayan</i>	18 (%34,0)
<i>Dört tanesini sağlayan</i>	16 (%30,2)
<i>Beş tanesini sağlayan</i>	8 (%15,1)
<i>Altı tanesini sağlayan</i>	5 (%9,4)
≥3 kriter sağlayan	47 (%88,7)
<ul style="list-style-type: none"> Hasta izleminde tümü ≥ 3 kriter sahibi idi <p>Tüm hastaların semptomları < 40 yaşta başlamıştı*</p> <p>İki hastanın tanı anında görüntüleme sonuçlarına ulaşamadı**</p>	

Ellibir hastanın tanı anı semptomatolojilerine bakıldığında hastaların 47 (%92,2)'sinde konstüsyonel semptomlardan herhangi biri, hastaların 33 (%64,7),'sinde klodikasyo, hastaların 22 (%43,1)'sinde nefes darlığı ve hastaların 9 (%17,6)'inde trombüs,kliniği mevcuttu. Trombüs kliniği ile prezente olan hastalardan 1 tanesi pulmoner trombüs kliniği, 2 hasta karotid arter trombüsüne bağlı SVO, 1 hastada sol CCA'de trombüs,1 hastada multi arteriyel trombüs ve geriye kalan 4 hastada periferik arter trombüsleri tespit edilmişti. Hastaların içinde pulmoner ödem kliniği prezentasyonu olan hasta mevcut değildi. Hastalara ait tanı anındaki semptomlar Tablo-4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3 Takayasu arteriti hastalarının tanı anı semptomlarının dağılımı

Semptamatojji	n (%)
Kladikasyo	33 (%64,7)
Nefes darlığı	22 (%43,1)
Çarpıntı	16 (%31,4)
Karotidini	16 (%31,4)
Baş dönmesi	15 (%29,4)
Göğüs ağrısı	11 (%21,6)
Trombüs	9 (%17,6)
Baş ağrısı	8 (%15,7)
Senkop	5 (%9,8)
Pulmoner ödem	0 (%0,0)
Konstüsyonel semptom varlığı (total)	47 (%92,2)

Hastaların AFA profiline bakıldığında toplamda 9 hastada 11 otoantikör ve veya lupus antikoagulan testi pozitifliği tespit edilmişti. Bu hastaların 7 (%13,2)'sinde anti beta 2 glikoprotein IgM ve 3 (%5,7)'ünde de anti beta 2 glikoprotein IgG pozitifliği tespit edilmiştir. Bu hastaların 1 tanesinde hem anti beta 2 glikoprotein IgM hem de anti beta 2 glikoprotein IgG pozitifliği mevcuttu. Hastalardan 1(%1,9) tanesinde lupusantikogulan pozitifliği mevcuttu. Bu hastada aynı zamanda anti beta 2 glikoprotein IgM pozitifliği de mevcuttu. Hastaların hiç

birinde ACA IgM veya ACA IgG pozitifliğine rastlanılmamıştır. Hastalara ait veriler Tablo-4.4 'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4 Takayasu arteriti hastalarında antifosfolipid antikor durumu

AFA pozitifliği	
Anti beta 2 glikoprotein IgM,n(%)	7 (%13,2)*
Anti beta 2 glikoprotein IgG, n(%)	3 (%5,7)*
Lupus antikoagulan, n(%)	1 (%1,9)**
ACA IgM, n(%)	0 (%0,0)
ACA IgG, n(%)	0 (%0,0)
AFA pozitif olan total hasta, n(%)	9 (%16,9)
Ortanca anti beta 2 glikoprotein IgM U/ml,median (IQR)	5.7(5.35-7.9)
Ortanca anti beta-2 glikoprotein IgG U/ml, median (IQR)	6.8 (6.4-7.2)

* Bir hastada anti beta 2 glikoprotein IgM ve IgG pozitifliği birlikte mevcuttur.**Bir hastada anti beta 2 glikoprotein IgM ve lupus antikoagulan pozitifliği mevcuttur.

4.2.Vasküler Değerlendirme

Hastaların vasküler tutulum tipi ve şekli açısından da değerlendirildi. Hastaların tanı anında 26 (%49,0) tanesinde Tip V, 15 (%28,3) tanesinde Tip I, 5 (%9,4) tanesinde Tip IIb tutulum olduğu görülmüştü. Hastaların tanı anındaki yapılan görüntülemelere baktığımızda 47 (%88,7)'sinde duvar kalınlaşması, 33 (%62,3)'ünde stenoz, 25 (%47,2)'inde oklüzyon, 16 (%30,2)'sında luminal düzensizlik ve 8 (%15,1)'inde anevrizma izlenmişti. Hastaların vasküler tutulumlarına ait veriler Tablo-4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5 Takayasu arteriti hastalarında tanı anı vasküler tutulum tip ve şekli

Vasküler tutulum tipi	n (%)
Tip I	15 (%28,3)
Tip IIa	5 (%9,4)
Tip IIb	5 (%9,4)
Tip III	1 (%1,9)
Tip IV	1 (%1,9)
Tip V	26 (%49,0)
Pulmoner arter tutulumu: 9/53, Koroner arter tutulumu:3/53	
Vasküler tutulum şekli	
Duvar kalınlaşması	47 (%88,7)
Stenoz	33(%62,3)
Oklüzyon	25 (%47,2)
Luminal düzensizlik	16 (%30,2)
Anevrizma	8 (%15,1)

Hastaların 27 (%50,9)'sinde arkus aorta, 25 (%47,2)'sinde abdominal aorta, 25 (%47,2)'inde inen aorta ve 23 (%43,4)'ünde izole sol subklavian arter tutulumu mevcuttu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Takayasu Arteriti hastalarında aort ve diğer vasküler damarların tutulumu

Tutulmuş damar	n (%)
Arkus aorta	27 (%50,9)
Subklavian Arter	43 (%81,1)
Sağ	5 (%9,4)
Sol	23 (%43,4)
Sağ ve sol	15 (%28,3)
Karotis Arter	38 (%71,7)
Sağ	3 (%5,7)
Sol	18 (%34,0)
Sağ ve sol	17 (%32,1)
Çıkan aorta	17 (%32,1)
İnen aorta	25 (%47,2)
Abdominal aorta	25 (%47,2)
Superior mezenterik arter/Çölyak arter	14 (%26,4)
Renal Arter	19 (%35,8)
Sağ	2 (%3,8)
Sol	5 (%9,4)
Sağ ve sol	12 (%22,6)
İnferior mezenterik arter	4 (%7,5)
İliak Arter	8 (%15,1)
Sağ	0(%0,0)
Sol	2 (%3,8)
Sağ ve sol	6 (%11,3)
Koroner arterler	3 (%5,7)
Pulmoner arterler	9 (%17,0)

4.3. Gebelik

Kırk dokuz kadın hastanın 73 gebeliğinde toplam 5 düşük öyküsü vardı. 10 hafta sonrası gebelik kaybı olan 3 hastada AFA antikoru saptanmadı. Takayasu arteriti tanısından sonra 3 gebelik durumdan 1 tanesi düşük ile sonlanmıştı. Bu hastalardan birinde AFA antikoru negatif ve fetüste kromozomal anomali saptanmıştı.

AFA pozitif hastalardan 10 hafta sonrasında 1 gebelik kaybı mevcut olan sadece bir hasta mevcuttur ve bu durum tanı almadan yıllar önce gerçekleşmiştir. Takayasu arteritli hastaların gebelik kaybı ve bu dönemde gelişen hipertansiyonlarına ait veriler tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7 Takayasu arteriti hastalarında gebelik kaybı ve gebelikte hipertansiyon

Toplam gebelik sayısı	73
10 hafta öncesi gebelik kaybı	1 (%2,0)
10 hafta sonrası gebelik kaybı	4 (%8,1)
Gebelikte hipertansiyon	3 (%6,1)

4.4. Komplikasyonlar

Hastalardan 52'sinin Takayasu arteritine bağlı komplikasyon değerlendirilmesi yapılmıştır. Hastalardan 28 (%53,8)'sinde komplikasyon mevcuttur. Hastaların 4 (%7,7) tanesinde serebrovasküler olay, 3 (%5,8) tanesinde geçici iskemik atak, 3 (%5,8) tanesinde ciddi aort yetmezliği ve 8 (%15,4) tanesinde anevrizma, 4 (%7,7) tanesinde anjioplasti veya stent, 4 (%7,7) tanesinde ilgili bypass cerrahisi olmuştur. Bypass cerrahisi olan 4 hastadan 3 tanesi 2000 yılından önce opere olmuştur (vasküler okluzyon nedeni ile). Diğer bypass olan hasta dev anevrizması nedeniyle ilk tanı aldığı 2004 yılında opere olmuştur. Hastaların tanı anında anevrizması olan 7 hastanın 4 tanesinde medikal veya cerrahi tedavi ile anevrizma yapısı regrese olmuştur. 1 hastanın tanı anındaki anevrizması sebat etmekte, 1 hastanın anevrizması büyümüş ve 1 hastanın da tanı anındaki anevrizması regrese olmasına rağmen yeni anevrizmaları ortaya çıkmıştır. Hastalardan 1 tanesi de tanı anında anevrizması yok iken sonradan anevrizması olmuştur. Hastalardan sadece 1 (%1,9) tanesinde göz tutulumu mevcuttur. Bu hastanın yapılan fundus muayenesinde makulaiskemik, neovaskülerizasyon ve disk etrafında kolleteraller olduğu görüldü.

Hastalara ait veriler Tablo-4.8'de özetlenmiştir.

Tablo 4.8 Takayasu arteriti hastalarına ait komplikasyon dağılımı

Komplikasyon	n (%)
Serebrovasküler olay	4 (%7,7)
Geçici iskemik atak	3 (%5,8)
Ciddi aort yetmezliği	3 (%5,8)
Göz tutulumu	1 (%1,9)
Anjioplasti veya stent	4 (%7,7)
Bypass	4 (%7,7)
Anevrizma	8 (%15,4)
Ekstremitte amputasyonu	0 (%0,0)
Hipertansiyon	17 (%32,1)
Retinopati	1 (%1,9)
Major komplikasyon*	24 (%45,3)
Total komplikasyon	28 (%53,8)
*Hipertansiyon ve/veya anevrizma ve/veya aort yetmezliğive/veya retinopati (92)	

4.5. Tedavi

Hastalar güncel tedavileri açısından bakıldığında; 38 (%71,7)'i herhangi bir antiagregan, 4 (%7,6) 'ü bir antikoagulan kullanmaktaydı. Antikogulan kullanan 4 hastadan 3 (%5,7)'ü warfarin, 1 (%1,9)'i enoksaparin kullanıyordu.

Hastaların tamamı ilk tanı aldığı dönemde steroid ve immunsupresif tedavi almıştı. Hastaların 29 (%54,7)'u steroid + metotreksat, 13 (%24,5'ü) steroid + azatioprin, 9 (%16,9)'u steroid + siklofosfamid ile tedaviye başlanmıştı.

Ellibir (%96,2) hasta takipte immunsupresif tedavi almaya devam ederken 2 (%3,7)'si immunsupresif tedavi almamaktaydı. Hastaların 16 (%31,3)'sı halen biyolojik ajan veya siklofosfamid almaktaydı. Hastalara ait veriler Tablo- 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9 Takayasu arteriti hastalarının başlangıç ve halen kullanmakta olduğu medikal tedaviler

Başlangıçta medikal tedavileri	n (%)
Steroid + Metotreksat	29 (%54,7)
Steroid + Azatioprin	13 (%24,5)
Steroid + Siklofosfamid	9 (%16,9)
Steroid + Mikofenolat mofetil	1 (%1,8)
Steroid + Tosilizumab	1 (%1,8)
Halen kullanılan tedaviler	
Steroid + Metotreksat	17 (%32,0)
Steroid + Azatioprin	10 (%18,8)
Steroid	5 (%9,4)
Steroid + Tosilizumab	5 (%9,4)
Steroid + Leflunomid + Tosilizumab	1 (%1,8)
Steroid + Metotreksat+ Tosilizumab	3 (%5,6)
Steroid + Leflunomid	1 (%1,8)
Steroid + İnfliksimab	1 (%1,8)
Steroid + Azatioprin + İnfliksimab	1 (%1,8)
Steroid + Metotreksat + İnfliksimab	1 (%1,8)
Steroid + Adalimumab	1 (%1,8)
Steroid + Mikofenolat mofetil	1 (%1,8)
Steroid + Siklofosfamid	3 (%5,6)
İmmünesupresif tedavi almayan	2 (%3,7)

Hastaların tanı aldıktan mevcut zamana kadar ki sürede biyolojik ajan, siklofosfamid ve immünesupresif olarak Mtx/Aza/Mmf kullanımı olup olmadığına göre gruplandırıldı. Beş hastanın hastalık sürecinin farklı zamanlarında siklofosfamid ve biyolojik ajan kullanımı olmuştu. Hastalara ait veriler Tablo-4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10 Takayasu arteriti hastalarının izlemde Biyolojik ajan/ Siklofosfomid/ Metotreksat, Azatioprin yada Mikofenolat mofetil kullanımı

	Var	Yok
Biyolojik ajan kullanımı (%)	16 (%30,1)	37 (%69,8)
Siklofosfomid kullanımı(%)	15 (%28,3)	38 (%71,6)
Biyolojik veya siklofosfamid kullanımı (%)	26 (% 49,1)	27 (%50,9)
Metotreksat/azatioprin/mikofenolat mofetil (%)	50 (%94,3)	3 (%5,6)
Yalnızca Metotreksat /azatioprin/ mikofenolatmofetil (%)	27 (%50,9)	26 (% 49,1)

4.6. AFA Pozitifliği Mevcut Hastaların Verileri;

Mevcut 53 hastadan 9 hastada AFA pozitifliği mevcuttu. Hastalar AFA pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrıldı. Hastalara ait demografik verilerin karşılaştırılması Tablo-4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11 Takayasu arteriti hastalarında antifosfolipid antikorlar pozitif ve negatif grupların demografik verileri

	AFA pozitif n (%)	AFA negatif n (%)	p
Cinsiyet			
Kadın	7 (%77,8)	42(%95,5)	0,129
Erkek	2 (%22,2)	2 (%4,5)	
Ortalama semptombaşlama yaşı (yaş yıl)	29,11 ± 12,8	31,39 ± 10,7	0,58
Tanı için geçen ortalama süre (yıl)	1,77 ± 3,2	2,09 ± 3,3	0,79
Tanı aldığı ortalama yaş	30,98 ± 14,0	33,77 ± 10,8	0,49
Ortalama tanıli hastalık süresi (ay)	143,56 ± 94,4	71,21 ± 76,39	0,017
Komorbid hastalık	7 (%77,8)	27 (%61,4)	0,349

AFA pozitifliği mevcut olan hastalar tanı anında senkop semptomu ve trombüs varlığı açısından değerlendirildi. AFA pozitif 9 hastanın 3 (%33,3)'ünde senkop kliniği mevcuttu; bu hastaların ikisinde ciddi subklavian darlığı mevcut iken, bir hastanın senkop kliniği damar okluzyonu ya da darlığı ile açıklanamadı. Her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12 Takayasu arteriti hastalarında antifosfolipid antikorlar pozitif ve negatif gruplar arasında senkop öyküsü ve trombüs varlığının karşılaştırılması

	AFA pozitif n (%)	AFA negatif n (%)	p
Senkop öyküsü	3 (%33,3)	2 (%4,8)	0.033
Trombüs varlığı	3 (%33,3)	6 (%14,3)	0,185

4.7. AFA Pozitif Hastalarda Vasküler Değerlendirme

Takayasu arteriti hastalarında AFA pozitif ve negatif gruplar arasında en sık tutulum şekli Tip V 'di ancak her iki grup arasında vasküler tutulum tipleri arasında fark yoktu (Tablo 4.12).

AFA pozitif hastalarda tanı anı görüntülemelere bakıldığında en sık 8 (%88,9) hasta ile duvar kalınlaşması mevcuttu; bunu stenoz, okluzyon ve luminal düzensizlik izlemekteydi.

AFA pozitif hastalarda en sık 7 (%77,8) hasta ile subklavian arter tutulumu mevcuttu. Altı (%66,7) hastada SMA veya Çölyak Arter tutulumu mevcuttu. AFA pozitif hastalarda, AFA negatif gruba göre SMA ve/veya Çölyak arter tutulumu olan hasta oranı daha yüksekti (% 66,7'ye karşı % 18,2; p= 0,007). Diğer vasküler tutulumlar arasında; abdominal aorta ve renal arter tutulum oranları AFA pozitif grupta daha yüksek olsa da istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 4.13).

AFA pozitif hastalar artmış gebelik morbiditesi ve gebelik kayıp açısından karşılaştırıldı. AFA pozitif hastaların sadece 1 (%11,9) tanesinde 10 hafta sonrasında gebelik kaybı mevcuttur. AFA pozitif hastalarda anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 4.13 Takayasu arteriti hastalarında antifosfolipid antikor pozitif ve negatif gruplarda vasküler tutulum tipi, vasküler patoloji ve arter tutulumları dağılımı

	AFA pozitif n (%)	AFA negatif n (%)	p
a) Vasküler tutulum tipi			
Tip I	1(%11,1)	14 (%31,8)	Hepsi için > 0,05
Tip IIa	1(%11,1)	4(%9,1)	
Tip IIb	0 (%0,00)	5(%11,4)	
Tip III	0(%0,00)	1(%2,3)	
Tip IV	1(%11,1)	0(%0,00)	
Tip V	6(%66,7)	20(%45,5)	
b) Vasküler patoloji			
Stenoz	5 (% 55,6)	28 (%65,1)	0,708
Anevrizma	0 (% 0,0)	8 (%18,6)	0,323
Okluzyon	5 (%55,6)	20 (%45,5)	0,719
Duvar kalınlaşması	8 (%88,9)	39 (%88,6)	1,00
Luminal düzensizlik	5 (%55,6)	11 (%25,6)	0,11
c)Vasküler dağılım			
SubklavianArterler	7 (%77,8)	36 (%81,8)	1,00
Karotis Arterler	5 (%55,6)	33 (%75,0)	0,252
Arkus Aorta	4 (%44,4)	23 (%52,3)	0,728
İnen Aorta	5 (%55,6)	20 (%45,5)	0,719
Çıkan Aorta	1 (%11,1)	16 (%36,4)	0,242
Abdominal Aorta	6 (%66,7)	18 (%40,9)	0,27
Superior mezenterik arter/Çölyak arter	6 (%66,7)	8 (%18,2)	0,007
Renal Arterler	6 (%66,7)	13 (%29,5)	0,055
İnferior mezenterik arter	0 (%0,0)	4 (%9,1)	1,00
İliak Arterler	2 (%22,2)	6 (%13,6)	0,611
Koroner Arterler	1 (%11,1)	2 (%4,5)	0,435
Pulmoner Arterler	2 (%22,2)	7 (%15,9)	0,640
Periferik arter	4 (%44,4)	9 (%20,4)	0,19
Abdominal arterler	7(%77,8)	21(%47,7)	0,148

4.8. AFA Pozitif Hastalarda Komplikasyon Değerlendirmesi

AFA pozitif hastalar komplikasyon sıklığı açısından değerlendirilmiştir. Hastalara ait veriler Tablo 4.14'te özetlenmiştir.

Tablo 4.14 Takayasu arteriti hastalarında AFA pozitif ve negatif gruplarda komplikasyon dağılımı

	AFA pozitif n (%)	AFA negatif n (%)	p
Total komplikasyon	6 (%66,6)	22 (%51,1)	0,48
Serebrovasküler olay	1 (%11,1)	3 (%6,9)	0,54
Geçici iskemik atak	0 (%0,0)	3 (%6,9)	1,00
Ciddi Aort yetmezliği	0 (%0,0)	3 (%6,9)	1,00
Aort kapak replasmanı	0 (%0,0)	1 (%2,3)	1,00
Anjioplasti veya Stent	0 (%0,0)	4 (%9,3)	1,00
Bypass	2 (%22,2)	2(%4,6)	0,134
Anevrizma	0 (%0,0)	8 (%18,6)	0,32
Hipertansiyon	4(%44,4)	13(%30,2)	0,44
Retinopati	0 (%0,0)	1 (%1,8)	1,00
Major komplikasyon*	4 (%44,4)	20 (%83,3)	1,00
*Hipertansiyon ve/veya anevrizma ve/veya aort yetmezliği/veya retinopati (92)			

4.9. AFA Pozitif Hastalarda Tedavi

AFA pozitif hastaların tümü başlangıçta ve halen medikal tedavi kullanmaktaydı (Tablo 4.15). Hastaların % 77,7'si antiagregan kullanmakta iken antikoagülan kullanan hasta mevcut değildir.

Tablo 4.15 Takayasu arteriti hastalarında antifosfolipid antikorlar pozitif ve negatif grupların başlangıç ve aktif immunsupresif tedavileri

AFA pozitif hastaların başlangıç tedavisi	9 (%100,0)
Steroid + Metotreksat	4 (%44,4)
Steroid + Azatioprin	3 (%33,3)
Steroid + Siklofosfamid	2 (%22,2)
AFA pozitif hastalarda aktif immunsupresif tedavi	9 (%100,0)
Steroid + Metotreksat	4 (%44,4)
Steroid + Azatioprin	1 (%11,1)
Steroid + Siklofosfamid	1 (%11,1)
Steroid + Tosilizumab	1 (%11,1)
Steroid + Metotreksat + İnflksimab	1 (%11,1)
Steroid + Azatioprin + İnflksimab	1 (%11,1)

Hastalık süresince siklofosfamid ve/veya biyolojik ajan kullanan hasta oranları AFA pozitif ve negatif gruplar arasında farklı değildi (Tablo 4.16).

Tablo 4.16 Takayasu arteriti hastalarında antifosfolipid antikorlar pozitif ve negatif gruplar Metotreksat/Azatioprin tedavi, Siklofosfamid ve biyolojik ajan kullanımının karşılaştırılması

	AFA pozitif n (%)	AFA negatif n (%)	p
Siklofosfamid/ Biyolojik ajan kullanmamış	3 (%33,3)	24 (%54,5)	0,29
Siklofosfamid	3 (%33,3)	12 (%27,2)	0,701
Biyolojik ajan	4 (%44,4)	12 (%27,2)	0,427
Siklofosfamid/ Biyolojik ajan	6 (%66,6)	20 (%45,4)	0,293

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada TA hastalarının %16,9'unda antifosfolipid sendromu tanısında kullanılan antikorlar pozitif bulunmuştur. Anti-kardiyolipin antikor pozitifliği hiçbir hastada yok iken, 7'sinde beta-2 glikoprotein IgM, 3'ünde anti beta 2 glikoprotein IgG ve 1'inde de lupus antikoagülan pozitifliği saptanmıştır. Takayasu arteriti hastalık tipi ve vasküler tutulum patolojik şekilleri arasında antikor pozitifliği olan ve olmayan hasta grupları arasında farklılık saptanmamıştır. SMA ve veya Çölyak arter tutulumu oransal olarak antikor pozitif hastalarda yüksek bulunmuştur. Hastalarda hastalık komplikasyonları veya kullanılan medikal tedaviler gruplar arasında farklılık göstermemektedir. Otoantikor testi pozitif hastalarda ortama hastalık süresi daha uzun bulunmuştur.

Antifosfolipid Sendrom AFA ve veya lupus antikoagülan testi pozitifliğinin mevcudiyeti; sebat etmesi ile birlikte trombotik ve/veya gebelik morbiditesinin eşlik ettiği klinik tablo olarak tanımlanmaktadır (99). Sağlıklı populasyonda AFA ve/veya lupusantikoagülan testi pozitifliğinin %1-5 oranında görüldüğü bilinmektedir (41). Asemptomatik kişilerde antifosfolipid antikor ya da lupusantikoagülan pozitifliğinin klinik anlamı tartışmalıdır. Her antikorun tromboza eğilim yaratmadığı veya gebelik morbidite/mortalitesine neden olmadığı düşünülmektedir. Yüksek titrede ve sebat eden antikor pozitifliği olan kişilerin dikkat ile takip edilmesi önerilmektedir (101). Birçok otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda bu antikorların pozitif olabileceği bilinmektedir. SLE hastalarında antikor pozitifliğinin şiddetli hastalık ve gebelik komplikasyonlarıyla ilişkilidir. Ancak tüm hastalıklarda klinik önemleri SLE 'de olduğu kadar açık değildir (102). Primer sistemik vaskülitlerde 144 hastada yapılan bir çalışmada anti kardiyolipin ve veya lupus antikoagülan pozitifliği %17 oranında bulunmuştur (93). Takayasu Arteriti hastalarında literatürde yapılmış çalışmalarda %0-%45 arasında değişen oranlarda otoantikor ve/veya lupus antikoagülan pozitifliği bildirilmiştir (1-93-95). Bu açıdan bakıldığında çalışmamızın sonucu literatür ile uyumludur. Takayasu arteriti hastalarında antikardiyolipin antikor ve lupusantikoagülan testi pozitifliği en sık çalışılmış olup, bildirilen vaka serilerinde otoantikorlarda aynı şekilde bu testleri içermektedir (93). Bizim çalışmamızda ise antikardiyolipin antikor pozitifliği hiçbir hastada pozitif bulunmamasına karşın

pozitiflik saptanan tüm hastalarda anti beta 2 glikoprotein 1 pozitifliği mevcuttu; yalnızca 1 hastada lupus antikoagülan testi pozitifliği.

Yirmiiki Takayasu arteriti hastasında yapılan bir çalışmada lupus antikoagülan pozitifliği ile hastalığa sekonder gelişen girişim gerektiren vasküler komplikasyonlar arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. Aynı çalışmada SVO, TİA, görme kaybı ya da kronik böbrek yetmezliği ile ilişki saptanmamıştır Aynı zamanda antikardiyolipin antikor pozitifliğinin klinik komplikasyonlarla ilişkisi gösterilememiştir (88). Benzer şekilde literatürde mevcut bir Takayasu arteriti vakasında anti-kardiyolipin ve lupus antikoagülan pozitifliği klinik şiddetle ilişkilendirilmiştir (90). Bu antikorların TA hastalarında klinik açıdan sadece bazı hastalar için önemli olabileceği öne sürülmüş; antikorların mevcut vaskulopatiyi arttırarak klinik şiddetin artmasına neden olabileceği düşünülmüştür (90). Bizim çalışmamızda Takayasu arteritli AFA pozitif hastaların hemen tamamında beta 2 glikoprotein antikor mevcuttu. Ancak literatürde beta 2 glikoprotein 1 pozitifliği ile TA hastalarında klinik özelliklerini araştırmış bir çalışma mevcut değildir. Bildirilmiş olan 9 tane AFS ve TA hastası vardır. Bu hastaların verilerine bakıldığında 9 hastanın 5'inde komplikasyon gelişmiştir ve sadece 1 tanesinde beta 2 glikoprotein pozitifdir; diğer hastalarda anti-kardiyolipin ve veya lupus antikoagülan pozitifliği mevcuttur (1). Bu çalışmada AFA ve veya lupus antikoagülan pozitif hastalar antikor negatif hastalar ile karşılaştırıldığında SMA ve Çölyak arter tutulum oranı yüksek olarak bulunmuştur. Ancak abdominal arter tutulumu olan hasta oranları arasında farklılık yoktu. Takayasu arteritinde hastalık şiddeti ya da tedaviye direnç tanımlamaları için güvenilir metotlar geliştirilememiştir. Vasküler tutulum yaygınlığı hastalığın şiddeti açısından anlamlı olabilir ancak antikor ve/veya lupus antikoagülan testi pozitif ve negatif gruplar arasında vasküler tutulum tipi açısından farklılık saptanmamış her iki grupta da tip V hastalık en sık görülen tutulum şekli olarak saptanmıştır. Hipertansiyon, anevrizma varlığı, retinopati ve aort yetmezliği Takayasu arteritinin major komplikasyonları olarak düşünülmüş ve hastalık prognostik göstergeleri olarak kullanılacakları öne sürülmüştür (92). Çalışmada ne tariflenen majör komplikasyonlara sahip hastalar ne de vasküler girişim yapılan hasta oranları antikor ve/veya lupus antikoagülan testi pozitif ve negatif hasta grupları arasında farklı bulunmuştur. Siklofosamid ve biyolojik ajanlar tedaviye

dirençli veya şiddetli hastalık durumunda kullanılması önerilen ajanlardır (15-26-27-29). Bu tip tedavi kullanılan hasta sayılarında da gruplar arasında fark saptanamamıştır. Dolayısı ile AFA veya lupus antikoagülan pozitifliğinin hastalık şiddeti, komplikasyonları veya tedavi direnci ile ilişkisini destekler sonuçlar elde edilememiştir.

Antifosfolipid sendromlu hastalarında vaskülit gelişebileceği bildirilmiştir. Seror ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2 tane primer AFS tanılı hasta izlemde Takayasu arteritine benzer şekilde aortitis geliştirmiştir. Fakat bu hastalarda Takayasu arteriti ve AFS birlikteliği dışlanmamıştır. Yine Japonya'danyapılan bir çalışmada 2 AFS hastasında orta ve küçük boy arterlerde TA'ye benzer şekilde oklüzif karakterde vaskülit geliştiği bildirilmiştir. Buna benzer AFA ve veya lupusantikoagülan pozitifliği olan SLE hastalarında izlemde gelişen büyük damar vaskülitli vakaları bildirilmiştir (93). Yazarlar AFA'ların vasküler zedelenmeye neden olarak vaskülitik bir süreci tetikleyebileceğini öne sürmüşlerdir (94). AFS tromboz ve veya gebelik morbiditesi ile prezente olan; birlikte AFA ve veya lupus antikoagülanın eşlik ettiği bir sendromdur. Bu çalışmaya dahil hastaların 9 tanesinde tanı aşamasında görüntüleme yöntemleri ile trombüs ile uyumlu görünüm varlığı rapor edilmiştir, AFA ve/veya lupus antikör pozitif ve negatif Takayasu arteriti hastaları arasında tanı anında trombüsü olan hasta sayıları farklı bulunmamıştır. Gebelik komplikasyonları açısından Takayasu arteriti olan hastalarda hipertansiyon, kalp böbrek yetmezliği gibi organ yetmezlikleri bu süreçte sorun yaratabilmektedir (97). Çalışmadaki Takayasu arteriti hastalarının gebelik öyküleri göz önüne alındığında obstetrik AFS tanısı için yeterli kriteri sağlayan hasta bulunmamaktadır. Dolayısı ile bu hasta grubunda AFS olup sonrasında Takayasu arteritine benzer bulgular geliştirmiş hasta varlığı olası değildir. Hastalar arasında ilk klinik prezentasyon sırasında pulmoner tromboemboli düşünülerek tedavi edilmiş pulmoner arter tutulumlu ve izleminde derin vent trombozu gelişmiş iki hastada AFA ve veya lupus antikoagülan pozitifliği saptanamamıştır. AFS'li hastalarda büyük çaplı damarlarda düzensizlik duvar kalınlığında artış olabileceği öne sürülmüştür (95). Ancak vasküler patolojiler açısından AFA ve/veya lupus antikoagülan pozitif ve negatif gruplar arasında farklılık bulunmamıştır.

Antifosfolipid antikor ve lupus antikoagülan testlerinin otoimmün hastalıklar dışında, infeksiyonlar, maligniteler ve anti-TNF gibi bazı ilaç kullanımları döneminde de pozitif saptanabilecekleri bilinmektedir (97). Bu tip AFA'ların daha çok IgM tipinde ve düşük titrede olduğu düşünülür. Bizim çalışmamızda saptadığımız antikorlar düşük titrede ve çoğunlukla IgM tipindeydi. Kronik inflamatuvar hastalıklarda da otoantikorların pozitifleştiği düşünüldüğünde hastalarımızda da bu tip antikorların geliştiği düşünülebilir. Otoantikorlarla klinik ilişkinin olmaması da bu tip bir düşünceyi destekler bir bulgu olarak yorumlanabilir. AFA ve/veya lupus antikoagülan pozitif hastaların ortalama hastalık süresinin uzun olması bu düşünceyi destekler diğer bir bulgudur.

Hastalarımızın çoğunluğu kadındı ve tip V vasküler tutulum şekline sahipti, gelen komplikasyonlar açısından da Türk hastalarına benzer özellikler göstermekteydi (9). Ancak çalışmamız bu konuda yapılmış en fazla hastayı içerse de; toplam hasta sayısının az olması AFA ve/veya lupus antikoagülan pozitifliğinin Takayasu arteriti klinik seyrine etkisini gösterememiş olmamızın nedeni olarak düşünülebilir. Yine testleri kesitsel olarak bir kez değerlendirmemiz bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir. Takayasu arteriti kliniğinin coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterdiği bilinmektedir (100). Sonuçlarımızı literatürdeki veriler ile birlikte değerlendirirken bu farklılıkları göz önünde tutulması gerekir. Kontrol grubumuzun olmaması test pozitifliklerinin sıklığının karşılaştırılmasına engeldir.

Sonuç olarak bu çalışmada Takayasu arteriti hastalarında antifosfolipid antikorlarından önemli oranda beta 2 glikoprotein 1 antikor pozitifliği saptanmıştır. Otoantikor pozitifliğinin hastalık şiddeti, yaygınlığı, komplikasyonları ve tedavi direnci ile ilişkisi tespit edilmemiştir. Otoantikor titrelerinin düşük olması ve otoantikor pozitif hastalarda ortalama hastalık süresinin uzun olması bu antikorların inflamasyona sekonder vasküler zedelenmeye sekonder geliştiklerini düşündürmektedir. Bu aşamada Takayasu arteriti hastalarını rutin izlemlerinde butestlerin düzenli olarak gerçekleştirilmeleri önerilemez ancak AFS ve Takayasu arteriti birlikteliği olabilecek olguların varlığı göz önüne alınarak klinik şüphe varlığında değerlendirilmeleri düşünülmelidir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. Bu çalışmada TA hastalarının %16,9'unda antifosfolipid sendromu tanısında kullanılan antikorlar pozitif bulunmuştur.
2. Anti-kardiyolipin antikor pozitifliği hiçbir hastada yok iken, 7'sinde beta-2 glikoprotein IgM, 3'ünde beta-2 glikoprotein IgG ve 1'inde de lupus antikoagülan pozitifliği saptanmıştır.
3. Tespit edilen antikor pozitifliği düşük titrededir.
4. Otoantikor pozitif hastalarda ortalama hastalık süresi daha uzundur.
5. Çalışmaya dahil edilen hiçbir TA hastası AFS tanısı için gereken kriterleri karşılamamıştır.
6. Superior mezenterik arter ve veya Çölyak arter tutulumu oransal olarak antikor pozitif hastalarda yüksek bulunmuştur.
7. Otoantikor pozitifliğinin hastalık yaygınlığı ilişkisi tespit edilmemiştir.
8. Otoantikor pozitifliğinin hastalık komplikasyonları arası ilişki tespit edilmemiştir.
9. Otoantikor pozitifliğinin tedavi direnci ile ilişkisi tespit edilmemiştir.

6.2. Öneriler

1. Takayasu arteriti hastalarında antifosfolipid antikorlar ve veya lupus antikoagülan testlerine rutin bakılması önerilmez.
2. Klinik şüphe halinde bu hasta grubunda antifosfolipid antikorlar ve veya lupus antikoagülan testleri değerlendirilebilir.
3. Anti-kardiyolipin, anti beta 2 glikoprotein 1 ve lupus antikoagüanı testleri konusunda bilgi birikiminin artması, hangi tip/alt tip antikorların vasküler patolojiler ile ilişkili olduğunu gösterir verilerde artış; gelecekte daha uygun çalışmaların planlanmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Fukui S¹, Hirota S, Iwamoto N, Karata H, Kawakami A. Takayasu Arteritis With Antiphosphatidylserine/Prothrombin Antibody-Positive Antiphospholipid Syndrome: Case Report and Literature Review. *Medicine* Vol 94,sayı 51,Aralık 2015
2. Keser G¹, Direskeneli H, Aksu K. Management of Takayasu Arteritis;a systematic review. *Rheumatology* 2014;53:793-801
3. Hata A, Noda M, Moriwaki R, et al. Angiographic findings of Takayasu Arteritis; new classification. *Int J. Cardiol.* 1996;54(Suppl);S155-63
4. Chatterjee S¹, Flamm SD, Tan CD, Rodriguez ER. Clinical Diagnosis and Management of Large Vessel Vasculitis: Takayasu Arteritis. *Curr Cardiol Rep* (2014) 16: 499
5. Park MC, Park YB, Jung SY, Lee KH, Lee SK. Anti-endothelial cell antibodies and antiphospholipid antibodies in Takayasu's Arteritis; correlations of their titers and isotype distributions with disease activity. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2006. Mar-Apr;24(2 Suppl 41):S10-6.
6. Grayson PC, Tomasson G, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, Langford CA, McAlear CA, Monach PA, Seo P, Warrington KJ, Ytterberg SR, Merkel PA; **Vasculitis** Clinical Research Consortium. Association of vascular physical examination findings and arteriographic lesions in large vessel vasculitis. *J Rheumatol.* 2012;39:303-9
7. Kerr GS¹, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, Hoffman GS. Takayasu Arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120:919-29
8. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu Arteritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1000-9
9. Bıçakçığıl M, Aksu K, Kamalı S, et al. Takayasu's arteritis in Turkey-clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:S59-S64.

10. Lagneau P, Michel JB, Vuong PN. Surgical treatment of Takayasu's disease. *Ann Surg.* 1987;205:157-66
11. Clifford, Alison, Clark, Tiffany M., Johnston, Douglas, Pettersson, Gosta, Roselli, Eric, Rodriguez, E. Rene, Soltesz, Edward. Large vessel vasculitis: estimating disease activity in patients with inflammatory thoracic aortic aneurysms. *Arthritis Rheum.* 2013;65:S10
12. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994;37:578-82.
13. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, et al. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *JRheumatol* 2003;30:1793-8.
14. Shelhamer JH, Volkman DJ, Parrillo JE, et al. Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann Intern Med* 1985;103:121-6.
15. Talwar KK, Chopra P, Narula J, et al. Myocardial involvement and its response to immunosuppressive therapy in nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease)-a study by endomyocardial biopsy. *Int J Cardiol* 1988;21:323-34.
16. Kötter I, Daikeler T, Amberger C, Tyndall A, Kanz L. Autologous stem cell transplantation of treatment-resistant systemic vasculitis-a single center experience and review of the literature. *Clin Nephrol* 2005;64:485-9.
17. Daina E, Schieppati A, Remuzzi G. Mycophenolate mofetil for the treatment of Takayasu arteritis: report of three cases. *Ann Intern Med* 1999;130:422-6.
18. Shinjo SK, Pereira RM, Tizziani VA, et al. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1871-5.
19. Goel R, Danda D, Mathew J, et al. Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol* 2010;29:329-32.
20. Horigome H, Kamoda T, Matsui A. Treatment of glucocorticoid-dependent Takayasu's arteritis with cyclosporine. *Med J Aust* 1999;170:566.
21. Haberhauer G, Kittl EM, Dunky A, et al. Beneficial effects of leflunomide in glucocorticoid- and methotrexate-resistant Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:477-8.

22. Wallis RS, Ehlers S. Tumor necrosis factor and granuloma biology: explaining the differential infection risk of etanercept and infliximab. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:34-8.
23. Tripathy NK, Chauhan SK, Nityanand S. Cytokine mRNA repertoire of peripheral blood mononuclear cells in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Immunol* 2004;138:369-74.
24. Park MC, Lee SW, Park YB, et al. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:545-8.
25. Tripathy NK, Gupta PC, Nityanand S. High TNF- α and low IL-2 producing T cells characterize active disease in Takayasu's arteritis. *Clin Immunol* 2006;118:154-8.
26. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2296-304.
27. Schmidt J et al. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu Arteritis: experience from referral center with long-term follow-up. *Arthritis Care Res* 2012;64:1079-83.
28. Hoyer BF et al. Takayasu Arteritis is characterized by disturbances of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2012;71:75-9.
29. Nishimoto N et al. Successful treatment of a patient with Takayasu Arteritis using a humanized antiinterleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum* 2008;58:1197-200.
30. Salvarani C et al. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large vessel vasculitis. *Rheumatology* 2012;51:151-6.
31. Bravo Mancheño B et al. Successful Tocilizumab treatment in a child with refractory Takayasu Arteritis. *Pediatrics* 2012;130:e1720-4.
32. Bredemeier M et al. One-year clinical and radiological evaluation of a patient with refractory Takayasu's Arteritis under treatment with tocilizumab. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S98-100.

33. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00556439> (1 October 2013, data last accessed)
34. Min P-K, Park S, Jung J-H, et al. Endovascular therapy combined with immunosuppressive treatment for occlusive arterial disease in patients with Takayasu's arteritis. *J Endovasc Ther* 2005;12:28-34.
35. Bali HK, Jam S, Jain A, Sharma BK. Stent supported percutaneous transluminal angioplasty in Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol* 1998;66:S213-7.
36. Liang P, Tan-Ong M, Hoffman GS. Takayasu's arteritis: vascular interventions and outcomes. *J Rheumatol* 2004;31:102-6.
37. Fava MP et al. Percutaneous transluminal angioplasty in patients with Takayasu arteritis: fiveyear experience. *J Vasc Interv Radiol* 1993;4:649-52.-
38. Giordano JM. Surgical treatment of Takayasu's Arteritis. *Int J Cardiol* 2000;75(Suppl 1):S123-8
39. Saadoun D al. Retrospective analysis of surgery versus endovascular interventions in Takayasu Arteritis: a multicenter experience. *Circulation* 2012;158:813-9.
40. Isobe M. Takayasu Arteritis revisited; current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 2013;168:3-10.
41. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010 Oct 30;376(9751):1498-509.
42. Gomez-Puerta JA, Cervera R. 2014. Diagnosis and classification of the antiphospholipid. *Journal of Autoimmunity* 48- 49 (2014) 20-25.
43. Meroni PL, Ronda N, De Angelis V, et al. 2007. Role of anti-β2 glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* February 2007, Volume 32, Issue 1, pp 67-73.
44. Mulla MJ, Myrtolli K, Brosens JJ, et al. 2010. Antiphospholipid antibodies limit trophoblast migration by reducing IL-6 production and STAT3 activity. *Am J Reprod Immunol* 63:339–348.
45. Andersen AMN, Wohlfahrt J, Christens P, et al. 2000. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Br Med J* 320:1708–1712.

46. Vinatier D, Dufour P, Cosson M, Houpeau JL. 2001. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 96:37–50.
47. Rai RS, Regan L, Clifford K, et al. 1995. Antiphospholipid antibodies and beta-2-glycoprotein-i in 500 women with recurrent miscarriage - results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 10:2001–2005.
48. Rai RS, Regan L, Clifford K, et al. 1995. Antiphospholipid antibodies and human reproductive failure. *Hum Reprod* 11:2310–2315.
49. Yetman DL, Kutteh WH. 1996. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril* 66:540–546.
50. Drakeley AJ, Quenby S, Farquharson RG. 1998. Mid-trimester loss - appraisal of a screening protocol. *Hum Reprod* 13:1975–1980.
51. Yang CJ, Stone P, Stewart AW. 2006. The epidemiology of recurrent miscarriage: a descriptive study of 1214 prepregnant women with recurrent miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 46:316–322.
52. Petri M. 2000. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 15:145–151.
53. Mezzesimi A, Florio P, Reis FM, et al. 2007. The detection of antibeta 2-glycoprotein I antibodies is associated with increased risk of pregnancy loss in women with threatened abortion in the first trimester. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 133:164–168.
54. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, et al. 1996. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 87:489–493.
55. Silver RM, Parker CB, Reddy UM, et al. 2013. Antiphospholipid antibodies in stillbirth. *Obstet Gynecol* 122:641–657.
56. Faden D, Tincani A, Tanzi P, et al. 1997. Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies in a general obstetric population: preliminary results on the prevalence and correlation with pregnancy outcome. Antibeta2 glycoprotein I antibodies are associated with some obstetrical complications, mainly preeclampsia-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 73:37–42.

57. Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, et al. 2009. Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol* 79:188–195.
58. Heilmann L, Schorsch M, Hahn T, Fareed J. 2011. Antiphospholipid syndrome and pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost* 37: 141–145.
59. Mello G, Parretti E, Marozio L, et al. 2005. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a largescale, case-controlled study. *Hypertension* 46:1270–1274.
60. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. 2002. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 46:1019–1027.
61. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, et al. 2013. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 170:1–7.
62. Appenzeller S, Souza FH, Wagner Silva de Souza A, et al. 2011. HELLP syndrome and its relationship with antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum* 41:517–523.
63. Munts AG, van Genderen PJ, Dippel DW, et al. 1998. Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischaemia. *J Neurol* 245:21–25.
64. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, et al. 2009. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol* 8:998–1005.
65. de Godoy JM, de Godoy MR, Cipulo JP, Tognola VA. 2005. Vascular dementia and anticardiolipin antibodies. *Med Sci Monitor* 11: Cr430–Cr433.
66. Tektonidou MG, Varsou N, Kotoulas G, et al. 2006. Cognitive deficits in patients with antiphospholipid syndrome: association with clinical, laboratory, and brain magnetic resonance imaging findings. *Arch Intern Med* 166:2278–2284.
67. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al. 2009. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 68:1428–1432.

68. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. 2005. "Euro-phospholipid" project: 5-year prospective study of morbidity and mortality in a cohort of 1,000 patients with the antiphospholipid syndrome (APS). *Arthritis Rheum* 52:4065–4066.
69. Veres K, Lakos G, Kerenyi A, et al. 2004. Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome. *Lupus* 13:423–427.
70. Erkkila AT, Narvanen O, Lehto S, et al. 2000. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein and cardiolipin in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:204–209.
71. Zuily S, Huttin O, Mohamed S, et al. 2013. Valvular heart disease in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 15:320.
72. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. 1997. Antiphospholipid syndrome and the skin. *J Am Acad Dermatol* 36:970–982.
73. Pons-Estel GJ, Cervera R. 2014. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 16:397-
74. Sangle SR, D'Cruz DP, Jan W, et al. 2003. Renal artery stenosis in the antiphospholipid (Hughes) syndrome and hypertension. *Ann Rheum Dis* 62:999–1002.
75. Cervera R, Rodriguez-Pinto I, Espinosa G, Task Force C. 2014 . Catastrophic antiphospholipid syndrome: task force report summary. *Lupus* 23:1283–1285.
76. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. 2011. Task force on catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) and non-criteria APS manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus* 20:165–173.
77. Gomez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, et al. 2007. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: maternal and fetal characteristics of 15 cases. *Ann Rheum Dis* 66:740–746.
78. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, et al. 2000. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 183:1008–1012.

79. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. 2010. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive antiphospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford, England)* 49:281–288.
80. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. 2010. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 115: 1256–1262.
81. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, et al. 2000. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 182:122–127.
82. Dendrinou S, Sakkas E, Makrakis E. 2009. Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 104:223–225.
83. Derksen RH, Khamashta MA, Branch DW. 2004. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 50: 1028–1039.
84. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, et al. 1992. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 80:614–620.
85. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, et al. 2000. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 182:122–127.
86. Ruiz-Irastorza G¹, Hunt BJ, Khamashta MA. Systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 57,1487-1495 (2007).
87. Misra R, Aggarwal A, Chag M, Sinha N, Shrivastava S. Raised anticardiolipin antibodies in Takayasu's arteritis. *Lancet.* 1994 Jun 25;343(8913):1644-5.
88. Jordan NP¹, Bezanahary H, D'Cruz DP. Increased risk of vascular complications in Takayasu's arteritis patients with positive lupus anticoagulant. *Scandinavian Journal of Rheumatology* Volume 44, Issue 3, 2015

89. Nava A¹, Senécal JL, Bañales JL, Raymond I, Reyes PA. Absence of antiphospholipid/co-factor antibodies in Takayasu Arteritis. *International Journal of Cardiology* Volume 75, Supplement 1, 31 August 2000, Pages S99–S104.
90. Morović-Vergles J. Takayasu's Arteritis associated with antiphospholipid antibodies. *Rheumatol Int* (2006) 26:773-774
91. Areund WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129-34.
92. Ishikawa K. Natural history and classification of occlusive thromboangiopathy (Takayasu's disease). *Circulation* 1978;57:27-35
93. J D Rees. Prevalence of the antiphospholipid syndrome in primary systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:109-111
94. Barile-Fabris L. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16:440.
95. Mittermayer B. Rare association of antiphospholipid syndrome and Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 2007 26:821-822
96. Erwan Salaun. Severe Symptomatic Stenosis of Visceral and Renal Arteries Leading Primary Antiphospholipid Syndrome Diagnosis. *Annals of Vascular Surgery* 2014;28:1796
97. Cervera R. Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology* 2003; 207:5
98. Hauenstein E. Takayasu's arteritis in pregnancy: review of literature and discussion. *J Perinat Med.* 2010;38(1):55-62
99. Miyakis S, et al. 2006. International consensus statement on an update on the classification criteria for definite Anti Phospholipid Syndrome. *Thromb Haemost* 4:295-306.
100. Arnaud L. Et al. Takayasu arteritis in France: a single-center retrospective study of 82 cases comparing white, North African, and black patients *Medicine (Baltimore)* 2010;89:1-17
101. Shah N M. Et al. Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10 year follow-up of 52 patients. *Lupus* January 1998 7: 3-6

- 102 .Paul E. Love. Antiphospholipid Antibodies: Anticardiolipin and the Lupus Anticoagulant in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and in Non-SLE Disorders: Prevalence and Clinical Significance. *Ann Intern Med.* 1990;112(9):682-698.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



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

Sayı : 16969557 - 1247

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 2 ARALIK 2015 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2015/24
Proje No : GO 15/336 (Değerlendirme Tarihi: 26.08.2015)
Karar No : GO 15/336 - 16

- Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Ali AKDOĞAN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Ergün Barış KAYA ile birlikte çalışacakları Arş. Gör. Esra FIRAT'ın tezi olan GO 15/336 kayıt numaralı ve "*Takayasu Arteriti Hastalarında Antifosfolipid Antikor ve Lupus Antikoagülan Sıklığı ve Klinik İlişkisi*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan) | 9 Prof. Dr. Rahime Nohutçu (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye) | 10. Prof. Dr. R. Köksal Özgül (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara (Üye) | 11. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Sevda F. Muftuoğlu (Üye) | 12. Prof. Dr. Leyla Dinç (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Cenk Sakmensüer (Üye) | 13. Prof. Dr. Hatice Doğan Buzoğlu (Üye) |
| 6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye) | 14 Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ali Düzova (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Levent Aktın (Üye) | 16. Av. Meltem Onurlu (Üye) |