

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**TAKAYASU ARTERİTİNDE DOLAŞIMDAKİ
VASKÜLER ENDOTELYAL GROWTH FAKTÖR
(VEGF) DÜZEYİ, DOLAŞAN ENDOTEL VE ENDOTEL
ÖNCÜ HÜCRE SAYILARI VE BU PARAMETRELERİN
HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. N.SERKAN DOĞAN

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. FATOŞ ÖNEN

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2010

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**TAKAYASU ARTERİTİNDE DOLAŞIMDAKİ
VASKÜLER ENDOTELYAL GROWTH FAKTÖR
(VEGF) DÜZEYİ, DOLAŞAN ENDOTEL VE ENDOTEL
ÖNCÜ HÜCRE SAYILARI VE BU PARAMETRELERİN
HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. N.SERKAN DOĞAN

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. FATOŞ ÖNEN**

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET	3
1. GİRİŞ	6
2. GEREKÇE VE AMAÇ	8
3. GENEL BİLGİLER	8
3.1. Takayasu Arteriti	8
3.1.1. Tarihçe	8
3.1.2. Epidemiyoloji	9
3.1.3. Etiyopatogenez	9
3.1.4. Patoloji	10
3.1.5. Klinik özellikler	12
3.1.6. Tanı	14
3.1.6.1. Radyolojik görüntüleme	14
3.1.7. Takayasu Arteriti sınıflandırma kriterleri	15
3.1.8. Takayasu Arteritinin anjiyografik sınıflandırılması	16
3.1.9. Ayırıcı tanı	17
3.1.10. İzlem	18
3.1.11. Tedavi	19
3.2. Endotel ve Endotel disfonksiyonu	19
3.3. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)	20
3.4. Dolaşan Endotel ve Endotel öncü hücreleri	22
4. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4.1. Hasta grubu	25
4.2. Rutin biyokimya, akut faz reaktanları ve serum TSH ölçümleri	25
4.3. Radyolojik incelemeler	25
4.4. Dolaşan endotel ve endotel öncü hücrelerin akım sitometrisi ile saptanması	26
4.5. Serum VEGF düzeylerinin ELİSA ile saptanması	27
4.6. İstatiksel analiz	28
5. SONUÇLAR	
5.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Demografik, Genel Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	28
5.2. Takayasu Arteritli Hastaların Hastalığa Özgü Bulguları	30

5.3. Takayasu Arteritli Hastalarda Uygulanan Tedavi Yöntemleri	32
5.4. Takayasu Arteritli Hastalarda Klinik ve Radyolojik Aktivite Değerlendirme Sonuçları	33
5.5. Sistemik Lupus Eritematozus'lu Hastaların Hastalığa Özgü Klinik Bulguları	33
5.6. Sistemik Lupus Eritematozus'lu Hastalarda Uygulanan Tedaviler	34
5.7. Çalışma ve Kontrol Gruplarında Akut Faz Reaktanları ve VEGF Düzeyleri; DEH ve DEÖH Sayıları ve Karotis Doppler Ölçüm Sonuçları	35
5.7.1. Karotis İMK sonuçları	37
5.8. Korelasyon analizi sonuçları	39
6. TARTIŞMA	40
7. KAYNAKLAR	45
8. EK-I	57

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Takayasu Arteriti sınıflandırması için 1990 ACR kriterleri	16
Tablo 2: Çalışma ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri	29
Tablo 3: Çalışma ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Bulguları	29
Tablo 4: Takayasu Arteritli Hastaların Klinik Bulguları	30
Tablo 5: Arteriyel üfürümlerin dağılımı	31
Tablo 6: Nabız alınmayan arterlerin dağılımı	31
Tablo 7: Takayasu Arteritli hastaların kullandıkları ilaçlar ve oranları	32
Tablo 8: Takayasu Arteritli hastaların İnvazif Girişim Dağılımları	33
Tablo 9: SLE'li hastaların klinik özellikleri	34
Tablo 10: SLE'li hastaların kullandıkları ilaçlar ve oranları	35
Tablo 11: Çalışma ve Kontrol Gruplarında Akut Faz Reaktanları ve VEGF Düzeyleri; DEH ve DEÖH Sayıları ve Karotis B mod ve Doppler Ölçüm Sonuçları	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Damar duvarındaki transmural inflamasyonu gösteren fotomikrograf	11
Şekil 2: Takayasu arteritinin anjiyografik klasifikasyonu	17
Şekil 3: Arter duvar katmanlarının görünümü	20
Şekil 4: Endotel hücrelerinde VEGFR tirozin kinazları ve etkileri	21
Şekil 5: Endotel hücrelerinin yaşam süreç döngüsü	24
Şekil 6: Takayasu arteriti tutulum tiplerinin dağılımı	31
Şekil 7: Takayasu arteritli hastanın MR anjiyografi görüntüsü	32
Şekil 8: SLE'li hastaların renal tutulum tipleri	34
Şekil 9 : Gruplar arasında DEH sayısı korelasyon ilişkileri	36
Şekil 10 : Takayasu arteritli bir hastanın akım sitometrik çalışması	37
Şekil 11 : Takayasu arteritli bir hastanın artmış karotis İMK'nin gösterimi	38
Şekil 12 : Takayasu arteritli bir hastada gösterilen karotid aterom plağı	38
Şekil 13: DEH ve CRP düzeyleri arasındaki korelasyon	39

KISALTMALAR

ACR :	American College of Rheumatology
AEA :	Anti-Endotelyal Antikor
AİV :	ANCA İlişkili Vaskülit
CRP :	C-Reaktif Protein
DEH :	Dolaşan Endotelyal Hücre
DEI-TAK :	Disease Extent Index for Takayasu's Arteritis
DEÖH :	Dolaşan Endotelyal Öncü Hücre
DM :	Diyabetes Mellitus
ED :	Endotel Disfonksiyonu
EDTA :	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
ELISA :	Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay
EMP :	Endotelyal Mikropartikül
ESH :	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDG-PET :	Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi
FSGS :	Fokal Segmental Glomeruloskleroz
GM-CSF :	Granülosit makrofaj- Koloni Stimüle edici Faktör
HIF:	Hipoksi ile İndüklenebilir transkripsiyon Faktörü
HSP:	Isı Şok Proteinleri
IL :	İnterlökin
İMK :	İntima-Media Kalınlığı
KAH :	Koroner Arter Hastalığı
MR :	Manyetik Rezonans
NIH :	National Institute of Health
NO :	Nitrik Oksit
NOS :	Nitrik Oksit Sentetaz
PAN :	Poliarteritis Nodosa
RA :	Romatoid Artrit
SD :	Standart Deviasyon
SLE :	Sistemik Lupus Eritamatozus
TA :	Takayasu Arteriti
TNF :	Tümör Nekrozis Faktör
USG :	Ultrasonografi
VEGF :	Vasküler Endotelyal Growth Faktör

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana ışık tutan başta Prof.Dr.İlkay Şimşek olmak üzere İç Hast. Anabilimdalındaki tüm hocalarıma;

Tezimin her aşamasında ilgi ve anlayışla yaklaşarak yardımlarını esirgemeyen ve hekimlik adına çok şey öğrendiğim tez danışmanım Prof.Dr.Fatoş Önen'e;

Emekleri geçen Doç.Dr.Servet Akar,Yrd.Doç.Dr.Özden Pişkin,Uzm.Dr.Dilek Solmaz,Uzm.Dr.Gerçek Can,Dr.Volkan Çakır,Uzm.Biyolog.Faize Yüksel'e;

Birlikte uyum içerisinde çalıştığım,bana sevgi dolu bir çalışma ortamı sunan değerli asistan arkadaşlarıma;

Beni bugünlere getiren başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme;

Sonsuz teşekkürler,

Dr.N.Serkan Doğan

Haziran 2010

ÖZET

TAKAYASU ARTERİTİNDE DOLAŞIMDAKİ VASKÜLER ENDOTELYAL GROWTH FAKTÖR DÜZEYİ, DOLAŞAN ENDOTEL VE ENDOTEL ÖNCÜ HÜCRE SAYILARI VE BU PARAMETRELERİN HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. N. Serkan Doğan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Inciraltı/İZMİR
35340

serkan.dogan@deu.edu.tr

Gerekçe ve Amaç: Etiyopatogenezi bilinmeyen Takayasu arteriti (TA)'nde, aktif dönemlerde yoğun tedavi gereksiniminin ortaya çıkması nedeniyle hastalık aktivitesinin izlemi büyük önem taşır. Günümüzdeki klinik ve laboratuvar aktivite kriterleri izlemde tek başına pek yeterli olmamaktadır. Bu çalışmada; TA'li hastalarda serum vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) düzeyi, dolaşan endotel hücre (DEH) ve endotel öncü hücre (DEÖH) sayıları ve bu parametrelerin hastalık aktivitesi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda izlenen 32 TA'li, 25 sistemik lupus eritematozus (SLE)'lu hasta (hasta kontrol grubu) ve 30 sağlıklı kontrol alınmıştır. İlk basamakta tüm hastalara telefon ile ulaşılmış ve hastaneye davet edilmişlerdir. Hastaneye başvuran hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmasını izleyerek ayrıntılı hastalık öyküsü elde edilmiş ve tam fizik muayeneleri yapılmıştır. Tüm hasta ve kontrollerden DEH, DEÖH ve VEGF için kan alınmıştır. TA'li hastalarda, hastalık aktivitesi; NIH aktivasyon kriterlerine, DEI-TAK skorlama sistemine ve DEI-TAK "hekim global görüş"üne göre değerlendirilmiştir. Tüm hasta ve sağlıklı kontrollerde B-mod USG yöntemiyle karotis intima-media kalınlıkları (İMK) ölçülmüştür. TA'li hastaların doppler USG ve MR anjiyografileri hastalık aktivasyonu açısından değerlendirilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında *Kruskall-Wallis* analizi veya ki-kare testi kullanılmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptandığında, *Mann-Whitney U* testi ile gruplar ikişerli olarak

karşılaştırılmıştır. Değişkenler arası ilişkilerin test edilmesinde *Spearman's* korelasyon analizi uygulanmıştır.

Sonuçlar: TA'li 32 hastanın 29'u kadın, 3'ü erkek ve ortalama yaşları 43.5 ± 11.3 idi. Ortalama hastalık süresi; 5.4 (0-17) yıl olarak bulundu. TA, SLE ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş ($p=0.423$) ve cinsiyet ($p=0.676$) dağılımları benzerdi. TA'li 18 hastada (%57) tip 5 tutulum vardı. TA'li hastaların 21'i (% 68.7) kortikosteroid kullanmaktaydı.

TA'li hastaların NİH aktivasyon kriterlerine göre %18.8'i; DEI-TAK "hekim global görüşüne" göre %18.8'i aktif, %28.1'i düşük dereceli aktif, %53.1 inaktif; radyolojik bulgulara göre ise %31'i aktifti. NIH aktivasyon kriterleri ile DEI-TAK skora, DEI-TAK "hekim global görüşü" ve radyolojik aktivite arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Serum CRP düzeyleri TA'li ($p=0.018$) ve SLE'li ($p=0.009$) hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti. ESH, SLE'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulundu ($p<0,001$).

DEH sayıları TA'li ($p=0.001$) ve SLE'li hastalarda ($p<0.001$) sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulundu ve serum CRP düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdi. TA ve SLE grupları arasında DEH sayısı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0.923$). Serum VEGF düzeyi ve DEÖH sayısı gruplar arasında fark göstermedi.

TA'li hastalarda karotis İMK, SLE'li hastalara ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0.001$). SLE'li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında İMK açısından önemli bir fark yoktu ($p=0.89$;sol ve $p=0.74$;sağ). Aterosklerotik plak sıklığı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi.

Sonuç: DEH sayısındaki değişikliklerin TA'de hastalık aktivitesini izleme ve tedaviyi düzenlemede yararlı olabileceği düşünülmüştür. NIH aktivasyon kriterleriyle uyum içerisinde olan DEI-TAK skora, "DEI-TAK "hekim global görüşü" ve radyolojik aktivite göstergeleri de hastalığı izleme ve tedavi kararlarını verme amacıyla kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: Takayasu arteriti, vasküler endotelial *growth* faktör (VEGF), dolaşan endotelial hücre, dolaşan endotelial öncü hücre, NIH aktivasyon kriterleri, DEI-TAK skora

SUMMARY

SERUM VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR LEVELS, CIRCULATING ENDOTHELIAL PROGENITOR AND ENDOTHELIAL CELL NUMBERS AND THE RELATIONSHIP OF THESE PARAMETERS WITH THE DISEASE ACTIVITY IN TAKAYASU ARTERITIS

Dr. N.Serkan Doğan serkan.dogan@deu.edu.tr

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine

Dokuz Eylül University Hospital Department of Internal Medicine İnciraltı / İZMİR
35340

Background and Objective: In Takayasu arteritis with unknown etiopathogenesis, it is very important to monitor the disease activity as necessity of intensive treatment arises during active periods. Today's clinical and laboratory activity criteria alone are not very satisfactory for follow-up in TA. This study aims to investigate the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) and the numbers of circulating endothelial (CEC) and endothelial precursor cells (CEPC) and the relation of these parameters with the disease activity in patients with TA.

Patients and Methods: 32 patients with TA and 25 with systemic lupus erythematosus (SLE / patient control group) followed by Dokuz Eylül University, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology and 30 healthy subjects were included in this study. At the first step, all the patients were called by telephone and invited to the hospital. After taking informed consent, detailed medical history was obtained and full physical examination was done in all patients applying to the hospital. Blood was taken from all patients and control subjects for CEC, CEPC and VEGF evaluation. On all TA patients, disease activity was evaluated in according to the NIH activation criteria, to DEI-TAK scoring system and to DEI-TAK "physician's global opinion". Carotid intima-media thickness (IMT) was measured by B-mode USG method in all patients and healthy controls. In patients with TA, doppler USG and MR angiography investigations were evaluated in regards to the disease activation. For comparison of the groups, Kruskal-Wallis analysis or chi square tests were utilized. When significance were determined between the groups, they were

recompared in pairs by way of Mann-Whitney U test. For the purpose of testing the correlations between the variables, Spearman's correlation analysis was applied.

Results: Of the 32 patients with TA, 29 were female, 3 were male and the mean age was 43.5 ± 11.3 years. Mean disease duration was found to be 5.4 (0-17) years in TA patients. The age ($p=0.423$) and sex ($p=0.676$) distribution of TA, SLE patients and healthy controls was similar. Eighteen patients with TA (57%) had type 5 involvement. 21 (68.7%) of patients with TA were using corticosteroid treatment.

According to NIH activation criteria of patients with TA, 18.8% of all were active; according to DEI-TAK "physician global opinion", 18.8% were active, 28.1% were grumbling and 53.1% were inactive and; according to the radiological findings, 31% were active. A significant relation was determined among the NIH activation criteria, DEI-TAK scoring and "physician's global opinion". Serum CRP levels in TA patients ($p=0.018$) and SLE patients ($p=0.009$) were significantly higher in comparison to healthy control group. ESH has been found to be higher in patients with SLE than healthy control group ($p<0,001$). The number of CEC was higher in patients with TA ($p=0.001$) and patients with SLE ($p<0.001$) in comparison to healthy control group and it correlated positively with serum CRP levels. Between the TA and SLE groups, there was no significant difference in regards to CEC counts ($p=0.923$). Serum VGEF levels and CEPC numbers did not show significant difference between the groups.

Carotid Intima-Media Thickness (IMT) has been found to be significantly higher in patients with TA in comparison to patients with SLE and healthy control group ($p<0.001$). In regards to IMT, there was no significant difference between the patients with SLE and healthy control group. ($p=0.89$; left and $p=0.74$; right). The frequency of atherosclerotic plaque did not show a statistical difference between the groups.

Conclusion: It is concluded that the numbers of CEC might be useful in monitoring the disease activity and planning the treatment. The DEI-TAK scoring, DEI-TAK "physician's global opinion" and "radiological activity" indexes

which run in parallel to NIH activation criteria may also be utilized for the purpose of monitoring the disease activity and deciding on the treatment.

Key words: Takayasu arteritis, vascular endothelial growth factor (VEGF), circulating endothelial cells (CEC), circulating endothelial progenitor cells (CEPC), NIH activation criteria, DEI-TAK scoring

1.GİRİŞ

Takayasu arteriti (TA) etyolojisi belli olmayan kronik bir büyük damar vaskülitidir. Nabızsızlık hastalığı olarak da bilinen TA'inde olguların %80-90'nını 10-40 yaş arası kadınlar oluşturur (1, 2). Özellikle Asya ırkından olanlarda daha sık görülür. TA primer olarak aorta ve ana dallarını tutar (3). Histopatolojik görünüm, tüm arteriyel duvar katlarının tutulduğu, granulomatöz inflamasyon ve intimal fibröz kalınlaşmanın geliştiği 'panarteritis' ile karakterlidir (4).

TA'nin etiopatogenezinde arterlerin hedef organ olduğu, hem hümmoral, hem de hüccresel immün mekanizmaları içeren otoimmünitenin rol aldığı düşünölmektedir (5). Otoimmün sürecin başlaması viral infeksiyon uyarısı veya bilinmeyen nedenlerle olabilir (6). Sürekli inflamasyon sonucunda endotel hasarlanması ve disfonksiyonu, arterlerde stenoz, tromboz ve anevrizmalar gelişir; ikincil olarak ateroskleroz gelişim riski artabilir (7).

TA'nin tipik patolojik ve klinik özelliği tekrarlayıcı ataklar şeklinde seyretmesidir. Hastalığın aktif olduğu dönemlerde yoğun tedavi gereksiniminin ortaya çıkması nedeniyle hastalık aktivitesinin izlemi büyük önem taşır. Hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıtın izleminde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri kullanılmaktadır. Ancak hastalık aktivitesi ile ESH ve CRP düzeyleri arasında her zaman iyi bir korelasyon yoktur (1).

TA'nin kesin tanısında klasik anjiyografi kullanılır. Damar lümenindeki daralmayı en doğru olarak gösteren yöntem budur. Ancak lümenin henüz daralmadığı erken dönemde veya yeni ataklar sırasında damar duvarındaki inflamasyonu gösterebilmek amacıyla manyetik rezonans-anjiyografi, B-mod ve doppler ultrasonografi (USG) ve 18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (18F-FDG-PET) yöntemleriyle değerlendirme yapılmaktadır (8, 9). Günümüzde B-mod USG, damar duvarındaki kalınlaşmayı göstermede ve bu kalınlaşmanın doğasını belirlemede duyarlı bir yöntem olarak kullanılmaktadır (10).

Normal endotelde; antitrombotik, vazodilatatör, antiinflamatuvar faktörlerle protrombotik, vazokonstriktör, proinflamatuvar moleküller denge halindedir. Bu dengenin bozulduğu hallerde endotel disfonksiyonu (ED) ortaya

çıkar. ED'nun ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar, kollagen doku hastalıkları ve vaskülitler gibi pek çok sistemik hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (11).

Vasküler endotelial *growth* faktör (VEGF), vasküler endotel hücrelerini spesifik olarak hedef alan anjiyogenik bir mitojendir. Endotelial hücre farklılaşmasını, proliferasyonunu ve migrasyonunu sağlar. Vaskülogenez ve anjiyogenezde kritik düzenleyici olması yanında güçlü vasküler permeabilite indükleyicisidir (12). Sentez ve salınımı; endotelial hücreler, akciğer epitelyumu, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve trombositler tarafından olur (13). Aterosklerotik hastalıklar (14), bağ dokusu hastalıkları ve nekrotizan vaskülitlerde (15) VEGF seviyelerinin arttığı ve bu artışın hastalık aktivitesi ile ilişki gösterdiği görülmüştür. Takayasu hastalıklı bir olgu sunumunda da, aktif dönemde serum VEGF düzeylerinin yüksek bulunduğu görülmüştür (16).

Dolaşan endotel öncü hücreleri (DEÖH), postnatal neovaskülarizasyon ve endotel onarımına, dolayısı ile dolaşım homeostazisine katkıda bulunma potansiyeline sahip kemik iliği kaynaklı hücrelerdir (17). Kemik iliğinden hematopoietik kök hücre mobilizasyonu için kullanılan yöntemler ve endotel hasarı sonrasında damar onarımı gereken olaylar bu hücrelerin dolaşımdaki miktarlarını arttırmaktadır (18, 19). DEÖH sayı ve fonksiyonlarının psoriatik artrit, romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve ANCA ilişkili vaskülit (AİV)'lerde değişiklik gösterdiği bulunmuştur (20). DEÖH disfonksiyonel endoteli onararak aterosklerotik damar hastalığından koruyucu rol oynayabilir. Dolaşan endotel hücreleri (DEH) endotel hasarı sonrasında dolaşıma geçen hücrelerdir. DEH ile vaskülit ilişkisini araştıran az sayıdaki çalışmada aortoarteritli, Kawasaki hastalıklı ve ANCA ilişkili vaskülit (AİV)'lerde DEH sayısının arttığı gösterilmiştir (21).

Endotel hasarı ile giden hastalık durumlarında hastalık riskinin ve aktivitesinin saptanmasında; DEH ve DEÖH sayısının bir 'biyo-gösterge' olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir.

2.GEREKÇE VE AMAÇ

Takayasu arteritinin patogenezi ve patogenezde rolü olan faktörler net olarak bilinmemektedir. Ayrıca, günümüzde hastalık aktivitesinin izlenmesinde kullanılan klinik aktivite göstergeleri, akut faz reaktanları ve çeşitli görüntüleme yöntemlerinden hiçbiri aktivasyonu saptamada tam olarak yeterli olamamaktadır. Oysa hastalığın aktif dönemlerinde gerekli ve uygun dozda kortikosteroid ve immunosüpresif tedavilerin kullanılması hastalığın gidişini ve prognozunu olumlu yönde etkileyebilir ve bu nedenle hastalık aktivitesinin doğru ve güvenilir bir şekilde izlemi büyük bir önem taşımaktadır.

İlgili literatür incelendiğinde TA ile VEGF ve DEÖH ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yalnız bir araştırmada aortoarteritli hastalarda DEH sayısının arttığı gösterilmiştir (22).

Bu çalışmada TA'li hastalarda serum VEGF düzeyleri, DEH ve DEÖH sayıları ve bu parametrelerin hastalık aktivitesi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Sözü edilen bu ilişkilerin saptanmasının, hem hastalığın patogenezinin anlaşılmasına hem de hastalık aktivitesinin izlemi yoluyla tedavinin belirlenmesine katkısının olabileceği düşünülmüştür.

3. GENEL BİLGİLER

3.1 Takayasu Arteriti

TA, aort ve dallarını tutan kronik, idiyopatik, dev hücreli granülomatöz bir vaskülitir. Nabızsızlık hastalığı, tıkaçıcı trombo-arterit veya Martorell sendromu olarak da bilinmektedir (23).

3.1.1. Tarihçe

TA ile ilişkili ilk göz bulguları Japon oftalmolog Mikito Takayasu tarafından, 1908'de yapılan XII. Japon Oftalmoloji Kongresinde, senkop ve görme kaybı atakları ile başvuran 21 yaşındaki bir bayan hastada, peri-papiller anastomoz olarak tanımlanmıştır. Aynı kongrede Onishi de radial arter nabızı alınmayan ve benzer göz bulguları olan iki hastasından bahsetmiştir (23). İlk kez Uzakdoğu'dan 1967 ve 1968 yıllarında 2 geniş TA serisi bildirilmiştir (2, 24).

3.1.2. Epidemiyoloji

Hastalık sıklıkla 10-24 yaşlarında başlar. Üç yaş kadar erken, 75 yaş kadar geç başlangıçlı olgular bildirilmiştir (25). Daha çok genç kadınlar etkilenir fakat kadın/erkek oranı coğrafik farklılık gösterir: Asya'da 8/1, Hindistan'da 1.58/1, Amerika Birleşik Devletleri'nde 24/1 ve Meksika'da 6.9/1'dir. Olguların çoğu Asya'dan bildirilmektedir. Yıllık görülme sıklığı milyonda 2.6'dır (26, 27).

3.1.3. Etiyopatogenez

TA'nin etiyojisi halen tam olarak bilinmemektedir (28). Langans tipinde dev hücreli granüloematöz inflamasyonun olması, nadiren pulmoner ve ekstra-pulmoner tüberkülozlu TA'li olguların bildirilmesi nedeniyle tüberküloz ile TA arasında etiyojik bir ilişki olduğu düşünülmüştür. Fakat, arteritik lezyonlarda mikobakteriyel organizmaların ve tüberküloz tedavisine yanıtın yokluğu tüberkülozun belki aşırı duyarlılık nedeniyle patogenetik bir neden olabileceğini düşündürmektedir.

Asya ve Güney Amerika'da dünyadaki diğer bölgelere göre daha sık görülüyor olması genetik faktörlerin de etiyojide rol oynadığını düşündürmektedir. Japon olgularda HLA-BW52, DR12 antijenleri ile TA arasında ilişki bulunmuştur. Arap kökenli hastalarda HLA-A2, A9, Bw35 ve DR7 sıklığı, beyaz ırkta HLA-DR4 sıklığı ve Hintli olgularda ise HLA-B5 sıklığı artmıştır (29). Şahin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada TA'li hastalarda PTPN22 gen polimorfizmi çalışılmış ve hastalık ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür (30). Yine ülkemizden Direskeneli ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışma sonucunda, TA'li hastalarda artmış IL-12, IL-6 ve IL-2 gen polimorfizmleri saptanmıştır (31).

TA ile bazı otoimmün hastalıkların birliktelikleri; hastalığın yaş ve cinsiyet açısından SLE ile benzerlik göstermesi gibi bulgular, TA'nin otoimmün bir hastalık olduğunu akla getirmiştir (32). Otoimmün sürecin başlaması viral infeksiyon uyarısı veya bilinmeyen nedenlerle olabilir (6). TA'li hastaların periferik kanlarında anti-aorta antikörleri ve antiendotelial hücre antikörleri saptanmıştır. Ayrıca total T hücreleri ve CD4+ T hücrelerinin arttığı görülmüştür (29). Yapılan bir çalışmada ise TA'li hastaların serumunda sağlıklı kontrollere göre artmış IL-18 ve IL-6 düzeylerinin olduğu saptanmış ve özellikle IL-18'in

hastalık aktivitesini göstermede belirteç olabileceği söylenmiştir (33). TA'nin RA, ülseratif kolit, ankilozan spondilit ile birlikteliği de bildirilmiştir (34, 35).

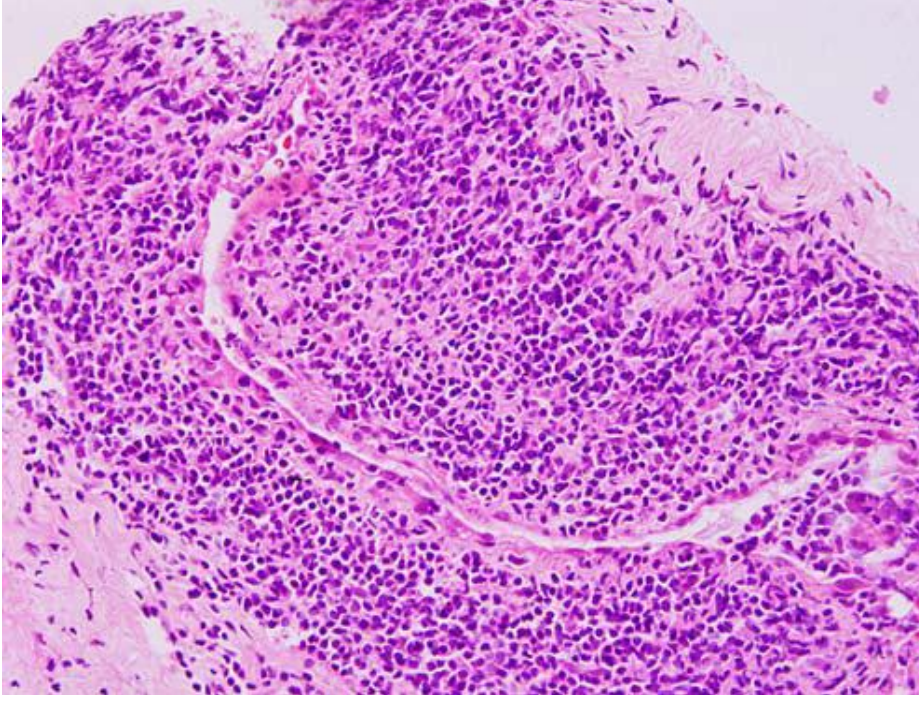
TA'li olguların aortundan yapılan incelemeler, hücre aracılı otoimmunitenin patogeneizde önemli bir rolünün olduğunu göstermektedir (36). TA'li hastalarda doğal öldürücü hücreler , sitotoksik T hücreleri ve gama delta T ($\gamma\delta$ T) lenfositlerinin aort dokusunda birlikte saptanması hücre aracılı sitotoksitenin rolünü desteklemektedir. Seko ve arkadaşları inflamasyonun aort dokusunu infiltre eden $\gamma\delta$ T lenfositlerden oluştuğunu, bu hücrelerin sitolitik faktör perforini salgılayarak damar hücre hasarında kritik rol aldığını göstermiştir (37). Yüksek γ globulin seviyesi, dolaşan immün kompleksler, TA'nin patogeneizinde hümoral mekanizmaların da rolü olduğunu akla getirmektedir. Anti-endothelial antikorlar (AEA) , hastalık patogeneizinde rol oynayabilir. Onsekiz TA'li hastanın alındığı bir çalışmada, AEA sıklığı %94 oranında bulunurken sağlıklı kontrollerde AEA saptanmamıştır (38). Ancak antikor pozitifliği nedenden daha çok, endotel hasarı sonrasında ortaya çıkan bir durum da olabilir. Başka bir çalışmada ise 34 TA'li hastanın 14'ünde anti-kardiyolipin IgG antikorları yüksek düzeylerde bulunmuştur (39). Hastalığın genç bayanlarda sık olması, kadın seks hormonlarının da etiyopatogeneizde rolü olabileceğini düşündürmüştür (40, 41).

Isı şok proteinleri (HSP), organizmaların çoğunda ve bir çok hücrede bulunan, mental stres, ısı değişikliği, radyasyon, iskemi, inflamasyon ve viral enfeksiyon ile karşılaşma durumlarında sentez edilen proteinlerdir (42). Agarwal ve arkadaşları, TA'li olguların serumlarında artmış mikobakteriyel antijenlerin, özellikle HSP-65'e karşı antijenlerin varlığını göstermişlerdir. Bu bulgular, HSP'nin TA'da patojenik bir rolü olduğunu düşündürmektedir (43).

3.1.4. Patoloji

TA'deki tipik patolojik değişiklikler aorta ve ana dallarının tüm tabakalarında ortaya çıkan segmental ve yamalı yerleşim gösteren granülomatöz inflamasyon şeklinde "panarterit" ile karakterlidir. Bu inflamasyon, arterlerde stenoz, tromboz ve anevrizmalara neden olur. Erken dönemde adventisiyada, vaza vazorumların etrafını saran mononükleer infiltrasyon gelişir.

Tunika mediada elastik liflerde ve düz kas hücrelerinde santral nekroz ve Langerhans hücrelerinin eşlik ettiği granulomatöz değişiklikler görülür. Daha sonra gelişen mediadaki fibrozis ve intimadaki asellüler kalınlaşma damar lümeninde daralmayı arttırmaktadır. Şekil 1 de TA' de damar duvarındaki transmural inflamasyon gösterilmiştir (44).



Şekil 1. Damar duvarındaki transmural inflamasyonu gösteren fotomikrograf (ışık mikroskopisi)

Adventisyel inflamasyonun aterosklerotik hastalıklarda önemli bir role sahip olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(45, 46). Kronik inflamasyonun prematür ateroskleroza neden olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur (11). SLE ve RA'li hastalarda ateroskleroz riski arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (47, 48). Vaskülitlerde akselere aterosklerozun gelişebileceği bilinmekle birlikte literatürde bununla ilgili daha az sayıda çalışma olduğu görülmektedir(49). Bir çalışmada TA'de sürekli inflamasyon sonucunda ateroskleroz gelişim riskinin arttığı bildirilmiştir (7).

3.1.5.Klinik özellikler

TA'deki klinik bulgular arter lezyonlarının yayılımına bağlı olarak büyük ölçüde çeşitlilik göstermektedir (50). Birçok hastada başlangıç sinsi ve tamamen semptomsuz olabilir veya hastalık ateş, gece terlemesi, halsizlik, deri döküntüsü, kilo kaybı, kas ve eklemlerde ağrı veya iştahsızlık gibi nonspesifik belirtiler ile başlayabilir. Konstitüsyonel semptomların aktif inflamasyon alanlarında üretilen interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin sistemik etkilerinden dolayı olduğu düşünülmektedir (51).

Ana bulgular, vasküler yetersizlik sonucu ortaya çıkar. Özellikle subklavyen, karotid ve abdominal arterlerde üfürüm saptanabilir. Hastalığın fazına göre nabızlar alınamayabilir. Sıklıkla radyal, ulnar ve brakial arterlerde azalmış veya alınamayan nabızlar kaydedilir ve izlemde karotid arter tutulumu gelişir.

TA'nin klasik olarak tanımlanmış üç evresi vardır (52):

Evre I (Nabızsızlık öncesi evre veya akut evre); nonspesifik şikayetlerin ön planda olduğu sistemik inflamatuvar evredir. Ateş, gece terlemesi, artralji, miyalji, öksürük, plevral efüzyon, plörezi, anemi, ESH'da artış önemli bulgulardır.

Evre II (Damarlarda inflamasyon evresi veya subakut evre); vasküler yetersizlik ile veya vasküler yetersizlik olmaksızın damar üzerinde ağrı, hassasiyet (karotodini) ile karakterizedir.

Evre III (Tükenme evresi veya kronik evre); fibrotik dönemi gösterir. Üfürüm ve kronik arter yetersizliği nedeniyle gelişen iskemi bulguları ile karakterizedir.

Ancak bazı hastalarda tüm evreler sırasıyla görülmeyebilir ve evrelere özgü semptomlar çakışabileceği gibi, tamamıyla kaybolabilir. Stenoz yavaş ilerlediği için kompanzasyon mekanizmasıyla kollateral kan akımı gelişir. Semptomların gelişimi kollateral perfüzyon yeterliliğine bağlıdır. Bu yüzden hastalığın herhangi bir döneminde inme, kol ve bacak iskemisi, renal hipertansiyon, mezenter iskemi, myokard enfarktüsü, retinopati, anjina, kalp yetmezliği, aort kapak regürjitasyonu veya anevrizma oluşumu gelişebilir. Deri, böbrek, kalp, akciğer ve gastrointestinal sistem tutulan çeşitli organlardır (53).

Juvenil TA'li hastalarda başvuru sırasında aort koarktasyonu, kalp yetmezliği ve sıklıkla renal arter stenozuna eşlik eden hipertansiyon (HT) en sık görülen bulgulardır (25).

TA'li hastaların %33-76'sında HT görülür (5). Ülkemizden bildirilen 248 TA'li hastayı içeren seride % 43 oranında HT saptanmıştır (54). TA'de çeşitli serilerde koroner arter tutulumu hastaların %10'unda saptanmıştır (55). Anjina pectoris, aortit nedeniyle koroner arter ostiumlarında daralma veya koroner arterit nedeniyle gelişebilir (56). Konjestif kalp yetmezliği multifaktöriyeldir. Sistemik HT, aortik regürjitasyon ve bazen dilate kardiyomyopatiye ikincil olarak gelişebilir (57). Vasküler üfürümler hastaların %20-25'inde özellikle karotid arterlerde, nadiren femoral ve renal arterlerde duyulur (1). Pulmoner arter tutulumu %14-86 arasında değişir (ortalama %50) (58). Bıçakcığıl ve arkadaşlarının serisinde pulmoner arter tutulumu %6.9 oranında saptanmıştır (54). TA'de nadiren tipik vaskülit bulgusu olmadan intersitisyel pnömoni ve pulmoner fibrozis saptanabilir (59). Bir çalışmada TA'li hastaların %27'de pulmoner HT saptanmıştır (60). Bıçakcığıl ve arkadaşlarının serisinde %12 oranında pulmoner HT saptanmıştır (54). TA'de santral sinir sistemi tutulumu damar hasarının önemli bir bulgusudur. Hastaların yarısından fazlası baş ağrısı, başdönmesi, görme bozukluğu, epileptik nöbet, geçici iskemik atak, serebral enfarkt, intraserebral kanama ve ortostatik senkop atakları gibi yaygın nörolojik bulgular gösterir (61). Bıçakcığıl ve arkadaşlarının serisinde senkop %19, inme %15 ve geçici iskemik atak %3 oranında saptanmıştır (54). Oküler değişikliklerin sıklığı %10-60 dır. Görmede bulanıklık, postür diplopi ve amarozis fugaksa bağlı olabilir. En sık görülen oküler yakınma amarozis fugakstır; %26 hastada bulunur.

TA'nin böbrek tutulumu renal arter stenozu ile karakterizedir. Klinik bulgular genellikle renovasküler HT ve iskemik böbrek hastalığı nedeniyle ortaya çıkar. Az sayıdaki çalışmada TA'inde glomerülonefrit de bildirilmiştir (62). Mezenter arter iskemisine bağlı karın ağrısı, ishal ve gastrointestinal kanama görülebilir (52). TA'nin inflamatuvar barsak hastalıkları ile birlikteliği bildirilmiştir (34, 35). TA'de tanımlanan kutanöz lezyonlar arasında; Raynaud fenomeni, pyoderma gangrenosum, eritema nodosum, nötrofilik dermatoz ve non-kazeifiye

cilt granülomu sayılabilir. Cilt lezyonlarının görülme sıklığı %2.8-28 arasında değişmektedir (63). Bıçakcığı ve arkadaşlarının serisinde Raynaud fenomeni %11, eritema nodosum %8.8 oranında bildirilmiştir (54). TA'nin eklem bulguları %20-50 olguda gelişir; özellikle artralji ve periferik artrit şeklindedir (52).

3.1.6. Tanı

3.1.6.1. Radyolojik görüntüleme

TA'nin tanısında radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Hastalığın kesin tanısı için seçilen yöntem klasik anjiyografidir. Ancak hastalığın yeni başladığı akut dönemde hastalık kolaylıkla gözden kaçabilir. Bu dönemde damar duvarındaki inflamasyonu göstermek kolay olmayabilir. Tedaviye başlama zamanı prognozu etkileyeceğinden dolayı erken tanı çok önemlidir.

Damar lümenindeki daralmayı en doğru olarak gösteren yöntem konvansiyonel anjiyografidir. Belirgin oklüzyondan, stenozun çeşitli derecelerine kadar olan lümen değişiklikleri ve kollateral damarlar bu yöntemle gösterilebilir (64). Aort ile aynı zamanda koroner arterler de değerlendirilebilir ve sistemik ven kanülasyonu ile pulmoner sirkülasyon görüntülenebilir (65). İşlem sırasında balon anjioplasti veya stent uygulanabilir. İnvaziv olması, iyonize kontrast kullanımı ve radyasyon maruziyeti bu tekniğin dezavantajlarıdır. Mural arteryel kalınlaşma bu yöntem ile net olarak değerlendirilemez. Arteryel ponsiyon, kalsifikasyon veya aşırı stenoz durumunda güç olabilir (64).

Damar lümeninin henüz daralmadığı erken dönemde veya yeni ataklar sırasında damar duvarındaki inflamasyonu ve kalınlaşmayı gösterebilmek amacıyla manyetik rezonans (MR)-anjiyografi, B-mod ve doppler ultrasonografi (USG) ve 18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (18F-FDG-PET) yöntemleriyle değerlendirme yapılmakta; bu yöntemlerden hem hastalığın erken tanısında hem de aktivitenin ve tedaviye yanıtın izleminde yararlanılmaktadır (66). Bilgisayarlı tomografi (BT) ise; kronik hastalıkta kalsifiye damar duvarını ve akciğerdeki parankimal değişiklikleri göstermede yardımcıdır (67).

MR anjiyografi ile değerlendirme aktif hastalıkta damar duvarı kontrast tutulumundaki artışı göstererek yardımcı olur. Kontrast tutulumu hem erken hem geç dönemde oluşur (68). Akut fazda aortik duvar ve çevreleyen adventisya

myokarddan daha fazla tutulur ve aktif hastalığa işaret eder. Gecikmiş gadolinium tutulumu miyokardiyal nekroz, fibroz, aterosklerotik plaklarda görülebilir (69). Bu nedenle bazı otörler damar duvarında gadolinium tutulumunun varlığını veya yokluğunu hastalık aktivitesiyle ilişkili bulmamaktadır (70). BT'ye göre bir avantajı ise daha az radyasyon ve nefrotoksisite riskine neden olmasıdır (68).

Günümüzdeki araştırmalarda, büyük damar vaskülitlerinin erken tanısı ve hastalık aktivasyonunun izleminde 18F-FDG-PET de çalışılmıştır. Takayasu vaskülitini aktif olan hastaların başlangıç değerlendirmesinde PET tekniğinin; sensitivitesi %92 spesifitesi %100 olarak saptanmıştır (71). Ancak her zaman damar tutulumu vaskülite spesifik değildir. Çeşitli nedenlerle PET çekilmiş 137 hastanın retrospektif analizinde yaşlı hastalarda artmış vasküler FDG tutulumu göstermiştir. Bu, olasılıkla yaşla beraber artmış ateroskleroz ile ilişkilendirilmiştir (72).

USG, aterosklerozdaki tutulumdan farklı olarak, TA'de etkilenen damar duvarındaki homojen, orta düzeyde ekoik sirküferensiyel kalınlaşmayı gösterir (73). Sirküferensiyel olarak kalınlaşmış intima-media kompleksi transvers kesitlerindeki bulgu 'makaroni işareti' olarak isimlendirilir. Damar duvar kalınlığını göstermede ve değerlendirmede en duyarlı yöntemdir (74). USG'nin dezavantajı, abdominal damarlardaki değerlendirmenin güç olmasıdır. MR anjiyografiye göre avantajı rezidüel kan akımının vizüalize edilebilmesidir (75).

Karotid arterler, B-mod USG ile kolayca vizüalize edilebilir. Bu metod, generalize aterosklerozun belirteçleri olan aterosklerotik plakların saptanması ve intima-media kalınlığının ölçülmesini sağlar (10). Takayasu arteriti'nde karotid intima-media kalınlığının arttığı gösterilmiştir (76).

3.1.7. Takayasu Arteriti Sınıflandırma Kriterleri

1990'da Amerikan Romatizma Derneği (ACR) tarafından belirlenen sınıflandırma kriterleri tablo 1 de görülmektedir.

Tablo 1. Takayasu Arteriti sınıflandırması için 1990 ACR kriterleri

Kriterler	Tanımlama
Hastalık başlangıç yaşı	Takayasu arteriti ile ilişkili belirti ve bulguların 40 yaşından önce gelişmesi
Ekstremitte kladikasyonu	Özellikle üst ekstremitte olmak üzere bir veya daha fazla ekstermite kaslarında halsizlik ve rahatsızlığın gelişmesi veya kötüleşmesi
Brakial arter nabzında azalma	Bir veya her iki brakial arter nabzında azalma
Kan basıncı farkı >10 mmHg	Kollar arasında sistolik kan basıncı farkının 10 mmHg'den daha fazla olması
Subklavyen arterler ve aorta üzerinde üfürüm	Bir veya her iki subklavyen arter ve abdominal aorta üzerinde oskültasyon ile üfürüm duyulması
Arteriogram anormalliği	Anjiyografide, tüm aorta ve dalları ile üst ve alt ekstremitte proksimalindeki büyük arterlerde ateroskleroz, fibro-musküler displazi ve benzer nedenlere bağlı olmaksızın daralma ve oklüzyon saptanması. Değişikliklerin genellikle fokal ve segmental olması

Bu 6 kriterden 3 veya daha fazlasının saptanması hastanın Takayasu arteriti olarak sınıflandırılmasını sağlar. ACR kriterlerinin sensitivitesi %90.5 ve spesifitesi %97.8'dir (2).

Daha sonra yapılan 1992 Chapel Hill Konsensus Konferansı'nda sistemik vaskülitlerin tanımları yapılmış ve bu konferansta Takayasu arteriti "sıklıkla 40 yaşından genç kadınlarda görülen, aorta ve ana dallarını tutan granüloamatöz inflamasyon" olarak tanımlanmıştır (77).

3.1.8. Takayasu Arteritinin Anjiyografik Sınıflandırılması

1994'te Uluslararası Takayasu Konferansı'nda belirlenen yeni klasifikasyona göre Takayasu arteriti anjiyografik olarak 5 sınıfa ayrılmıştır (şekil 2) (7).

Tip I : Aort arkı dallarını tutar.

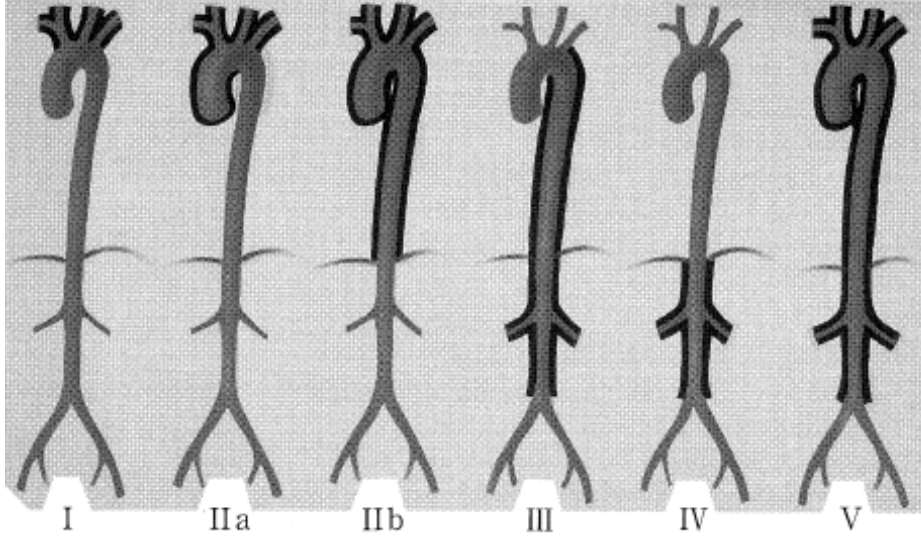
Tip II: Tip II-a: Asendan aort, aort arkı ve dallarını tutar.

Tip II-b: Asendan aort, aort arkı ve dalları, desendan torasik aortayı tutar.

Tip III: Desendan torasik aort, abdominal aort ve/veya renal arterleri tutar.

Tip IV: Sadece abdominal aort ve/veya renal arterleri tutar.

Tip V: Tip II-b ve Tip IV'ün her ikisini de kapsar.



C(+) : Koroner arter tutulumu

P(+) : Pulmoner arter tutulumu

Şekil 2. Takayasu arteritinin anjiyografik klasifikasyonu (1994)

TA için spesifik ve tanısal laboratuvar testi yoktur. TA'de aktif inflamasyon döneminde normokrom normositik anemi, hafif-orta derecede trombositoz, normal veya hafifçe artmış lökosit sayısı, hipergamaglobulinemi, hipoalbuminemi, artmış fibrinojen, ESH ve CRP düzeyleri görülebilir (78).

3.1.9. Ayırıcı tanı

İnflamatuvar arteritler (Sifiliz, tüberküloz, mikotik anevrizma, SLE, RA, spondilartropatiler, Burger ve Behçet hastalığı, Cogan sendromu, Kawasaki hastalığı, Crohn hastalığı ve dev hücreli arterit), gelişim anomalileri (Ehler-Danlos sendromu, Marfan sendromu), konjenital midaortik sendrom ve diğer aort anomalileri (nörofibromatozis, ergotizm, radyasyon fibrozisi) ve ateroskleroz TA'nin ayırıcı tanısında düşünülmelidir (5, 76).

TA ile dev hücreli arterit arasındaki ayırıcı tanı histolojik ve laboratuvar bulguları benzer olduğundan, etkilenen damarlar ve hastalık başlangıç yaşı göz önüne alınarak yapılır (79). Dev hücreli arterit sıklıkla 50 yaş üzerinde ortaya çıkar ve temporal arterler başta olmak üzere karotislerin ekstrakraniyal dalları etkilenir.

3.1.10. İzlem

Hastalık aktivitesini belirlemede CRP ve ESH en sık kullanılan laboratuvar testleridir. Bununla birlikte, diğer parametreler ile aktif hastalığı bulunan hastaların yaklaşık üçte birinde ESH normal saptanırken, tersine klinik remisyonda olmasına rağmen TA hastalarının %50'sinde yüksek sedimentasyon hızı saptanmıştır (80).

Kerr ve arkadaşları tarafından tanımlanan aktivasyon kriterleri (NIH aktivasyon kriterleri) de hastalığın izleminde yararlıdır. Yeni ortaya çıkan veya kötüleşen 4 özellikten 2'sinde ilerleme aktivasyon olarak kabul edilir (5).

NIH aktivasyon kriterleri;

1. Vasküler iskemi veya inflamasyon belirtisi ve bulgularında (kladikasyon, ekstremite nabızlarında azalma, üfürüm veya karotidini) ilerleme
2. ESH'da ve CRP'de enfeksiyon ve malignite olmaksızın artış
3. Anjiyografik bulgularda ilerleme
4. Başka bir hastalık ile açıklanamayan sistemik semptomların olması

Hastalık yaygınlığının izleminde son zamanlarda geliştirilen "Disease Extent Index for Takayasu's Arteritis (DEI-TAK)" da kullanılabilir (81). DEI-TAK son 6 ay içerisinde yeni ortaya çıkan veya kötüleşen semptomların sorgulanmasına ve hastanın o anki aktivitesinin saptanmasına olanak sağlar. On bir organ sistemini kapsayan 59 maddelik, akut faz değerlerini ve hekimin aktiviteye ilişkin global görüşünü de içeren bir değerlendirme formudur (EK-1 'de gösterilmiştir). Türk Takayasu Arteriti Çalışma Grubunun 2009 yılında yaptığı çalışmada; 105 TA'li hastanın ortalama 27.8 aylık takip süresi içerisinde Kerr ve ark. tarafından tanımlanan NIH aktivasyon kriterleri ile DEI-TAK formuna göre aktivasyon durumlarının %93 oranında örtüştüğü saptanmıştır (82).

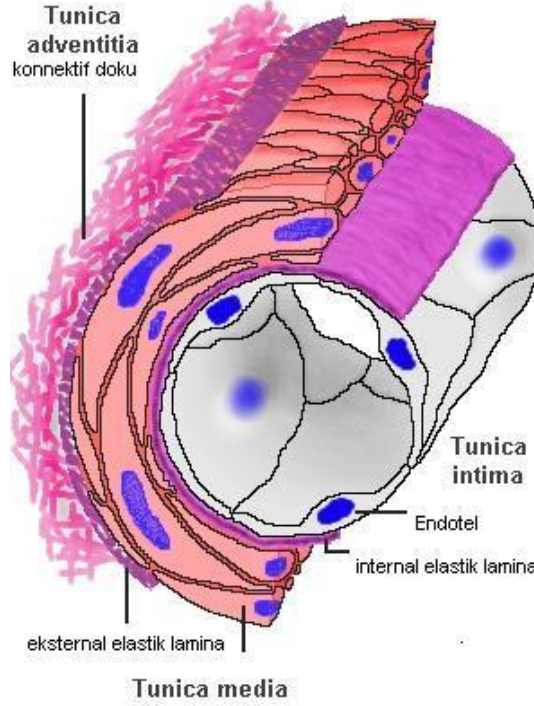
3.1.11. Tedavi

Tedavinin temelini kortikosteroidler oluşturmaktadır. Kortikosteroidler sistemik semptomların giderilmesini ve erken dönemde başlanmışsa arteriyel oklüzyonların gerilemesi ve iskemik bulguların düzelmesini sağlayabilir. Uzun süreli düşük doz steroidle devam tedavisi arteriyel daralmaların ilerlemesini önleyebilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavinin yan etkilerinden kaçınmak ve kortikosteroid tedavinin dozunu azaltabilmek ve kalıcı remisyon sağlayabilmek amacıyla metotreksat, azatiyopyrin, leflunomid, siklofosamid ve yanıtız olgularda anti-TNF tedavileri kullanılmaktadır (83). Geriye dönüşümsüz arteriyel oklüzyonların ve ciddi iskemik bulguların varlığı durumunda perkütan translüminal anjioplasti, stent uygulanması ve by pass greftleme seçenekleri gündeme gelmektedir (84).

3.2. Endotel ve Endotel disfonksiyonu

Vasküler yapıların iç yüzünü döşeyen ve tek sıra hücrelerden oluşan endotel, salgıladığı moleküller ile pek çok homeostatik işleve aracılık eder. (Şekil 3' te endotel ve diğer arter duvar katmanları gösterilmiştir.) Günümüzde endotel, endokrin bir organ olarak kabul edilmekte, otokrin ve parakrin işlevleri ile arteriyel tonusu, fibrinolizisi, hücre büyümesini ve inflamatuvar reaksiyonları düzenlediği düşünülmektedir. Endotel, vasküler hemostazı sağlamak için mekanik ve kimyasal uyarılara çeşitli molekülleri ekspresse ederek yanıt verir (85). Bu moleküller içerisinde en önemlilerinden biri nitrik oksittir (NO). NO endotelde yer alan nitrik oksit sentaz (e-NOS) tarafından L-arginin'den sentezlenir (86). Normal endotelde; antitrombotik, vazodilatatör, antinflamatuvar faktörlerle protrombotik, vazokonstriktör, proinflamatuvar moleküller denge halindedir. Bu dengenin bozulduğu hallerde endotel disfonksiyonu (ED) ortaya çıkar. ED ortaya çıkması sonrasında hipoksi ile indüklenebilir transkripsiyon faktörü (HIF) tarafından VEGF ekspresyonu artışı indüklenir. Bu aşamada VEGF-A, anjiogenez fazının progresyonunun regülasyonu ve endotel hücrelerinin migrasyon, proliferasyon ve sağ kalımını sağlar. VEGF-B ise e-NOS ilişkili yolak üzerinden etkilerini gösterir. VEGF aynı zamanda DEÖH'lerin

mobilizasyonuna katkıda bulunur (87). ED'nun kardiyovasküler hastalıklar ve kollagen doku hastalıkları ve vaskülitler gibi pek çok sistemik hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). DEÖH sayısının önemli bir endotel disfonksiyonu göstergesi olduğu kabul edilmektedir (18). ED'nun aterogenez gelişiminde de erken dönem basamaklardan biri olduğu düşünülmektedir.

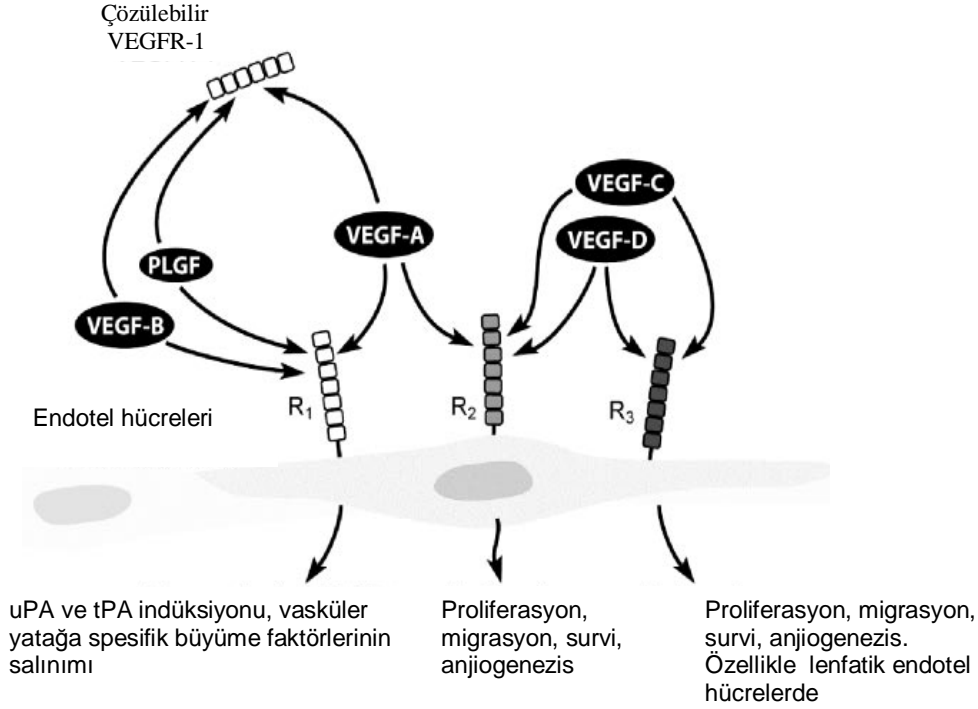


Şekil 3. Arter duvar katmanlarının görünümü

3.3. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)

İlk kez 1983' te Senger ve arkadaşları tarafından Gine-domuz tümör hücresinde 'vasküler permeabilite faktörü' olarak tanımlanmıştır (88). 45 kDa moleküler ağırlığa sahip heparin-bağlayan homodimerik bir glikoproteindir (12). Endotel hücreleri için spesifik büyüme faktörüdür (89). Vaskülogenez ve anjiogenezde kritik düzenleyici olması yanında güçlü vasküler permeabilite indükleyicisidir (12). Sentez ve salınımı; endotelyal hücreler, akciğer epitelyumu, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve trombositler tarafından olur (13). Her biri 3 VEGF reseptörüne bağlanmada farklı afinitelere sahip 5 üyeden oluşur. Bunlar VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve platelet büyüme faktörüdür (PIGF) (90). VEGF-A sınıfının en çok çalışılmış, anjiogenez ile en çok ilişkili ve günümüz anti-VEGF tedavisinin hedef olduğu üyesidir (91).

VEGF-A sinyalleri VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptör tirozin kinazları üzerinden olur ve sınıfının hipoksi ile indüklenen tek üyesidir (92). VEGF-B, VEGFR1'e selektif olarak bağlanır; ekstraselüler matriks degradasyonu, hücre adezyonu ve migrasyonunda görev alır. VEGF-C ve VEGF-D VEGFR-2 ve VEGFR-3'e bağlanarak lenfanjiogeneziste görev alır (90). Şekil 4'te VEGF sınıfları ve VEGFR tirozin kinazları gösterilmiştir (93).



Şekil 4. Endotel hücrelerinde VEGFR tirozin kinazları ve etkileri.

uPA: ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü, tPA: doku tipi plazminojen aktivatörü

VEGF, endotel hücreleri için sağkalım faktörüdür (94). VEGF ekspresyonunun bozulduğu birçok patolojik durum söz konusudur. Tümör büyümesi ve metastazı, diyabetik retinopati, polikistik over sendromu, antifosfolipid antikor sendromu bunlara örnektir (95-98).

Anjiogenik sitokinler ve anjiogenezis inhibitörleri çeşitli hastalıkların patogeneğinde ve özellikle neoplastik tümör büyümesinde önemli role sahiptir (99). Neoplastik hastalıklara göre konnektif doku hastalıklarında VEGF'in patogenezdaki yeri daha az irdelenmiştir. SLE, Behçet, RA'li hastalarda VEGF

düzeylerinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (100-102). AİV'li hastalarda (15), sistemik poliarteritis nodoza'lı (PAN) hastalarda (49) VEGF düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. TA'li bir olguda da hastalığın aktif döneminde VEGF düzeylerinin arttığını gösteren bir olgu sunumu vardır (16).

Ateroskleroz, anjiogenezis ile ilişkili hastalık olarak kabul görmektedir. Birçok çalışma intimal neovaskülarizasyonun aterosklerotik plak gelişimi ve stabilizasyonu ile ilişkisini göstermiştir (103, 104). Aterosklerotik lezyonlarda VEGF-A, VEGFR-1 aracılığıyla, dolaşan monositlerin direkt migrasyonuna ve büyüyen plaklarda makrofaj birikimine neden olur. Biriken makrofajlardan VEGF-A ekspresyonu aterogenezis boyunca artar (14).

3.4. Dolaşan Endotel ve Endotel Öncü Hücreleri

Anjiogenez, olgun endotel hücrelerinin aktivasyonu ile yeni damar oluşumuna denir. Yeni çalışmalar postnatal endotel onarımına ışık tutmuş ve erişkin periferel kanında dolaşan hücrelerin yeni damar oluşumuna katkıda bulunduğunu göstermişlerdir (105). İlk kez Asahara ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan bu hücreler kemik iliği kaynaklıdır ve postnatal neovaskülarizasyon ve vasküler homeostazise katkıda bulunurlar (106). DEÖH'ler; vasküler hasarlanmaya yanıt olarak ve/veya tümör büyümesinde periferel dolaşıma geçip çoğalıp farklılaşarak olgun endotel hücrelere (EH) dönüşürler (107). DEÖH'ler, CD34, CD133 ve VEGFR-2 taşırlar (108). DEH ise CD34 ve VEGFR-2 taşırlar.

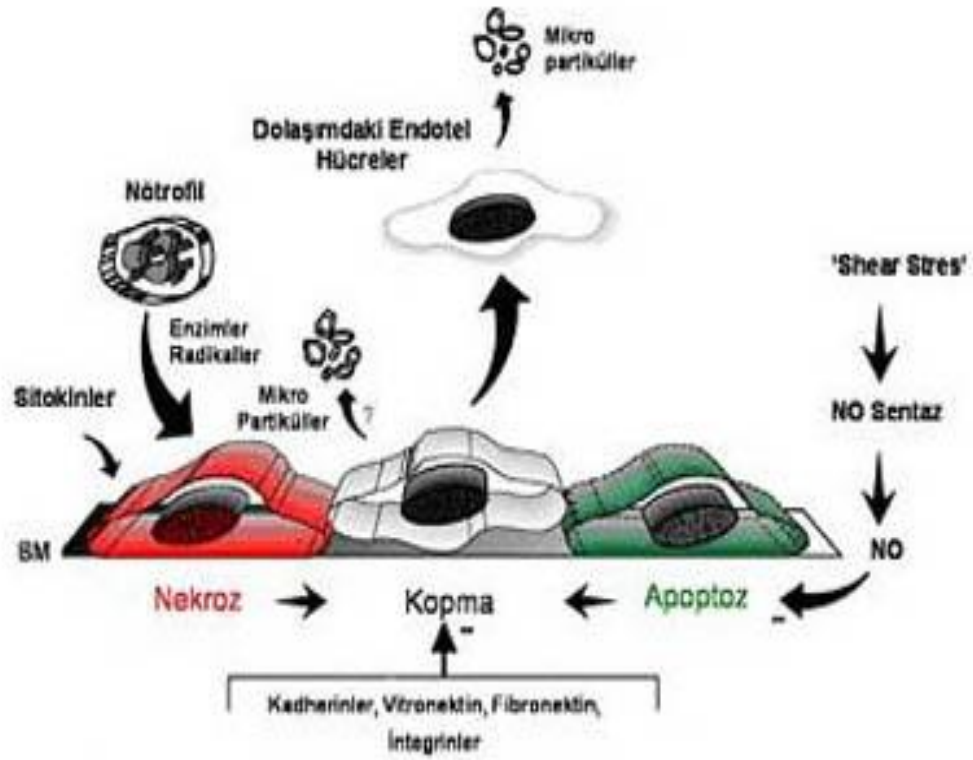
Akım sitometri dolaşımdaki DEH ve DEÖH sayısının gösterilmesinde güvenilir bir yöntemdir (109). Kültür ortamında periferel kandan izole edilen EÖH'lerin VEGF üretebildiği gösterilmiştir (110). VEGF'in, DEÖH mobilizasyonu üzerine direkt etkileri vardır. Aynı zamanda kemik iliği kaynaklı EH'ler tarafından GM-CSF gibi hematopoetik büyüme faktörlerinin salınımını indükler (111). Yüksek VEGF düzeyleri veya ekzojen VEGF salınımı vasküler hasarlanma bölgesindeki DEÖH ihtiyacı ile ilişkilidir (112).

Koroner arter hastalığı ya da sigara içimi, hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus ve ileri yaş gibi damar hastalığı riskini arttıran durumlarda DEÖH sayılarının azaldığı gösterilmiştir (113). Kemik iliğinden hematopoetik

kök hücre mobilizasyonu için kullanılan yöntemler ve endotel hasarı sonrasında damar onarımı gereken olaylar ise bu hücrelerin dolaşımdaki miktarlarını arttırmaktadır (18, 19). Dolayısı ile endotel hasarı ile giden hastalık durumlarında riskin saptanmasında DEÖH sayısının bir 'biyo-gösterge' olarak kullanılabilceği fikri ortaya çıkmıştır. Azalmış DEÖH sayısının, artmış karotis intima-media kalınlığı ile ilişkisi gösterilmiştir (114).

DEÖH sayısı ve fonksiyonları inflamatuvar romatizmal hastalıklarda da çalışılmıştır. RA'de eklem lokalize artmış anjiogenez ve sistemik olarak artmış aterogenez ile ilişkili DEÖH sayısı değişiklikleri saptanır (48, 115). Elli iki RA hastasının alındığı bir çalışmada, DEÖH sayısının RA sinovyumunda arttığı ve periferik kanda azaldığı gösterilmiştir (116). SLE'de damar duvarlarında biriken immun kompleksler sonrasında kompleman kaskadının aktivasyonuna ikincil olduğu düşünülen endotel hasarı sonrasında DEÖH sayısının azaldığı gösterilmiştir (117). Sistemik sklerozis'te bozulmuş kapiller kan akımının neden olduğu hipoksik sürece ikincil olarak artmış VEGF düzeyi ile birlikte DEÖH sayısının da arttığını gösteren çalışmalar vardır (118, 119). Yine yapılan çalışmalarda AİV'de inflamatuvar sitokinlerle aktive olmuş nötrofil degranülasyonu sonrasında serbest radikal ve proteazlar aracılıklı endotel hasarının geliştiği saptanmıştır. AİV'de DEÖH sayısındaki azalmanın erken relapsları saptamada yol gösterici olabileceği, immünsüpresif tedavi ile hastalık remisyona girdikten sonra DEÖH sayısında artış olduğu gösterilmiştir (120).

Vasküler sağlığın korunabilmesi endotelial hasar ve onarım arasındaki denge ile sağlanır (121). Sistemik ve vaskülitik sendromlara sahip hastalarla yapılmış olan çalışmaların sonuçları göstermiştir ki; dolaşan, matür, deskuame endotel hücreleri endotelial hasarın ve hastalık aktivitesinin göstergesi olabilir (21, 118, 122). DEH periferik kanda hasarlanmış endotelden kopmaları sonrasında saptanabilirler (123). Endotelial hasarlanma sonrasında yine inflamasyon ve aterosklerozda önemli rol alan endotelial mikropartiküller (EMP) serumda saptanabilir. EMP endotelial aktivasyonu gösterirken DEH'in gerçek endotel hasarını gösterdiği düşünülmektedir (124). Endotel hücrelerinin yaşam süreç döngüsü şekil 5'te gösterilmiştir (125).



Şekil 5. Nekroz, kopma ve apoptoz yolu ile damar cidarını açık bırakan endotel hücreleri ya mevcut hücrelerin bölünmesi yolu ile ya da dolaşımdaki öncül hücrelerin yapışması yolu ile bu bölgeyi kapatırlar. Normal şartlarda ml kan başına 1-3 endotel hücre yenilenmesine ihtiyaç vardır. Aşırı endotel yapımı ihtiyacı belirdiğinde ise mevcut hücrelerin bölünme hızı yetmez ve dolaşımdan öncül hücreler çağrılır.

Yapılan bir çalışmada SLE 'li hastaların serum DEH düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ve hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (126). Takayasu arteritli hastaların alındığı başka bir çalışmada ise aktif hastaların serumlarında inaktif hastalara göre daha yüksek DEH düzeylerine sahip oldukları ve hastalık aktivite belirteci olabileceği vurgulanmıştır (22)

4. GEREÇ ve YÖNTEM

Kesitsel düzende yapılan bu çalışmaya başlamadan önce, 30 Temmuz 2009 tarih ve B.30.2.DEU.0.01.00.00/154197 sayı ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır.

4.1. Hasta grubu

Çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda izlenen ve ACR 1990 sınıflandırma kriterlerini dolduran 32 Takayasu arteritli hasta alınmıştır. Hasta kontrol grubu olarak aynı klinik tarafından izlenen ve revize edilmiş ACR 1982 kriterlerini karşılayan 25 SLE'li hasta ve sağlıklı kontrol grubu olarak hastanede çalışan yaş ve cinsiyet uyumlu 30 sağlık personeli değerlendirilmiştir.

İlk basamakta tüm hastalara telefon ile ulaşılmış ve hastaneye davet edilmişlerdir. Hastaneye başvuran hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmasını izleyerek ayrıntılı hastalık öyküsü elde edilmiş ve tam fizik muayeneleri yapılmıştır. Daha sonra tüm hastalardan ve kontrollerden VEGF, DEH ve DEÖH ölçümleri için ön kol veninden yaklaşık 20 cc kan alınmıştır. Hastaların rutin incelemeleri sırasında yapılan biyokimya, hemogram ve akut faz sonuçları veri olarak alınmıştır.

Takayasu arteritli hastalarda, NIH aktivasyon kriterlerine göre hastalık aktivitesi ve DEI-TAK skorlama sistemine göre DEI-TAK skorları ve "hekim global görüş"leri değerlendirilmiştir.

4.2. Rutin biyokimya, akut faz reaktanları ve serum TSH ölçümleri

C-reaktif protein (CRP), ürik asit (Ua), kreatinin (Cr), total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C), trigliserit (TG), alanin aminotransferaz (ALT) ; orijinal Abbott Diagnostic ticari kitleriyle Abbott Architect C 16000 analizöründe fotometrik yöntemle ölçülmüştür. Tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri orijinal Siemens kitleriyle İmulite 2500 analizöründe kemilüminesans yöntemiyle ölçülmüştür. ESH düzeyleri Analys Instrument AB Sedimatic 100 cihazıyla, tam kan sayımı (CBC) Beckman Coulter LH 780 analizöründe ölçülmüştür.

4.3. Radyolojik incelemeler

Tüm hasta ve sağlıklı kontrollerde B mod USG yöntemiyle karotis intima-media kalınlıkları (İMK) ölçülmüştür. İnceleme sırasında bilateral ana karotid

arterler (CCA), internal (ICA) ve eksternal (ECA) karotid arterler plak ve darlık açısından değerlendirilmiştir. İMK ölçümü, aynı radyolog tarafından, bilateral CCA orta kesiminden yapılmıştır. Ölçümlerde 1 mm ve üzerindeki İMK değerleri patolojik olarak kabul edilmiştir.

Takayasu arteritli hastalarda B-mod ve doppler USG ile boyun arteriyel yapıları, bilateral üst ekstremitte arteriyel sistemi, abdominal aorta ve visseral dalları, bilateral renal arterler ve abdominal ana vasküler yapılar ve MR anjiyografi ile aorta ve dalları değerlendirilmiştir. USG'de bir önceki değerlendirmeye göre damar duvar kalınlığında artış olması, MR anjiyografide damar duvarında kontrastlanma saptanması veya bu yöntemlerden biri veya her ikisi ile yeni damar tutulumunun saptanması radyolojik aktivasyon olarak kabul edilmiştir. Klinikte Takayasu hastalarının izleminde rutin olarak kullanılan ve standart yöntemle yapılan B-mod ve doppler USG ve MR anjiyografiler değerlendirmeye alınmıştır. Son 3 ayda USG ve son 6 ayda MR anjiyografi incelemelerinin olmaması durumunda yeni incelemeler yapılmıştır. Tüm incelemeler rutin hasta izlemlerini de yapan deneyimli radyolog tarafından değerlendirilmiştir.

B-mod ve doppler USG değerlendirmeleri ATL (Advanced Technology Laboratories) HDI-5000 USG cihazı ile 12-5mHz ve 7-5mHz lineer probalar kullanılarak yapılmıştır. MR anjiyografiler için Philips Achieva 1.5 Tesla MRG cihazı kullanılmıştır. Bolus trak yöntemi ile aorta, supraaortik dallar ve visseral dallarına yönelik dinamik kontrastlı MR anjiyografi görüntüleri elde edilmiş ve MIP (Maximum intensity projection) rekonstrüksiyonlarla değerlendirilmiştir.

4.4. Dolaşan Endotel ve Endotel Öncü Hücrelerinin Akım Sitometrisi ile saptanması

DEH ve DEÖH sayılarının saptanmasında 3 renk akım sitometrisi yöntemi kullanıldı. Panelde, phycoerythrin (PE)-konjuge anti-CD34 (BD Biosciences, San Jose, CA, USA), APC-konjuge anti-CD133 (MACS, Bergisch Gladbach, Germany) ve FITC-konjuge anti-VEGFR-2 (RD systems, Minneapolis, USA) antikoları kullanıldı. CD34 pozitif hücreler kapılanarak,

CD34, CD133 ve VEGFR-2 pozitif hücre DEÖH'ler, CD34, VEGFR-2 pozitif/CD133 negatif hücreler ise DEH'ler olarak sayıldı.

Ön kol veninden alınan 2 ml kan örneği, etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) içeren tüplere konuldu. DEÖH ve DEH sayısının tam olarak hesaplanabilmesi için, 100 µL EDTA' lı kan örneği sayısı bilinen miktarda floresans boncuklar içeren trucount tüplerine (BD, Cat no: 340334) konuldu. Floresan antikolar (APC-konjuge anti-CD133, PE-konjuge anti-CD34 ve FITC-konjuge anti VEGFR-2) 10 µL tüpe eklendi. Özgün olmayan bağlanmaları dışlamak için uygun izotipik antikolar kullanıldı. Eritrositleri uzaklaştırmak için FACS Lysing solusyonu (BD) 2 ml tüpe eklendi. Hücre kaybını önlemek için Lyse-no-wash yöntemi uygulandı. Her örnek için 200,000 hücre sayıldı. 488 nm Argon (L1) ve 635 nm Red Diode (L2) iki laser ile donatılmış FACS Calibur akım sitometri (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA) kullanarak sayım ve analiz (Becton Dickinson Cell Quest software) yapıldı.

4.5. Serum VEGF düzeylerinin ELISA ile saptanması

Ön kol veninden alınan 3 ml kan örneği anti koagülan içermeyen tüplere konuldu. 30 dk bekletilip 1000xg de 15 dk santrifüj edildi. Ayrılan serum çalışmaya kadar -80°C de saklandı. Serum VEGF düzeyleri "quantitative sandwich enzyme immunoassay" yöntemi ile çalışıldı. Bunun için Quantikine human VEGF Colorimetric Sandwich ELISA kit (Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay) RD Systems , Minneapolis, MN, USA kullanıldı. VEGF düzeyleri 450 nm de ELISA okuyucuda (Bio-RAD Novapath) analiz edildi. Kitin VEGF seviyesini saptama sensitivitesi minimum 9.0 pg/ml' dir. Örnekler ve standartlar dublike çalışıldı. Bilgisayarda log-log grafik kullanarak x eksenine standart değerleri (2000 pg/ml'den 31.2 pg/ml'ye azalan değerlerde), y eksenine de bu değerlere karşılık gelen absorbans değerleri işaretlenerek kalibrasyon eğrisi çizildi. Serum örnekleri için bulunan absorbans değerleri kalibrasyon eğrisi üzerinde işaretlenerek karşılıklarına denk gelen VEGF seviyeleri belirlendi. Sonuçlar pg/ml olarak verildi.

4.6. İstatistiksel analiz

Veriler ortalama \pm standard sapma (SD) veya yüzde (%) olarak sunuldu. Parametrik olma koşulunun sağlanması için n'nin her grupta 30'un üstünde olması yanında Kolmogorov-Smirnov analizi ile grupların varyanslarının homojen olup olmadığı test edildi. Grupların karşılaştırılmasında *Kruskall-Wallis* analizi veya ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasında anlamlılık saptandığında, *Mann-Whitney U* testi ile gruplar ikişerli olarak karşılaştırıldı. Değişkenler arası ilişkilerin test edilmesinde *Spearman's* korelasyon analizi uygulandı. Tüm istatistiksel analizler SPSS 15.0 (Chicago, Illinois) paket programı kullanılarak yapıldı. $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

5. SONUÇLAR

5.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Demografik, Genel Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Takayasu arteriti tanısı ile izlemde olan ve çalışmaya aldığımız 32 hastanın 29'u kadın, 3'ü erkek ve ortalama yaşları 43.5 idi. Hastalardaki semptom başlangıç yaşı ortalama 35,2 (14-56) ve ortalama tanı yaşı 38 (14-56) olarak bulundu. Ortalama hastalık süresi; 5.4 (0-17) yıl ve ortalama tanısız gecikme süresi ise 2.8 (0-19) yıl olarak hesaplandı.

Hasta kontrol grubunu oluşturan 25 SLE'li hastanın (24 kadın, 1 erkek) ortalama yaşı 41,7 (20-66) idi. Sağlıklı kontrol grubunu oluşturan 30 bireyin (27 kadın, 3 erkek) ortalama yaşı ise 41,2 (24-63) olarak saptandı. Çalışmaya alınan TA, SLE ve sağlıklı kontrollerin yaş ve cinsiyet dağılımları benzerdi (Tablo 2).

TA ve SLE'li hastalarda HT, DM, KAH, menopoz varlığı ve sigara ve antihipertansif/antihiperlipidemik ilaç kullanımı sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede daha fazlaydı. TA ve SLE grupları arasında bu parametreler açısından fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	TA (n:32)	SLE (n:25)	Sağlıklı Kontrol (n:30)	p değeri
Yaş (ortalama \pm SD)	43,5 \pm 11,3	41,7 \pm 13,9	41,2 \pm 6,8	0.423*
Cinsiyet (K/E)	29/3	24/1	27/3	0.676*
Tip 2 Diabetes mellitus; n(%)	3 (9,4)	0	0	0.24**
Hipertansiyon; n(%)	12 (37,5)	11 (44)	0	0.78**
Antihipertansif kullanımı; n (%)	11 (34.4)	10 (40)	0	0.78**
Hiperlipidemi; n(%)	8 (25)	4 (16)	0	0.52**
Antihiperlipidemik kullanımı; n(%)	8 (25)	4 (16)	0	0.52**
Koroner arter hastalığı; n (%)	3 (9,4)	1 (4)	0	0.62**
Sigara; n (%)	4 (12,5)	5 (20)	0	0.48**
Menopoz; n (%)	10 (34,5)	10 (41,7)	0	0.77**

TA: Takayasu arteriti, SLE: Sistemik lupus eritematozus

*: TA, SLE ve sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması

** : TA ve SLE grubunun karşılaştırılması

Çalışma ve kontrol gruplarının laboratuvar bulguları tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3. Çalışma ve kontrol gruplarının laboratuvar bulguları

	TA (n: 32)	SLE (n:25)	Sağlıklı Kontrol (n:30)	p değeri
Glikoz, mg/dl	93,3 \pm 21,5	83,8 \pm 11,6	85,5 \pm 11,8	0.134
T kol., mg/dl	224 \pm 45	197 \pm 37	203 \pm 38	0.59
HDL-C, mg/dl	54,4 \pm 12,3	51,2 \pm 11,7	58,9 \pm 12,5	0.72
LDL-C, mg/dl	140,9 \pm 42,6	119,9 \pm 28,5	125,1 \pm 31,2	0.173
TG, mg/dl	146,4 \pm 84,1	128,2 \pm 67,3	98,5 \pm 50,2	0.015
Cr, mg/dl	0,74 \pm 0,20	0,77 \pm 0,30	0,72 \pm 0,12	0.962
ALT, U/l	23 \pm 18	41 \pm 98	14 \pm 5	0.021
Ua, mg/dl	3,8 \pm 1,66	4,4 \pm 1,3	3,5 \pm 1,0	0.018
TSH, uIU/ml	1,40 \pm 0,89	1,7 \pm 1,09	1,7 \pm 1,03	0.233
WBC, uL	8846 \pm 3244	7920 \pm 4490	6620 \pm 1168	0.005
%Pnl	66,4 \pm 9,8	68 \pm 9,6	57,5 \pm 8,4	<0.001
Hb, g/dl	12,6 \pm 1,8	12,3 \pm 1,49	12,9 \pm 1,2	0.515
VKİ,kg/m ²	25,2 \pm 4,1	25,1 \pm 5,4	26,7 \pm 4,7	0.209

WBC:Lökosit, Hb:Hemoglobin, Pnl:Polimorf nüveli lökosit,VKİ:Vücut kitle indeksi

5.2. Takayasu Arteritli Hastaların Hastalığa Özgü Bulguları

Takayasu arteriti olan hastalarımızın başlangıçtaki ve son altı ay içerisinde ortaya çıkan klinik bulguları tablo 4’de özetlendi:

Tablo 4. Takayasu arteritli hastaların klinik bulguları

	Başvuru n (%)	Son altı ay n (%)
Sistemik Bulgular		
Kilo kaybı (>2 kg)	12 (37,6)	5 (16,1)
Myalji, artralji, artrit	14 (43,9)	5 (16,1)
Baş Ağrısı	9 (28,2)	2 (6,5)
Ateş	5 (15,6)	-
Cilt Tutulumu	3 (9,4)	-
Göz Tutulumu		
Bulanık Görme	3 (9,7)	4 (12,9)
Ani görme kaybı	2 (6,5)	-
Abdomen		
Karın ağrısı	4 (12,5)	-
Kanlı diyare	1 (3,1)	-
Böbrek		
Hipertansiyon	11 (34,4)	2 (6,5)
Hematüri	-	1 (3,2)
Sinir Sistemi		
İnme	4 (12,5)	1 (3,2)
Senkop	5 (15,7)	-
Göğüs Bulguları		
Öksürük	3 (9,4)	1 (3,2)
Dispne	5 (15,7)	1 (3,2)
Hemoptizi	1 (3,1)	-
Kardiyovasküler Sistem Bulguları		
Üfürüm	23 (71,9)	1 (3,2)
Nabız veya KB eşitsizliği	16 (50)	1 (3,2)
Nabızsızlık	20 (62,5)	1 (3,2)
Karotodini	5 (15,6)	1 (3,2)
Kladikasyo	20 (62,5)	-

Takayasu arteritli hastaların 24’ünde üfürüm, 21’inde nabızsızlık mevcuttu. Üfürümlerin dağılımı Tablo 5’ de, nabız alınmayan arterlerin dağılımı ise Tablo 6’ da verildi.

Tablo 5. Arteriyel üfürümlerin dağılımı

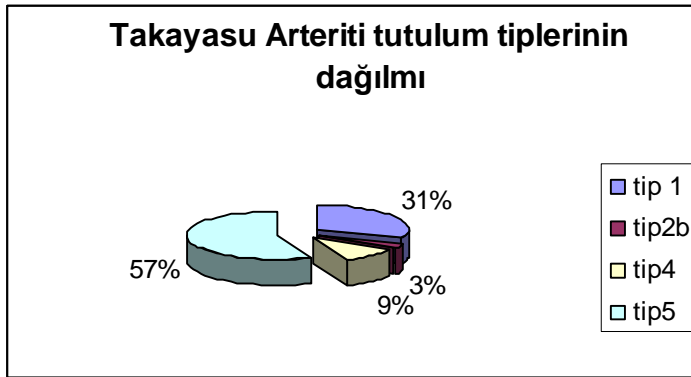
Üfürüm lokalizasyonu	Sol n (%)	Sağ n (%)
Karotis	11 (34,4)	12 (37,5)
Subklavyen arter	9 (28,2)	4 (12,6)
Renal arter	5 (15,7)	5 (15,7)
Abdominal üfürüm	3 (9,4)	
Femoral arter	1 (3,1)	1 (3,1)

Tablo 6. Nabız alınmayan arterlerin dağılımı

Nabızsızlık dağılımı	Sol n (%)	Sağ n (%)
Karotis arter	2 (6,2)	2 (6,2)
Subklavyen arter	2 (6,2)	3 (9,4)
Brakial arter	13 (40,6)	8 (25)
Radial arter	14 (43,8)	8 (25)
Femoral arter	3 (9,4)	1 (3,1)
Popliteal arter	2 (6,2)	2 (6,2)
Posterior tibial arter	1 (3,1)	1 (3,1)
Dorso pedal arter	2 (6,2)	2 (6,2)

Takayasu hastalarının 18'inde (%57) Tip 5 tutulum vardı. Diğer tutulum tipleri şekil 6'da görülmektedir.

Şekil 6. TA tutulum tiplerinin dağılımı



Beş hastada pulmoner tutulum, üç hastada koroner tutulum saptandı. Yalnız bir hastaya tanısal amaçlı konvansiyonel anjiyografi yapılamamıştı.

Şekil 7'de pulmoner arter tutulumu olan TA'li hastalardan birinin MR anjiyografi görüntüsü verilmiştir.



Şekil 7. 22 yaşında TA'li kadın hastanın MR anjiyografi görüntüsü. Hastada sol subsubklavyen arter lümeninde düzensizlik ve daralma, sağ pulmoner arter oklüzyonu görülmektedir. Ayrıca desendan aortadaki darlık nedeni ile yapılan torakoabdominal bypass greftine ait dolum görülmektedir.

5.3. Takayasu Arteritli Hastalarda Uygulanan Tedavi Yöntemleri

TA'li hastaların 21'i (%68.7) kortikosteroid kullanmaktaydı. Bir hasta hiçbir ilaç almamaktaydı. Hastaların geçmişteki ve çalışma sırasındaki ilaç kullanımları Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Takayasu Arteritli hastaların kullandıkları ilaçlar ve oranları

Kullanılan İlaçlar	Geçmişte n (%)	Çalışma sırasında n (%)
MTX + KS	16 (50)	9 (28,1)
MTX	-	3 (9,4)
Leflunomid + MTX	-	1 (3,1)
Leflunomid + MTX +KS	12 (37,4)	2 (6,2)
Aza + KS	1 (3,1)	9 (28,1)
Aza	-	3 (9,4)
KS	1 (3,1)	1 (3,1)
Leflunomid	-	2 (6,2)
Aza + leflunomid + KS	1 (3,1)	1 (3,1)
İlaç kullanmayan	-	1 (3,1)

MTX:Metotreksat Aza:Azatiyoprin KS:Kortikosteroid

Takayasu hastalarının sekizinde son bir ayda ilaç değişikliği yapılmış ve bunların üçünde steroid dozu arttırılmıştır.

Hastalara yapılan invazif girişim sayı ve tipleri Tablo 8'de verilmiştir. Toplam 13 hastada stent vardı. Bir hastaya da cerrahi olarak bypass yapılmıştı.

Tablo 8. Takayasu Arteritli hastaların İnvazif Girişim Dağılımları

Balon n (%)	6 (18,8)
Stent+balon n (%)	6 (18,8)
Stent n (%)	5 (15,6)
Cerrahi+pta+stent n (%)	2 (6,2)
Pta+cerrahi n (%)	1 (3,1)
Cerrahi n(%)	1 (3,1)

5.4. Takayasu Arteritli Hastalarda Klinik ve Radyolojik Aktivite Değerlendirme Sonuçları

NIH aktivasyon kriterlerine göre TA'li hastaların 6'sında (%18.8) hastalık aktif olarak değerlendirildi.

DEI-TAK skora göre çalışma sırasındaki ortalama skor: 1 ve bir önceki değerlendirmede elde edilen ortalama skor: 0.67 idi. İki skor ortalaması arasındaki ortalama süre 12.2 ay olarak hesaplandı. DEI-TAK skora göre yer alan "doktor global görüşü"ne göre ise 6 (%18.8) hastada aktif, 9 (%28.1) hastada persistan (düşük dereceli) ve 17 hastada inaktif hastalık vardı.

Yapılan radyolojik değerlendirmeler sonrasında 10 (%31) hastada radyolojik olarak aktivasyon olduğu kabul edildi. 10 hastanın tamamının MR-anjiyografisinde aktivite ile uyumlu olarak damar duvarında kontrast tutulumu mevcutken bir hastada karotis İMK da artış mevcut idi.

5.5. Sistemik Lupus Eritematozus'lu Hastaların Hastalığa Özgü Klinik Bulguları

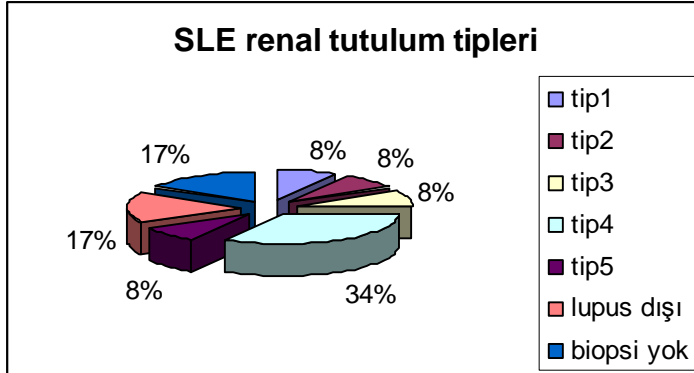
SLE'li hastaların klinik özellikleri Tablo 9' da özetlenmiştir.

Tablo 9. SLE'li hastaların klinik özellikleri

	n (%)
Cilt tutulumu	18 (72)
Artrit	16 (64)
Renal tutulum	12 (48)
Raynaud fenomeni	5 (20)
AC tutulumu	5 (20)
SSS tutulumu	4 (16)
Hematolojik bulgular	2 (8)
Oral ülser	1 (4)
Livedo retikularis	1 (4)

Hastaların 6'sında (%24) antifosfolipid antikor saptanmıştır. Hastalarımızın 12'sinde ise renal tutulum vardı. Renal tutulum tiplerinin dağılımı Şekil 8'de verilmiştir. En sık olarak tip 4 lupus nefriti saptanmıştır (n:4, %34).

Şekil 8. SLE'li hastaların renal tutulum tipleri



*Lupus dışı (lupus glomerulonefrit sınıflandırmasında yer almayan) olarak belirtilen hastalardan biri FSGS, diğeri ise IgA nefriti olarak değerlendirilmiştir. (FSGS: Fokal segmental glomerulosklerozis)

5.6. Sistemik Lupus Eritematozus'lu Hastalarda Uygulanan Tedaviler

SLE'li hastaların %72'si steroid kullanmaktaydı. Hastaların geçmişte ve çalışma sırasındaki ilaç kullanımlarının dağılımı Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. SLE'li hastaların kullandıkları ilaçlar ve oranları

İlaçlar	Geçmişte n (%)	Çalışma sırasındaki n(%)
Aza + KS	3 (13)	3 (12)
KS	1 (4,3)	2 (8)
Kinin	5 (21,7)	7 (28)
Kinin + KS	3 (13)	6 (24)
Aza +MTX + KS	1 (4,3)	-
Mmf + kinin + KS	1 (4,3)	2 (8)
Siklofosfamid + KS	5 (21,7)	2 (8)
Siklofosfamid+KS+ kinin	1 (4,3)	1 (4)
Aza + kinin + KS	1 (4,3)	1 (4)
Mmf + KS + Aza	2 (8,7)	-
IVIG+KS+RTX+ siklofosfamid	-	1 (4)

KS:Kortikosteroid; IVIG:İntravenöz immunglobulin; Aza:Azatiyoprin; MTX:Metotreksat; RTX:Rituksimab; Mmf:Mikofenolat mofetil

5.7. Çalışma ve Kontrol Gruplarında Akut Faz Reaktanları ve VEGF Düzeyleri; DEH ve DEÖH Sayıları ve Karotis Doppler Ölçüm Sonuçları

TA, SLE ve sağlıklı kontrol gruplarında elde edilen akut faz reaktanları ve VEGF düzeyleri; DEH ve DEÖH sayıları ve karotis B mod ve dopler USG bulguları tablo 11'de görülmektedir.

Tablo 11. Çalışma ve Kontrol Gruplarında Akut Faz Reaktanları ve VEGF Düzeyleri; DEH ve DEÖH Sayıları ve Karotis B mod ve Dopler Ölçüm Sonuçları

	TA (n: 32)	SLE (n:25)	Sağlıklı Kontrol (n:30)	p değeri
CRP, mg/l	11,7 ± 24	8,6 ± 11,5	2,0 ± 1,6	0.015
ESH, mm/s	28,5 ± 23,9	37,1 ± 25,4	15,9 ± 9,8	0.001
VEGF, pg/ml	561,4 ± 383	517,5 ± 548	450,9 ± 327	0.350
DEH n/µl	7,02 ± 2,78	7,24 ± 2,06	4,9 ± 1,82	<0.001
DEÖH n/µl	1,66 ± 1,28	1,59 ± 0,89	1,30 ± 0,58	0.398
Karotis sağ, İMK	0,93 ± 0,45	0,59 ± 0,12	0,59 ± 0,15	<0.001
sol (mm)	1,06 ± 0,60	0,56 ± 0,11	0,55 ± 0,11	<0.001
Aterom plağı n (%)	5 (15,6)	2 (8)	-	0.456

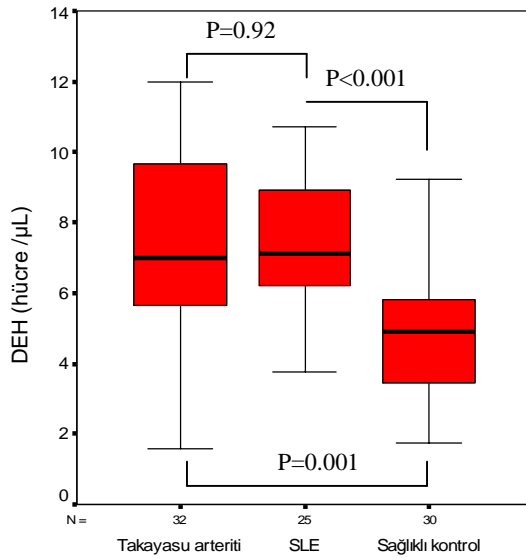
İMK: İntima-media kalınlığı, DEH: Dolaşan endotelial hücre, DEÖH: Dolaşan endotelial öncü hücre

Bu üç grup arasında karşılaştırma yapıldığında CRP, ESH, DEH ve karotis İMK ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu; VEGF ve DEÖH ölçümleri ve aterom plak sayısı açısından ise fark olmadığı görüldü (Tablo 11).

Üç grup arasındaki değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan parametrelerin ikili gruplar arasında karşılaştırılmasında ise şu sonuçlar elde edildi:

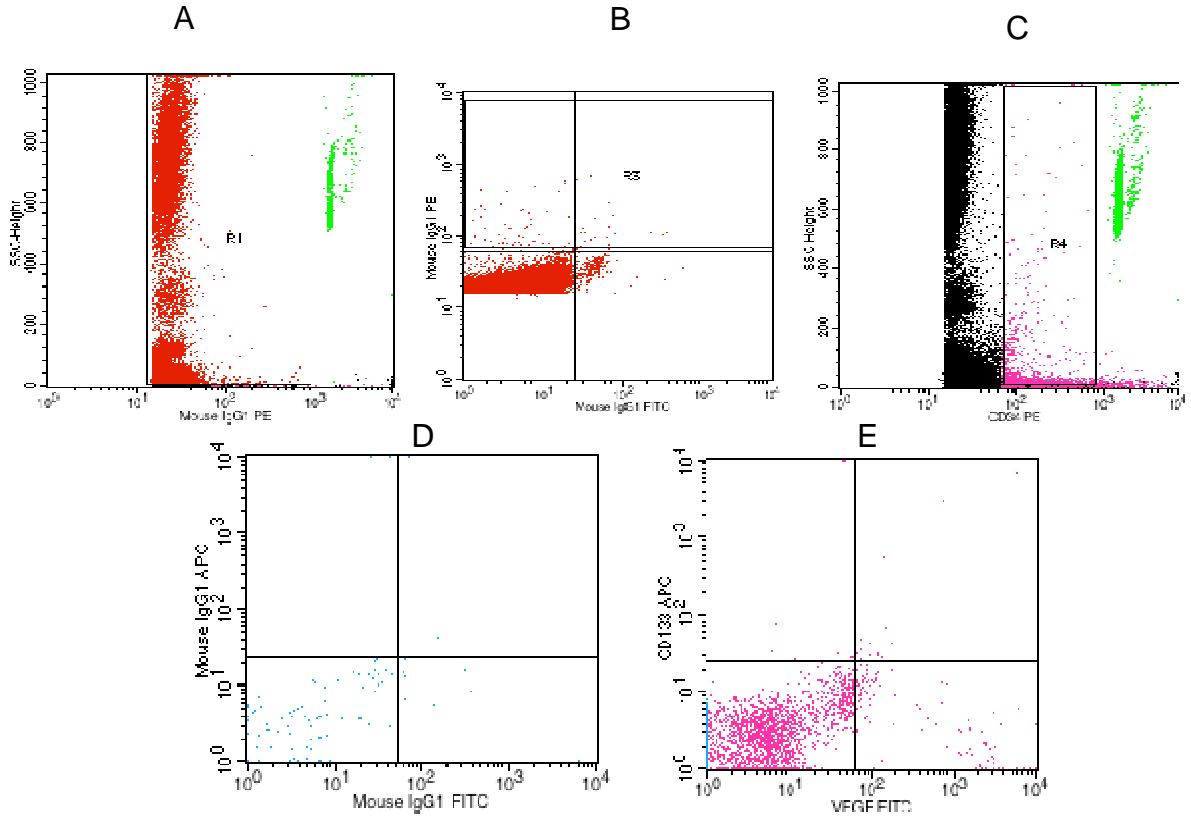
Serum CRP düzeyleri TA'li ($p=0.018$) ve SLE'li ($p=0.009$) hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti. ESH, SLE'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulundu ($p<0.001$).

DEH sayıları TA'li ($p=0.001$) ve SLE'li hastalarda ($p<0.001$) sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulundu. TA ve SLE grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,923$). Şekil 9'da çalışma ve kontrol gruplarındaki DEH sayıları görülmektedir.



Şekil 9. TA, SLE ve sağlıklı kontrol gruplarındaki DEH sayıları

Şekil 10'da da TA'li bir hastanın akım sitometrik çalışması gösterilmektedir.



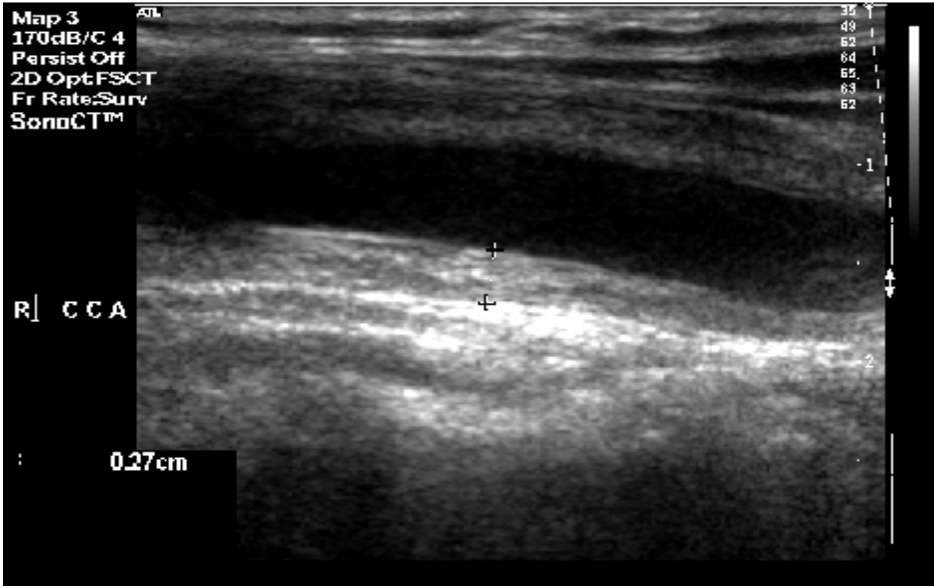
Şekil 10. Akım sitometrik çalışma. A ve B; yan saçılım özelliklerine göre, CD34-PE için uygun izotipik antikor kullanılarak özgün olmayan bağlanmalar dışlandı. C; özgün olmayan bağlanmalar dışındaki CD34 eksprese eden hücreler kapılandı (R4). D ve E; uygun izotipik monoklonal antikorlar kullanılarak R4 kapısında yer alan CD34 eksprese eden hücrelerin, özgün bağlanmalar dışındaki CD133 ve VEGF ekspresyonları araştırıldı. E; sağ alt kadrantdaki hücreler CD34+/VEGF+/CD133- (DEH), sağ üst kadrantdaki hücreler ise CD34+/VEGF+/CD133+ (DEÖH) hücrelerdir.

5.7.1. Karotis İMK sonuçları

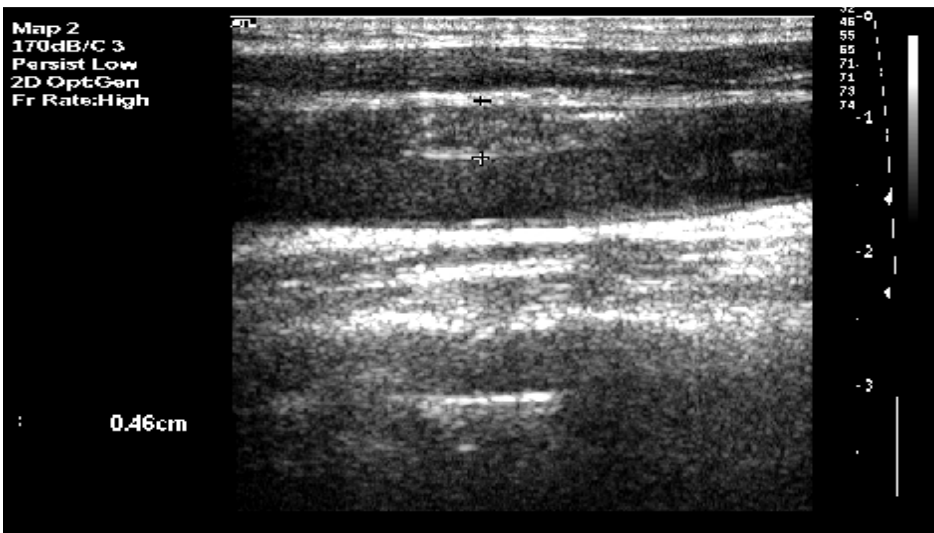
Hem sol hem de sağ karotis İMK, TA'li hastalarda SLE'li hastalara ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu (Tüm karşılaştırmalarda $p < 0.001$). Karotis İMK kalınlığı saptanmış olan 14 hastanın 10'unda konvansiyel anjiyografide veya MR anjiyografide karotis tutulumu mevcuttu. İMK artışları diffuz, homojen görümlü ve uzun arter segmentini etkilemekteydi. SLE'li hastalar ve

sağlıklı kontroller arasında İMK açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.89$; sol ve $p=0.74$; sağ).

TA'li beş hastada ve SLE'li iki hastada aterom plağı saptandı. Aterom plağı saptanan 2 TA'li hastada koroner arter tutulumu mevcuttu. TA'li bir hastadaki artmış karotis İMK ölçümü şekil 11'de ve bir başka hastada saptanmış olan aterom plağının sonografik görüntüsü şekil 12'de gösterilmiştir.



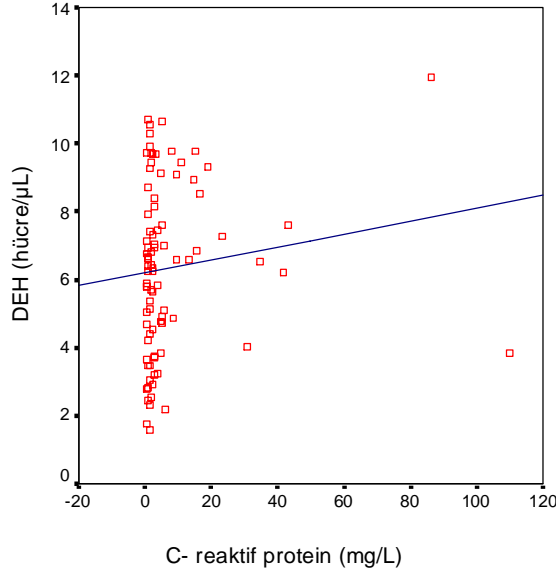
Şekil 11. TA'li bir hastanın artmış karotis İMK'nin gösterimi



Şekil 12. TA'li bir hastada gösterilen karotid aterom plağı

5.8. Korelasyon analizi sonuçları

DEH sayısının diğer parametrelerle ilişkisi araştırıldığında DEH ve DEÖH sayıları arasında ($r=0.235$, $p=0.028$) ve DEH sayısı ile serum CRP düzeyleri arasında ($r=0.228$, $p=0.34$) pozitif korelasyon olduğu görüldü. Şekil 13'de DEH ve CRP düzeyleri arasında korelasyon gösterilmiştir. DEH sayısı ile yaş arasında korelasyon yoktu.



Şekil 13. DEH ve CRP düzeyleri arasındaki korelasyon

Sol karotis İMK ölçümleri ile aterom plağı oluşumu arasında ($r=0.284$, $p=0.008$) anlamlı ilişki vardı.

Serum CRP ($r=0.267$, $p=0.013$) ve ESH ($r=0.215$, $p=0.045$) düzeyleri aterom plağı oluşumu ile pozitif korelasyon göstermekteydi.

Takayasu hastalarında NIH aktivasyon kriterlerine göre değerlendirme ile DEI-TAK skoru ($r=0.529$, $p=0.002$), DEI-TAK “hekim global görüşü” ($r=0.540$, $p=0.002$) ve radyolojik aktivasyon ($r=0.361$, $p=0.046$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Son bir ayda yapılan kortikosteroid doz artırımını ile NIH aktivasyon kriterlerine göre değerlendirme ($r=0.668$, $p<0.001$), DEI-TAK “hekim global görüşü” ($r=0.361$, $p=0.046$) ve radyolojik aktivasyon ($r=0.474$, $p=0.007$) arasında pozitif korelasyon vardı.

Serum VEGF düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemesine rağmen VEGF düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon ($r=0.334$, $p=0.002$) bulunmaktaydı. VEGF düzeyleri ile radyolojik aktivasyon arasında ise sınırda korelasyon ($r=0.355$, $p=0.05$) saptandı.

6. TARTIŞMA

TA'li hastalardaki serum VEGF, DEH, DEÖH düzeyleri ve bu parametrelerin hastalık aktivitesi ile ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmanın sonucunda DEH sayısının Takayasu hastalarında arttığı ve bu artışın hastalık aktivite göstergelerinden biri olan serum CRP düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

İlgili literatür incelendiğinde; TA ile DEH sayısı arasındaki ilişkiyi araştıran bir tek çalışmanın olduğu görülmüştür. Dang ve arkadaşlarının 31'i aktif 56 TA'li hastada yaptığı bu çalışmada; DEH sayısının aktif fazdaki ($ESH>20$ mm/saat) hastalarda daha yüksek düzeyde olduğu ve yine aktif hastalarda daha yüksek bulunan endotelin-1 (ET-1) düzeyleri ile birlikte ESH düzeyleri ile pozitif korelasyon içerisinde bulunduğu gösterilmiştir (22). Ancak bu çalışmada TA'li hastaların karşılaştırıldığı bir kontrol grubunun olmaması çalışmanın gücünü azaltmaktadır.

DEH'nin endotel hasarı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (127). Bu hücrelerin sayısı vasküler hasarın in vivo göstergesi olarak kullanılabilir. TA'de de aktif hastalığı göstermede DEH sayısındaki artış yararlı olabilir. TA'de aktif dönemde DEH sayısında artışa neden olan mekanizma net olarak belli değildir. Bu artış inflamasyon sonucunda ortaya çıkan damar hasarına bağlı olabilir. TA patogenezindeki inflamatuvar ve immün reaksiyonlar içerisinde endotel hücrelerinin de önemli bir yerinin olduğu düşünülmektedir. İnflamatuvar ve immün yanıt sonrasında gerçekleşen endotel hücre ölümü ve bu hücrelerin damar duvarından ayrılması sonucunda DEH sayısında artış ortaya çıkmaktadır. DEH'in kendilerinin de proinflamatuvar etkilerinin olabileceği düşünülmektedir (128).

Yine Kawasaki hastalıklı 20 olguda da yüksek DEH sayıları saptanmıştır. Bu çalışmada koroner arter lezyonları olan hastalardaki DEH sayısı, koroner arter lezyonları olmayanlara göre daha yüksektir ve bu bulgu hastalık aktivitesiyle ilişkilendirilmiştir (129).

Büyük damar vaskülitleri dışında, küçük damar vaskülitleri içerisinde yer alan AİV'lerde de DEH sayılarında hastalık aktivitesiyle ilişki gösteren bir artış vardır (128). SLE'li hastalarda hastalık aktivitesi ile yüksek DEH düzeyleri saptanmıştır (130). RA'li hastalarda da yüksek DEH sayıları saptanmış ancak hastalık aktivitesi ile daha zayıf bir ilişki gösterdiği belirtilmiştir (131). Vaskülitler ve bağ dokusu hastalıkları dışında, trombotik mikroangiopati hastalarda yapılan bir çalışmada, yüksek DEH düzeylerinin plazma değişimi sonrasında azaldığı gösterilmiştir (127).

DEH sayısının vaskülitlerde geleneksel tanı yöntemlerinin (örneğin AİV'lerde doku biyopsisi ve ANCA) yerini alması beklenemez ancak tanıyı destekleyici rolü olabilir. DEH düzeyleri tedavinin izleminde yararlı olabilir. Özellikle vaskülitik rölapslar ile infeksiyon ayırıcı tanısında işe yarayabilir. İnfeksiyonlu hastalarda DEH sayılarının artmadığı görülmüştür (21). Woywodt ve ark. sınırlı granülomatöz hastalığa sahip Wegener granülomatöz hastalar içerisinde remisyonda olanların yeni tanı almış veya vaskülitik rölapsı olan hastalara göre daha düşük DEH düzeylerine sahip olduklarını göstermiştir (132).

Bu çalışmada DEH sayısının DEÖH sayısı ile korelasyon içerisinde olduğu gösterilmiş ancak DEÖH sayısının TA'li hastalarda değişiklik göstermediği bulunmuştur. TA'li hastalarda DEÖH sayısının araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Elimizdeki DEÖH sayısı ile ilgili veriler AİV, RA, SLE ve sklerodermada yapılmış az sayıda çalışmadan gelmektedir. Bu hastalıklarda genellikle DEÖH sayısında azalma ve fonksiyonlarında bozulma görülmektedir (133, 20, 120, 134). Ancak sklerodermanın ilk yıllarında bu hücrelerin sayısı artabilir; hastalık ilerledikçe ve kronik iskemik patolojiler geliştikçe DEÖH sayısı düşer (118, 119). Yeni bir çalışmada AİV'lerde immünsüpresif tedavi ile remisyon sonrasında DEÖH sayısının yükseldiği gösterilmiştir. Bu çalışma DEÖH'lerin AİV'lerdeki endotelial tamirde görev aldığı

yönündeki görüşü desteklemektedir (128). RA hastalarında da kısa süreli orta dozdaki glukokortikoid tedavisi sonrasında DEÖH düzeylerinde artış saptanmış ve bu durum hastalık aktivitesinin baskılanmasıyla açıklanmıştır (116). Romatizmal hastalıklar inflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile karakterlidir. Bu da aterosklerozun hızlanmasına katkıda bulunur. DEÖH disfonksiyonel endoteli restore edebilir ve aterosklerotik hastalıktan koruyucu olabilir. Ancak, bizim çalışmamızın da yer aldığı bu çalışmaların sonuçlarını karşılaştırabilmek, çalışmalar arasında standartizasyonun olmaması, çalışmalarda farklı yöntemler ve hücre yüzey göstergeleri kullanılmasından dolayı oldukça zordur.

TA'li bir olgu sunumunda aktif hastalık sırasında yüksek bulunan VEGF düzeylerinin kortikosteroid tedavisi sonrasında azaldığı gösterilmiştir (16). Literatürde TA ile VEGF ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Behçet Hastalığında, Churg Strauss sendromunda, poliarteritis nodozada ve Wegener granülomatözunda özellikle aktif hastalık dönemlerinde VEGF düzeylerinin arttığını gösteren veriler bulunmaktadır (49, 100, 133, 134). RA eklem sinoviyumu hiperplazisinde VEGF'in rolü gösterilmiş ve yüksek düzeyler saptanmıştır (135). Yine SLE'li hastalarda yükselmiş VEGF düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi gösterilmiştir (101). Bizim çalışmamızda serum VEGF düzeylerinin Takayasu ve SLE hastalarında sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı görülmüştür. Bu durum hasta sayısının farkı gösterecek derecede yeterli olmaması, TA'li hastaların kortikosteroid ve immünsüpresif tedavi altında ve çoğunun inaktif dönemde olmasıyla açıklanabilir. Üç grup arasında serum VEGF düzeyleri açısından fark olmamasında karşın TA'li hastalarda VEGF düzeylerinin serum CRP düzeyleri ile korelasyon içerisinde olduğu ve radyolojik aktivasyon ile de sınırdaki korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Daha fazla sayıdaki hastada ve henüz tedaviye başlanmadığı dönemde değerlendirme yapılırsa daha anlamlı sonuçların elde edilebileceği düşünülebilir.

Karotis İMK ölçümleri beklenildiği gibi TA'li hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Henüz damarlarda stenozun gelişmediği erken dönemlerde bile saptanabilen karotis İMK artışları TA tanısı için güvenilir bir göstergedir. Ultrasonografi yalnız damar duvar kalınlığını ölçmede değil aynı zamanda kalınlaşmanın doğasını göstermede yararlı bir yöntemdir. İMK artışı; TA'li

hastalarda diffüz ve homojen bir yapıdadır ve uzun bir arter segmentini etkilemektedir. Çok daha kısa segmentlerde damar yüzeyinin üstünü örten düzensiz görünümlü heterojen dansite artışları ise aterosklerotik plak için spesifiktir. Aterosklerotik plak varlığı, artmış İMK'ya göre ateroskleroz tanısı için daha güvenilirdir (136, 137).

Çalışmamızda, sol karotis İMK ile aterom plağı oluşumu arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür. Ayrıca Serum CRP ve ESH düzeyleri ile aterom plağı oluşumu arasında da pozitif korelasyon bulunmuştur. Seyahi ve arkadaşlarının TA'li hastalarda yaptığı çalışmada; ortalama İMK ölçümlerinin TA'li hastalarda SLE'li hastalara ve sağlıklı kontrollere göre önemli derecede daha fazla olduğu gösterilmiştir (76). Bu sonuç, bizim çalışmamızın sonucuyla uyumludur. Aslında SLE'li hastalarda da kronik inflamasyona bağlı olarak ateroskleroz hızlanabilir ve bu nedenle karotis İMK artışları beklenebilir.. SLE'li hastalarda yeni yapılan olgu-kontrol çalışmalarında da karotis İMK artışları bulunmamıştır (138, 139). Seyahi ve arkadaşları aynı çalışmada TA ve SLE hastalarında sağlıklı kontrollere göre aterosklerotik plak sıklığının da arttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise TA'li ve SLE'li hastalardaki aterosklerotik plak sıklığı sırasıyla % 15.6 ve % 8 dir. Sağlıklı kontrollerde hiç aterosklerotik plak saptanmamış olmasına karşın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

TA'nin izleminde kullanılan NIH aktivasyon kriterleri ile hastaların hem klinik hem anjiyografik yönden progresyon gösterip göstermedikleri, CRP ve ESH düzeylerinde artış olup olmadığı ve sistemik hastalık belirtilerinin ortaya çıkıp çıkmadığı değerlendirilmektedir. DEI-TAK skorlamada ve bu skorlamada ek olarak yer alan "hekim global görüşü" değerlendirmelerinde ise hastalığın son 6 ayı gözden geçirilmektedir. DEI-TAK formunda radyolojik görüntüleme yöntemleri yer almamaktadır. Bu çalışmada "radyolojik aktivasyon" B-mod ultrasonografi ile damar duvar kalınlığında bir önceki değerlendirmeye göre artış, MR anjiyografide damar duvarında kontrastlanma veya iki yöntemden biriyle veya ikisiyle birden yeni damar tutulumunun saptanması olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızın sonucunda NIH aktivasyon kriterlerinin diğerleriyle iyi bir korelasyon içerisinde olduğu görülmüştür. Sonuç olarak

hastalık izleminde DEİTAK skorlamanın ve radyolojik aktivasyon değerlendirmesinin de kullanılabilceği düşünölmektedir.

Bu çalışmanın sonucunda, TA'li hastalarımızda tedavi düzenlenmesi yaparken klinik ve radyolojik aktivite kriterleriyle uyumlu bir şekilde karar verildiği görölmüşür. Aktif atakların ortaya çıkmasına rağmen TA yavaş seyirli bir hastalıktır. Ayrıca hastaların önemli bir kısmında persistan seyre neden olan düşük aktiviteli hastalık bulunmaktadır. Özellikle bu hastalarda aktif hastalık olup olmadığının kararını vermek ve uygun tedaviyi düzenlemek zor olabilmektedir.

Sonuç olarak; TA'de çoğu bugüne kadar ilk kez çalışılan parametreler içerisinde yer alan DEH sayısındaki değişikliklerin hastalık aktivitesini izlemede ve tedaviyi düzenlemede yararlı olabileceği düşünölmüşür. NIH aktivasyon kriterleriyle uyum içerisinde olan DEI-TAK skorlama, DEI-TAK "hekim global görüşü" ve radyolojik aktivite göstergeleri de hastalığı izleme ve tedavi kararlarını verme amacıyla kullanılabilir. Daha fazla sayıdaki hastada, tedavi öncesi aktif dönem ve tedavi sonrası inaktif dönemin karşılaştırıldığı yeni çalışmalar bulgularımızı destekleme yönünden yardımcı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Lupi-Herrera E, Sanchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Vela JE. (1977) Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* **93**: 94-103.
2. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* **33**: 1129-1134.
3. Dabague J, Reyes PA. (1996) Takayasu arteritis in Mexico: a 38-year clinical perspective through literature review. *Int J Cardiol* **54 Suppl**: S103-109.
4. Numano F, Okawara M, Inomata H, Kobayashi Y. (2000) Takayasu's arteritis. *Lancet* **356**: 1023-1025.
5. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. (1994) Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* **120**: 919-929.
6. Kimura A, Kitamura H, Date Y, Numano F. (1996) Comprehensive analysis of HLA genes in Takayasu arteritis in Japan. *Int J Cardiol* **54 Suppl**: S61-69.
7. Numano F, Kobayashi Y. (1999) Takayasu arteritis--beyond pulselessness. *Intern Med* **38**: 226-232.
8. Kissin EY, Merkel PA. (2004) Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* **16**: 31-37.
9. Hata A, Numano F. (1995) Magnetic resonance imaging of vascular changes in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* **52**: 45-52.
10. Pignoli P, Longo T. (1988) Evaluation of atherosclerosis with B-mode ultrasound imaging. *J Nucl Med Allied Sci* **32**: 166-173.
11. Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Young SP, Kitas GD. (2002) Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* **1**: 338-347.

12. Ferrara N, Henzel WJ. (1989) Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* **161**: 851-858.
13. Plate KH, Warnke PC. (1997) Vascular endothelial growth factor. *J Neurooncol* **35**: 365-372.
14. Ramos MA, Kuzuya M, Esaki T, et al. (1998) Induction of macrophage VEGF in response to oxidized LDL and VEGF accumulation in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **18**: 1188-1196.
15. Li CG, Reynolds I, Ponting JM, Holt PJ, Hillarby MC, Kumar S. (1998) Serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) are markedly elevated in patients with Wegener's granulomatosis. *Br J Rheumatol* **37**: 1303-1306.
16. Harada M, Yoshida H, Mitsuyama K, et al. (1998) Aortitis syndrome (Takayasu's arteritis) with cataract and elevated serum level of vascular endothelial growth factor. *Scand J Rheumatol* **27**: 78-79.
17. Urbich C, Dimmeler S. (2004) Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res* **95**: 343-353.
18. Bonello L, Basire A, Sabatier F, Paganelli F, Dignat-George F. (2006) Endothelial injury induced by coronary angioplasty triggers mobilization of endothelial progenitor cells in patients with stable coronary artery disease. *J Thromb Haemost* **4**: 979-981.
19. Banerjee S, Brilakis E, Zhang S, et al. (2006) Endothelial progenitor cell mobilization after percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis* **189**: 70-75.
20. Westerweel PE, Verhaar MC. (2009) Endothelial progenitor cell dysfunction in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* **5**: 332-340.
21. Haubitz M, Woywodt A. (2004) Circulating endothelial cells and vasculitis. *Intern Med* **43**: 660-667.
22. Dang A, Wang B, Li W, et al. (2000) Plasma endothelin-1 levels and circulating endothelial cells in patients with aortoarteritis. *Hypertens Res* **23**: 541-544.
23. Numano F. (2002) The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)* **41**: 103-106.

24. Ishikawa K. (1978) [Takayasu arteritis (occlusive thromboangiopathy)--etiological mechanism and classification]. *Nippon Rinsho* **36**: 808-814.
25. Kerr GS. (1995) Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* **21**: 1041-1058.
26. Fraga A, Medina F. (2002) Takayasu's arteritis. *Curr Rheumatol Rep* **4**: 30-38.
27. Hall S, Barr W, Lie JT, Stanson AW, Kazmier FJ, Hunder GG. (1985) Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine (Baltimore)* **64**: 89-99.
28. Weaver FA, Yellin AE, Campen DH, et al. (1990) Surgical procedures in the management of Takayasu's arteritis. *J Vasc Surg* **12**: 429-437; discussion 438-429.
29. Sharma B. K JS. (2002) Takayasu's arteritis. *oxford*: 278-289.
30. Sahin N, Aksu K, Kamali S, et al. (2008) PTPN22 gene polymorphism in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* **47**: 634-635.
31. Saruhan-Direskeneli G, Bicakcigil M, Yilmaz V, et al. (2006) Interleukin (IL)-12, IL-2, and IL-6 gene polymorphisms in Takayasu's arteritis from Turkey. *Hum Immunol* **67**: 735-740.
32. Sano N, Kitazawa K, Totsuka D, et al. (2002) A case of lupus nephritis with alteration of the glomerular basement membrane associated with Takayasu's arteritis. *Clin Nephrol* **58**: 161-165.
33. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. (2006) Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* **45**: 545-548.
34. Balamtekin N, Gurakan F, Ozen S, Oguz B, Talim B. (2009) Ulcerative colitis associated with Takayasu's arteritis in a child. *Acta Paediatr* **98**: 1368-1371.
35. Hilario MO, Terreri MT, Prismich G, et al. (1998) Association of ankylosing spondylitis, Crohn's disease and Takayasu's arteritis in a child. *Clin Exp Rheumatol* **16**: 92-94.
36. Rizzi R, Bruno S, Stellacci C, Dammacco R. (1999) Takayasu's arteritis: a cell-mediated large-vessel vasculitis. *Int J Clin Lab Res* **29**: 8-13.
37. Seko Y, Minota S, Kawasaki A, et al. (1994) Perforin-secreting killer cell infiltration and expression of a 65-kD heat-shock protein in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *J Clin Invest* **93**: 750-758.

38. Park MC, Park YB, Jung SY, Lee KH, Lee SK. (2006) Anti-endothelial cell antibodies and antiphospholipid antibodies in Takayasu's arteritis: correlations of their titers and isotype distributions with disease activity. *Clin Exp Rheumatol* **24**: S10-16.
39. Misra R, Aggarwal A, Chag M, Sinha N, Shrivastava S. (1994) Raised anticardiolipin antibodies in Takayasu's arteritis. *Lancet* **343**: 1644-1645.
40. Hong Z, Chen F, Fu W, Xu X. (2001) [Effect of estrogen on hemodynamics and vascular remodeling with Takayasu arteritis]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* **18**: 22-25.
41. Numano F, Shimamoto T. (1971) Hypersecretion of estrogen in Takayasu's disease. *Am Heart J* **81**: 591-596.
42. Foteinos G, Xu Q. (2009) Immune-mediated mechanisms of endothelial damage in atherosclerosis. *Autoimmunity* **42**: 627-633.
43. Aggarwal A, Chag M, Sinha N, Naik S. (1996) Takayasu's arteritis: role of Mycobacterium tuberculosis and its 65 kDa heat shock protein. *Int J Cardiol* **55**: 49-55.
44. Numano F, Kishi Y, Tanaka A, Ohkawara M, Kakuta T, Kobayashi Y. (2000) Inflammation and atherosclerosis. Atherosclerotic lesions in Takayasu arteritis. *Ann N Y Acad Sci* **902**: 65-76.
45. Wilcox JN, Scott NA. (1996) Potential role of the adventitia in arteritis and atherosclerosis. *Int J Cardiol* **54 Suppl**: S21-35.
46. Wilcox JN. (1992) Analysis of local gene expression in human atherosclerotic plaques. *J Vasc Surg* **15**: 913-916.
47. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, et al. (1999) Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **42**: 51-60.
48. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. (2001) High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* **44**: 2737-2745.
49. Kikuchi K, Hoashi T, Kanazawa S, Tamaki K. (2005) Angiogenic cytokines in serum and cutaneous lesions of patients with polyarteritis nodosa. *J Am Acad Dermatol* **53**: 57-61.

50. Numano F, Kobayashi Y, Maruyama Y, Kakuta T, Miyata T, Kishi Y. (1996) Takayasu arteritis: clinical characteristics and the role of genetic factors in its pathogenesis. *Vasc Med* **1**: 227-233.
51. Noris M, Daina E, Gamba S, Bonazzola S, Remuzzi G. (1999) Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation* **100**: 55-60.
52. Tann OR, Tulloh RM, Hamilton MC. (2008) Takayasu's disease: a review. *Cardiol Young* **18**: 250-259.
53. Sharma BK, Jain S, Sagar S. (1996) Systemic manifestations of Takayasu arteritis: the expanding spectrum. *Int J Cardiol* **54 Suppl**: S149-154.
54. Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, et al. (2009) Takayasu's arteritis in Turkey - clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol* **27**: S59-64.
55. Basso C, Baracca E, Zonzin P, Thiene G. (1994) Sudden cardiac arrest in a teenager as first manifestation of Takayasu's disease. *Int J Cardiol* **43**: 87-89.
56. Matsubara O, Kuwata T, Nemoto T, Kasuga T, Numano F. (1992) Coronary artery lesions in Takayasu arteritis: pathological considerations. *Heart Vessels Suppl* **7**: 26-31.
57. Subramanyan R, Joy J, Balakrishnan KG. (1989) Natural history of aortoarteritis (Takayasu's disease). *Circulation* **80**: 429-437.
58. Haque U, Hellmann D, Traill T, Venbrux A, Stone J. (1999) Takayasu's arteritis involving proximal pulmonary arteries and mimicking thromboembolic disease. *J Rheumatol* **26**: 450-453.
59. Rayner BL, Bock OA, Bristow A. (1987) Takayasu's arteritis. Report of an unusual case. *S Afr Med J* **71**: 522.
60. Suzuki T, Ishii Y, Itoh H, et al. (1978) [Regional abnormality of pulmonary perfusion and ventilation in occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease) by the lung scan (author's transl)]. *Kaku Igaku* **15**: 643-649.
61. Park YB, Hong SK, Choi KJ, et al. (1992) Takayasu arteritis in Korea: clinical and angiographic features. *Heart Vessels Suppl* **7**: 55-59.
62. Takagi M, Ikeda T, Kimura K, et al. (1984) Renal histological studies in patients with Takayasu's arteritis. Report of 3 cases. *Nephron* **36**: 68-73.

63. Perniciaro CV, Winkelmann RK, Hunder GG. (1987) Cutaneous manifestations of Takayasu's arteritis. A clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* **17**: 998-1005.
64. Park JH, Han MC, Kim SH, Oh BH, Park YB, Seo JD. (1989) Takayasu arteritis: angiographic findings and results of angioplasty. *AJR Am J Roentgenol* **153**: 1069-1074.
65. Yoshida S, Akiba H, Tamakawa M, et al. (2001) The spectrum of findings in supra-aortic Takayasu's arteritis as seen on spiral CT angiography and digital subtraction angiography. *Cardiovasc Intervent Radiol* **24**: 117-121.
66. Angeli E, Vanzulli A, Venturini M, Zoccai GB, Del Maschio A. (2001) The role of radiology in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *J Nephrol* **14**: 514-524.
67. Park JH, Chung JW, Im JG, Kim SK, Park YB, Han MC. (1995) Takayasu arteritis: evaluation of mural changes in the aorta and pulmonary artery with CT angiography. *Radiology* **196**: 89-93.
68. Choe YH, Kim YM, Han BK, Park KG, Lee HJ. (1997) MR imaging in the morphologic diagnosis of congenital heart disease. *Radiographics* **17**: 403-422.
69. Desai MY, Stone JH, Foo TK, Hellmann DB, Lima JA, Bluemke DA. (2005) Delayed contrast-enhanced MRI of the aortic wall in Takayasu's arteritis: initial experience. *AJR Am J Roentgenol* **184**: 1427-1431.
70. Andrews J, Al-Nahhas A, Pennell DJ, et al. (2004) Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis* **63**: 995-1000.
71. Webb M, Chambers A, Al-N, et al. (2004) The role of 18F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **31**: 627-634.
72. Yun M, Yeh D, Araujo LI, Jang S, Newberg A, Alavi A. (2001) F-18 FDG uptake in the large arteries: a new observation. *Clin Nucl Med* **26**: 314-319.
73. Schmidt WA, Nerenheim A, Seipelt E, Poehls C, Gromnica-Ihle E. (2002) Diagnosis of early Takayasu arteritis with sonography. *Rheumatology (Oxford)* **41**: 496-502.

74. Maeda H, Handa N, Matsumoto M, et al. (1991) Carotid lesions detected by B-mode ultrasonography in Takayasu's arteritis: "macaroni sign" as an indicator of the disease. *Ultrasound Med Biol* **17**: 695-701.
75. Gotway MB, Araoz PA, Macedo TA, et al. (2005) Imaging findings in Takayasu's arteritis. *AJR Am J Roentgenol* **184**: 1945-1950.
76. Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, et al. (2006) Atherosclerosis in Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis* **65**: 1202-1207.
77. JC. J. (1994) Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*: 187-192.
78. Weiler V, Redtenbacher S, Bancher C, Fischer MB, Smolen JS. (2000) Concurrence of sarcoidosis and aortitis: case report and review of the literature. *Ann Rheum Dis* **59**: 850-853.
79. Michel BA, Arend WP, Hunder GG. (1996) Clinical differentiation between giant cell (temporal) arteritis and Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* **23**: 106-111.
80. Hoffman GS, Ahmed AE. (1998) Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. A preliminary report from The International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Int J Cardiol* **66 Suppl 1**: S191-194; discussion S195.
81. Sivakumar M. (2005) The Indian perspective of Takayasu arteritis and development of a disease extent index (DEI-TAK) to assess Takayasu arteritis
82. Aydin S, Yilmaz N, Akar S, et al. (2009) Consistency of DEI.Tak and Kerr Criteria for Disease Activity Assessment in Takayasu's Arteritis 2009 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting Philadelphia.
83. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, Sneller MC, Fauci AS. (1994) Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* **37**: 578-582.
84. Rao SA, Mandalam KR, Rao VR, et al. (1993) Takayasu arteritis: initial and long-term follow-up in 16 patients after percutaneous transluminal angioplasty of the descending thoracic and abdominal aorta. *Radiology* **189**: 173-179.
85. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. (2003) Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J* **145**: 943-951.

86. Behrendt D, Ganz P. (2002) Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* **90**: 40L-48L.
87. Ferrara N, Davis-Smyth T. (1997) The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* **18**: 4-25.
88. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. (1983) Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* **219**: 983-985.
89. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. (2003) The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* **9**: 669-676.
90. Olofsson B, Korpelainen E, Pepper MS, et al. (1998) Vascular endothelial growth factor B (VEGF-B) binds to VEGF receptor-1 and regulates plasminogen activator activity in endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**: 11709-11714.
91. Ferrara N. (2002) Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* **29**: 10-14.
92. Yonekura H, Sakurai S, Liu X, et al. (1999) Placenta growth factor and vascular endothelial growth factor B and C expression in microvascular endothelial cells and pericytes. Implication in autocrine and paracrine regulation of angiogenesis. *J Biol Chem* **274**: 35172-35178.
93. Ferrara N. (2004) Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* **25**: 581-611.
94. Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. (1995) Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med* **1**: 1024-1028.
95. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. (1995) Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* **146**: 1029-1039.
96. Ferrara N. (1995) Vascular endothelial growth factor. The trigger for neovascularization in the eye. *Lab Invest* **72**: 615-618.
97. Tulandi T, Saleh A, Morris D, Jacobs HS, Payne NN, Tan SL. (2000) Effects of laparoscopic ovarian drilling on serum vascular endothelial growth factor and on

- insulin responses to the oral glucose tolerance test in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **74**: 585-588.
98. Williams FM, Parmar K, Hughes GR, Hunt BJ. (2000) Systemic endothelial cell markers in primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* **84**: 742-746.
 99. Folkman J. (1995) Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* **1**: 27-31.
 100. Ozturk MA, Unverdi S, Oktar SO, et al. (2008) Vascular endothelial growth factor and carotid intima-media thickness in patients with Behcet's disease. *Clin Rheumatol* **27**: 961-966.
 101. Heshmat NM, El-Kerdany TH. (2007) Serum levels of vascular endothelial growth factor in children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Allergy Immunol* **18**: 346-353.
 102. Harada M, Mitsuyama K, Yoshida H, et al. (1998) Vascular endothelial growth factor in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* **27**: 377-380.
 103. Moulton KS, Vakili K, Zurakowski D, et al. (2003) Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**: 4736-4741.
 104. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. (2003) Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* **349**: 2316-2325.
 105. Ingram DA, Mead LE, Moore DB, Woodard W, Fenoglio A, Yoder MC. (2005) Vessel wall-derived endothelial cells rapidly proliferate because they contain a complete hierarchy of endothelial progenitor cells. *Blood* **105**: 2783-2786.
 106. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. (1997) Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* **275**: 964-967.
 107. Hristov M, Weber C. (2004) Endothelial progenitor cells: characterization, pathophysiology, and possible clinical relevance. *J Cell Mol Med* **8**: 498-508.
 108. Quirici N, Soligo D, Caneva L, Servida F, Bossolasco P, Delilieri GL. (2001) Differentiation and expansion of endothelial cells from human bone marrow CD133(+) cells. *Br J Haematol* **115**: 186-194.
 109. Mancuso P, Calleri A, Cassi C, et al. (2003) Circulating endothelial cells as a novel marker of angiogenesis. *Adv Exp Med Biol* **522**: 83-97.

110. Pelosi E, Valtieri M, Coppola S, et al. (2002) Identification of the hemangioblast in postnatal life. *Blood* **100**: 3203-3208.
111. Bautz F, Rafii S, Kanz L, Mohle R. (2000) Expression and secretion of vascular endothelial growth factor-A by cytokine-stimulated hematopoietic progenitor cells. Possible role in the hematopoietic microenvironment. *Exp Hematol* **28**: 700-706.
112. Rafii S, Heissig B, Hattori K. (2002) Efficient mobilization and recruitment of marrow-derived endothelial and hematopoietic stem cells by adenoviral vectors expressing angiogenic factors. *Gene Ther* **9**: 631-641.
113. Shantsila E, Watson T, Lip GY. (2007) Endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders. *J Am Coll Cardiol* **49**: 741-752.
114. Sibal L, Aldibbiat A, Agarwal SC, et al. (2009) Circulating endothelial progenitor cells, endothelial function, carotid intima-media thickness and circulating markers of endothelial dysfunction in people with type 1 diabetes without macrovascular disease or microalbuminuria. *Diabetologia* **52**: 1464-1473.
115. Clavel G, Valvason C, Yamaoka K, et al. (2006) Relationship between angiogenesis and inflammation in experimental arthritis. *Eur Cytokine Netw* **17**: 202-210.
116. Grisar J, Aletaha D, Steiner CW, et al. (2005) Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* **111**: 204-211.
117. Westerweel PE, Luijten RK, Hoefler IE, Koomans HA, Derksen RH, Verhaar MC. (2007) Haematopoietic and endothelial progenitor cells are deficient in quiescent systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* **66**: 865-870.
118. Del Papa N, Colombo G, Fracchiolla N, et al. (2004) Circulating endothelial cells as a marker of ongoing vascular disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* **50**: 1296-1304.
119. Allanore Y, Batteux F, Avouac J, Assous N, Weill B, Kahan A. (2007) Levels of circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* **25**: 60-66.

120. Zavada J, Kideryova L, Pytlik R, Hruskova Z, Tesar V. (2009) Reduced number of endothelial progenitor cells is predictive of early relapse in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* **48**: 1197-1201.
121. Sabatier F, Camoin-Jau L, Anfosso F, Sampol J, Dignat-George F. (2009) Circulating endothelial cells, microparticles and progenitors: key players towards the definition of vascular competence. *J Cell Mol Med* **13**: 454-471.
122. Clancy R, Marder G, Martin V, Belmont HM, Abramson SB, Buyon J. (2001) Circulating activated endothelial cells in systemic lupus erythematosus: further evidence for diffuse vasculopathy. *Arthritis Rheum* **44**: 1203-1208.
123. Blann AD, Woywodt A, Bertolini F, et al. (2005) Circulating endothelial cells. Biomarker of vascular disease. *Thromb Haemost* **93**: 228-235.
124. Erdbruegger U, Grossheim M, Hertel B, et al. (2008) Diagnostic role of endothelial microparticles in vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* **47**: 1820-1825.
125. Dignat-George F, Blann A, Sampol J. (2000) Circulating endothelial cells in acute coronary syndromes. *Blood* **95**: 728.
126. Kluz J, Kopec W, Jakobsche-Policht U, Adamiec R. (2009) Circulating endothelial cells, endothelial apoptosis and soluble markers of endothelial dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus-related vasculitis. *Int Angiol* **28**: 192-201.
127. Erdbruegger U, Woywodt A, Kirsch T, Haller H, Haubitz M. (2006) Circulating endothelial cells as a prognostic marker in thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis* **48**: 564-570.
128. Haubitz M, Dhaygude A, Woywodt A. (2009) Mechanisms and markers of vascular damage in ANCA-associated vasculitis. *Autoimmunity* **42**: 605-614.
129. Nakatani K, Takeshita S, Tsujimoto H, Kawamura Y, Tokutomi T, Sekine I. (2003) Circulating endothelial cells in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* **131**: 536-540.
130. Clancy RM. (2000) Circulating endothelial cells and vascular injury in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* **2**: 39-43.

131. Foster W, Shantsila E, Carruthers D, Lip GY, Blann AD. (2009) Circulating endothelial cells and rheumatoid arthritis: relationship with plasma markers of endothelial damage/dysfunction. *Rheumatology (Oxford)* **48**: 285-288.
132. Woywodt A, Goldberg C, Kirsch T, et al. (2006) Circulating endothelial cells in relapse and limited granulomatous disease due to ANCA associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* **65**: 164-168.
133. Mitsuyama H, Matsuyama W, Iwakawa J, et al. (2006) Increased serum vascular endothelial growth factor level in Churg-Strauss syndrome. *Chest* **129**: 407-411.
134. Iwakawa J, Matsuyama W, Kubota S, et al. (2006) Increased serum vascular endothelial growth factor levels in microscopic poly angiitis with pulmonary involvement. *Respir Med* **100**: 1724-1733.
135. Yoo SA, Kwok SK, Kim WU. (2008) Proinflammatory role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: prospects for therapeutic intervention. *Mediators Inflamm* **2008**: 129873.
136. Belcaro G, Nicolaidis AN, Laurora G, et al. (1996) Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **16**: 851-856.
137. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. (1999) Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* **30**: 841-850.
138. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. (2003) Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* **349**: 2399-2406.
139. Wolak T, Todosoui E, Szendro G, et al. (2004) Duplex study of the carotid and femoral arteries of patients with systemic lupus erythematosus: a controlled study. *J Rheumatol* **31**: 909-914.

EK- I

DEI-TAK formu

Front Page for Disease Extent Index for Takayasu Arteritis - DEI.Tak

1. Investigator: Assessment date:
2. Medical Centre:
3. Centre Code: Patient #:
4. Patient Name: Age: Sex:
Address

Postal code contact telephone
5. Place of birth: Parents birthplace Father: Mother:
6. Year of disease onset: Presenting symptom(s):
7. Year of diagnosis: Angio performed? Date?
8. Other imaging (specify, with dates):
9. Treatment
 - Current drugs

 - Past drugs
 - Surgery
10. Physician's Global Opinion (**PGO**) score of **current** disease activity:
 A - active disease **B** - grumbling or persistent disease **C** - inactive disease
11. Name + Signature of doctor completing assessment

Draft 3 – Mar'06

