

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

**TAKAYASU ARTERİTLİ HASTALARDA
ADİPOZİTOKİN VE GHRELİN DÜZEYLERİNİN
HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. HATİCE YILMAZ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. FATOŞ ÖNEN

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2010

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

**TAKAYASU ARTERİTLİ HASTALARDA
ADİPOZİTOKİN VE GHRELİN DÜZEYLERİNİN
HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. HATİCE YILMAZ

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

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET	3
1.GİRİŞ	5
2. GEREKÇE VE AMAÇ	6
3. GENEL BİLGİLER.....	7
3.1. Takayasu Arteriti	7
3.1.1. Tarihçe.....	7
3.1.2. Epidemiyoloji	7
3.1.3. Etiyopatogenez	8
3.1.4. Klinik özellikler.....	10
3.1.5. Belirti ve bulgular.....	10
3.1.6.Tanı.....	11
3.1.6.1.Tanı kriterleri	12
3.1.7.Takayasu Arteritinin izleminde kullanılan parametreler	12
3.1.7.1. NIH aktivasyon kriterleri	13
3.1.8.Radyoloji	13
3.1.8.1. Anjiyografi	13
3.1.8.2. Ultrasonografi	14
3.1.8.3.Kesitsel görüntüleme yöntemleri	14
3.1.8.4.Pozitron emisyon tomografisi	16
3.1.9.Takayasu Arteritinin anjiyografik sınıflandırılması	17
3.1.10.Ayırıcı tanı	17
3.1.11.Tedavi	18
3.1.11.1.Medikal tedavi	18
3.1.11.2.Endovasküler girişim ve cerrahi	18
3.1.12.Prognoz.....	19
3.2.Adipositokinler.....	19
3.2.1.Adiponektin	20
3.2.2. Leptin	21
3.2.2.1. Leptin, inflamasyon ve immun sistem	22
3.2.3. Ghrelin	23
3.2.3.1.Ghrelinin antiinflamatuvar etkisi	24
4. MATERYAL METOD.....	25

4.1. Hasta grubu.....	25
4.2. Rutin biyokimya, tam kan sayımı ve akut faz reaktanları ölçümleri	25
4.3.Radyolojik incelemeler	26
4.4. Serum adiponektin ve leptin; plazma ghrelin ve açillenmiş ghrelin düzeylelerinin saptanması	26
4.5. İstatistiksel analiz	27
5.SONUÇLAR	28
5.1.Çalışma ve kontrol gruplarının demografik, genel klinik ve laboratuvar Özellikleri.....	28
5.2.Takayasu Arteritli hastaların hastalığa özgü bulguları	29
5.3.Takayasu Arteritli hastalarda uygulanan tedavi yöntemleri	31
5.4.Takayasu Arteritli hastalarda klinik ve radyolojik aktivite değerlendirme sonuçları	32
5.5. Çalışma ve kontrol gruplarında adipositokinler ve ghrelin ölçüm Sonuçları	33
5.6. Takayasu Arteritli hastalarda klinik ve radyolojik aktivite ile adipositokinler ve ghrelin ilişkisi	33
5.7.Steroid ve immunosupresif tedavi ile adipositokinler ve ghrelin ilişkisi.....	34
5.8. Karotis İMK ve aterom plağı sonuçları.....	35
5.9. Korelasyon analizi sonuçları	36
6.TARTIŞMA.....	38
7.SONUÇ	43
8.KAYNAKLAR	44
9.EK-I.....	54

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Takayasu Arteriti sınıflandırması için 1990 ACR kriterleri.....	12
Tablo 2. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri	28
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. TA tutulum tiplerinin dağılımı	31
Tablo 7. Takayasu Arteritli hastaların kullandıkları ilaçlar ve oranları	32
Tablo 8. Takayasu Arteritli Hastaların İnvazif Girişim Dağılımları.....	32
Tablo 9. Çalışma ve Kontrol Gruplarında Adipositokinler ve Ghrelin Değerleri	33
Tablo 10. Takayasu Arteritli Hastalarda Klinik ve Radyolojik Aktivite İle Ghrelin İlişkisi	34
Tablo 11. Son Bir Ayda İmmunosupresif İlaç ve Steroid Doz Değişikliği İle Ghrelin İlişkisi	35
Tablo 12. Son Bir Ayda Steroid Doz Artışı İle Leptin Ve Ghrelin İlişkisi.....	35
Tablo.13. Adipositokinler, Ghrelin, AFR, Lökosit, Nötrofil, Karotis İMK Korelasyonu	37
Tablo.14. Klinik, Radyolojik Aktivite ve Tedavi Değişikliği Korelasyonu	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Gadolinyum uygulamasından sonra alınan manyetik rezonans anjiyogram. Aortik ark seviyesinden alınan bir aksiyal imaj.	9
Şekil 2. Kontrast uygulaması sonrasında ark dallarının ayrılma seviyesinden alınan aksiyal BT kesidi.	15
Şekil 3. Aortik ark ve onun dallarını gösteren bu gadolinyumlu MR anjiyografi görüntüsü.	16
Şekil 4. Gadolinyumlu üç boyutlu MR anjiyografi.	16
Şekil 5: Takayasu arteritinin anjiyografik klasifikasyonu 1994.....	17

KISALTMALAR

ACR:	Amerikan Romatizma Derneği
Acrp30:	Adipocyte complement-related protein of 30 kDa
ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
AEA:	Anti-endotelyal hücre antikorları
ALT:	Alanin aminotransferaz
AMP:	Adenozin monofosfat
AMPK:	Adenozin monofosfat kinaz
ANCA:	Antinötrofil sitoplazmik antikor
apM1:	adipose most abundant gene transcript 1
A.Ghrelin:	Açillenmiş ghrelin
Aza:	Azatiyopürin
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CBC:	Tam kan sayımı
CCA:	Karotid arterler
CD:	Cluster of diferentiation
Cr:	Kreatinin
CRP:	C-reaktif protein
DEI-TAK:	Disease Extent Index for Takayasu's Arteritis
DEI-TAK-HGG:	DEI-TAK Hekim global görüşü
DM:	Diabetes mellitus
ELISA:	Enzim linked immunosorbant assay
ESH:	Eritrosit sedimentasyon hızı
GH:	Büyüme hormonu
GHS-R:	Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HDL-C:	Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HLA:	Human Lökosit antijeni
HT:	Hipertansiyon
ICA:	İnternal karotid arter
ICAM-1:	İntersellüler adezyon molekülü 1
Ig:	İmmunoglobulin
IL:	interlökin
IL-1RA:	IL-1 reseptör antagonisti

İMİK:	Karotis intima-media kalınlığı
İMT:	Karotid intima-media thickness
KAH:	Koroner arter hastalığı
KB:	Kan basıncı
KS:	Kortikosteroid
LDL-C:	Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
MAPK:	Mitojen aktive protein kinaz
MR:	Manyetik rezonans
MTX:	Metotreksat
PET:	Pozitron emisyon tomografisi
PPAR-α:	Peroksizom proliferatör-aktive reseptör-alfa
PTA:	Perkütan transluminal anjioplasti,
RA:	Romatoid artrit
SD:	Standard sapma
SLE:	Sistemik lupus eritematozus
TA:	Takayasu arteriti
TG:	Trigliserid
TH1:	Yardımcı T hücresi 1
TK:	Total kolesterol
TNF-α:	Tümör nekroz faktörü- α
Ua:	Ürik asit
USG:	Ultrasonografi
WBC:	Beyaz kan hücresi
VCAM-1:	Vasküler cell adezyon molekülü
VKİ:	Vücut kitle indeksi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimleri ile bana ışık tutan, büyük desteğini gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. İlkay Şimşek başta olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma içtenlikle teşekkür eder, şükranlarımı sunarım.

Tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr.Fatoş Önen'e ayrıca teşekkür ederim.

Emekleri geçen Doç.Dr.Didem Kozacı, Doç.Dr.Servet Akar, Uzm.Dr.Vedat Gerdan, Uzm.Dr.Gerçek Can'a;

Onları tanımak ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma özellikle Dr.Pınar Tosun'a, Dr.Emine Bekçi'ye, Dr.Aygül Çeltik'e, Dr.Yelda Kara'ya, Dr.Ayşe Yeğin'e, Dr.Gülhan Çallı'ya asistanlık süresince zor günlerimde her zaman yanımda oldukları ve desteklerini esirgemedikleri için gönülden teşekkür ederim.

Tüm eğitim sürem boyunca bana her zaman destek veren değerli insan ablama ve eşine, anneme, merhum babama, kardeşim Dr.Ali Yılmaz'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürem boyunca tüm katlanılmazlıklarına tahammül edebilen sevgili eşime, dünyaya gelmesiyle hayatıma eşi benzeri bulunmayan lezzetler katan canım yavruma ayrıca teşekkür ederim.

Dr.Hatice YILMAZ

Ekim 2010

ÖZET

TAKAYASU ARTERİTLİ HASTALARDA ADİPOİTOKİN VE GHRELİN DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Hatice Yılmaz

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

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

drhaticeyelmaz@yahoo.com.tr

Gerekçe ve Amaç: 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 adiponektin, leptin düzeyleri, plazma ghrelin ve açillenmiş ghrelin düzeyleri ve bu parametrelerin hastalık aktivitesi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 31 TA'li hasta ve 32 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hastaların ayrıntılı hastalık öyküsü elde edilmiş ve tam fizik muayeneleri yapılmıştır. TA'li hastalarda, hastalık aktivitesi; NIH aktivasyon kriterlerine, DEI-TAK skorlama sistemine ve "DEI-TAK/hekim global görüş"üne göre belirlenmiştir. Ayrıca B-mod doppler ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans (MR) anjiyografi incelemeleri hastalık aktivasyonu açısından değerlendirilmiştir. Tüm hasta ve kontrollerde serum adiponektin, leptin, plazma ghrelin ve açillenmiş ghrelin düzeyleri ELISA ile ölçülmüştür. Grupların karşılaştırılmasında *Mann-Whitney U* testi, değişkenler arası ilişkilerin test edilmesinde *Pearson* korelasyon analizi uygulanmıştır.

Sonuçlar: TA'li 31 hastanın 29'u kadın, 3'ü erkek ve ortalama yaşları 44.2 idi. Ortalama hastalık süresi; 8.8 (1-30) yıl olarak bulundu. TA'li 18 hastada (%58.1) tip 5 tutulum vardı. TA'li hastaların 18'i (% 58) kortikosteroid kullanmaktaydı.

TA'li hastaların NIH aktivasyon kriterlerine göre %20'si aktif; DEI-TAK "hekim global görüş"üne göre %19.4'ü aktif, %22.6'i düşük dereceli aktif, %58'i inaktif; radyolojik bulgulara göre ise %33'ü aktifti. NIH aktivasyon kriterleri ile DEI-TAK skorlama, "DEI-TAK/hekim global görüşü" ve radyolojik aktivite arasında pozitif korelasyon saptandı. Serum eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), lökosit ve %nötrofil sayıları TA'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti (sırasıyla $p=0.017$, $p=0.002$ ve $p<0.001$).

TA'li hastalardaki ghrelin (319.3 ± 202.6 pg/ml) ($p < 0.001$) ve açillenmiş ghrelin (120.5 ± 94.4 pg/ml) ($p = 0.031$) düzeyleri sağlıklı kontrollere göre (sırasıyla 623.2 ± 270 pg/ml, 180.9 ± 128.7 pg/ml) daha düşük bulundu. NIH aktivasyon kriterlerine ve "DEI-TAK/Hekim global görüşü"ne göre aktif olan hastalardaki ghrelin düzeyleri aktif olmayanlara göre daha düşüktü (sırasıyla $p = 0.041$ ve $p = 0.016$).

TA'li hastalar ve sağlıklı kontrollerin leptin ve adiponektin düzeyleri arasında fark yoktu. Ancak TA'li hastalarda leptin düzeyleri ile ghrelin ve açillenmiş ghrelin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı.

TA'li hastalardaki ortalama karotis intima-media kalınlığı (İMK) ölçümleri ile adiponektin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($p = 0.004$).

Sonuç: Ghrelin düzeylerinin TA'de hastalık aktivitesini izlemede 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, adiponektin, leptin, ghrelin, açillenmiş ghrelin, NIH aktivasyon kriterleri, DEI-TAK skora

ABSTRACT

ADIPOCYTOKINE AND GHRELIN LEVELS IN PATIENTS WITH TAKAYASU'S ARTERITIS AND THE RELATIONSHIP OF THESE PARAMETERS WITH DISEASE ACTIVITY

Hatice Yılmaz

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine

Dokuz Eylül University Hospital Department of Internal Medicine İnciraltı / İZMİR

35340

drhaticeyelmaz@yahoo.com.tr

Objective: The follow-up of the disease activity is of great importance as it requires intense treatment in active period of Takayasu's arteritis (TA). Today, clinical and laboratory activity criteria alone are not satisfactory in follow-up. This study aims to investigate serum leptin, adiponectin and plasma ghrelin and acylated ghrelin levels and the relationship of these parameters with the disease activity

Material and method: 31 TA patients and 32 healthy controls were included in the study. In TA patients, the disease activity was evaluated based on the NIH activation criteria, DEI.TAK scoring, "DEI.TAK-physician's global opinion (PGO)" and radiological investigations (B-mode and Doppler USG and MR angiography). Serum leptin, adiponectin and plasma ghrelin and acylated ghrelin levels were measured by ELISA in all patients and controls. Mann-Whitney U test and Pearson's correlation analysis was used in the comparison of the groups and testing the inter-variety correlations, respectively.

Results: Of the 31 TA patients, 29 were female and 3 were male and the mean age was 44.2 years. 18 patients with type 5 (%58.1) had retention. 18 of the patients with TA (%58) used corticosteroids.

Twenty % of TA patients were active based on NIH activation criteria; 19.4% were active, 22.6% were persistent and 58% were inactive based on "DEI.TAK- PGO" and 33% were active based on the radiological findings. There was a positive correlation between NIH activation criteria and DEI.TAK scoring "DEI.TAK-PGO" and also radiological activity ($r=0.566$, $p=0.001$; $r=0.603$, $p=0.001$; $r=0.409$, $p=0.031$, respectively). Serum ESH, WBC and % neutrophil levels were higher in TA patients than controls ($p=0.017$, $p=0.002$ and $p<0.001$, respectively).

Plasma ghrelin (319.3 ± 202.6 pg/ml) and acylated ghrelin (120.5 ± 94.4 pg/ml) levels in TA patients were significantly lower than controls (623.2 ± 270 pg/ml and 180.9 ± 128.7

pg/ml respectively), ($p < 0.001$ and $p = 0.031$, respectively). Ghrelin levels were significantly lower in active patients than inactive patients according to NIH activation criteria and “DEI.TAK-PGO” ($p = 0.041$ and $p = 0.016$ respectively).

No difference was found between leptin and adiponectin levels in TA patients and healthy controls. However, a significant negative correlation was found between leptin levels and ghrelin and acylated ghrelin levels in TA patients ($r = 0.344$, $p = 0.006$ and $r = 0.389$, $p = 0.002$, respectively). There was a significant positive correlation between mean carotid intima-media thickness (IMT) measurements and adiponectin levels in TA patients ($p = 0.001$ and $p = 0.004$, respectively).

Conclusion: Ghrelin levels were considered to be useful in monitoring the disease activity and adjusting the treatment plan in TA. DEI.TAK scoring, “DEI.TAK- PGO” and radiological activity parameters which are in accordance with NIH activation criteria can also be used for disease follow-up.

Key words: Takayasu’s arteritis, adiponectin, leptin, ghrelin, acylated ghrelin, NIH activation criteria, DEI.TAK scoring.

1.GİRİŞ

Takayasu arteriti (TA) esas olarak aort ve ana dallarını ve pulmoner arterleri etkileyen, etiyojisi bilinmeyen, nadir görülen kronik bir vaskülitir. TA, genellikle 10-20 yaşlar arasında ortaya çıkar. Hastaların dörtte üçü bu dönemde belirti verir. Erkek/kadın oranı 1/8.5' tir [1]. Özellikle Asya ırkından olanlarda daha sık görülür [2]. TA'nin etiopatogenezinde arterlerin hedef organ olduğu, hem humoral, hem de hücrel immun mekanizmaları içeren otoimmünitenin rol aldığı düşünülmektedir [3]. Histopatolojik olarak tüm arteriyel duvar katlarının tutulduğu ve intimal fibröz kalınlaşmanın izlendiği 'panarteritis' ortaya çıkmaktadır [4]. Otoimmün sürecin başlaması viral infeksiyon uyarısı veya bilinmeyen nedenlerle olabilir [5].

İnflamasyonda rol oynayan sitokinler dolaşımdaki monositler veya lenfositlerden salgılanabileceği gibi yağ dokusundaki makrofajlardan da kaynaklanabilir. Yağ dokusu, özellikle adipositlerin kendisi, klasik sitokinlerin yanında belli bazı proteinleri veya diğer deyişle adipokinleri üretilip salgılamaktadır [6]. Adipokinler arasında leptin ve adiponektin başlıcalarıdır. Leptinin yiyecek alımı, enerji tüketimindeki görevleri yanında immünitede de rol oynayabileceği bilinmektedir. Leptinin T hücrelerini apoptozdan koruduğu, T hücre proliferasyonu ve aktivasyonunu düzenlediği ve ayrıca T lenfositlerinden sitokin üretimini etkilediği ve hücrel immun cevabı uyardığı gösterilmiştir. Bu nedenle leptinin inflamatuvar yanıtta katılan hücrelerle yağ dokusu arasında ilişki oluşturan bir proinflamatuvar molekül olduğu düşünülmektedir [7, 8]. Adiponektinin başlıca insülin duyarlılığının düzenlenmesi olmak üzere metabolik görevleri vardır. Ayrıca inflamasyonla ilişkili olan tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin üretimini azaltır, IL-10 ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) salınımını uyarır. Bu açıdan bakıldığında adiponektin anti-inflamatuvar bir moleküldür [9, 10].

Ghrelin, yakın dönemde tanımlanmış, midede üretilen, büyüme hormon salgılanmasına neden olan bir moleküldür. İştahı artırarak pozitif enerji dengesine neden olur. Aynı zamanda hipotalamik yol aracılığıyla leptine antagonistik etki gösterir; başlıca doyunluğun düzenlenmesi, iştahın uyarılması ve yağ tüketiminin azaltılmasını sağlar. Ghrelin ve leptinin immün sistem üzerinde de birbirine zıt yönde etki gösterdiği düşünülmektedir. Leptinin ghrelin üzerinde negatif düzenleyici fonksiyonunun yanında tersi de geçerlidir. Ghrelinin monositlerden de eksprese edildiği ve IL-1, IL-6 ve TNF- α üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir [11].

Daha önce yapılan az sayıdaki çalışmada çeşitli vaskülitler ile leptin ve ghrelin arasındaki ilişki araştırılmış hem vaskülitli hastalıklardaki düzeylerin ölçümü hem de bu düzeylerin vaskülit aktivitesi ile korelasyonlarının analizi sonucunda birbirinden farklı ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir [12].

2. GEREKÇE VE AMAÇ

Sinsi seyir üzerinde alevlenme dönemleri gösterebilen ve ciddi sonuçlara neden olabilen kronik bir vaskülit olan TA'nde hastalığın aktif dönemlerinde uygun ve yeterli dozda tedavi gerekmektedir. Yüksek doz kortikosteroid ve immunosüpresif tedavinin de ciddi yan etkileri olabileceğinden doğru zamanda doğru tedavi kararını verebilmek ve bu nedenle hastalık aktivitesini doğru olarak saptayabilmek çok önemlidir. Hastalığın aktivitesinin ve tedaviye yanıtın izleminde geleneksel olarak kullanılan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin hastalık aktivitesi ile her zaman iyi bir korelasyon göstermemesi [13, 14] izlemde kullanılabilecek yeni incelemeler konusunda arayışa neden olmuştur [15].

İlgili literatür incelendiğinde, TA'li hastalarda serum adipokin ve plazma ghrelin düzeylerini araştıran bir çalışmanın bulunmadığı görülmektedir. Bu çalışmada TA'li hastalarda serum leptin, adiponektin ve plazma ghrelin, açillenmiş ghrelin düzeylerinin araştırılması ve bu moleküllerin hastalık aktivitesi ile ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. TAKAYASU ARTERİTİ

TA, esas olarak aort ve ana dallarını ve pulmoner arterleri etkileyen, etiyolojisi bilinmeyen, nadir görülen kronik, dev hücreli granüloamatöz bir vaskülitir. Takayasu arteriti için, nabızsızlık hastalığı, nonspesifik aortik arterit, aortik ark sendromu isimleri de kullanılmaktadır [16]. Bu hastalık, majör arterlerin trombozu ve stenozu nedeniyle bir takım iskemik semptomların ortaya çıkmasına neden olur.

3.1.1. TARİHÇE

TA ilk olarak, 1830 yılında Rokushu Yamamoto tarafından tanımlanmıştır. Yamamoto, 45 yaşındaki ateşli ve nabızları alınamayan, kilo kaybı olan, solunum sıkıntısı bulunan ve izleminin 11. yılında ölen bir hasta tanımlamıştır. Bir oftalmoloji profesörü olan Mikito Takayasu, 1905 yılında, 21 yaşındaki bir kadın hastanın optik fundusunda, alışılmadık dışında bir arteriyo-venöz malformasyon tariflemiştir. Takayasu'nun başka arterlerde tutulum olduğunu gösterememesine rağmen, Onishi ve Kagoshima adlı iki oftalmolog, bu tartışmayı benzer oküler bulguları olan ve radial arter nabzının alınamadığı hastalık olarak devam ettirmişlerdir. TA'nin klinik bulguları, 1951'de nabızsızlık hastalığı adı altında bir dergide özetlenmiştir [4].

3.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

TA'nin Japonya, Hindistan, Çin, Güneydoğu Asya ve Orta Amerika'daki prevalansı, dünyanın diğer bölgelerine göre daha fazladır [17]. Japon hükümeti 1990'da, TA'ni inatçı ve tedaviye zor yanıt veren dirençli hastalıklar listesine eklemiştir. Sonraki 10 yıl içinde Japonya'dan 5000 yeni vaka bildirilmiştir [4]. Minnesota'da yapılan bir Kuzey Amerika hasta çalışmasında, yıllık insidans, 2.6/milyon olarak bulunmuştur [18]. Yerleşim bölgesinden ziyade, etnik kökenin hastalık gelişiminde belirgin rol oynadığı düşünülmektedir. Amerika'da yaşayan Asyalı bayanlarda TA görülme sıklığı daha fazladır [3].

TA, genellikle 10-20 yaşlar arasında ortaya çıkar. Hastaların $\frac{3}{4}$ ' ü bu dönemde belirti verir ve erkek/kadın oranı 1/8.5'tir [1]. Bununla birlikte hastalık, 24 ay kadar erken döneme kayabilen çok geniş bir aralıkta ortaya çıkabilir [19]. Genellikle semptomların ortaya çıkmasıyla, tanı konması arasında bir zaman kaybı yaşanır. Bu

süre batıda, 2 ile 11 yıl arasında olup, jüvenillerde erişkinlere oranla daha büyük gecikmeler olduğu gözlemlenmiştir [1, 3].

3.1.3. ETİYOPATOGENEZ

TA'nin etiyopatogenezi halen tam olarak bilinmemektedir [20]. İnfeksiyonlar, özellikle de tüberküloz infeksiyonu, hastalığın patogenezinde suçlanmıştır. Langans tipinde dev hücreli granüloamatöz inflamasyonun olması, nadiren pulmoner ve ekstra pulmoner tüberkülozlu TA'li olguların bildirilmesi nedeniyle tüberküloz ile TA arasında etiyolojik bir ilişki olduğu düşünülmüştür [21]. Fakat arteritik lezyonlarda mikobakteriyel organizmaların ve tüberküloz tedavisine yanıtın yokluğu tüberkülozun belki aşırı duyarlılık nedeniyle patogenetik bir neden olabileceğini düşündürmektedir [22].

Asya ve Güney Amerika'da dünyadaki diğer bölgelere göre daha sık görülmesi genetik faktörlerin de etiyolojide 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 [22].

TA için son dönemlerde, büyük boy arterlerin hedef organ olduğu, hem hücresel, hem de humoral otoimmün mekanizma en destek gören patojenik yaklaşımdır [23]. Bu mekanizmayı klinikte destekleyen bir gözlem, TA'nin *Still* hastalığı, konnektif doku hastalıkları, kronik inflamatuvar barsak hastalıkları, endokrin hastalıklar, membranoproliferatif glomerulonefrit ve Wiskott-Aldrich gibi diğer otoimmün hastalıklar ile birlikteliğidir. Ankilozan spondilit ile de birliktelik tanımlanmıştır [1, 23-29]. Otoimmün sürecin başlaması viral infeksiyon uyarısı veya bilinmeyen nedenlerle olabilir [5].

TA'li olguların aortundan yapılan incelemeler, hücre aracılı otoimmünitenin patogenezde önemli bir rolünün olduğunu göstermektedir [30]. TA'li hastalarda doğal öldürücü hücreler, sitotoksik T hücreleri ve gama delta T ($\gamma \delta$ T) lenfositlerinin aort dokusunda birlikte tespit edilmesi hücre aracılı sitotoksitenin rolünü desteklemektedir [31]. Ayrıca total T hücreleri ve CD4⁺ T hücrelerinin arttığı görülmüştür [22].

Yüksek gama globulin seviyesi, dolaşan immün kompleksler TA'nin patogenezinde humoral mekanizmaların da rolü olduğunu akla getirmektedir. Periferik kanda anti-aorta antikorları ve anti-endotelyal hücre antikorları (AEA) saptanmıştır. AEA'lar hastalık patogenezinde rol oynayabilir. TA'li 18 hastanın

alındığı bir çalışmada AEA sıklığı %94 oranında bulunurken sağlıklı kontrollerde ise AEA saptanamamıştır [32]. 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 bulunmuştur [33]. Hastalığın genç bayanlarda sık olması, kadın seks hormonlarının da etiyopatogenezde rolü olabileceğini düşündürmüştür [34, 35].

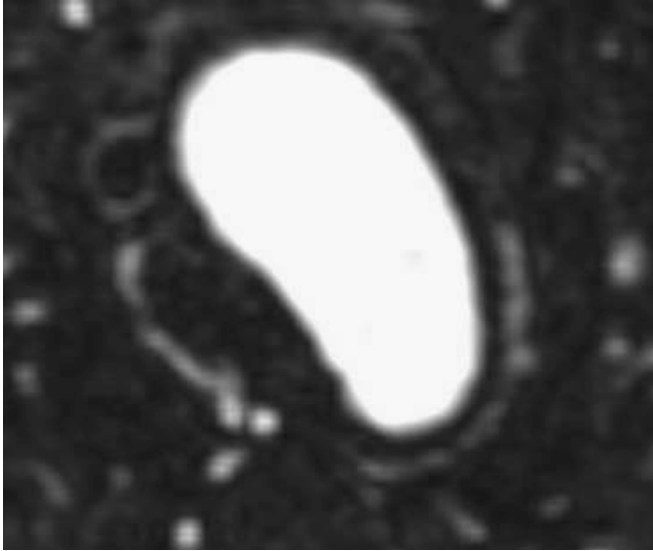
Takayasu hastalığı iki safhada incelenir:

1-Büyük damar vaskülitinin akut periyodu,

2-Takip eden fibrozis ve skarlaşma.

Akut safhada, arteriyel duvar ve adventisyada inflamasyon olur. Media, lenfositler ve arada dev hücreler tarafından infiltre edilmiştir. Media ve adventisyaya bileşkesinden neovaskülarizasyon başlar ve yayılarak tüm media tabakasını içine alır. Mukopolisakkarit birikimi, düz kas ve fibroblast proliferasyonu nedeniyle, intima kalınlaşır ve sertleşir.

Kronik safhada, elastik doku her üç katmanda da kalınlaşma oluşu nedeniyle, fibrozis ile yer değiştirir (Şekil 1).



Şekil 1. Gadolinyum uygulamasından sonra alınan manyetik rezonans anjiogram. Aortik ark seviyesinden alınan bir aksiyal imaj. Görüntüde aortik lümeden kalın düşük yoğunluklu bir doku (sert aortik media) ile ayrılan, arka tarafa doğru ince bir yüksek sinyal hattı mevcut (aortik duvarın dış katmanında neovaskülarizasyon).

Sıklıkla birçok alanı içeren, yamalı luminal daralma mevcuttur. Makroskopik olarak, intima rigid olabilir, birçok arteritin bir özelliği olan “ağaç kabuğu” görünümü mevcuttur [36]. İnflamasyon nedenli mural strese bir anormal yanıt olarak, anevrizma

formasyonu da ortaya çıkar ve aortik regürjitasyon nedeniyle, artmış hacme sekonder olarak anevrizma şiddetlenebilir.

TA'nde inflamatuvar değişiklikler öncelikle adventisya ve medyada oluşurken, dev hücreli arteritte ise öncelikle internal elastik laminada oluşur [17]. Yaygın panarterit ile giden sifilitik aortit lezyonlarının aksine, TA'nde lokalize, fokal, atlayıcı lezyonlar bulunur. Sifilitik aortit, torasik aorta sınırlıdır ve diyafragma altına ilerlemez [23].

3.1.4. KLİNİK ÖZELLİKLER

Arter lezyonlarının yayılımına bağlı olarak TA kliniği büyük ölçüde çeşitlilik göstermektedir. Birçok hastada başlangıç sinsi ve tamamen semptomsuz olabilir veya ateş, nefes darlığı, hemoptizi, baş ağrısı, baş dönmesi, vertigo, anjina, göğüs duvarı ağrısı, iştahsızlık gibi nonspesifik belirtiler ile başlayabilir. Ana bulgular vasküler yetersizlik sonucudur. Özellikle subklavyen, karotid ve abdominal bölgeler olmak üzere arterler üzerinde duyulan üfürüm hastaların büyük çoğunluğunda bulunur. Nabızların alınamaması hastalığın fazına bağlıdır.

Klasik olarak TA'nin tanımlanmış üç fazı mevcuttur [37].

Faz I; Nabızsızlık öncesi faz veya akut faz, nonspesifik şikayetlerin ön planda olduğu sistemik inflamatuvar fazdır. Akut fazda ateş, gece terlemesi, artralji, miyalji, öksürük, plevral efüzyon, plörezi, anemi, ESH'da artış önemli bulgulardır.

Faz II; Damarlarda inflamasyon fazı veya subakut faz, vasküler yetersizlik ile veya vasküler yetersizlik olmaksızın damar üzerinde ağrı ve hassasiyet (karotodini) ile karakterizedir.

Faz III; Tükenme fazı veya kronik faz, fibrotik dönemi gösterir. Üfürüm ve kronik arter yetersizliği nedeniyle gelişen iskemi bulguları ile karakterizedir.

Ancak bazı hastalarda tüm fazlar sırasıyla görülmeyebilir ve fazlara özgü semptomlarda çakışma olabileceği gibi, tamamıyla kaybolabilir. Stenoz yavaş ilerler, bu yüzden kompanzasyon için kollateral kan akımı gelişir. Semptomların gelişimi kollateral perfüzyon yeterliliğine bağlıdır.

3.1.5. BELİRTİ VE BULGULAR

Hastaların yaklaşık yarısında, ekstremiteler arasında kan basıncı farklılığıyla sonuçlanan, azalmış ya da alınamayan nabız mevcuttur [1, 18, 38]. 1/3 ile 3/4 arasında değişen sıklıkta hipertansiyon görülür. Hastaların 1/5'inde, vasküler üfürüm duyulur [1, 3, 18]. Esas olarak karotid arterin tutulduğu vakalarda sık olup, femoral ve

renal arterlerde nadirdir. Hastaların 1/3'ünde çok sayıda üfürümler duyulur [3]. Aortik dilatasyondan kaynaklanan aortik regürjitasyon, hastaların 1/4 gibi bir kısmında bulunur [3, 38]. Konjestif kalp yetmezliği, hastaların yarıya yakınında görülür [1, 39]. Hipertansiyon, aort regürjitasyonu veya dilate kardiyomiyopati ile ilişkili olabilir [38]. Juvenil TA'li hastalarda başvuru sırasında aort koarktasyonu, kalp yetmezliği ve sıklıkla renal arter stenozuna eşlik eden hipertansiyon (HT) en sık bulgulardır [23]. Koroner arteriyel hastalık, 1/10 oranında bulunur [40]. Bu durum, genellikle otopside saptanır. Koroner tutulum anjina, miyokard enfarktüsü ya da konjestif kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkana kadar kendini göstermeyebilir. Koroner tutulumun üç tipi tariflenmiştir. Birinci tip; koroner arter girişleri ve koroner arter proksimal segmentlerinin stenozudur. İkinci tip; diffüz ya da fokal koroner arterittir. Bu tip, tüm epikordiyal arterleri diffüz olarak tutabildiği gibi, fokal olarak sadece bir segmenti de tutabilir (skip lezyon). Üçüncü tip, koroner arteriyel anevrizmadır.

Pulmoner arter tutulumu, hastaların 5/6' sına varan oranlarda görülür [41-44]. En az sıklıkla Hint popülasyonunda, en sık olarak da Japon popülasyonunda gözlemlenmiştir [41, 42, 44].

Majör nörolojik olaylar hastaların 1/2' sinde olur. Bunlar; geçici iskemik ataklar, serebral infarktüs, hipertansif ensefalopati, nöbet ve moya moya fenomeni şeklinde olabilir [3, 45]. Bu olaylar, karotid ve vertebral arteriyel tutulum ve hipertansiyonla ilişkilidir.

Hastaların 1/3'ünde hipertansif retinopati, 1/6'sında ise Takayasu retinopatisi görülür [46]. Azalmış oküler perfüzyon nedeniyle ortaya çıkan klasik oftalmolojik özellikler, hipoksik retinal değişiklikler olarak bulgu verir. Retinal arter oklüzyonu da tariflenmiştir [47].

Raynaud fenomeni, hastaların 1/6'sında görülür ve doğrudan büyük arter tutulumu ile ilişkilidir. Diğer dermal lezyonlar, ayakta eritematöz nodüller, ülserasyon, malar rash ürtiker ve livedo retikularisi içerir [48]. Ateş, gece terlemesi, halsizlik, cilt döküntüsü, kilo kaybı, kas ağrısı, artralji, iştahsızlık, kladikasyo görülebilen diğer belirtilerdir.

3.1.6.TANI

Akut dönemde TA tanısının konması zordur ve kolaylıkla gözden kaçabilir. Tedaviye başlama zamanı prognozu etkileyeceğinden dolayı erken tanı önemlidir [49]. Özellikle genç kadın hastalarda nabız alınamaması, ekstremiteler arasındaki

kan basıncı ölçümlerinin farklı olması, nabızlar üzerinde üfürüm alınması gibi bulgular TA tanısını akla getirmelidir. TA için spesifik ve tanısal laboratuvar testi yoktur [49]. 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.

3.1.6.1.TANI KRİTERLERİ

Takayasu arteritinin tanısı, 1990'da Amerikan Romatizma Derneği (ACR) tarafından belirlenen sınıflandırma kriterlerine göre konulur (Tablo 1). Bu 6 kriterden 3 veya daha fazlasının saptanması hastanın TA olarak sınıflandırılmasını sağlar. ACR kriterlerinin sensitivitesi %90.5, spesifitesi %97.8 olarak gösterilmiştir.

Daha sonra yapılan 1992 Chapel Hill Konsensus Konferansı'nda sistemik vaskülitlerin tanımları yapılmış ve bu konferansta TA "sıklıkla 40 yaşından genç kadınlarda görülen, aorta ve ana dallarını tutan granümatöz inflamasyon" olarak tanımlanmıştır [50].

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
Ekstremiteladikasyonu	Özellikle üst ekstremiteladikasyonu olmak üzere bir veya daha fazla ekstremiteladikasyonu 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 üfürüm
Arteriogram anormalliği	Anjiyografide, tüm aorta ve dalları ile üst ve alt ekstremiteladikasyonu proksimalindeki büyük arterlerde ateroskleroz, fibro-musküler displazi ve benzer nedenlere bağlı olmaksızın daralma ve oklüzyon saptanması. Değişikliklerin genellikle fokal ve segmental olması

3.1.7.TAKAYASU ARTERİTİNİN İZLEMİNDE KULLANILAN PARAMETRELER

Hastalık aktivitesini belirlemede CRP ve ESH en sık kullanılan laboratuvar testleridir. ESH, aktif hastalıkta tüm yaş gruplarında, 3/4'e yakın oranlarda artmıştır [3, 14]. 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 ESH saptanmıştır [15].

Bu konuda daha ileri bir araştırmada TA'nin aktif formu ile sağlıklı gönüllüler arasında ayırım yapabilecek bir test, çok sayıdaki serolojik araştırmaya rağmen bulunamamıştır [15]. Yakın zaman önce bu arayışla, hastalıkta inflamatuvar sitokinlerin rolü üzerinde yoğunlaşarak, IL-6 ve IL-18'in TA'nde artmış olduğu ve özellikle IL-18'in hastalık aktivitesiyle iyi korele olması nedeniyle, tedaviye yanıtı değerlendirme amacıyla, kullanışlı bir belirteç olabileceği üzerinde durulmuştur [51].

3.1.7.1. NIH AKTİVASYON KRİTERLERİ

Kerr ve arkadaşları tarafından tanımlanan NIH aktivasyon kriterleri de hastalığın izleminde yararlıdır. Aşağıda tanımlanmış olan 4 özellikten 2'sinin yeni ortaya çıkması veya kötüleşmesi (ilerlemesi) aktivasyon olarak kabul edilir [3].

1.Vasküler iskemi veya inflamasyon belirti ve bulguları (kladikasyo, ekstremitte nabızlarında azalma, üfürüm veya karotidini)

2. ESH'da ve CRP'de infeksiyon ve malignite olmaksızın artış

3. Anjiyografik bulgular

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 [52]. DEI-TAK son 6 ay içerisinde yeni ortaya çıkan veya kötüleşen semptomların sorgulanmasına ve hastanın o anki aktivitesinin saptanmasına olanak sağlar. Onbir 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 arkadaşları tarafından tanımlanan NIH aktivasyon kriterleri ile DEI-TAK formuna göre aktivasyon durumlarının %93 oranında örtüştüğü saptanmıştır [53].

3.1.8.RADYOLOJİ

3.1.8.1. ANJİOGRAFİ

TA'de hastalıklı damarların tanımlanmasında anjiyografi altın standarttır. Dijital substraksiyon anjiyografisi, aortanın ve ana dallarının tanısal değerlendirmesinde geleneksel bir yöntemdir [54]. TA'nin lezyonları sıklıkla uzun segment "fare kuyruğu"

şeklinde giderek incelen stenoz veya aorta ve visseral damarların aort çıkışındaki arter oklüzyonudur. Hafif band şeklindeki stenozdan, ciddi stenoza kadar olan lümen değişiklikleri ve kollateral damarlar görülebilir [55]. Geç dönemdeki lümen daralmalarının derecesini göstermede en güvenilir tekniktir. Anjiyografi sırasında tedavi amaçlı balon anjiyoplasti ve stent uygulamaları yapılabilir. Ayrıca pulmoner tutulumda hastalıklı damarın lümen içi anormalliklerini belirlemede de duyarlıdır. Anjiyografinin dezavantajı damar duvarındaki aktif inflamasyonu gösterememesidir [56]. İnvaziv bir teknik olması, iyotlu kontrast kullanılması ve hastaya radyasyon verilmesi de diğer dezavantajlardır. Ayrıca duvardaki kalınlaşmayı net olarak gösteremez [57]. Aynı zamanda kalsifikasyon ve stenoz nedeniyle arteriyel girişimin zor olduğu olgular vardır.

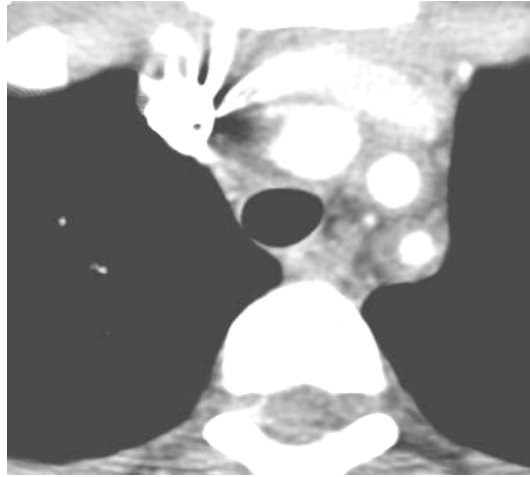
3.1.8.2. ULTRASONOGRAFİ

B-mod ultrasonografi (USG), tutulan damarların homojen ve orta derecede ekoik şekilde çepeçevre kalınlaştığını gösterir. Bu görünüm, ateroskleroz görüntüsünden oldukça farklıdır [58]. Özellikle bu bulgunun genç bir kadında saptanması, TA için oldukça spesifiktir. Transvers kesitte, sirkumferensiyel olarak kalınlaşmış intima-media kompleksi, “makarna bulgusu” olarak adlandırılır [59]. Diğer bulgular, vasküler dilatasyon, oklüzyon ve akımın stenoz alanında hızlanmasını içerir [60]. Abdominal duvar yapılarının görüntülenmesi zordur. Fakat bu sorun, parsiyel olarak torasik aortanın transözofageal ya da intravasküler ultrasonik görüntülenmesiyle çözülebilir [61]. Transkranyal doppler USG, intrakranial arterlerin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Bir çalışmada hem transkranyal doppler USG, hem de manyetik rezonans anjiyografinin, %95’in üstünde sensitif ve spesifik olduğu gösterilmiştir [62]. Renkli doppler USG’nin diğer bir görüntüleme yöntemi olan MR anjiyografiye üstünlüğü, rezidüel kan akımını gösterme yeteneğidir. MR anjiyografinin, stenoz alanında yanlış pozitifliği, iyi bilinen bir fenomen olup, akım türbülansı nedeniyle piksel kaçağı gelişmesinden kaynaklanır.

3.1.8.3.KESİTSEL GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) anjiyografi, mural ve luminal değişiklikleri anjiyografi kadar iyi gösterebilir. TA tanısı olan hastalarda anjiyografi akut dönem bulgularını saptamayabileceğinden MR anjiyografi ve BT ile görüntülenebilecek damar duvarı kalınlaşmasına dikkat edilmelidir (Şekil.2)[63].

Steroid tedavisi sonrasında gelişen mural kalınlıkta azalma, her iki cihazla da gösterilebilir [64, 65]. Takiben kontrast uygulaması, hem erken, hem de geç faz görüntüleri için önemlidir. MR anjiyografide akut fazda aortik duvar ve çevreleyen adventisya, miyokardiyumdan daha iyi seçilir hale gelirse, aktif hastalık bulgusu olarak yorumlanır. Gadolinyumlu görüntülemelerde geç fazda miyokardiyal nekroz, fibrozis, miyokardit ve aterosklerotik plaklarda geç gadolinyum tutulması görülür [66]. Bazı otörler gadolinyum tutulmasının, hastalık aktivitesiyle ilişkisi olmadığını düşünmektedirler [67]. Kronik hastalıkta, vasküler duvarın kalsifikasyonu, en iyi BT ile değerlendirilir. BT akciğer parankimindeki değişimleri de demonstre eder. Kesitsel imajlama, takipte kısıtlı bir öneme sahiptir. BT ve MR anjiyografi ile klinik remisyonlu hastalarda, yeni lezyonlar gösterilebilir (Şekil. 3-4). Medikal ve cerrahi tedavi etkinliği, steroide yanıt, bypass, greftleme ve perkütan transluminal anjiyografi sonrası herhangi bir restenozu değerlendirme gibi amaçlarla kullanılabilir. MR anjiyografinin BT'ye birtakım üstünlükleri vardır: Aktif dönemdeki damar duvarındaki inflamasyonu gösterebilir; paramanyetik kontrast aracı nefrotoksik değildir; alerjik reaksiyon daha azdır; iyonizan radyasyon olmaması nedeniyle, uzun süreli güvenli takip için uygundur.



Şekil 2. Kontrast uygulaması sonrasında ark dallarının ayrılma seviyesinden alınan aksiyal BT kesidi. Tüm dalların etrafında yumuşak doku kalınlaşması mevcut. Bu evrede arter kalibrasyonları normaldi.



Şekil 3



Şekil 4

Şekil 3. Aortik ark ve onun dallarını gösteren bu gadolinyumlu MR anjiyo görüntüsünde karotid arterlerde orta düzeyli bir daralma gözlenmektedir.

Şekil 4. Gadolinyumlu üç boyutlu MR anjiyografide sol karotid arter boyunca orifisten başlayarak uzun segment darlık ve beraberinde diğer ark dallarında da hafif darlık vardır. Şekil 3 deki hastanın inflamatuvar göstergelerinin normal olmasına karşın 5 ay sonra çekilen MR anjiyografisi hastalığın aktif olarak ilerlediğini göstermektedir.

3.1.8.4.POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ

Yakın geçmişte, [18F] fluorodeoxyglucose PET'in, hastalık aktivitesini ölçmede kullanılabilecek bir yöntem olup olmadığı araştırılmıştır. Fluorodeoxyglucose, yüksek glikoz metabolizma alanlarını ortaya çıkarır [67]. Birçok çalışmada büyük damar arteritlerinde bu tekniğin değeri ortaya konmuştur. PET sinyalleri her zaman tanı koyduracak kadar güçlü olmayabilir ve sensitivite, birlikte BT'nin kullanımı ile artırılabilir [68]. [18F] fluorodeoxyglucose PET'in, hastalığın vücuttaki yaygınlığını, aktivitesini ve medikal tedaviye hastalık yanıtını değerlendirmede potansiyel bir yöntem olduğu düşünülmüştür [67, 68]. [18F] fluorodeoxyglucose'un, aterosklerotik plakta da tutulması ayırıcı tanıda sorun yaratmaktadır [69]. Şunu belirtmek gerekir ki, diğer kronik inflamatuvar hastalıklarla beraber, (ör: SLE, RA, Takayasu arteritinin ¼ 'ünde) ateroskleroz, normalden daha sık gözlenir [70]. Pozitif bulguların yorumu, bu nedenle klinik bulgular eşliğinde, dikkatle değerlendirilmelidir. PET BT ile beraber

olsun veya olmasın, yüksek radyasyon dozu riski taşır. Uzun süreli takipte kullanıma uygun değildir.

3.1.9.TAKAYASU ARTERİTİNİN ANJİOGRAFİK SINIFLANDIRILMASI

1994'te Uluslararası Takayasu Konferansı'nda belirlenen yeni klasifikasyona göre Takayasu arteriti anjiografik olarak 5 sınıfa ayrılmıştır (şekil 5) [16].

Tip I: Aort arkı dallarını tutar.

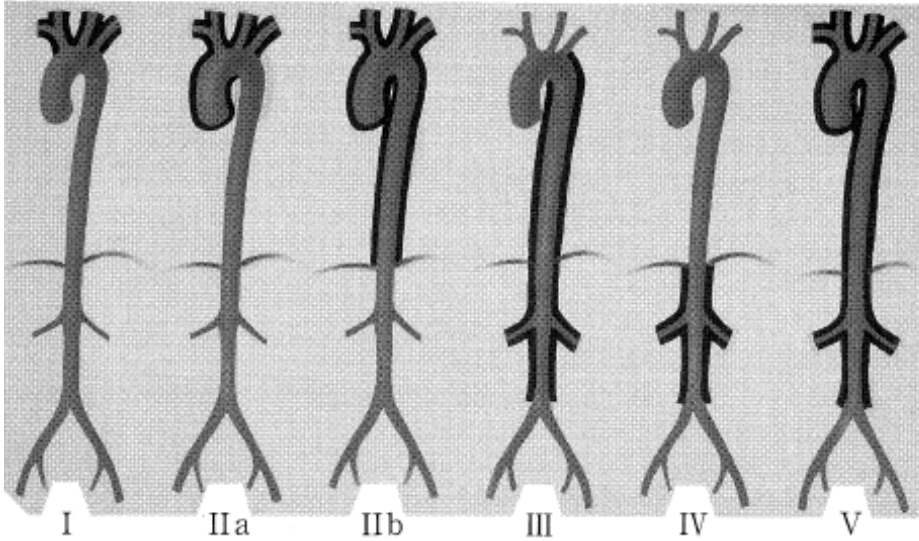
Tip II: Tip II-a: Asendan aort, aort arkı ve dallarını tutar.

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

Tip III: Desenden 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 5: Takayasu arteritinin anjiografik klasifikasyonu (1994)

3.1.10.AYIRICI TANI

İnflamatuvar arteritler (Sifiliz, tüberküloz, mikotik anevrizma, SLE, RA, spondilartropatiler, Buerger, 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 [3, 70].

TA ile dev hücreli arterit arasındaki ayırıcı tanı histolojik ve laboratuvar bulguları benzer olduğundan, etkilenen damarlar ve hastalık başlangıç yaşı göz önüne alınarak yapılır [71]. Dev hücreli arterit sıklıkla 50 yaş üzerinde ortaya çıkar ve temporal arterler başta olmak üzere karotislerin ekstrakraniyal dalları etkilenir.

3.1.11.TEDAVİ

3.1.11.1.MEDİKAL TEDAVİ

Medikal tedavi, remisyonu sağlama ve komplikasyonları tedavi etme amaçlarıyla kullanılabilir. Glukokortikoid tedavi, sıklıkla ilk seçenektir. Bir kuzey Amerika serisinde [3], tek başına glukokortikoid tedavi ile hem erişkin hem de çocuk hastaların yarısından fazlasında, remisyona elde edilmiştir. Glukokortikoid dozunu azaltırken hastalığın aktive olmasını engellemek amacıyla, metotreksat, azatiyoprin veya bu ilaçlara yanıt alınmadığında siklofosfamid gibi ikinci seçenek ajanlar tedaviye eklenebilir. Bu tedavi ile çocuklar da dahil olmak üzere, hastaların 4/5'inde remisyona sağlanır [3, 72, 73]. Aktif hastalıkta, prednizolonla kombine edilmiş minosiklin tedavisi de kullanılmıştır [74]. Dirençli hastalarda anti-TNF tedavi gündeme gelebilir. Etanercept ya da İnfliximab gibi anti-TNF ilaçların kullanımı, aktif relapslı 17-48 yaş arası 15 hastada, bir hasta hariç iyileşmeye katkıda bulunmuş, 2/3' ünü remisyona sokmuş ve bu hastaların glukokortikoid tedavi ihtiyacını ortadan kaldırmıştır [75]. Hipertansiyon tedavisi güç olabilir ve glukokortikoid kullanımı hipertansiyonu ağırlaştırabilir. Anjiyotensin konvertin enzim inhibitörlerinin kullanımı, renal arter stenozu sıklığının bu hastalarda artmış olması nedeniyle, sınırlı fayda sağlar [54]. Bir başka problem de trombüstür. Hastaların sıklıkla antiplatelet ve antikoagülan kullanmasını gerektirir.

3.1.11.2.ENDOVASKÜLER GİRİŞİM VE CERRAHİ

Revaskülarizasyon gereksinimi olan hastalarda, endovasküler ya da cerrahi prosedürlerin her ikisi de uygulanabilir. Mortalite ve morbiditeleri düşüktür. En iyi uzun dönemli sonuçlar, konvansiyonel bypass greftler ile elde edilmiştir [76]. Damar içi yaklaşım prosedürleri, kritik renovasküler stenozla ilişkili hipertansiyon, günlük aktiviteleri ileri derecede sınırlandırıcı iskemi, serebrovasküler iskeminin klinik özelliklerinin bulunması ya da en az üç serebral damarda kritik stenoz varlığı, orta düzeyde aortik regürjitasyon, koroner arteriyel stenozlu kardiyak iskemi [3] ve aortun anevrizmal dilatasyonu gibi durumlarda endikedir. Bypass cerrahisi ve greft kullanımı,

pulmoner arteriyel rekonstrüksiyon dışında, arteriyel rekonstrüksiyon için önerilen tekniklerdir [20].

Hastalığın sakin olduğu, uygun olan herhangi bir zamanda cerrahi yapılabilir. Aktif hastalık sırasında risk vardır. Uzun segment stenoz ve oklüzyonlarında önerilen tedavi şekli, bypass cerrahisidir. Başlıca komplikasyonlar restenoz, tromboz, kanama, infeksiyon [3] ve anastomotik anevrizmadır [20].

Stentli ya da stentsiz perkütan transluminal anjiyoplasti (PTA) aorta, brakiosefalik, karotid, subklavian, çölyak ağaç, mezenterik, iliyak ve femoral arterlerde kullanılır. Diğer seçeneklere kıyasla total oklüzyonda, anjiyoplastinin başarı oranı düşüktür. Kısa segment tıkanıklıkları, ilk aşamada anjiyoplasti ile açılabilir [77].

3.1.12.PROGNOZ

Hastalığın prognozu klinik sınıflamayla ilişkilidir. Beş yıllık yaşam oranı, grup 1 ve 2a'da % 100, grup 2b ve 3'te %70-80'dir [14, 38]. Takayasu arteritinin hipertansiyon, aort yetmezliği, retinopati ve anevrizma oluşumu gibi dört ana komplikasyonu kötü prognozun belirleyicileridir [38]. Yaşam oranı 1/6'sında özellikle de hipertansiyonlularda daha kötüdür [78]. Yaşam süresi, hipertansiyonun ağırlaştırdığı kardiyak yetersizlik, inme ve renal yetmezlik ile azalır [38]. Ana ölüm nedeni, kardiyak yetersizliktir ki hipertansiyon ve aortik regürjitasyona sekonder olur [38, 79].

3.2.ADİPOİTOKİNLER

İnflamasyonda rol oynayan sitokinler dolaşımdaki monositler veya lenfositler gibi farklı hücrelerden salgılanabileceği gibi yağ dokusundan da salgılanabilir. Özellikle adipositlerin kendisi, klasik sitokinlerin yanında belli bazı proteinleri veya diğer deyişle adipokinleri üretilip salgılamaktadır [6]. Günümüzde yağ dokusunun enerji depolayan durağan bir doku olmadığı, inflamasyon ve immünite dahil çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde aktif görev aldığı bilinmektedir [6, 80].

Adipositokinler üç farklı grupta sınıflandırılır:

1. Diğer dokularda veya organlarda üretilip adipoz dokuyu uyaran hormonlar (örneğinTNF- α).
2. Beyaz adipoz dokuda ve yağ dokusundaki diğer hücrelerde, örneğin bağıışıklık kabiliyeti olan hücrelerde de üretilbilirler (örneğin resistin).
3. Çoğunluğu ya da tamamı beyaz adipoz dokudaki adipositler tarafından üretilen hormonlar (örneğin leptin ve adiponektin).

Adipositokinlerle ilgili olarak yapılan başka bir sınıflandırma, bunların varsayılan fizyolojik rollerini yansıtmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre, adipositokinler iki gruba ayrılabilir: Resistin, TNF- α ve IL-6 gibi "insülin direncini indükleyen faktörler" ve leptin, adiponektin ve son zamanlarda tanımlanan visfatin gibi "insülin duyarlılığını artırıcı faktörler" [81].

3.2.1.ADİPONEKTİN

1995 ve 1996 yıllarında farklı gruplar tarafından bulunan ve bu nedenle de farklı adlandırılan adiponektinin diğer sinonimleri şunlardır: "adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)", "adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrap30)", adipoQ ve "gelatin binding protein of 28 kDa (GBP28)". Adiponektin, leptin gibi esas olarak farklılaşmış adipositlerde üretilip dolaşıma verilir [82]. İnsan adiponektin geni kromozom 3q27'de olup bu alan metabolik sendrom ve Tip 2 diyabetle de ilişkili bulunmuştur [83]. Yaklaşık 30 kDa ağırlığında 244 aminoasitlik bir polipeptittir. Globular kısmın 3 boyutlu yapısı TNF- α ile benzerlik göstermektedir [84]. Dolaşımdaki total plazma proteinlerinin %0.01'ini oluşturur ve plazma düzeyleri 3-30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ arasında değişir [85]. Şu ana kadar 2 adiponektin reseptörü tanımlanmıştır: AdipoR1 ve AdipoR2. Her ikisi de 7 transmembran alanlı reseptörlerdendir ve peroksizom proliferatör-aktive reseptör-alfa (PPAR- α), adenosin monofosfat kinaz (AMPK) ve mitojen aktive protein kinaz (MAPK) sinyal moleküllerini aktive etmek suretiyle işlev gösterirler [86]. AdipoR1 başlıca çizgili kasda eksprese olur ve globüler forma yüksek afinite, tüm adiponektine düşük afinite gösterir. AdipoR2 ise başlıca karaciğerde eksprese olur ve her iki adiponektin formuna da benzer afiniteye sahiptir. Adiponektin düzeyleri vücut yağ oranı, bel kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterir [87, 88].

Plazma adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan belirgin olarak daha düşüktür [89]. Obezitede dolaşımdaki düzeyi azalırken kilo verildiğinde düzeyleri artar [85]. Adiponektin açlıkta daha yüksek konsantrasyonda iken yemekten sonra düzeyleri düşer [82]. İnsülin adiponektin üretimini artırır [90]. Tip 1 diyabetiklerde ve anorektik hastalarda düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir [91, 92]. Adiponektinin diyetle bağlı obezitenin erken safhasında henüz küçük adipositler aktifken arttığı, adipositlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve Tip 2 diyabette ise azaldığı bildirilmiştir [85, 93, 94]. Adiponektin düzeyleri hem obezite hem de lipodistrofilerde görülen insülin direnci durumlarında düşük bulunur ve bu durumlarda adiponektin uygulanması metabolik parametrelerde iyileşme sağlar [95].

Yine adiponektin düzeyleri açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukoz konsantrasyonu, glukoz tolerans testinin 2. saatindeki glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diastolik kan basıncı, total ve LDL-K(düşük dansiteli lipoprotein kolesterol) konsantrasyonları, trigliserid ve ürik asit düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL-K(yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol) düzeyiyle pozitif korelasyon gösterir [88, 96-98]. CRP düzeyleri ile adiponektin düzeyleri arasında da negatif bir korelasyon saptanmıştır [99]. Azalmış adiponektin düzeyleri obezite, tip 2 diyabet, koroner kalp hastalığını predikte eder [100-102]. Adiponektin direkt olarak kilo kaybına yol açar ve bu özelliği besin alımını azaltmasından çok termogenezi artırması suretiyledir. Karaciğerde adiponektin insülin duyarlılığını artırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu artırır ve karaciğerde glikoneogenezi de inhibe ederek glukoz üretimini azaltır [93, 95].

İn vitro olarak, leptinin etkilerine ters olarak, adiponektin miyelomonositer seri hücrelerinin öncülerinin gelişimini inhibe eder, B lenfositlerin gelişimini bloke eder ve olgun makrofajların fonksiyonlarını baskılar [103, 104]. Bu şekilde hematopoez ve immünite üzerinde de etkiler göstermektedir.

Damar duvarında, TNF- α üretimini baskılayarak VCAM-1(Vasküler cell adezyon molekülü 1), ICAM-1(İntersellüler adezyon molekülü 1) ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinde azalmaya yol açar ve monosit adezyonunu inhibe eder, çöpçü reseptörlerin ekspresyonunu azaltarak makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü önler ve büyüme faktörlerinin uyardığı düz kas hücrelerinin bu bölgeye göçü ve proliferasyonlarını azaltır [100, 102, 103, 105]. Nitekim adiponektin düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir [106]. Adiponektin vasküler intimada kollojen I, III ve V'e özgün olarak bağlanır ve özellikle hasara uğramış damar duvarında birikir; bu açıdan zedelenmiş damarın tamiri sürecinde rol aldığı düşünülmektedir [107]. Ayrıca adiponektin endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini artırır ve anjiyogenezi uyarır [108]. Bu etkilerine insülin reseptörlerinin fosforilasyonunda artış, AMP'ye bağlı artan protein kinazların aktive oluşu ve nükleer faktör kappa B yolağının modülasyonu aracılık etmektedir [108, 109].

Sonuç olarak adiponektin yağ dokusunda üretilen antidiyabetik, antiinflamatuvar ve anti-aterojenik bir hormondur.

3.2.2. LEPTİN

Leptin, Zhang ve ekibi tarafından keşfedildikten sonra üzerinde geniş incelemeler yapılan uzun zincirli, 16 kDa ağırlığında, helikal sitokin ailesinden,

obezite geninin 167 aminoasitli hormonal protein ürünüdür ve beyaz adipositlerden salgılanır.

Leptinin yarı ömrü insanlarda yaklaşık 25 dakika [110], sıçanda 3 ile 10 dakika arası [111, 112], farelerde ise 1-3 saat arasındadır [113, 114]. Leptinin plazma konsantrasyonu sabit değildir, sirkadian değişim göstermektedir. Seviyeler öğleden sonra yükselmeye başlar ve gece yarısından sonra pik yapar ve gün doğumuna doğru en alt seviyelere iner [115]. Salgılanması adipoz doku kitlesi ve nutrisyonel durumla direkt olarak ilişki göstermektedir. Düzeyleri en iyi vücut kitle indeksi ve vücut yağ oranıyla pozitif korelasyon içindedir.

Başlangıçta doyumluk ve enerji dengesi ile ilgili olduğu tanımlanan leptinin adipositlerden hipotalamusa feedback etkili anti-obezite faktörü olduğu ileri sürülmüştür [116]. Artan kanıtlar, hem hayvanlarda hem de insanlarda vücut ağırlığı ve yiyecek alımı düzenlenmesinde çok önemli bir hormon olan leptinin önemini vurgulamaktadır [117]. İnsülinin leptin sentez ve sekresyonuna aracılık ettiği düşünülmüş ve doyumluk hormonu olarak kabul edilmiştir, ancak insanlarda yapılan in vivo çalışmalarda insülinin leptin konsantrasyonunun yükselmesinde akut bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir [118]. Sadece kronik olarak yüksek insülin seviyelerinin leptin konsantrasyonunu belirgin şekilde artırdığı gösterilmiştir [119, 120]. Leptin sekresyonu beslenme esnasında belirgin şekilde baskılanmaktadır. Beyaz adipoz dokunun leptinin majör kaynağı olduğu düşünülmekteydi ancak diğer organ sistemleri ile yapılan çalışmalarda leptinin çok çeşitli bölgelerden üretildiği ve çeşitli fonksiyonlarının bulunduğu gösterilmiştir. Rodent ve insanlarda leptin büyük ölçüde böbrekler ve karaciğer gibi diğer splanknik organlar tarafından itrah edilir [121].

Leptinin etkileri çok çeşitli patofizyolojik olaylar içerisinde yer alır. Örneğin akut inflamasyon sırasında, proinflamatuvar sitokinler leptin döngüsünü artırır. Bu sitokinler T hücre ile ilişkili immünte ve monosit-makrofaj dönüşümü sırasında etkilidir [122, 123]. Son çalışmalar ve invivo gözlemler leptinin inflamasyon yanıtını sınırlandırdığı yönündedir [124, 125]. Diğer araştırma sonuçlarına göre leptin, metabolizmanın düzenlenmesi, cinsel gelişim, üreme gibi birçok fizyolojik olayda rol oynamaktadır [126].

3.2.2.1. LEPTİN, İNFLAMASYON VE İMMÜN SİSTEM

Leptinin doğal ve edinsel immüntede önemli rol oynadığı bilinmektedir. İnfeksiyon /inflamasyon sırasında düzeyinin artması konağın inflamasyona verdiği yanıtta leptinin önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Leptin eksikliği veya

leptin-reseptör eksikliği immün ve inflamatuvar yanıtları değiştirmektedir. İnfeksiyonların seyri sırasında görülen anoreksinin konağın akut faz yanıtı ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Bakteri/virüs ürünleri de proinflamatuvar sitokinlerin (IL'ler, TNF α , interferonlar) yapımını uyarır. Sitokinler de yağ dokusunda leptin ekspresyonunu artırır. Hem mikrobik ürünler, hem de oluşan sitokinler ve leptin gıda alımını azaltır. Bu nedenle, inflamasyon ve infeksiyon sırasında gelişen anoreksiden özellikle TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın sorumlu olduğu ve sitokinlerin bu etkilerinde kısmen leptinin aracılık ettiği düşünülmektedir [127]. Leptinin yapısı IL-6 ve IL-11 ile benzerlik gösterirken, leptin reseptörü de IL-6 reseptörü ile homoloji göstermektedir [128].

Bakteriyel antijenlere benzer şekilde leptin, makrofajları da aktive eder, makrofajların fagositik aktivitelerini artırır ve makrofajlardan proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu uyarır. Diğer proinflamatuvar sitokinler gibi T helper 1 (TH1) hücre diferansiyasyonuna yardımcı olur ve hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş hastalıklarda otoimmün yanıtların başlatılmasında ve modülasyonunda rol oynar [129].

Akut inflamasyonda anoreksiye neden olan leptin, bazı patolojik durumlarda veya deneysel modellerde pro-inflamatuvar etki gösterirken, diğerlerinde ise anti-inflamatuvar etki sağlamaktadır. Bulguların çelişkili olması, olasılıkla farklı inflamasyon modellerinin kullanılmasından ve inflamasyonların farklı dönemlerinin araştırılmasından kaynaklanmaktadır [130].

3.2.3. GHRELİN

Ghrelin, in vivo ve in vitro olarak büyüme hormonu (GH) salınımını uyarıcı GHS-R (büyüme hormonu salgılatıcı reseptör) için spesifik endojen bir ligand olarak izole edilmiş, 28 aminoasitli, peptid yapısında bir hormondur. Başlıca salınım yeri mide oksintik mukozasındaki A- benzeri hücrelerdir [131].

Ghrelin, "ghre" modern İngilizcede "grow" yani büyüme anlamında, "relin" ise büyüme hormonu salgılatıcı aktivite anlamında kullanılmaktadır.

Ghrelin öncülü (preproghrelin) 117 aminoasitden oluşur. Salınmadan önce sitoplazmada enzimatik bir işlemde geçer, üçüncü pozisyonundaki serin'e n-octanoyl eklenir ki bu da ghrelin'in GH salgılatıcı etkinliği için gereklidir. Bu post translasyonel değişim, ghrelin molekülüne kazandırdığı hidrofobik özelliğiyle beyin dokusuna, özel olarak da hipotalamus ve hipofize geçişine imkan sağlamaktadır. Hücre biyolojisinde ilk defa, salınan bir proteinde açıl bağlanması işlemi gözlenmiş

olmaktadır. Bu orijinal sentezin sonunda matür ghrelin oluşur. Dezaçil ghrelin, açillenmiş ghrelina göre dolaşımında 10 kat daha fazla konsantrasyonda bulunur.

Ghrelin hipotalamusda lateral, arkuat (besin alınımının düzenlendiği merkez), ventromedial, dorsomedial ve paraventriküler hipotalamik çekirdekler arasında bulunan bir takım nöronlardan da salınır. Hipotalamustaki bu bölge, suprakiazmatik nukleusdan gelen uzantılarla içiçe girer [132]. Liflerin bu şekilde karışmasının ghrelinin sirkadyen ritminden sorumlu olduğu düşünülür. Ghrelinin yarı ömrü 60 dakikadan kısadır [133].

Çünkü plazma esterazı tarafından kolayca yıkılır ve des-octanoyl-ghrelina dönüşür ki bu molekül inaktiftir [134]. Plazma konsantrasyonu 200-600 ng/L'dir fakat %80'i deamide ghrelindir, yani biyolojik aktiviteden yoksundur.

Gittikçe artan sayıda çalışma açillenmemiş ghrelinin biyolojik rolü olduğunu belirtmektedir. Açillenmemiş ghrelinin, adipogenezde [135], lipolizde [136], glukoz homeostazisinde [137], hücre proliferasyonunda [138], apoptoziste [139] ve kardiyovasküler fonksiyonlarda [140] etkili olduğu belirtilmektedir.

Ghrelinin yemek yeme üzerine etkisi GH'dan bağımsızdır. Memelilerde ghrelin iştah artırıcı ve adipogenik etkisini ghrelin/leptin "feed back" mekanizması ile gösterir.

Birçok tümör dokusunda ghrelin ve ghrelin reseptörlerinin eksprese edildiği ve tümör hücre proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir.

İnsanlarda (normal kilolu ve obezlerde) ghrelin uygulanması akut olarak insülin salınımını inhibe eder [141].

Yapılan çalışmalarda intravenöz ghrelin uygulanmasının doza bağımlı gastrik asit salgılanmasını ve gastrik hareketliliği arttırdığı gösterilmiştir [142].

İntravenöz ghrelin uygulanmasının, sağlıklı kişilerde GH salınımını dolayısıyla adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol ve prolaktin düzeylerini hafifçe artırdığı gösterilmiştir [143].

3.2.3.1.GHRELİNİN ANTIİNFLAMATUVAR ETKİSİ

İnsan T hücrelerinden ghrelin salgılandığı gösterilmiştir. Ghrelin ve leptinin hipotalamusta iştah üzerine antagonist etkisi gibi immun sistemde sitokin ekspresyonu üzerinde de zıt yönde düzenleyici etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Ghrelinin GHS-R aracılığı ile anorektik sitokinler olan IL-1 beta, IL-6 ve TNF-alfa ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ghrelinin leptinin indüklediği sitokin ekspresyonunu doz bağımlı olarak inhibe ettiği bulunmuştur. Buna bağlı olarak ghrelinin anti-inflamatuvar etkisinin olduğuna inanılmaktadır [11]. Kronik respiratuvar

infeksiyonu olan bir grup hastada ghrelin tedavisi sonrasında bakılan inflamasyon göstergelerinin azalması, hastaların özellikle balgam nötrofil sayısı ve inflamatuvar sitokin düzeylerinin azaldığının gösterilmesi ghrelinin antiinflamatuvar etkinliğine kanıt olarak değerlendirilmiştir [144]. Hayvan deneylerinde de proinflamatuvar sitokin üretiminin azaltılması üzerinden ghrelinin antiinflamatuvar etkinliğine dikkat çekilmiştir [145].

4. MATERYAL METOD

Kesitsel düzende yapılan bu çalışmaya başlamadan önce, 30 Temmuz 2009 tarih ve B.30. 2.DEU.0.01.00.00/15482 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 31 Takayasu arteritli hasta alınmıştır. Kontrol grubu olarak hastanede çalışan yaş, cinsiyet, bel ve kalça çevresi ve VKİ uyumlu 32 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 adiponektin, leptin, ghrelin, açillenmiş ghrelin ölçümleri için ön kol veninden yaklaşık 20 cc kan alınmıştır. Hastaların rutin incelemeleri sırasında yapılan biyokimya, hemogram ve ESH ve CRP sonuçları veri olarak değerlendirmeye alınmıştır.

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

4.2. RUTİN BİYOKİMYA, TAM KAN SAYIMI VE AKUT FAZ REAKTANLARI ÖLÇÜMLERİ

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

4.3.RADYOLOJİK İNCELEMELER

Tüm hastaların 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 1mm ve üzerindeki İMK değerleri patolojik olarak kabul edilmiştir.

Takayasu arteritli hastalarda B-mod ve doppler USG ile boyun arteriyel yapıları, bilateral üst ekstremite 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 veya MR anjiyografide damar duvarında kontrastlanma saptanması veya bu yöntemlerden biri veya her ikisi ile yeni damar tutulumunun saptanması radyolojik aktivasyon olarak kabul edilmiştir. Yeni inceleme yapılmayan hastalarda son 3 ay içerisinde yapılmış B-mod ve doppler USG ve son 6 ay içerisinde yapılmış MR anjiyografiler değerlendirmeye alınmıştır (Romatoloji kliniğinde TA hastalarının rutin izleminde B-mod ve doppler USG ve MR anjiyografi kullanılmaktadır). Tüm radyolojik 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. SERUM ADİPONEKTİN VE LEPTİN; PLAZMA GHRELİN VE AÇILLENMİŞ GHRELİN DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI

ADİPONEKTİN VE LEPTİN

Serumda adiponektin ve leptin tayini, human adiponektin ve leptin ELISA kitleri (Biovendor, Kat No: RD191023100 ve Kat No: RD191001100) kullanılarak, üretici firmanın kit prospektüsünde verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. 100 µl standart ve numune kuyucuklara kondu. Plak, oda ısısında (25°C) 1 saat boyunca 300 rpm'de çalkalanarak inkübe edildi. 3- kere yıkamayı takiben kuyucuklara 100 µl konjugat solüsyonu eklendi. Direkt ışıktan korunarak 10 dakika oda ısısında

bekletildi. Reaksiyon 100 µl stop solüsyonu eklenerek durduruldu. Oluşan renk 450 nm' de (referans dalga boyu: 550 - 650 nm) okundu. Konsantrasyon hesaplamasında logit-log standart eğri grafiği kullanıldı.

Sonuçlar ELISA okuyucusu (ThermoLab Systems) kullanılarak kaydedildi. Adiponektin için intraassay ve interassay varyasyon katsayısı sırasıyla, % 5.5 ve % 8.7 ve minimal saptanabilir düzey 0.47ng/mL idi. Leptin için ise intraassay ve interassay varyasyon katsayısı sırasıyla, % 5.9 ve <%5 ve minimal saptanabilir düzey 0.2ng/mL idi.

AÇILLENMİŞ VE AÇILLENMEMİŞ GHRELİN

Plazmada açillenmiş ve açillenmemiş ghrelin tayini, human acylated ve unacylated ghrelin ELISA kiti (Biovendor, kat no: RD194062400R, Kat No: RD194063400R) kullanılarak, üretici firmanın kit prospektüsünde verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. Açillenmiş ghrelin için kan örnekleri açillenmiş ghrelinin parçalanmasını önlemek amacıyla EDTA ve p-hydroxymercuribenzoic acid (1 mM) içeren tüplere alındı. Numuneler 3.500 rpm' de 10 dk, +4°C' de çevrildi. Süpernatantlar ayrıldı, üzerilerine 100 µL 1N HCl/mL olacak şekilde eklendi. 3.500 rpm' de 5 dk,+4°C santrifüj edildi. Süpernatantlar çalışma zamanına kadar -20°C saklandı. Deney açillenmiş ve açillenmemiş ghrelin için aşağıdaki gibi çalışıldı: Plak kullanılmadan önce 5 kere yıkandı.100 µl dilüsyon tamponu NSB (non-spesifik bağlama) kuyucuklarına, 100 µl standart ve numune uygun kuyucuklara kondu. 100 µl konjugat solüsyonu uygun kuyucuklara eklendi. Plak, oda ısısında (25°C) 3 saat boyunca 300 rpm' de çalkalanarak inkübe edildi. 5- kere yıkamayı takiben kuyucuklara 200 µl substrat solüsyonu eklendi. Direkt ışıktan korunarak 10 dakika oda ısısında bekletildi. Oluşan renk 405-414 nm' de okundu. Konsantrasyon hesaplamasında logit-log standart eğri grafiği kullanıldı.

Sonuçlar ELISA okuyucusu (thermolab systems) kullanılarak kaydedildi. Intraassay ve interassay varyasyon katsayısı sırasıyla açillenmiş ghrelin için % 7 ve <%8.1, açillenmemiş ghrelin için % 6.8 ve % 7.3'di. Açillenmiş ghrelin için minimal saptanabilir düzey 4pg/mL, açillenmemiş ghrelin için 6 pg/mL idi.

4.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler ortalama \pm standard sapma (SD) veya yüzde (%) olarak sunuldu. Parametrik olma koşulunun sağlanması için n'nin her grupta 30'un üstünde olması

şartı arandı. Grupların karşılaştırılmasında *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin test edilmesinde *Pearson* korelasyon analizi uygulandı. Tüm istatistik analizler SPSS 15.0 (Chicago, Illinois) paket programı kullanılarak yapıldı. $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

5. SONUÇLAR

5.1.ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARININ DEMOGRAFİK, GENEL KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Takayasu arteriti tanısı ile izlemde olan ve çalışmaya aldığımız 31 hastanın 29'u kadın, üçü erkek ve ortalama yaşları 44.2 (23-64) idi. Hastalardaki semptom başlangıç yaşı ortalama 35.5 (14-56) ve ortalama tanı yaşı 38.4 (14-56) olarak bulundu. Ortalama hastalık süresi; 8.8 (1-30) yıl ve ortalama tanısız gecikme süresi ise 2.9 (0-19) yıl olarak hesaplandı.

Sağlıklı kontrol grubunu oluşturan 32 bireyin (28 kadın, 4 erkek) ortalama yaşı ise 41.5 (30-63) olarak saptandı. Çalışmaya alınan TA ve sağlıklı kontrollerin yaş ve cinsiyet, VKİ, bel ve kalça çevresinin dağılımları benzerdi (Tablo 2).

TA'li hastaların 11'inde HT, 3'ünde DM, 3'ünde KAH, 11'inde menopoz saptandı. Hastaların 4'ü sigara,11'i antihipertansif ilaç, 9'u antihiperlipidemik ilaç kullanıyordu (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri

	TA (n:31)	Sağlıklı Kontrol (n:32)	p değeri
Yaş (ortalama \pm SD)	44.2 \pm 11.3	41.5 \pm 5.9	0.22
Cinsiyet (K/E)	28/3	28/4	1.00
VKİ (ortalama \pm SD)	25.2 \pm 4.2	25.0 \pm 3.3	0.87
Bel çevresi (ortalama \pm SD)	86.6 \pm 13.0	83.4 \pm 10.0	0.28
Kalça çevresi (ortalama \pm SD)	102.9 \pm 9.2	104 \pm 7.5	0.59
Tip 2 Diabetes mellitus; n(%)	3 (9.7)	0	
Hipertansiyon; n(%)	12 (38.7)	0	
Antihipertansif kullanımı; n (%)	11 (35.5)	0	
Hiperlipidemi; n(%)	9 (29)	0	
Antihiperlipidemik kullanımı; n(%)	9 (29)	0	
Koroner arter hastalığı; n (%)	3 (9.6)	0	
Sigara; n (%)	4 (12.9)	0	
Menopoz; n (%)	11 (39.3)	0	

TA: Takayasu arteriti VKİ: Vücut kitle indeksi

Çalışma ve kontrol gruplarının ayrıntılı biyokimya, tam kan sayımı ve ESH, CRP bulguları tablo 3’de görülmektedir. Çalışma grubunda lökosit, nötrofil, ESH, T.kol, TG düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla p= 0.002, p< 0.001, p=0.017, p=0.02, p=0.007). Çalışma grubunda steroid tedavisi alanlarla almayanlar arasında lökosit (9350±4437 uL, 7575±1762 uL) ve %nötrofil oranı (66 ± 10.61 ± 6) açısından fark yoktu (sırasıyla p=0.20, p=0.13).

Tablo 3. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Bulguları

	TA (n: 31)	Sağlıklı Kontrol (n:32)	p değeri
Glikoz, mg/dl	94.8 ± 24.0	86.6 ± 9.5	0.26
T kol. , mg/dl	222.0 ± 45.7	197.0 ± 29.4	0.02*
HDL-C, mg/dl	52.6± 10.8	56.4± 13.3	0.41
LDL-C, mg/dl	139.9± 43.2	120.4 ± 27.2	0.07
TG, mg/dl	146.6± 85.1	100.6± 53.4	0.007*
Cr, mg/dl	0.93± 0.28	0.71 ±0.12	0.30
ALT, U/l	22.9 ± 18.6	17.6 ± 6.3	0.67
Ua, mg/dl	3.6 ± 1.4	3.4 ±1.0	0.43
TSH, ıU/ml	1.38 ±0.90	1.7 ± 0.9	0.08
WBC, uL	8622 ± 3614	6681 ± 1237	0.002*
%Pnl	65.1 ±8.9	57.5 ± 6.3	<0.001*
Hb, g/dl	12.5±1.7	12.9 ± 1.6	0.21
ESH	28.3±24.1	16.2±8.5	0.017*
CRP	11.7±24.6	2.7±3.0	0.11

TA: Takayasu arteriti, ESH: Sedimentasyon, CRP: C reaktif protein
WBC: Lökosit, Hb: Hemoglobın, Pnl: Polimorf nüveli lökosit

5.2.TAKAYASU ARTERİTLİ HASTALARIN HASTALIĞA ÖZGÜ BULGULARI

Takayasu arteriti olan hastalarımızın başlangıçtaki ve son altı ay içerisinde ortaya çıkan klinik bulguları tablo 4’de özetlenmiştir. En sık görülen başvuru bulguları kardiyovasküler sistemle ilişkili olmakla beraber sırasıyla üfürüm (%71), nabızsızlık (%67.7), kadikasyo (%64.5), nabız-kan basıncı eşitsizliği (%51), myalji-artralji-artrit (%45) olarak saptanmıştır.

Tablo 4. Takayasu Arteritli Hastaların Klinik Bulguları

	Başvuru n (%)	Son altı ay n (%)
Sistemik Bulgular		
Kilo kaybı (>2kg)	12 (38.7)	5 (16.7)
Myalji, artralji, artrit	14 (45.1)	5 (16.7)
Baş Ağrısı	9 (29.0)	2 (6.7)
Ateş	5 (16.1)	-
Cilt Tutulumu	3 (9.7)	-
Göz Tutulumu		
Bulanık Görme	3 (9.6)	4 (13.3)
Ani görme kaybı	2 (6.4)	-
Abdomen		
Karın ağrısı	3 (9.7)	-
Kanlı diyare	1 (3.2)	-
Böbrek		
Hipertansiyon	9 (29.0)	2 (6.7)
Hematüri	-	1 (3.3)
Sinir Sistemi		
İnme	4 (12.9)	1 (3.3)
Senkop	5 (16.1)	-
Göğüs Bulguları		
Öksürük	3 (9.6)	1 (3.3)
Dispne	5 (16.1)	1 (3.3)
Hemoptizi	2(6.5)	-
Genitoüriner		
İmpotans	1(3.2)	-
Abortus	2(6.5)	-
Kardiyovasküler Sistem Bulguları		
Üfürüm	22 (71)	1 (3.3)
Nabız veya KB eşitsizliği	16 (51)	1 (3.3)
Nabızsızlık	21(67)	1 (3.3)
Karotodini	5 (16)	1 (3.3)
Kladikasyo	20 (64)	-

Takayasu arteritli hastaların 22'sinde üfürüm, 21 hastada da nabızsızlık mevcuttu. Üfürümlerin dağılımı Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Arteriyel üfürümlerin dağılımı

Üfürüm lokalizasyonu	Sol n (%)	Sağ n (%)
Karotis	12 (38.7)	13 (41.9)
Subklavyen arter	9 (29.0)	5 (16.1)
Renal arter	4(12.9)	5 (16.1)
Abdominal	4(12.9)	
Femoral arter	1 (3.2)	2 (6.4)

Radyolojik tutulum değerlendirildiğinde; hastalarının 18'inde (%58.1) tip 5 tutulum olduğu görüldü. Diğer tutulum tipleri tablo 6'de görülmektedir.

Tablo 6. TA tutulum tiplerinin dağılımı

Tutulum tipi	Hasta sayısı
Tip 1	10 hasta(%32.3)
Tip 2b	1 hasta (%3.2)
Tip 4	2 hasta(%6.5)
Tip 5	18 hasta(%58.1)

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

5.3.TAKAYASU ARTERİTLİ HASTALARDA UYGULANAN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

TA'li hastaların 19'u (%61.2) 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	15 (50.0)	9 (29.0)
MTX	2(6.7)	4 (12.9)
Leflunomid + MTX	2(6.7)	1 (3.2)
Leflunomid + MTX +KS	8 (26.7)	2 (6.5)
Aza + KS	-	7 (22.6)
Aza	-	3 (9.7)
KS	1 (3.3)	-
Leflunomid	1(3.3)	3(9.7)
Aza + leflunomid + KS	1 (3.3)	1 (3.2)
İlaç kullanmayan	-	1 (3.2)

MTX: Metotreksat Aza: Azatiyoprin KS: Kortikosteroid

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

Hastalara yapılan invazif girişim sayı ve tipleri Tablo 8’de verilmiştir. Toplam 12 hastada stent vardı. Bir hastaya da cerrahi olarak bypass yapılmıştı.

Tablo 8. Takayasu Arteritli Hastaların İnvazif Girişim Dağılımları

Balon n (%)	6 (19,4)
Stent+balon n (%)	5 (16,1)
Stent n (%)	5 (16,1)
Cerrahi+PTA+stent n (%)	2 (6,5)
PTA+cerrahi n (%)	2 (6,5)
Cerrahi n(%)	1 (3,2)

PTA: Perkütan transluminal anjioplasti

5.4.TAKAYASU ARTERİTLİ HASTALARDA KLİNİK VE RADYOLOJİK AKTİVİTE DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

NIH aktivasyon kriterlerine göre TA’li hastaların 6’sında (%20) hastalık aktif olarak değerlendirildi.

DEI-TAK skora göre çalışma sırasındaki ortalama skor: 1 ve bir önceki değerlendirmede elde edilen ortalama skor: 0.83 idi (DEI.TAK skorunda 0.17 düzelme). Değerlendirmeye alınan bu iki skor ortalaması arasındaki ortalama süre 11.6 ay olarak hesaplandı. DEI-TAK skora göre yer alan “hekim global

görüşü”ne göre ise 6 (%19.4) hastada aktif, 7 (%22.6) hastada persistan (düşük dereceli) ve 18 (% 58) hastada inaktif hastalık vardı.

Yapılan radyolojik değerlendirmeler sonrasında 10 (%33) hastada radyolojik olarak aktivasyon olduğu kabul edildi. 10 hastanın tamamının MR- anjiografisinde aktivite ile uyumlu olarak damar duvarında kontrast tutulumu saptandı; bir hastada B-mod USG’de karotis İMK’da önceki ölçüme göre artış gözlemlendi.

5.5. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARINDA ADİPOZİTOKİNLER VE GHRELİN ÖLÇÜM SONUÇLARI

TA ve sağlıklı kontrol gruplarında elde edilen adiponektin, leptin, ghrelin ve açillenmiş ghrelin düzeyleri tablo 9’da görülmektedir.

Tablo 9. Çalışma ve Kontrol Gruplarında Adipositokinler ve Ghrelin Değerleri

	TA (n: 31)	Sağlıklı Kontrol (n:32)	p değeri
Adiponektin(ng/ml)	16.9±8.6	13.6±5.3	0.182
Leptin (ng/ml)	72.6±62.0	52.8±35.8	0.35
Ghrelin (pg/ml)	319.3±202.6	623.2±270.0	<0.001*
A.Ghrelin (pg/ml)	120.5±94.4	180.9±128.7	0.031*

TA: Takayasu arteriti, A.Ghrelin: Açillenmiş ghrelin

TA’li hastalardaki ghrelin (319.3±202,6 pg/ml) ($p<0.001$) ve açillenmiş ghrelin (120.5±94.4 pg/ml) ($p= 0.031$) düzeyleri sağlıklı kontrollere göre (sırasıyla 623.2±270.0 pg/ml, 180.9±128.7 pg/ml) daha düşük bulundu. TA’li hastalar ve sağlıklı kontrollerin leptin ve adiponektin düzeyleri arasında ise fark yoktu.

5.6. TAKAYASU ARTERİTLİ HASTALARDA KLİNİK VE RADYOLOJİK AKTİVİTE İLE ADİPOZİTOKİNLER VE GHRELİN İLİŞKİSİ

NIH aktivasyon kriterlerine göre aktif olan hastalardaki ortalama ghrelin düzeyinin (210±134 pg/ml) aktif olmayan hastaların düzeyine (342±213 pg/ml) göre daha düşük olduğu saptandı ($p=0.041$), (Tablo 10).

DEI-TAK-Hekim global görüşüne göre aktif olan hastalarda da (düşük dereceli aktif olanlar hariç) ortalama ghrelin düzeyleri (187±113 pg/ml) inaktif hastalara (366±227 pg/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p=0.016$). Açillenmiş ghrelin düzeyleri de aktif grupta (72±65 pg/ml) inaktif gruptakinden

(135±92 pg/ml.) istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da daha düşük düzeylerde saptandı (p=0.052), (Tablo 10).

Radyolojik aktivite ile adipositokinler ve ghrelin arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 10.Takayasu Arteritli Hastalarda Klinik ve Radyolojik Aktivite İle Ghrelin İlişkisi

	Ghrelin ortalama düzey (pg/ml)	Açillenmiş ghrelin ortalama düzey (pg/ml)
NIH aktivasyon kriterleri		
Aktif	210±134	82 ± 108
İnaktif	342±213	128± 91
	P=0.041	P=0.094
DELTAK-HGG		
Aktif	187±113	72±65
İnaktif	366±227	135±92
	P=0.016	P=0.052
Radyolojik		
Aktif	273±145	108±90
İnaktif	337±230	122±99
	P=0.44	P=0.87

5.7.STEROİD VE İMMUNOSUPRESİF TEDAVİ İLE ADİPOİTOKİNLER VE GHRELİN İLİŞKİSİ

Takayasu arteritli hastalarda steroid tedavisi almakta olanlarla almayanlar arasında ghrelin (268±134pg/ml, 387±271pg/ml), açillenmiş ghrelin (104±86pg/ml,143 ±111pg/ml) ve leptin (81± 62ng/ml, 63±62ng/ml) düzeyleri açısından fark yoktu (sırasıyla p=0.162, p=0.53, p=0.40).

Son bir ayda immunosupresif ilaç değişikliği ve steroid doz artımı yapılanlarda ghrelin (180±63pg/ml, 144±42pg/ml) ve açillenmiş ghrelin (56 ±34pg/ml,26±22pg/ml) düzeyleri daha düşük saptandı (ghrelin için p=0.003, p=0.027;açillenmiş ghrelin için p=0.018, p=0.020).

Leptin (155 ± 84 ng/ml) düzeyleri de son bir ayda tek başına steroid dozu artırılan hastalarda daha yüksek olarak saptandı ($p=0.029$).

Tablo 11. Son Bir Ayda İmmunosupresif İlaç ve Steroid Doz Değişikliği İle Ghrelin İlişkisi

Son 1 ayda immunosupresif ilaç modifikasyonu	Ghrelin(pg/ml)		Açillenmiş Ghrelin (pg/ml)	
Yok	365±217	P=0.003	144± 101	P=0.018
Var	180±63		56 ± 34	

Tablo 12. Son Bir Ayda Steroid Doz Artışı İle Leptin Ve Ghrelin İlişkisi

Son 1 ayda steroid nodifikasyonu	Ghrelin(pg/ml)		Açillenmiş Ghrelin (pg/ml)		Leptin (ng/ml)	
yok	335±207	P=0.027	129±94	P=0.020	63± 54	P=0.029
var	144±42		26±22		155±84	

5.8. KAROTİS İMK VE ATEROM PLAĞI SONUÇLARI

Hastalardaki B-mod doppler USG ile sağ karotis İMK ortalaması 1.10 ± 0.61 , sol karotis İMK ortalaması ise 0.92 ± 0.44 mm olarak saptandı. Karotis İMK artmış olarak saptanan 14 hastanın 10'unda konvansiyonel anjiyografide veya MR anjiyografide karotis tutulumu mevcuttu. İMK artışları diffüz, homojen görümlü ve uzun arter segmentini etkilemekteydi.

Aterom plağı 4 hastada (% 13.8) bulundu. Koroner tutulum varlığı ile aterom plağı arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p=0.004$).

Koroner tutulumu ve koroner arter hastalığı olanlarda leptin ($p=0.027$) ve adiponektin ($p=0.016$) düzeyleri olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olarak saptandı. Hipertansiyon, hiperlipidemi ve tip II DM ile adiponektin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

5.9. KORELASYON ANALİZİ SONUÇLARI

Ghrelin düzeyleri ile bel çevresi ($r=0.423, p=0.001$), VKİ ($r=0.302, p=0.016$) arasında ve açillenmiş ghrelin düzeyleri ile bel çevresi ($r=0.445, p<0.001$), kalça çevresi ($r=0.353, p=0.006$) ve VKİ ($r=0.277, p=0.033$) arasında negatif korelasyon saptandı. Leptin düzeyleri ile bel çevresi ($r=0.435, p<0.001$), kalça çevresi ($r=0.546, p<0.001$) ve VKİ ($r=0.508, p<0.001$) arasında pozitif korelasyon bulundu. Adiponektin düzeyleri ile bel çevresi arasında da negatif korelasyon vardı ($r=0.285, p=0.024$).

Ghrelin düzeylerinin diğer parametrelerle ilişkisi araştırıldığında ghrelin ve açillenmiş ghrelin düzeyleri arasında ($r=0.679, p<0.001$) pozitif korelasyon saptandı. Ghrelin ($r=0.344, p=0.006$) ve açillenmiş ghrelin ($r=0.389, p=0.002$) düzeyleri ile leptin arasında negatif korelasyon olduğu görüldü (Tablo.13)

Ghrelin düzeyleri ile WBC ($r=0.324, p=0.012$) ve % nötrofil ($r=0.355, p=0.004$) oranı arasında da negatif korelasyon vardı. Açillenmiş ghrelin düzeyleri de WBC ($r=0.275, p=0.035$) ve %nötrofil ($r=0.265, p=0.043$) oranı ile negatif korelasyon gösterdi.

Leptin düzeyleri ile %nötrofil oranı ($r=0.262, p=0.038$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Adiponektin düzeyleri ile sağ karotis İMK ($r=0.599, p=0.001$) ve ortalama karotis İMK ($r=0.522, p=0.004$) ölçümleri arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo.13).

Ghrelin düzeyleri ile önceki ve sonraki DEİTAK skoru farkı (0.16 ± 1.65 birim iyileşme) arasında negatif korelasyon saptandı ($r=0.428, p=0.037$).

Son bir ayda yapılan kortikosteroid doz artırımı ile NIH aktivasyon kriterlerine göre aktivasyon ($r=0.667, p<0.001$), DEİ-TAK “hekim global görüşü”ne göre aktivasyon ($r=0.400, p=0.035$) ve radyolojik aktivasyon ($r=0.471, p=0.009$) arasında pozitif korelasyon vardı. Benzer şekilde son bir ayda yapılan immunosüpresif dozundaki artış veya ilaç değişikliği ile NIH aktivasyon kriterlerine göre aktivasyon ($r=0.64, p<0.001$), DEİ-TAK “hekim global görüşü”ne göre aktivasyon ($r=0.57, p=0.002$) ve radyolojik aktivasyon ($r=0.37, p=0.042$) arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü (Tablo.14)

Takayasu hastalarında NIH aktivasyon kriterlerine göre değerlendirme ile DEI-TAK skoru ($r=0.566$, $p=0.001$) ve DEI-TAK “hekim global görüşü” ($r=0.603$, $p=0.001$) arasında pozitif korelasyon vardı. DEI-TAK “hekim global görüşü” ile radyolojik aktivasyon ($r=0.409$, $p=0.031$) arasında da pozitif korelasyon saptandı (Tablo.14).

Tablo.13. Adipositokinler, Ghrelin, AFR, Lökosit, Nötrofil, Karotis İMK Korelasyonu

	Adiponektin	Leptin	Ghrelin	A.ghrelin	CRP	ESH	WBC	Nötrofil	Sağ karotis İmk
Adiponektin	-	-	-	-	-	-	-	-	$r=0.59$ $p=0.001$
Leptin	-	-	$r=-0.34$ $p=0.006$	$r=-0.38$ $p=0.002$	-	-	-	$r=0.26$ $p=0.038$	-
Ghrelin	-	$r=-0.34$ $p=0.006$	-	$r=0.67$ $p<0.001$	-	-	$r=-0.31$ $p=0.012$	$r=-0.35$ $p=0.004$	-
A.ghrelin	-	$r=-0.38$ $p=0.002$	$r=0.67$ $p<0.001$	-	-	-	$r=-0.27$ $p=0.035$	$r=-0.26$ $p=0.043$	-
CRP	-	-	-	-	-	$r=0.77$ $p<0.001$	-	$r=0.40$ $p=0.001$	-
ESH	-	-	-	-	$r=0.77$ $p<0.001$	-	-	$r=0.27$ $p=0.032$	-
WBC	-	-	$r=-0.31$ $p=0.012$	$r=-0.27$ $p=0.035$	-	-	-	$r=0.53$ $p<0.001$	-
Nötrofil	-	$r=0.26$ $p=0.038$	$r=-0.35$ $p=0.004$	$r=-0.26$ $p=0.043$	$r=0.40$ $p=0.001$	$r=0.27$ $p=0.032$	$r=0.53$ $p<0.001$	-	-
Sağ karotis İmk	$r=0.59$ $p=0.001$	-	-	-	-	-	-	-	-

Sağ Karotis İMK:Sağ karotis intima –media kalınlığı

Tablo.14. Klinik, Radyolojik Aktivite ve Tedavi Değişikliği Arasındaki Korelasyonlar

	NIH Aktivasyon	DEİ.skor Farkı	DEİTAK PGO	Radyolojik aktivasyon	Steroid Artımı	İmmunsup Değişikliği
NIH Aktivasyon	-	-	r=0.60 p=0.001	r=0.35 p=0.055	r=0.66 p<0.001	r=0.64 p<0.001
DEİ.skor farkı	-	-	-	-	-	-
DEİTAK PGO	r=0.60 p=0.001	-	-	r=0.40 p=0.031	r=0.40 p=0.035	r=0.57 p=0.002
Radyolojik aktivasyon	r=0.35 p=0.055	-	r=0.40 p=0.031	-	r=0.47 p=0.009	r=0.37 p=0.042
Steroid artımı	r=0.66 p<0.001	-	r=0.40 p=0.035	r=0.47 p=0.009	-	-
İmmunsup değişikliği	r=0.64 p<0.001	-	r=0.57 p=0.002	r=0.37 p=0.042	-	-

*DEİ.skor farkı:6 aylık aralarla DEİ.TAK değerlendirmesi arasındaki skor farkı

*DEİTAK PGO: DEİTAK 'a göre hekim global görüşü

6.TARTIŞMA

TA'li hastalardaki serum leptin, adiponektin ve plazma ghrelin ve açillenmiş ghrelin düzeyleri ve bu parametrelerin hastalık aktivitesi ile ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmanın sonucunda ghrelin ve açillenmiş ghrelin düzeyleri, aynı yaş, cinsiyet, bel/kalça çevresi ve VKİ'ne sahip sağlıklı kontrollere göre TA'li hastalarda daha düşük olarak saptanmıştır. Aktif hastalığı olanlarda daha da düşük düzeyler elde edilmiştir. Ayrıca ghrelin düzeyleri ile hastalık aktivitesinin izleminde kullanılan DEİ.TAK skoru arasında negatif yönde korelasyon olduğu gözlenmiştir. Ghrelin ve açillenmiş ghrelin düzeyleri aktif hastalıkla ilişkili olduğu düşünülen, son bir aydaki immunosüpresif ilaç veya doz değişikliğiyle de negatif korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlar TA'nde hastalık aktivitesi ile ghrelin arasında negatif yönde bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Yavaş seyirli bir zemin üzerinde alevlenme dönemleri gösteren TA'de bu dönemleri saptayabilmek, tedavide seçilecek ilaçların ve dozlarının kararını vermede önem taşımaktadır. Ancak ne yazık ki; günümüzde hastalık aktivitesinin izleminde

kullanılan klinik kriterler ve laboratuvar incelemeleri bu kararları vermede her zaman yeterli olamamaktadır. TA için spesifik ve tanısal laboratuvar testi yoktur [49]. TA'nde normal veya hafifçe artmış lökosit sayısı ve artmış ESH görülebilir ancak patognomonik değildir [18, 146]. Bununla birlikte aktif hastalığı bulunan hastaların 1/3'ünde ESH normal saptanırken tersine klinik remisyonda olmasına rağmen TA'li hastaların %50 sinde yüksek ESH saptanmıştır [3, 20]. Çalışmamızda lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve ESH düzeylerinin yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol grubuna göre TA'li hastalarda yüksek olduğu görülmüştür.

Literatür tarandığında TA'li hastalarda adipositokinler ve ghrelin ile yapılmış bir çalışmanın olmadığı görülmüştür. Bu moleküllerin vücuttaki çeşitli sistemleri ilgilendiren metabolik ve enerji düzenleyici fonksiyonları dışında inflamasyonla da ilişkili oldukları bilinmektedir. Sistemik vaskülitler, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi kronik inflamasyonun bulunduğu ve aktif hastalık dönemlerinin ortaya çıktığı hastalıklarda yapılan az sayıdaki çalışmada bu sitokinlerle ilgili birbirinden farklı ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir:

Kümpers ve arkadaşları tarafından 21'i aktif, 16'sı uzun dönem remisyonda olan 37 ANCA ilişkili vaskülit hastasında yapılan bir çalışmada, hastalık aktivitesi ile ghrelin düzeyleri arasında pozitif, leptin düzeyleri arasında ise negatif korelasyon saptanmış, immunosüpresif tedavi altında ghrelin ve leptinin normal düzeylerine döndüğü ve uzun dönem remisyonda stabil kaldığı görülmüştür [12]. ANCA ilişkili vaskülit çalışmasında elde edilen sonuçtan farklı olarak Henoch Schönlein Purpura'lı çocuklarda ve Behçet hastalarında serum leptin düzeylerinin aktif dönemlerde arttığı bulunmuştur [147-149]. Behçet hastalarında hastalık aktivitesi ile leptin düzeyi arasında korelasyon olmadığını gösteren bir çalışma da vardır [150]. TA'li hastalarda yaptığımız bu araştırmada serum leptin düzeylerinin sağlıklı kontrollerdekinden farklı olmadığı görülmüştür.

Kronik inflamasyonun ghrelin düzeylerini etkilediği, farelerdeki adjuvan ile indüklenmiş artrit modelinde ve RA'li ve SLE'li hastalarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ghrelin düzeylerindeki etkilenme genellikle azalma yönündedir [151-153]. SLE'li hastalarda artrit ve hematolojik tutulum olduğunda ghrelin düzeylerindeki düşmenin daha belirgin olduğu bulunmuştur [153]. Bu çalışmalarda ghrelinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi gösterilememiştir. Leptin düzeyleri ise genellikle aktif hastalık dönemlerinde artış göstermektedir [152, 153].

TA'de aktif dönemde ghrelin ve açillenmiş ghrelin düzeylerinde azalmaya neden olan mekanizma net değildir. TA patogenezindeki inflamatuvar ve immun reaksiyonlar içerisinde endotel hücrelerinin de önemli bir yerinin olduğu düşünülmektedir. Nötrofiller tarafından endotelin invazyonu ve destriksüyonu vaskülitin önemli bir özelliğidir. Leptin ve ghrelin bu süreçte kısmi bir rol oynayabilir çünkü mikrovasküler endotelial hücreler ve nötrofiller leptin ve ghrelin reseptörü eksprese ederler [154-157]. Ghrelinin adezyon molekül ekspresyonunu arttırdığı ve mikrovasküler endotelial hücreler üzerine antiproliferatif etkileri olduğu gösterilmiştir [156, 157].

Ghrelin ve leptinin hipotalamusta iştah üzerine antagonist etkisi gibi zıt düzenleyici etkilerinin immun sistemde sitokin ekspresyonu üzerinde de olduğu düşünülmektedir. Genel inanış; leptinin pro-inflamatuvar, ghrelinin anti-inflamatuvar etkilerinin olduğu yönündedir [11]. Bu çalışmada TA'li hastalardaki leptin düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre fark saptanmamış olsa da, leptin düzeylerinin ghrelin ve açillenmiş ghrelin ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Ghrelin, in vivo ve in vitro olarak GH salınımını uyaran GHS-R için spesifik endojen bir peptiddir [131]. Gıda alımını artırıcı "orexigenic" özelliği vardır: gıda alımında barsaklar ile beyin arasındaki bir sinyaldir. Ghrelinin tümör hücrelerinde salınımının artmasından yola çıkılarak organizma veya dokunun büyüme veya turnover isteğinin ifadesi olabileceği ve bu fonksiyonların normal şekilde işleyebilmesi için belirli düzeyde bulunmasının gerekli olduğu düşünülmüştür. İnflamasyonun erken döneminde gıda alımının azaltılması bir adaptasyon olabilir ve bu erken dönem adaptasyon birçok hastalık durumunda organizma için faydalı gibi görünebilir. Uzamış inflamasyonda ise anoreksinin negatif etkileri ortaya çıkmaktadır. Organizma için homeostazın göstergesi olarak da anlaşılabilir bu molekülün akut veya önüne geçilemeyen kronik inflamasyon durumunda azalması bu düşünceye göre mantıklıdır. Yukarıda sözü edilen çalışmaların birçoğunda, ghrelin düzeyleri bizim çalışmamızda olduğu gibi düşük saptanmıştır. ANCA ilişkili vaskülitlerde ghrelin düzeyinin yüksek bulunması [12] teknik nedenlerin dışlandığı varsayılırsa immunopatolojideki ve sitokin tiplerindeki farklılıklardan, inflamasyonun şiddeti/yaygınlığı, insan vücudunun hastalığı lokalize edebilme, kullanılan tedavi, hastalığın tedaviye yanıt verme yeteneği veya hastalığın patogenezinde henüz açıklanamayan ancak gıda alımından etkilenmeyen bir nedenle ilişkili olabilir.

Hastalarda kullanılan kortikosteroid tedavinin de ghrelin ve açillenmiş ghrelin düzeylerindeki azalma üzerinde etkisi olabilir. Kan kortizol düzeylerinde artış ile giden Cushing sendromlu hastalarda ve orta dozda kısa süreli kortikosteroid uygulanan sağlıklı bireylerde plazma ghrelin düzeylerinde düşme olduğu, Cushing sendromlularda hastalığın tedavisi sonrasında bu düzeylerin normale döndüğü gösterilmiştir [158]. Çalışmamızda ise kortikosteroid kullanan ve kullanmayan hastaların plazma ghrelin ve açillenmiş ghrelin düzeyleri arasında fark olmadığı bulunmuştur.

Ghrelin ve açillenmiş ghrelin düzeylerinin TA'de geleneksel tanı yöntemlerinin (anjiyografi) yerini alması beklenemez ancak tanıyı destekleyici rolü olabilir. Ghrelin ve açillenmiş ghrelin düzeyleri hastalık aktivitesinin ve tedavinin izleminde yararlı olabilir.

Bu çalışmada aktif ve inaktif TA hastalarının karşılaştırılması yanında aynı hastaların aktif ve tedavi sonrası inaktif dönemlerinin karşılaştırılması da mümkün olabilseydi daha güçlü verilerin elde edilebileceği düşünülmektedir. Ancak prevalansı düşük olan bir hastalıkta böyle bir yöntem uygulanması çok kolay değildir. Ayrıca hastalığın aktif dönemlerinde bu aktiviteyi yansıtan net bir klinik ya da laboratuvar bulgusunun olmaması da bu tür prospektif bir çalışmanın yapılmasını güçleştirmektedir.

Literatürde TA ile adiponektin ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. RA ve inflamatuvar barsak hastalıklarında adiponektin düzeyleri artmış olarak saptanmış, bu artışın aktif hastalarda daha fazla olduğu bulunmuştur [152, 159]. Bizim çalışmamızda serum adiponektin düzeylerinin Takayasu hastalarında sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür.

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 [160, 161]. Bizim çalışmamızda karotis İMK kalınlığı saptanmış olan 14 hastanın 10'unda konvansiyel anjiyografide veya MR anjiyografide TA ile uyumlu karotis tutulumu olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda KAH olan TA'li hastalarda leptin ve adiponektin düzeyleri daha düşük düzeylerde saptanmıştır. Adiponektinin anti-aterojenik etkisi göz önüne

alındığında bu durum beklenenle uyumludur. Koroner tutulum varlığının karotisteki aterosklerotik plak varlığıyla ilişkili bulunması da yine beklenen bir sonuçtur. Adiponektin damar duvarında, TNF- α üretimini baskılayarak VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinde azalmaya yol açar ve monosit adezyonunu inhibe eder, çöpçü reseptörlerin ekspresyonunu azaltarak makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü önler ve büyüme faktörlerinin uyardığı düz kas hücrelerinin bu bölgeye göçü ve proliferasyonlarını azaltır. Adiponektin düzeylerinin düşük olduğu koroner tutulumu olan hastalarda adiponektinin anti-aterojenik etki gösteremediği düşünülmüştür. Adiponektin düzeyleri ile sağ karotis İMK arasında pozitif korelasyon saptanması ise adiponektin ile TA'ne bağlı inflamasyon arasındaki ilişkiye bağlı olabilir.

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 veya MR anjiyografide damar duvarında kontrastlanma ya da 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 skorlamasının ve radyolojik aktivasyon değerlendirmesinin de kullanılabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, TA'li hastalarımızda tedavi düzenlenmesi yaparken klinik ve radyolojik aktivite kriterleriyle uyumlu bir şekilde karar verildiği görülmüştür. 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.

7.SONUÇ

Sonuç olarak; TA'de bugüne kadar ilk kez çalışılan parametreler içerisinde yer alan ghrelin düzeyindeki değişikliklerin hastalık aktivitesini izlemede ve tedaviyi düzenlemede yararlı olabileceği düşünülmüştür. NIH aktivasyon kriterleriyle uyum

içerisinde olan DEI-TAK skortlama, 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.

8.KAYNAKLAR

- [1] Lupi-Herrera E, Sanchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Vela JE. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977;93: 94-103.
- [2] Dabague J, Reyes PA. Takayasu arteritis in Mexico: a 38-year clinical perspective through literature review. *Int J Cardiol* 1996;54 Suppl: S103-9.
- [3] Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, Hoffman GS. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120: 919-29.
- [4] Numano F, Okawara M, Inomata H, Kobayashi Y. Takayasu's arteritis. *Lancet* 2000;356: 1023-5.
- [5] Kimura A, Kitamura H, Date Y, Numano F. Comprehensive analysis of HLA genes in Takayasu arteritis in Japan. *Int J Cardiol* 1996;54 Suppl: S61-9.
- [6] Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144: 3765-73.
- [7] Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol* 2005;174: 3137-42.
- [8] Sanchez-Margalet V, Martin-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Najib S, Gonzalez-Yanes C. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. *Clin Exp Immunol* 2003;133: 11-9.
- [9] Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 2714-8.
- [10] Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115: 911-9; quiz 920.
- [11] Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, Lillard JW, Jr., Taub DD. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004;114: 57-66.
- [12] Kumpers P, Horn R, Brabant G, Woywodt A, Schiffer M, Haller H, Haubitz M. Serum leptin and ghrelin correlate with disease activity in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47: 484-7.
- [13] Kerr G. Takayasu's arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 1994;6: 32-8.
- [14] Ishikawa K. Natural history and classification of occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease). *Circulation* 1978;57: 27-35.
- [15] Hoffman GS, Ahmed AE. 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* 1998;66 Suppl 1: S191-4; discussion S195.
- [16] Numano F, Kobayashi Y. Takayasu arteritis--beyond pulselessness. *Intern Med* 1999;38: 226-32.
- [17] Desiron Q, Zeaiter R. Takayasu's arteritis. *Acta Chir Belg* 2000;100: 1-6.
- [18] Hall S, Barr W, Lie JT, Stanson AW, Kazmier FJ, Hunder GG. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine (Baltimore)* 1985;64: 89-99.
- [19] Ladhani S, Tulloh R, Anderson D. Takayasu disease masquerading as interruption of the aortic arch in a 2-year-old child. *Cardiol Young* 2001;11: 244-6.
- [20] Weaver FA, Yellin AE, Campen DH, Oberg J, Foran J, Kitridou RC, Lee SE, Kohl RD. Surgical procedures in the management of Takayasu's arteritis. *J Vasc Surg* 1990;12: 429-37; discussion 438-9.
- [21] Lagneau P, Michel JB, Vuong PN. Surgical treatment of Takayasu's disease. *Ann Surg* 1987;205: 157-66.
- [22] Sharma BK JS. Takayasu's arteritis. *oxford* 2002: 278-89.
- [23] Kerr GS. Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21: 1041-58.

- [24] Achar KN, Al-Nakib B. Takayasu's arteritis and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 11986;81: 1215-7.
- [25] Greene NB, Baughman RP, Kim CK. Takayasu's arteritis associated with interstitial lung disease and glomerulonephritis. *Chest* 11986;89: 605-6.
- [26] Maeda H, Watanabe Y, Lai RT, Yoshida H. Effect of glucocorticoids on alpha-2 adrenoceptors in vas deferens of reserpinized rat in organ culture. *Life Sci* 11983;33: 39-46.
- [27] Wilson JD, Griffin JE, George FW. The mechanism of phenotypic sex differentiation. *Arthritis Rheum* 11979;22: 1275-83.
- [28] Lau YL, Wong SN, Lawton WM. Takayasu's arteritis associated with Wiskott-Aldrich syndrome. *J Paediatr Child Health* 11992;28: 407-9.
- [29] Tudela P, Bonal J, Romero R, Caralps A. Common variable immunodeficiency and Takayasu's arteritis. *Nephron* 11990;55: 351-2.
- [30] Rizzi R, Bruno S, Stellacci C, Dammacco R. Takayasu's arteritis: a cell-mediated large-vessel vasculitis. *Int J Clin Lab Res* 11999;29: 8-13.
- [31] Seko Y, Minota S, Kawasaki A, Shinkai Y, Maeda K, Yagita H, Okumura K, Sato O, Takagi A, Tada Y, et al. 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* 11994;93: 750-8.
- [32] Park MC, Park YB, Jung SY, Lee KH, Lee SK. Anti-endothelial cell antibodies and antiphospholipid antibodies in Takayasu's arteritis: correlations of their titers and isotype distributions with disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 12006;24: S10-6.
- [33] Misra R, Aggarwal A, Chag M, Sinha N, Shrivastava S. Raised anticardiolipin antibodies in Takayasu's arteritis. *Lancet* 11994;343: 1644-5.
- [34] Hong Z, Chen F, Fu W, Xu X. [Effect of estrogen on hemodynamics and vascular remodeling with Takayasu arteritis]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* 12001;18: 22-5.
- [35] Numano F, Shimamoto T. Hypersecretion of estrogen in Takayasu's disease. *Am Heart J* 11971;81: 591-6.
- [36] Gravanis MB. Giant cell arteritis and Takayasu aortitis: morphologic, pathogenetic and etiologic factors. *Int J Cardiol* 12000;75 Suppl 1: S21-33; discussion S35-6.
- [37] Tann OR, Tulloh RM, Hamilton MC. Takayasu's disease: a review. *Cardiol Young* 12008;18: 250-9.
- [38] Subramanyan R, Joy J, Balakrishnan KG. Natural history of aortoarteritis (Takayasu's disease). *Circulation* 11989;80: 429-37.
- [39] Muranjan MN, Bavdekar SB, More V, Deshmukh H, Tripathi M, Vaswani R. Study of Takayasu's arteritis in children: clinical profile and management. *J Postgrad Med* 12000;46: 3-8.
- [40] Matsubara O, Kuwata T, Nemoto T, Kasuga T, Numano F. Coronary artery lesions in Takayasu arteritis: pathological considerations. *Heart Vessels Suppl* 11992;7: 26-31.
- [41] Yamato M, Lecky JW, Hiramatsu K, Kohda E. Takayasu arteritis: radiographic and angiographic findings in 59 patients. *Radiology* 11986;161: 329-34.
- [42] Sharma S, Rajani M, Talwar KK. Angiographic morphology in nonspecific aortoarteritis (Takayasu's arteritis): a study of 126 patients from north India. *Cardiovasc Intervent Radiol* 11992;15: 160-5.
- [43] Paul JF, Hernigou A, Lefebvre C, Bletry O, Piette JC, Gaux JC, Fiessinger JN. Electron beam CT features of the pulmonary artery in Takayasu's arteritis. *AJR Am J Roentgenol* 11999;173: 89-93.
- [44] Yamada I, Shibuya H, Matsubara O, Umehara I, Makino T, Numano F, Suzuki S. Pulmonary artery disease in Takayasu's arteritis: angiographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 11992;159: 263-9.

- [45] Wang JZ. [Neurological manifestation of Takayasu's arteritis]. *Zhonghua Shen Jing Jing Shen Ke Za Zhi* 1992;25: 369-71, 385-6.
- [46] Chun YS, Park SJ, Park IK, Chung H, Lee J. The clinical and ocular manifestations of Takayasu arteritis. *Retina* 2001;21: 132-40.
- [47] Kaushik S, Gupta A, Gupta V, Jain S, Lal V. Retinal arterial occlusion in Takayasu's arteritis. *Indian J Ophthalmol* 2005;53: 194-6.
- [48] Frances C, Boissic S, Bletry O, Dallot A, Thomas D, Kieffer E, Godeau P. Cutaneous manifestations of Takayasu arteritis. A retrospective study of 80 cases. *Dermatologica* 1990;181: 266-72.
- [49] Weiler V, Redtenbacher S, Bancher C, Fischer MB, Smolen JS. Concurrence of sarcoidosis and aortitis: case report and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2000;59: 850-3.
- [50] J. J. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*: 1994 187-192.
- [51] Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45: 545-8.
- [52] Sivakumar MR. The Indian perspective of Takayasu arteritis and development of a disease extent index (DEI-TAK) to assess Takayasu arteritis. 2005.
- [53] Aydin S YN, Akar S, et al. Consistency of DEI.Tak and Kerr Criteria for Disease Activity Assessment in Takayasu's Arteritis ACR/ARHP Annual Scientific Meeting Philadelphia 2009.
- [54] Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol* 2002;55: 481-6.
- [55] Park JH, Han MC, Kim SH, Oh BH, Park YB, Seo JD. Takayasu arteritis: angiographic findings and results of angioplasty. *AJR Am J Roentgenol* 1989;153: 1069-74.
- [56] Haque U, Hellmann D, Traill T, Venbrux A, Stone J. Takayasu's arteritis involving proximal pulmonary arteries and mimicking thromboembolic disease. *J Rheumatol* 1999;26: 450-3.
- [57] Gotway MB, Araoz PA, Macedo TA, Stanson AW, Higgins CB, Ring EJ, Dawn SK, Webb WR, Leung JW, Reddy GP. Imaging findings in Takayasu's arteritis. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184: 1945-50.
- [58] Schmidt WA, Nerenheim A, Seipelt E, Poehls C, Gromnica-Ihle E. Diagnosis of early Takayasu arteritis with sonography. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41: 496-502.
- [59] Maeda H, Handa N, Matsumoto M, Hougaku H, Ogawa S, Oku N, Itoh T, Moriwaki H, Yoneda S, Kimura K, et al. Carotid lesions detected by B-mode ultrasonography in Takayasu's arteritis: "macaroni sign" as an indicator of the disease. *Ultrasound Med Biol* 1991;17: 695-701.
- [60] Sun Y, Yip PK, Jeng JS, Hwang BS, Lin WH. Ultrasonographic study and long-term follow-up of Takayasu's arteritis. *Stroke* 1996;27: 2178-82.
- [61] Leung JW, Gotway MB, Sickles EA. Preoperative embolization of vascular phyllodes tumor of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184: S115-7.
- [62] Cantu C, Pineda C, Barinagarrementeria F, Salgado P, Gurza A, Paola de P, Espinosa R, Martinez-Lavin M. Noninvasive cerebrovascular assessment of Takayasu arteritis. *Stroke* 2000;31: 2197-202.
- [63] Park JH, Chung JW, Im JG, Kim SK, Park YB, Han MC. Takayasu arteritis: evaluation of mural changes in the aorta and pulmonary artery with CT angiography. *Radiology* 1995;196: 89-93.
- [64] Hayashi K, Fukushima T, Matsunaga N, Hombo Z. Takayasu's arteritis: decrease in aortic wall thickening following steroid therapy, documented by CT. *Br J Radiol* 1986;59: 281-3.

- [65] Tanigawa K, Eguchi K, Kitamura Y, Kawakami A, Ida H, Yamashita S, Matsunaga N, Hayashi K, Nagataki S. Magnetic resonance imaging detection of aortic and pulmonary artery wall thickening in the acute stage of Takayasu arteritis. Improvement of clinical and radiologic findings after steroid therapy. *Arthritis Rheum* 1992;35: 476-80.
- [66] Desai MY, Stone JH, Foo TK, Hellmann DB, Lima JA, Bluemke DA. Delayed contrast-enhanced MRI of the aortic wall in Takayasu's arteritis: initial experience. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184: 1427-31.
- [67] Andrews J, Al-Nahhas A, Pennell DJ, Hossain MS, Davies KA, Haskard DO, Mason JC. Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63: 995-1000.
- [68] Kobayashi Y, Ishii K, Oda K, Nariai T, Tanaka Y, Ishiwata K, Numano F. Aortic wall inflammation due to Takayasu arteritis imaged with 18F-FDG PET coregistered with enhanced CT. *J Nucl Med* 2005;46: 917-22.
- [69] Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, Johnstrom P, Davenport AP, Kirkpatrick PJ, Arch BN, Pickard JD, Weissberg PL. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 2002;105: 2708-11.
- [70] Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, Balci H, Seyahi N, Yurdakul S, Yazici H. Atherosclerosis in Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65: 1202-7.
- [71] Michel BA, Arend WP, Hunder GG. Clinical differentiation between giant cell (temporal) arteritis and Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 1996;23: 106-11.
- [72] Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, Sneller MC, Fauci AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994;37: 578-82.
- [73] Ozen S, Duzova A, Bakkaloglu A, Bilginer Y, Cil BE, Demircin M, Davin JC, Bakkaloglu M. Takayasu arteritis in children: preliminary experience with cyclophosphamide induction and corticosteroids followed by methotrexate. *J Pediatr* 2007;150: 72-6.
- [74] Matsuyama A, Sakai N, Ishigami M, Hiraoka H, Yamashita S. Minocycline for the treatment of Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 2005;143: 394-5.
- [75] Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50: 2296-304.
- [76] Liang P, Hoffman GS. Advances in the medical and surgical treatment of Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17: 16-24.
- [77] Tyagi S, Verma PK, Gambhir DS, Kaul UA, Saha R, Arora R. Early and long-term results of subclavian angioplasty in aortoarteritis (Takayasu disease): comparison with atherosclerosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998;21: 219-24.
- [78] Mishima Y. Leriche Memorial Lecture at 24th World Congress 'Takayasu's arteritis in Asia'. *Cardiovasc Surg* 2001;9: 3-10.
- [79] Ishikawa K, Maetani S. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors. *Circulation* 1994;90: 1855-60.
- [80] Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92: 347-55.
- [81] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307: 426-30.

- [82] Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 12002;13: 84-9.
- [83] Saito K, Tobe T, Minoshima S, Asakawa S, Sumiya J, Yoda M, Nakano Y, Shimizu N, Tomita M. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene* 11999;229: 67-73.
- [84] Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 11998;8: 335-8.
- [85] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 11999;257: 79-83.
- [86] Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 12003;423: 762-9.
- [87] Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Kahn SE. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 12003;46: 459-69.
- [88] Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 12001;86: 1930-5.
- [89] Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 12002;51: 2734-41.
- [90] Bogan JS, Lodish HF. Two compartments for insulin-stimulated exocytosis in 3T3-L1 adipocytes defined by endogenous ACRP30 and GLUT4. *J Cell Biol* 11999;146: 609-20.
- [91] Brichard SM, Delporte ML, Lambert M. Adipocytokines in anorexia nervosa: a review focusing on leptin and adiponectin. *Horm Metab Res* 12003;35: 337-42.
- [92] Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, Moriwaki M, Tanaka S, Nishizawa H, Sayama K, Uno S, Iwahashi H, Yamagata K, Miyagawa J, Matsuzawa Y. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 12002;25: 1665-6.
- [93] Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 12001;98: 2005-10.
- [94] Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 11996;271: 10697-703.
- [95] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 12001;7: 941-6.
- [96] Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 11996;12: 318-20.

- [97] Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 1595-9.
- [98] Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, Okazaki Y, Ishii T, Nishikai K, Saruta T. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)* 2002;103: 137-42.
- [99] Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, Nishizawa H, Maeda N, Kobayashi H, Hiraoka H, Matsuzawa Y. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107: 671-4.
- [100] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103: 1057-63.
- [101] Hotta K, Hirakata A, Ohi Y, Yamamoto R, Shinoda K, Oshitari K, Hida T. Ultrasound biomicroscopy for examination of the sclerotomy site in eyes with proliferative diabetic retinopathy after vitrectomy. *Retina* 2000;20: 52-8.
- [102] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100: 2473-6.
- [103] Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y, Matsuzawa Y. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96: 1723-32.
- [104] Yokota T, Meka CS, Medina KL, Igarashi H, Comp PC, Takahashi M, Nishida M, Oritani K, Miyagawa J, Funahashi T, Tomiyama Y, Matsuzawa Y, Kincade PW. Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins. *J Clin Invest* 2002;109: 1303-10.
- [105] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Shimomura I, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002;105: 2893-8.
- [106] Jansson PA, Pellme F, Hammarstedt A, Sandqvist M, Brekke H, Caidahl K, Forsberg M, Volkmann R, Carvalho E, Funahashi T, Matsuzawa Y, Wiklund O, Yang X, Taskinen MR, Smith U. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *FASEB J* 2003;17: 1434-40.
- [107] Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Miyagawa J, Funahashi T, Matsuzawa Y. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000;32: 47-50.
- [108] Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003;278: 45021-6.

- [109] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 12000;102: 1296-301.
- [110] Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V, Landt M. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes* 11996;45: 984-7.
- [111] Vila R, Adan C, Rafecas I, Fernandez-Lopez JA, Remesar X, Alemany M. Plasma leptin turnover rates in lean and obese Zucker rats. *Endocrinology* 11998;139: 4466-9.
- [112] Hill RA, Margetic S, Pegg GG, Gazzola C. Leptin: its pharmacokinetics and tissue distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 11998;22: 765-70.
- [113] Harris RB, Zhou J, Weigle DS, Kuijper JL. Recombinant leptin exchanges between parabiosed mice but does not reach equilibrium. *Am J Physiol* 11997;272: R1800-8.
- [114] Van Heek M, Compton DS, France CF, Tedesco RP, Fawzi AB, Graziano MP, Sybertz EJ, Strader CD, Davis HR, Jr. Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *J Clin Invest* 11997;99: 385-90.
- [115] Licinio J, Negrao AB, Mantzoros C, Kaklamani V, Wong ML, Bongiorno PB, Mulla A, Cearnal L, Veldhuis JD, Flier JS, McCann SM, Gold PW. Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 11998;95: 2541-6.
- [116] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 11994;372: 425-32.
- [117] Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 11996;334: 292-5.
- [118] Pratley RE, Nicolson M, Bogardus C, Ravussin E. Plasma leptin responses to fasting in Pima Indians. *Am J Physiol* 11997;273: E644-9.
- [119] D'Adamo M, Buongiorno A, Maroccia E, Leonetti F, Barbetti F, Giaccari A, Zorretta D, Tamburrano G, Sbraccia P. Increased OB gene expression leads to elevated plasma leptin concentrations in patients with chronic primary hyperinsulinemia. *Diabetes* 11998;47: 1625-9.
- [120] Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, Mudaliar SR, Olefsky J, Caro JF. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 11996;45: 699-701.
- [121] Zeng J, Patterson BW, Klein S, Martin DR, Dagogo-Jack S, Kohrt WM, Miller SB, Landt M. Whole body leptin kinetics and renal metabolism in vivo. *Am J Physiol* 11997;273: E1102-6.
- [122] Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J* 12001;15: 2565-71.
- [123] Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 11998;394: 897-901.
- [124] Palmer G, Gabay C. A role for leptin in rheumatic diseases? *Ann Rheum Dis* 12003;62: 913-5.
- [125] Bernotiene E, Palmer G, Gabay C. The role of leptin in innate and adaptive immune responses. *Arthritis Res Ther* 12006;8: 217.
- [126] Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci* 11999;36: 575-655.
- [127] Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 12000;68: 437-46.

- [128] Agnello D, Meazza C, Rowan CG, Villa P, Ghezzi P, Senaldi G. Leptin causes body weight loss in the absence of in vivo activities typical of cytokines of the IL-6 family. *Am J Physiol* 1998;275: R913-9.
- [129] La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* 2004;4: 371-9.
- [130] La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 2004;82: 4-11.
- [131] Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402: 656-60.
- [132] Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M. Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance--a hypothalamic perspective. *Endocrinology* 2001;142: 4163-9.
- [133] Tolle V, Bassant MH, Zizzari P, Poindessous-Jazat F, Tomasetto C, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behavior, and sleep-wake patterns in rats. *Endocrinology* 2002;143: 1353-61.
- [134] Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 4753-8.
- [135] Thompson NM, Gill DA, Davies R, Loveridge N, Houston PA, Robinson IC, Wells T. Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2004;145: 234-42.
- [136] Muccioli G, Pons N, Ghe C, Catapano F, Granata R, Ghigo E. Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol* 2004;498: 27-35.
- [137] Gauna C, Meyler FM, Janssen JA, Delhanty PJ, Abribat T, van Koetsveld P, Hofland LJ, Broglio F, Ghigo E, van der Lely AJ. Administration of acylated ghrelin reduces insulin sensitivity, whereas the combination of acylated plus unacylated ghrelin strongly improves insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 5035-42.
- [138] Cassoni P, Ghe C, Marrocco T, Tarabra E, Allia E, Catapano F, Deghenghi R, Ghigo E, Papotti M, Muccioli G. Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines. *Eur J Endocrinol* 2004;150: 173-84.
- [139] Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisconi S, Fubini A, Malan D, Baj G, Granata R, Broglio F, Papotti M, Surico N, Bussolino F, Isgaard J, Deghenghi R, Sinigaglia F, Prat M, Muccioli G, Ghigo E, Graziani A. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol* 2002;159: 1029-37.
- [140] Bedendi I, Alloatti G, Marcantoni A, Malan D, Catapano F, Ghe C, Deghenghi R, Ghigo E, Muccioli G. Cardiac effects of ghrelin and its endogenous derivatives des-octanoyl ghrelin and des-Gln14-ghrelin. *Eur J Pharmacol* 2003;476: 87-95.
- [141] Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, van der Lely AJ, Deghenghi R, Ghigo E. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 5083-6.
- [142] Dornonville de la Cour C, Lindstrom E, Norlen P, Hakanson R. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul Pept* 2004;120: 23-32.

- [143] Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, Mori K, Komatsu Y, Usui T, Shimatsu A, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 4908-11.
- [144] Kodama T, Ashitani J, Matsumoto N, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin treatment suppresses neutrophil-dominant inflammation in airways of patients with chronic respiratory infection. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21: 774-9.
- [145] Wu R, Dong W, Cui X, Zhou M, Simms HH, Ravikumar TS, Wang P. Ghrelin down-regulates proinflammatory cytokines in sepsis through activation of the vagus nerve. *Ann Surg* 2007;245: 480-6.
- [146] Nakao K, Ikeda M, Kimata S, Niitani H, Niyahara M. Takayasu's arteritis. Clinical report of eighty-four cases and immunological studies of seven cases. *Circulation* 1967;35: 1141-55.
- [147] Aliyazicioglu Y, Ozkaya O, Yakut H, Islek I, Alvur M. Leptin levels in Henoch-Schonlein purpura. *Clin Rheumatol* 2007;26: 371-5.
- [148] Yalcindag FN, Kisa U, Batioglu F, Yalcindag A, Ozdemir O, Caglayan O. Serum leptin levels in patients with ocular and nonocular Behcet's disease. *Mediators Inflamm* 2007;2007: 31986.
- [149] Evereklioglu C, Inaloz HS, Kirtak N, Doganay S, Bulbul M, Ozerol E, Er H, Ozbek E. Serum leptin concentration is increased in patients with Behcet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol* 2002;147: 331-6.
- [150] Kavuncu S, Koc F, Kurt M, Eryuksel B, Ortac S, Ozdal P, Firat E. Evaluation of serum leptin concentration in Behcet's disease with ocular involvement. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243: 1158-60.
- [151] Otero M, Nogueiras R, Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, Gualillo O. Chronic inflammation modulates ghrelin levels in humans and rats. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43: 306-10.
- [152] Manal M, El-Batch SSZ, Gihan Farouk, Hanan El Saadany, Mahmoud Selim Changes in Visfatin, Adiponectin, Leptin and Ghrelin Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis and Their Correlation with Disease Activity 2010 35(1): 50-57.
- [153] Kim HA, Choi GS, Jeon JY, Yoon JM, Sung JM, Suh CH. Leptin and ghrelin in Korean systemic lupus erythematosus. *Lupus* 19: 170-4.
- [154] Ottonello L, Gnerre P, Bertolotto M, Mancini M, Dapino P, Russo R, Garibotto G, Barreca T, Dallegri F. Leptin as a uremic toxin interferes with neutrophil chemotaxis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 2366-72.
- [155] Artwohl M, Roden M, Holzenbein T, Freudenthaler A, Waldhausl W, Baumgartner-Parzer SM. Modulation by leptin of proliferation and apoptosis in vascular endothelial cells. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26: 577-80.
- [156] Baiguera S, Conconi MT, Guidolin D, Mazzocchi G, Malendowicz LK, Parnigotto PP, Spinazzi R, Nussdorfer GG. Ghrelin inhibits in vitro angiogenic activity of rat brain microvascular endothelial cells. *Int J Mol Med* 2004;14: 849-54.
- [157] Conconi MT, Nico B, Guidolin D, Baiguera S, Spinazzi R, Rebuffat P, Malendowicz LK, Vacca A, Carraro G, Parnigotto PP, Nussdorfer GG, Ribatti D. Ghrelin inhibits FGF-2-mediated angiogenesis in vitro and in vivo. *Peptides* 2004;25: 2179-85.
- [158] Otto B, Tschop M, Heldwein W, Pfeiffer AF, Diederich S. Endogenous and exogenous glucocorticoids decrease plasma ghrelin in humans. *Eur J Endocrinol* 2004;151: 113-7.
- [159] Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12: 100-5.

[160] Belcaro G, Nicolaides AN, Laurora G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, Barsotti A. Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16: 851-6.

[161] Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, Rumley A, Lowe GD. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999;30: 841-50.

EK- I

DEI-TAK formu

Front Page for Disease Extent Index for Takayasu Arteritis - DELTak

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

DEL Tak – Disease Extent Index for Takayasu’s Arteritis	Patient name:
Tick Box only if abnormality is present (new or worse within 6/12), with duration for each symptom.	Visit Date :
Tick box only if abnormality is attributed to current vasculitis.	Investigator:

	PRESENT	duration		PRESENT	duration
1. SYSTEMIC			8. ABDOMEN		
None <input type="checkbox"/>			None <input type="checkbox"/>		
Malaise/Wt. Loss>2Kg <input type="checkbox"/>			Severe Abdominal Pain <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>
Myalgia/Arthralgia/Arthritis. <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>	Bloody Diarrhea <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>
Headache <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>	Gut Perforation/Infarct <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>
Fever <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>	Surgical Opinion / tests <input type="checkbox"/>		
2. CUTANEOUS			Active Vasculitis confirmed <input type="checkbox"/>		
None <input type="checkbox"/>			9. RENAL		
Gangrene <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>	None <input type="checkbox"/>		
Other Skin Vasculitis <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>	Hypertension (Diastole >90) <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>
3. MUCOUS MEMBRANES			Systolic >140 <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>
none <input type="checkbox"/>			Proteinuria (>1+/0.2g/24H) <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>
Present <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>	Hematuria (>1+/10RBC/ml) <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>
4. EYES			Creatinine (125-249 µmol/L) <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>
None <input type="checkbox"/>			Creatinine (250-499 µmol/L) <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>
Blurred Vision <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>	Creatinine (>500 µmol/L) <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>
Sudden Vision Loss <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>	Rise in creatinine >30% or		<input type="radio"/>
Other <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>	> 25% fall in creatinine clearance. <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>
5. ENT			10. Nervous System		
None <input type="checkbox"/>			None <input type="checkbox"/>		
Present <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>	Organic Confusion/Dementia <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>
6. CHEST			Seizures (not hypertensive) <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>
None <input type="checkbox"/>			Stroke <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>
Persistent Cough <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>	Syncope <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>
Dyspnea/Wheeze <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>	Cord Lesion <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>
Hemoptysis/Hemorrhage <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>	11. Genitourinary System		
Massive Hemoptysis <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>	None <input type="checkbox"/>		
Respiratory Failure <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>	Sexual Impotence <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>
Chest Radiology <input type="checkbox"/>			Abortions <input type="checkbox"/>		<input type="radio"/>
Active Vasculitis confirmed <input type="checkbox"/>					

7. CARDIOVASCULAR SYSTEM					
none <input type="checkbox"/>			7a. Bruits	R	L
Bruits (see 7a) <input type="checkbox"/>			Carotid <input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pulse Inequality (See 7b) <input type="checkbox"/>			Vertebral <input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pulse Loss (See 7c) <input type="checkbox"/>			Subclavian <input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pulse Loss with threatened loss of limb. <input type="checkbox"/>			Renal <input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Claudication (See 7d) <input type="checkbox"/>			Abdominal <input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Carotidodynia <input type="checkbox"/>			Inguinal <input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Aortic Incompetence <input type="checkbox"/>			7b. Pulse and BP Inequality		
Pericardial Pain/Rub <input type="checkbox"/>			Present <input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
Ischemic Cardiac Pain <input type="checkbox"/>			7c. Pulse Loss		
Congestive Cardiac Failure <input type="checkbox"/>			Carotid <input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cardiology Opinion/Tests			Subclavian <input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Active Vasculitis confirmed <input type="checkbox"/>			Brachial <input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pericarditis <input type="checkbox"/>			Radial <input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Myocardial Infarct/Angina <input type="checkbox"/>			Femoral <input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cardiomyopathy <input type="checkbox"/>			Popliteal <input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
			Posterior Tibial <input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
			Dorsalis Pedis <input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
			7d. Claudication		
			Arm <input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
			Leg <input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	
			Neck <input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	

12. Other Vasc items:			13. PGO (Active / Grumbling or persistent / Inactive):		
-----------------------	--	--	--	--	--

ESR CRP

Revised form by M.R Sivakumar, R.Misra, and P.A Bacon – Dec 2005