

Tıp Fakültesi

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİTLERDE KARDİYOVASKÜLER RİSKİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. TUBA NUR İZGİ UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. EBRU AŞICIOĞLU

İSTANBUL, 2019



Tıp Fakültesi

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİTLERDE KARDİYOVASKÜLER RİSKİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. TUBA NUR İZGİ UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. EBRU AŞICIOĞLU

İSTANBUL, 2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve tecrübelerini bizim paylaşan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Rafi Haner Direskeneli ve eski anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. İshak Çetin Özener nezdinde tüm İç Hastalıkları Anabilim dalı hocalarına,

Tezimin her aşamasında benden desteğini esirgemeyen, ilgiyle bilgi ve tecrübelerini paylaşan ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli danışman hocam Doç. Dr. Ebru Aşıcıoğlu'na,

Tez sürecimde birlikte çalışma fırsatı bulduğum Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Halil Ataş ve Uzm. Dr. Dursun Akaslan'a,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığım başta eşkıdemim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmalarımı yardımlarıyla kolaylaştıran, desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Dr. Betül Çetin ve Dr. Özge Can Bostan'a,

Öğrencilik hayatımdan beri yanımda olan, daha nice on yılları birlikte geçirmeyi istediğim dostlarım Dr. Kübra Karkaç, Dr. Zeynep Alaca Topçu ve Dr. Hatice Aylin Akbulut'a,

Beni bugünlere getiren, her zaman sevgiyle, sabırla, şefkatle yanımda olan, desteklerini esirgemeyen sevgili annem Fatma Özmen, babam Şenol Özmen ve kardeşim Yunus Alp Özmen'e,

Ve son olarak yollarımız kesiştiğinden beri hayatıma anlam katan, her anımı güzelleştiren, sevgisini, desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim Dr. Yasin İzgi'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuba Nur İZGİ

Temmuz 2019, İstanbul

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ……..i

KISALTMALAR…….iv

ŞEKİL, RESİM ve TABLOLAR……vii

ÖZET…….....vii

ABSTRACT……..x

1.GİRİŞ ve AMAÇ……...1

2. GENEL BİLGİLER …….....3

2.1. Epidemiyoloji…….4

2.2. Etyopatogenez……....5

2.2.1 Histopatoloji……..7

2.3. Klinik Bulgular……..9

2.3.1 Granulomatöz polianjitis……...9

2.3.2 Mikroskopik polianjitis……...10

2.3.3 Eosinofilik granulomatöz polianjitis……...10

2.4. Laboratuar ve Radyolojik Bulgular……11

2.5. Tanı……..11

2.6. Tedavi……..12

2.6.1 Remisyon indüksiyonu……..13

2.6.2 İdame tedavisi……...14

2.6.3 Profilaksi……15

2.7. Prognoz……15

2.8. AAV'de Kardiyovasküler Hastalıklar……..17

2.9. Kalbin Yapı ve Fonksiyonları……..19

2.9.1 Sağ ventrikül……..19
2.9.2 Sağ atriyum……21
2.9.3 Sol ventrikül……..22
2.9.4 Sol atriyum……....22
2.10. Ekokardiyografik İnceleme……...23
2.10.1 M-Mode ekokardiyografi……23
2.10.2 B-Mode; İki boyutlu ekokardiyografik inceleme…….....24
2.10.3 Doppler ekokardiyografi……..24
2.10.4 Speckle Tracking ekokardiyografi……26
2.11. Arteriyel Sertlik……30
2.11.1 Vasküler sertlik mekanizmaları……30
2.11.2 Arteriyel sertlik göstergeleri……31
2.11.2.1 Nabız dalga hızı (Pulse wave velocity)……..31
2.11.2.2 Augmentasyon (Güçlenme) indeksi (Aix)……33
2.11.2.3 Santral nabız basıncı, Aix ve arteriyel sertlik……33
2.11.3 Nabız dalga hızı ölçüm yöntemleri……..34

3. GEREÇ ve YÖNTEM……35
3.1. Çalışmanın Tasarımı……35
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri……..35
3.3. Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri……..35
3.4. Veri Toplama Yöntemi……...36
3.5. Nabız Dalga Analizi……36
3.6. Ekokardiyografik Yöntem ……36
3.7. Karotis İntima Media Kalınlığının Ölçülmesi……37
3.8. İstatistiksel Analiz……...37

4. BULGULAR……39

5. TARTIŞMA ve SONUÇ……51

6. KAYNAKLAR……..62

7: EKLER……...69

KISALTMALAR

A: Mitral geç doluş velositesi

A': Mitral anülüs doku Doppler geç diyastolik velosite

AAV: Antinötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülit

ACEi: Anjiotensin converting enzim inhibitörü

Aix: Augmentasyon İndeksi

ANCA: Antinötrofilik sitoplazmik antikorlar

ARB: Anjiotensin reseptör blokeri

AS: Ankilozan spondilit

AZA: Azatiopürin

BVAS: Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru

cANCA: Sitoplazmik ANCA

CHCC: Chapel Hill Consensus Conference

CRP: C-reaktif protein

DM: Diyabetes mellitus

DT: Deselerasyon zamanı

E: Mitral erken doluş velositesi

E': Mitral anülüs doku Doppler erken diyastolik velosite

EGPA: Eosinofilik granulomatöz polianjitis

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

EUVAS: Avrupa Vaskülit Çalışma Grubu

GFR: Glomeruler filtrasyon hızı

GK: Glukokortikoid

GPA: Granülomatöz polianjitis

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HİGN: Hızlı ilerleyen glomerulonefrit

HT: Hipertansiyon

İSH: İzole sistolik hipertansiyon

IVS: İnterventriküler septum kalınlığı

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KİMK: Karotis intima media kalınlığı

KKB: Kalsiyum kanal blokeri

KS: Kortikosteroid

KV: Kardiyovasküler

KVH: Kardiyovasküler hastalıklar

LA: Sol atriyum

LA: Sol atriyum

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LV: Sol ventrikül

LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı

LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi

LVESV: Sol ventrikül sistol sonu hacmi

LV-GCS: sol ventrikül global "sirkumferansiyel strain"

LV-GLS: sol ventrikül global "longitudinal strain"

LVS: Sol ventrikül sistol sonu çapı

MESNA: 2-mercaptoethanesulfonate sodium

MMF: Mikofenolat mofetil

MPA: Mikroskopik polianjitis

MPO: Myeloperoksidaz

MTK: Metotreksat

NDH: Nabız dalga hızı

NT-proBNP: N terminal pro-beyin natriüretik peptit

pANCA: Perinükleer ANCA

PF: Plazmaferez

PR3: Proteinaz 3

PW: Arka duvar kalınlığı

RA: Romatoid artrit

RA: Sağ atriyum

RA: Sağ atriyum

RTK: Ritüksimab

RV çap: Sağ ventrikül çap

RV: Sağ ventrikül

RV-GLS: Sağ ventrikül global "longitudinal strain"

RVS: Triküspit anuler sistolik velosite

SKL: Siklofosfamid

SLE: Sistemik lupus eritematosus

sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

STE: Speckle tracking ekokardiyografi

TAPSE: Triküspit anuler düzlemin sistolik hareketi

TAPSE: Ttriküspit anülüs düzleminin sistolik hareketi

Troponin T-hs: Yüksek hassasiyetli troponin T

VKİ: Vücut kitle indeksi

ŞEKİL, RESİM ve TABLOLAR

Şekil 1. Vaskülitlerin damar tutulumlarının dağılımı

Şekil 2. Antinötrofil sitoplazmik antikor ilişkili hastalıkların patogenezi

Şekil 3. M-mod ve iki boyutlu ekokardiyografide görüntü oluşumu

Şekil 4. Deformasyon parametreleri

Şekil 5. Kalp siklusu boyunca apeks ve bazalin rotasyonu

Şekil 6. Miyokardiyal duvar strainlerinin çeşitleri

Şekil 7. Akustik belirteçlerin çerçeveler arası yer değiştirmesi

Şekil 8. Yaş ve KİMK arasındaki korelasyon eğrisi

Şekil 9. NT-proBNP ile LV-GLS arasındaki korelasyon eğrisi

Şekil 10. LV-GLS için NT-pro BNP ROC eğrisi

Resim 1. İmmünfloresanda P-ANCA

Resim 2. İmmünfloresanda C-ANCA

Resim 3. AAV'de vasküler ve glomerüler patoloji

Resim 4. ANCA ilişkili nekrotizan granulomatozis patolojisi

Tablo 1. Sağ ventrikül boyut ve işlevini gösteren parametrelerin referans aralıkları

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

Tablo 3. Hasta grubunun AAV verileri

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri

Tablo 5. Çalışma grubunun KİMK ve nabız dalga analizi verileri

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun konvansiyonel ekokardiyografi verileri

Tablo 7. Çalışma grubunun "speckle tracking" ekokardiyografi verileri

Tablo 8. KİMK ve LV-GLS ile demografik ve biyokimyasal değerler arasında korelasyon

Tablo 9. KİMK, Nabız dalga analizi ve "speckle tracking" ekokardiyografi verileri arasındaki korelasyon

ÖZET

Amaç: ANCA-ilişkili vaskülitler, yaygın sistemik tutulumla gidebilen küçük damar vaskülitleridir. İmmunsupresif tedavilerle birlikte remisyon ve sağkalım oranları artmış olsa da uzun dönem sağkalım oranları halen düşük olup, kardiyovasküler hastalıklar takip süresi boyunca ana ölüm sebepleri arasında sayılabilir. Klinik olarak belirgin kardiyovasküler hastalık gelişmeden riskli hasta grubunu belirlemek uzun dönem sağkalımı arttırmak açısından önemlidir. Arteriyel sertlik, arter duvarının basınç değişikliklerine karşı genişleme yeteneğinin kaybı olarak tanımlanır ve kardiyovasküler hastalık riskinin önemli belirteçlerinden biridir. Nabız dalga hızı (NDH) ölçümü arteriyal sertliği değerlendirmede basit, girişimsel olmayan ve doğru sonuçlar veren bir yöntemdir. Speckle tracking ekokardiyografi (STE) ise yüksek frekanslı ses dalgalarının myokarda girmesiyle ortaya çıkan speckle (benek) paternlerinin takibinin yapıldığı bir metoddur. Sistemik hastalıklar da dahil birçok klinik durumda subklinik kardiyovasküler tutulumun ve subklinik miyokard disfonksiyonunun varlığını gösterebilmektedir. Çalışmamızda kardiyovasküler risk belirteçlerinden olan aterosklerozu, arteriyel sertliği ve subklinik miyokardiyal disfoksiyonu belirlemek için sırasıyla karotis intima-media kalınlığı ölçümü, nabız dalga analizi ve “speckle tracking” ekokardiyografi yapılmıştır

Gereç ve Yöntem: ANCA-ilişkili vaskülit tanılı 31 hastanın verileri 21 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldı. Hastaların klinik özellikleri, biyokimyasal verileri, tıbbi özgeçmişleri ve nabız dalga analizi verileri kaydedildi. İki-boyutlu “speckle tracking” ekokardiyografi (STE) yapıldı. Korelasyon ve çok değişkenli regresyon analizleri yapılarak STE, nabız dalga analizi ve klasik kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiler incelendi.

Bulgular: Hastaların 14’ü kadın (%45,16), 17’si erkekti (%54,84). Yaş ortalaması 52,61±11,53 yıldı. Hasta grubunda sol ventrikül "global longitudinal strain" (LV-GLS) değerleri anlamlı olarak düşük saptandı [%19,3 (16,7-21,2) vs %21,7 (18,4-23,1) ; p=0,014]. Karotis intima-media kalınlığı (KİMK) hasta grubunda daha yüksek bulundu [0,74 (0,65-0,84) vs 0,625 (0,57-0,74) mm; p=0,041]. Nabız dalga

hızı ise hasta ve kontrol grubunda benzerdi [7,85 (6,7-9,3) vs 7,75 (6,8-8,5) m/s; p=0,298]. KİMK'nın yaş, bel çevresi ve sistolik basınç ile pozitif korelasyon, GFR ile negatif korelasyon gösterdiği gözlendi. LV-GLS ise sadece NT-proBNP ile negatif koreleydi. Çoklu regresyon analizlerinde KİMK'nın bağımsız olarak yaşla (p=0.048), LV-GLS'in ise NT-proBNP (p=0.044) ile ilişkili olduğu gözlendi.

Sonuç: Çalışmamızda AAV'lerde STE ile subklinik sol ventrikül disfonksiyonu olduğu saptanmış ve LV-GLS'in bağımsız olarak NT-proBNP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. AAV hastalarında subklinik miyokardiyal disfonksiyonu belirleme amacıyla erken dönemde STE faydalı olmakla birlikte, operatör bağımlı,zaman alıcı ve pahalı bir yöntem olduğundan, STE yapılmadan önce riskli hastaları belirlemek için bir tarama aracı olarak NT-proBNP kullanılabilir. Bu hasta grubunda subklinik kardiyovasküler disfonksiyonu belirlemek için STE ve NT-proBNP kullanılması ile ilgili daha fazla sayıda hasta içeren kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: ANCA-ilişkili vaskülit, kardiyovasküler risk, nabız dalga hızı, speckle tracking ekokardiyografi, strain

ABSTRACT

Objective: Antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitides (AAVs) are small sized vessel vasculitis associated with widespread systemic inflammation. After the introduction of immunosuppressive therapies, the rates of remission and 5-year survival have improved. However, AAV patients still have decreased long-term survival and cardiovascular diseases (CVD) can be considered as main causes of death during follow-up. It is important to determine the risky group before clinically overt cardiovascular disease develops in order to increase long-term survival. Arterial stiffness is defined as the reduced capability of the arterial wall to expand in response to pressure changes and is an important predictor of cardiovascular disease risk. Pulse wave velocity (PWV) measurement is a simple, non-invasive and accurate method of assessing arterial stiffness. Speckle tracking echocardiography (STE) is a method of tracking speckle patterns that arise from the entry of high frequency sound waves into the myocardium. The presence of subclinical cardiovascular involvement and subclinical myocardial dysfunction in many clinical conditions including systemic diseases can be detected by STE. In our study, carotid intima-media thickness measurement, pulse wave analysis and speckle tracking echocardiography were performed to determine atherosclerosis, arterial stiffness and subclinical myocardial dysfunction, which are considered cardiovascular risk markers, respectively.

Materials and Methods: The data of 31 patients with ANCA-associated vasculitis were compared with 21 healthy controls. Clinical characteristics, biochemical data, medical history and pulse wave analysis data were recorded. Two-dimensional speckle tracking echocardiography was performed. Correlation and multivariate regression analyzes were performed to investigate the relationships between STE, pulse wave analysis and traditional cardiovascular risk factors.

Results: Fourteen patients (45.16%) were female and 17 were male (54.84%). The mean age was 52.61 ± 11.53 years. Left ventricular "global longitudinal strain" (LV-

GLS) values were significantly lower in the patient group [19,3% (16,7-21,2) vs 21.7% (18,4-23,1); p = 0,014].

Carotid intima-media thickness (CIMT) was higher in the patient group [0,74 (0,65-0,84) vs 0,625 (0,57-0,74) mm; p=0,041]. Pulse wave velocity was similar in the patient and control groups [7,85 (6,7-9,3) vs 7,75 (6,8-8,5) m/s; p=0,298]. CIMT was positively correlated with age, waist circumference and systolic pressure, and negatively correlated with GFR. LV-GLS was negatively correlated with NT-proBNP alone. Multiple regression analyzes showed that CIMT was independently associated with age (p = 0,048) and LV-GLS was associated with NT-proBNP (p = 0,044).

Conclusions: In our study, subclinical left ventricular dysfunction was detected with STE and LV-GLS was independently associated with NT-proBNP in patients with AAV. Although early STE is useful for detecting subclinical myocardial dysfunction in patients with AAV, NT-proBNP can be used as a screening tool to identify patients at risk before STE is performed, as it is an operator-dependent, time-consuming and expensive method. In this group of patients, comprehensive studies involving more patients with the use of STE and NT-proBNP are needed to determine subclinical cardiovascular dysfunction.

Keywords: ANCA-associated vasculitis, cardiovascular risk, pulse wave velocity, speckle tracking echocardiography, strain

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Antinötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülitler (AAV) yaygın sistemik tutulumla gidebilen, hayat süresini kısaltan, çoğunlukla renal fonksiyonlarda bozulmaya sebep olabilen küçük damarların inflamasyonu ile karakterize hastalıklar grubudur [1]. Antinötrofilik sitoplazmik antikorlar (ANCA) nötrofillerdeki sitoplazmik antikorlara karşı gelişen antikorlardır; proteinaz 3'e (PR3) bağlanan sitoplazmik ANCA (cANCA veya PR3-ANCA) ve myeloperoksidaza (MPO) bağlanan perinükleer ANCA (pANCA veya MPO-ANCA) olarak ayrılır. cANCA tipik aktif granulomatöz polianjitisli hastaların %90'ından fazlasında, pANCA mikroskobik polianjitis ve eosinofilik granulomatöz polianjitisli (Churg-Strauss) hastalarda değişen oranlarda saptanır [2]. AAV hastalarının yaklaşık %10'u ANCA negatiftir ancak ANCA pozitif hastalara benzer klinik ve patolojik tezahüre sahiptir [3].

AAV'de; üst solunum yolları, pulmoner, renal, cilt, santral ve periferik sinir sistemi, göz, eklem ve daha nadiren kardiyovasküler, gastrointestinal tutuluma bağlı bulgular görülebilir [2]. Tedavi edilmeyen vakalar ölümcül seyrederken, yüksek doz glukokortikoidler ve siklofosfamid gibi immunsupresif tedavilerin uygulanmasıyla remisyon ve 5 yıllık sağkalım oranları artmıştır. Ancak AAV hastalarının uzun dönem sağkalım oranları halen düşük olup, kardiyovasküler (KV) hastalıklar takip süresi boyunca ana ölüm sebepleri arasinda sayılabilir. AAV hastalarında KV hastalıklar açısından artmış risk bulunmaktadır [4, 5]. Tanıdan sonraki 5 yıllık takipte hastaların %14'ü KV olay yaşamaktadır ve ilk yıldan sonra KV nedenlere bağlı ölümler %26 oranında görülmektedir [6, 7]. Vasküler inflamasyonun esas olduğu kronik inflamatuar süreç ile endotel disfonksiyonu ateroskleroz için önemli tetikleyicilerdir ve KV hastalıklar açısından artmış riskle ilişkilendirilmektedir. Yine AAV hastalarındaki renal tutulum, uygulanan tedaviler KV hastalık gelişimine katkıda bulunur [7].

Modern tedavi yöntemleri sayesinde AAV hastalarında remisyon ve sağkalım oranları iyileşmiş olsa da uzun dönemde KV hastalıklara bağlı mortalite halen

yüksektir. Bu nedenle KV hastalıklar açısından riskli hastaları tesbit etmek, uzun dönemde mortalite ve morbiditeyi azaltmak için önem arz etmektedir.

Arteriyel sertlik, arter duvarının basınç değişikliklerine karşı genişleme yeteneğinin kaybı olarak tanımlanır ve kardiyovasküler hastalık riskinin önemli belirteçlerinden biridir. Nabız dalga hızı (NDH) ölçümü arteriyal sertliği değerlendirmede basit, yenilenebilir, girişimsel olmayan ve doğru sonuçlar veren bir yöntemdir. Kalbin sistolik kasılmasıyla oluşturulan basınç dalgalarının arter ağacı boyunca yayıldığı hız olarak tanımlanır [8]. Daha sert olan damarlarda nabız dalgasının daha hızlı ilerlediği temeline dayanır. Nabız dalga hızının KV mortalite ve koroner arter hastalığı gelişimini klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak öngördüğü yapılan çalışmalarla desteklenmiştir [9].

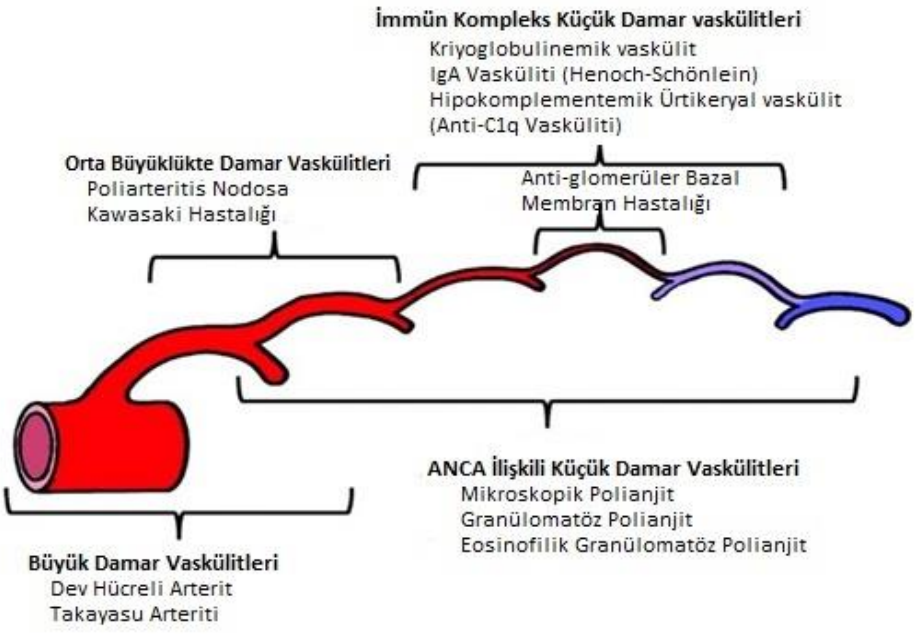
Speckle tracking ekokardiyografi (STE) yüksek frekanslı ses dalgalarının myokarda girmesiyle ortaya çıkan speckle (benek) paternlerinin takibinin yapıldığı bir metoddur [10]. Miyokardiyal hızların, strain-strain rate gibi deformasyon parametrelerinin ölçümüne olanak sağlar. Bu parametrelerin sistolik ve diyastolik fonksiyon, miyokardiyal mekanikler, iskemi ve diğer pek çok patofizyolojik durum hakkında önemli veri sağladığı kabul edilmiştir [11]. Ayrıca STE yönteminin sistemik hastalıklar da dahil birçok hastalıkta subklinik kardiyovasküler tutulumu gösterdiği kanıtlanmıştır [12].

Çalışmamızda kardiyovasküler hastalık riskinde artışa sebep olduğu bilinen geleneksel yöntemlere ek olarak speckle tracking ekokardiyografi yöntemi ile asemptomatik hastalarda subklinik kardiyovasküler tutulum araştırılacaktır. Yine kardiyovaküler risk açısından önemli belirteçlerden olan arteriyel sertlik nabız dalga analizi yöntemiyle değerlendirilecektir. Elde edilen verilerin hastaların klinik verileriyle ilişkisi araştırılacaktır. Bulgular sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

ANCA ilişkili vaskülitler granulomatöz polianjitis, mikroskopik polianjitis ve eozinofilik granulomatöz polianjitis alt gruplarından oluşan; pulmoner ve renal tutulumlar sık olmak üzere birçok doku ve organı etkileyebilen sistemik vaskülitlerdir. Dolaşımda çoğunlukla sitoplazmik antijenlere karşı gelişmiş anti-proteinase-3 veya anti-myeloperoksidaz antikorlar saptanmaktadır.

Küçük damar vaskülitlerinde terminoloji, sınıflandırma ve tanısal kriterleri standardize etmek için farklı girişimlerde bulunulmuştur. Bunlar arasında 2012'de yeniden gözden geçirilen The Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) kararları çoğunlukla kriter alınandır (Şekil 1). Ancak CHCC terminoloji sistemi sınıflandırmadan ziyade isimleri ve tanımlamaları sağlamıştır.



Şekil 1. Vaskülitlerin damar tutulumlarının dağılımı [13]

AAV'ler MPO-ANCA ve PR3-ANCA ile ilişkilendirilen nekrotizan vaskülitlerdir. Mikroskopik polianjitis, granulomatöz polianjitis ve eosinofilik granulomatöz polianjitis olarak ayrılır [13].

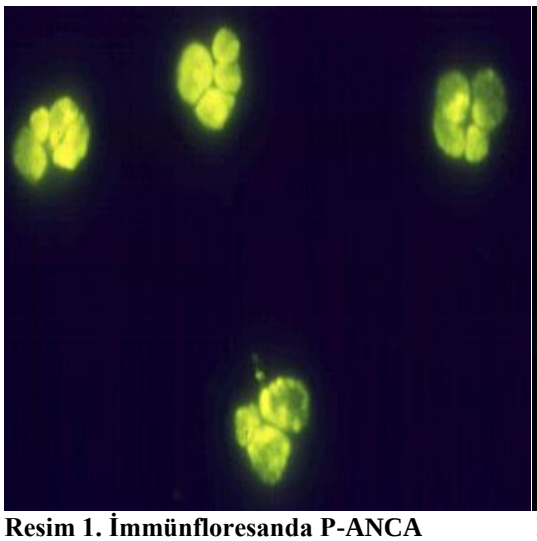
Mikroskopik polianjitis (MPA) baskın olarak küçük damarları etkileyen nekrotizan vaskülittir. İmmun depozit az miktarda içerebilir veya hiç içermeyebilir. Küçük ve orta boy arterleri tutan nekrotizan arterit bulunabilir. Nekrotizan glomerulonefrit çok yaygındır. Granülomatöz polianjitiste (GPA) genellikle üst ve alt hava yollarını içeren nekrotizan granulomatöz inflamasyon görülür ve nekrotizan vaskülit ağırlıklı olarak küçük ve orta damarları etkiler. Eosinofilik granulomatöz polianjitis (EGPA) sıklıkla hava yollarını etkileyen, eozinofilden zengin, nekrotizan granulomatöz inflamasyondur ve nekrotizan vaskülit ağırlıklı olarak küçük ve orta damarları etkiler. Astım ve eosinofili eşlik eder. ANCA, EGPA'da glomerulonefrit varlığında daha sıktır [13].

2.1. Epidemiyoloji

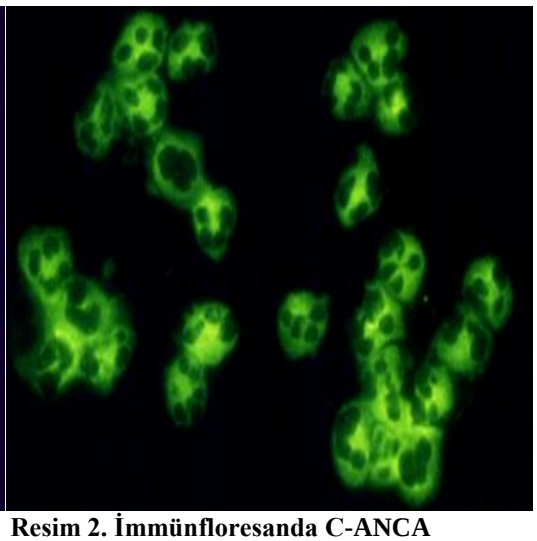
Son 25 yılda AAV epidemiyolojisiyle ilgili pek çok çalışma rapor edilmiştir. AAV'nin Avrupa'daki tüm insidans oranları 13-20/milyon aralığında raporlanmıştır. GPA insidansı 1980'lerden bu yana artış göstermektedir. Coğrafi faktörlerin rolü olabilir. Avrupa'nın üç farklı bölgesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada tüm AAV insidansında yaklaşık 19/milyon gibi benzer sonuçlar bulunmuştur [14]. AAV'nin cinsiyet dağılımı pek çok çalışmada hafif erkek baskınlığı olduğu yönündedir. Tüm AAV gruplarında yaşla orantılı belirgin artış görülmektedir. AAV prevelansı ise 46-184/milyon olarak tahmin edilmektedir. [15]. Pik insidans 65-75 yaşlarında görülür. Birleşik Krallık ve kuzey Avrupa'da PR3-ANCA ve GPA daha yaygınken, güney Avrupa, Asya ve Hindistan'da ise MPO-ANCA ve MPA daha yaygındır. Birleşik Devletler'de kuzey ve güney arasında benzer özellikler görülürken, ANCA vaskülitler siyah ırkta daha az ve daha genç yaşlarda görülür [16].

2.2. Etyopatogenez

Nötrofil sitoplazmik antikorlarına karşı gelişen antikorlar ilk olarak 1982'de pauci-immun glomerulonefritli hastalarda tanımlanmıştır [17]. ANCA'lar hedef aldıkları antikorlara göre iki ana gruba ayrılır. Sitoplazmik ANCA (cANCA) terminolojisi , serum antikorları indikatör nötrofillere bağlandığında immunfloresan mikroskopide gözlenen diffüz, granüler sitoplazmik boyanma modeliyle ilişkilidir (Resim 2). Proteinaz-3 (Nötrofil azurofilik granüllerde bulunan 29-kDa nötral serin proteinaz) başlıca cANCA antijenidir. Perinükleer ANCA (pANCA) terminolojisi, indikatör nötrofillerdeki daha lokalize perinükleer veya nükleer boyanma modeliyle ilişkilidir (Resim 1). pANCA için esas hedef myeloperoksidaz enzimidir. pANCA boyanma paterni oluşturan diğer hedefler elastaz, katepsin G, laktoferrin, lizozim ve bakterisidal/permeabilite-artırıcı proteindir. Ancak sadece myeloperoksidaza karşı gelişen antikorlar vaskülitle ilişkilendirilmiştir. Myeloperoksidaz dışı antijenlere karşı gelişen antikorların oluşturduğu boyanma modeli; romatolojik veya romatolojik olmayan otoimmun hastalıklar, inflamatuar barsak hastalıkları, belirli ilaçlar ve endokardit gibi bazı enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir [2].

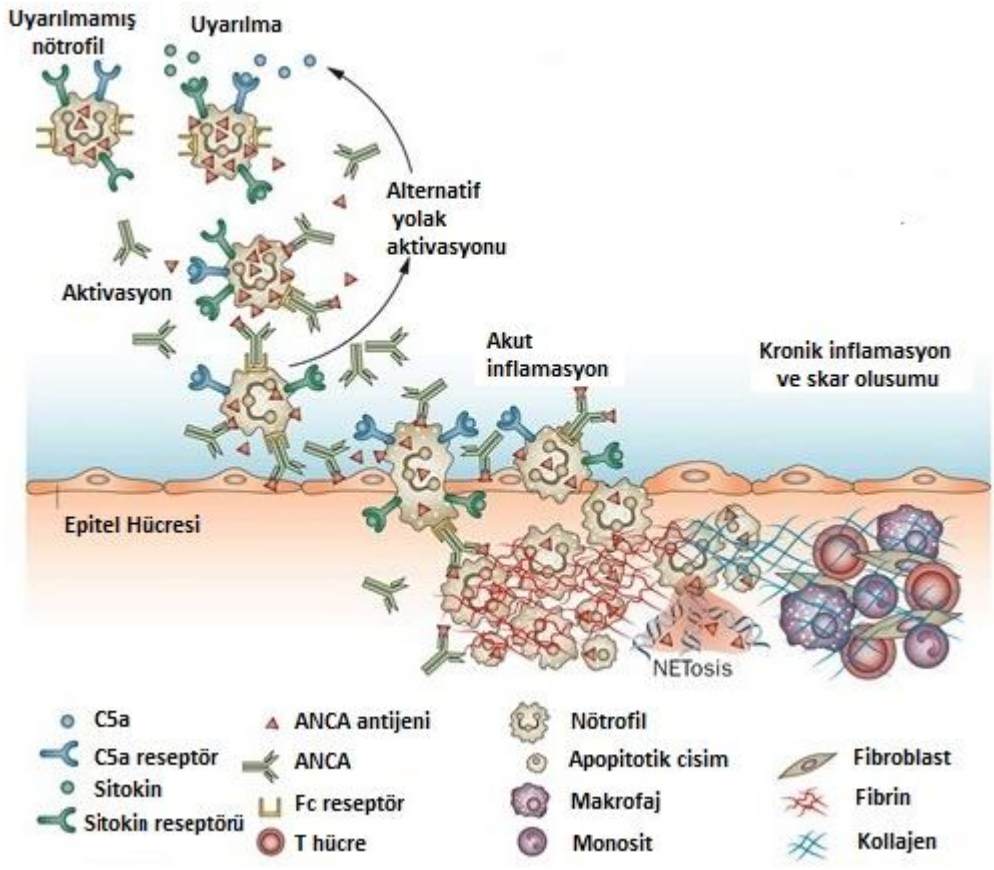


Resim 1. İmmünfloresanda P-ANCA



Resim 2. İmmünfloresanda C-ANCA

Bu antikorların hastalık patogenezinde ne rol oynadığı veya neden vaskülit sendromlu hastaların MPO veya PR3'e karşı antikor geliştirdiği belirsizdir. MPO ve PR3; normalde serum antikorlarıyla karşılaşmadan, nötrofil ve monosit azurofilik granül ve lizozomlarında bulunur [2]. Birkaç in vitro çalışmaya göre nötrofiller veya monositler tümör nekrozis faktör-α, bakteriyel lipopolisakkarid, kompleman anafilatoksin C5a gibi proinflamatuar uyaranlar tarafından aktive edildiğinde, MPO ve PR3 ekstraselüler ANCA ile etkileşeceği hücre membranına yer değiştirir. MPO-ANCA ve PR3-ANCA inkubasyonu toksik oksijen radikallerinin üretilmesini ve degranulasyonu tetikler, çok sayıda yıkıcı enzim endotel hücrelerinde hasara ve ölüme sebep olur (Şekil 2) [18].



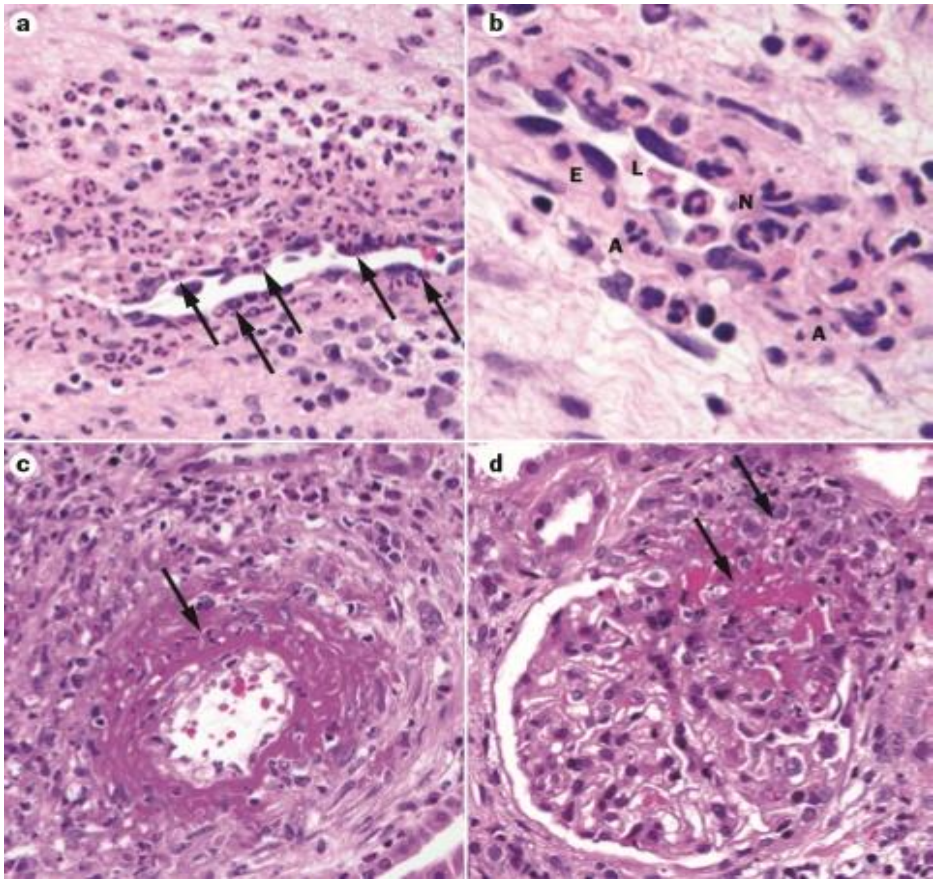
Şekil 2. Antinötrofil sitoplazmik antikor ilişkili hastalıkların patogenezi [19]

Hastalığı başlatan etkenler belirsizdir. Çevresel etkenler arasında üzerinde en fazla araştırma yapılan konu silika maruziyetidir. AAV ile ilişkili enfeksiyöz nedenlerden en bilineni Staphylococcus aureustur ve kronik nazal S.aureus saptanması GPA'lı hastalarda relaps açısından bağımsız risk faktörü olabilir. Stenotrophomonas maltophilia, pseudomonas aeruginosa *ve* haemophilus influenza gibi diğer bakateriyel enfeksiyonlar kresentrik glomerulonefritle ilişkilendirilmiştir [20]. Propiltiourasil, hidralazin, levamizol, minosiklin, allopurinol gibi ilaçların ANCA serokonversiyonu oluşturduğu rapor edilmiştir. Avrupa'da yapılan geniş bir kohort çalışmasında anti-PR3 ANCA'nın HLA-DP, α-1-antitripsin kodlayan genler (SERPINA1) ve proteinaz 3 (PRTN3) ile; anti-MPO'nun ise HLA-DQ ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [21].

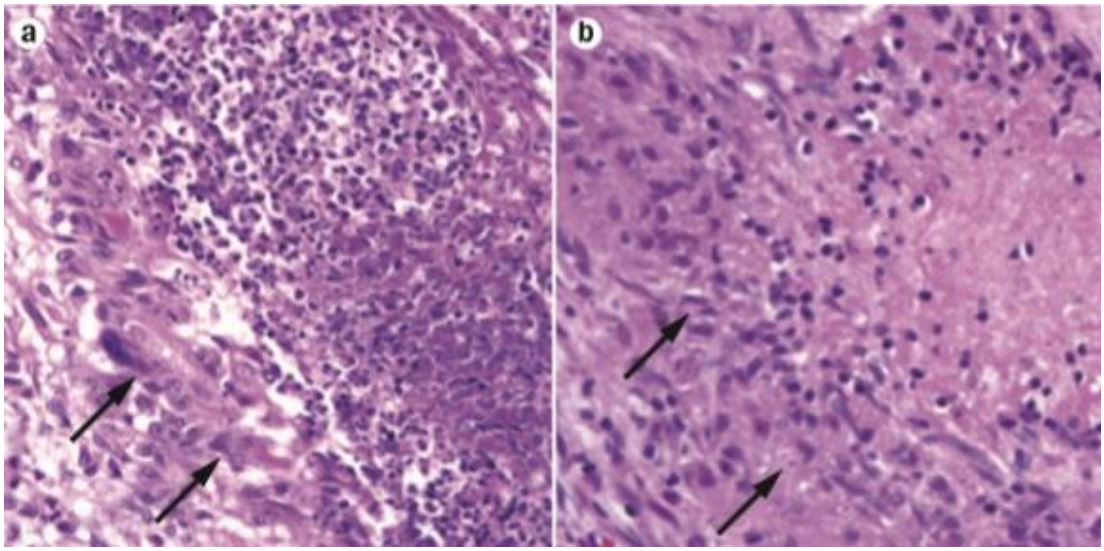
2.2.1 Histopatoloji

AAV'de akut lezyonlar nötrofilden zengin nekrotizan inflamasyon olarak başlar. Damarlarda erken bulgu nötrofil ve monositlerin marjinasyon ve diapedezidir. Saatler içinde nötrofiller apopitoz ve nekroza gider (Resim 3a,b). Akut fibnoid nekroz alanlarında sıklıkla lökositoklazis gözlenir (Resim 3d). Nötrofillerin sitoplazmik ve nükleer içerikleri inflamasyon ve akut nekroz alanında bulunur. Damar duvarındaki nekrotizan hasar; hemoraji ve kaogülasyon faktörleri, doku faktör gibi plazma proteinlerinin damar duvarına ve bitişik ekstravasküler dokuya salınmasıyla sonuçlanır (Resim 3c,d). Birkaç gün içinde ilk lezyonlar yerini monosit, makrofaj ve son olarak T hücrelerden baskın inflamasyona bırakır (Resim 3c). Glomerüllerde, segmental fibroid nekroz, monositler, makrofajlar ve aktive edilmiş epitel hücrelerinin oluşturduğu komşu hücresel reaksiyonları (kresent) oluşturur (Resim 3d). AAV glomerulonefrit biyopsilerinde, lökositler ağırlıklı olarak monosit ve makrofajlardır ve kısıtlı sayıda nötrofil içerir. 1-2 hafta içersinde vasküler segmentlerde interstisyel kollajen depozisyonları içeren skar dokusu fazı başlar. Skar dokusunun genişliği, normal doku ve fonksiyona dönüş ihtimali inflamatuar hasarın şiddeti ve süresine bağlıdır[19].

GPA ve EGPA'lı hastalarda sıklıkla multinükleer dev hücreleri içeren makrofajlardan oluşan nodüler ekstravasküler inflamatuar lezyonlar bulunmaktadır (Resim 4). Erken granulomatöz pulmoner lezyonlarda; merkezde nekroz ve apopitozin değişen evrelerinde bulunan nötrofilleri içeren mikroabseler, kenarda ise nekroza yanıt veren makrofajlardan oluşan ince bir alan bulunmaktadır (Resim 4a). Granulomatozisin daha geç evrelerinde, merkezde komşu akciğer parankiminden epiteloid makrofajlarla belirgin bir şekilde ayrılan amorf nekrotik debris bulunur (Resim 4b). Bu aşamada nötrofiller belirgin değildir ve granulomatöz inflamasyon daha çok lenfoid hücreleri içerir. Daha ileri aşamada nekrotik debris skar dokusuyla yer değiştirir ve lenfositler kronik granulomatöz inflamasyonun bir parçası olur [19].



Resim 3. AAV'de vasküler ve glomerüler patoloji [19]



Resim 4. ANCA ilişkili nekrotizan granulomatozis patolojisi [19]

2.3. Klinik Bulgular

2.3.1 Granulomatöz polianjitis

Granulomatöz polianjitis, glomerulonefritle birlikte üst ve alt solunum yollarının granulomatöz vaskülitiyle karakterize klinikopatolojik bir durumdur. Üst solunum yollarının tutulumu hastaların %95'inde meydana gelir. Hastalarda sıklıkla paranazal sinüs ağrısı, pürülan veya kanlı akıntı, nazal mukoza ülserasyonu gibi şiddetli üst solunum yolu bulguları olabilir. Nazal septal perforasyon, devamında eyer burun deformitesi gerçekleşebilir. Östaki tüpü blokajı sonucu seröz otitis media saptanabilir. Hastaların %16'sında aktif hastalık veya skar dokusu nedeniyle subglottik stenoz oluşur ve ciddi havayolu tıkanıklığına sebep olabilir. Pulmoner tutulum asemptomatik infiltratlar veya öksürük, hemoptizi, dispne şeklinde kendini gösterebilir. %85-90 hastada endobronşial tutulum vardır ve atelektaziyle sonuçlanan obstruksiyona sebep olabilir. %52 hastada hafif konjonktivitten sklerit, episklerit, retroorbital kitleye kadar giden göz tutulumu olabilir. %46 hastada papül, vezikül, palpabl purpura gibi cilt lezyonları görülür. %8 hastada perikardit, koroner vaskülit, nadiren kardiyomiyopati gibi kardiyak tutulum vardır. Sinir sistemi bulguları (%23)

kranial nörit, mononöritis multipleks, nadiren serebral vaskülit ve/veya granulom olarak kendini gösterebilir. Renal hastalık (%77) genellikle klinik tabloda baskındır. Bazı vakalarda proteinüri, hematüri ve eritroist silendirleri gözlenen hafif glomerülit görülmesine rağmen, uygun tedavi yapılmadığında renal fonksiyon bozukluğunu progresif renal yetmezlik takip eder. Aktif hastalık esnasında birçok hasta halsizlik, artralji, anoreksi, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar yaşar [2].

2.3.2 Mikroskopik polianjitis

MPA, GPA ile benzer klinik özellikleri paylaşmaktadır. Hastalık ateş, kilo kaybı ve kas-iskelet ağrıları gibi semptomlarla başlayabilir; ancak genellikle akut başlangıçlıdır. Glomerulonefrit hastaların en azından %79'unda görülür ve renal yetmezliğe yol açacak şekilde hızlı progrese olabilir. Hastaların %12'sinde görülen hemoptizi alveolar hemorajinin ilk semptomu olabilir. Mononöritis multipleks, gastrointestinal ve cilt vaskülitleri diğer bulgulardır. Üst havayolu hastalığı ve pulmoner nodüller MPA'da tipik değildir [2].

2.3.3 Eosinofilik granulomatöz polianjitis

EGPA, sıklıkla multisistemik hastalıklara özgü ateş, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi nonspesifik bulgularla kendini gösterir. Pulmoner bulgular, ciddi astım atakları ve pulmoner infiltrat varlığıyla klinik tabloya belirgin şekilde hakim olur. Monöritis multipleks ikinci en sık görülen bulgudur ve hastalarda %72'e varan sıklıkta görülür. Alerjik rinit ve sinüzit görülme sıklığı %61'e varır ve sıklıkla hastalığın erken seyrinde gözlenir. Kalp yetmezliği, perikardit, aritmi şeklinde bulgu veren kalp hastalıkları hastaların %14'ünde görülür ve mortalitenin önemli sebeplerindendir. Cilt lezyonları %51 sıklıkla görülür ve purpuraya ek olarak kutanöz ve subkutanöz nodüller olarak kendini gösterir. Renal hastalık yaygın değildir ve genellikle GPA ve MPA'a göre daha hafif seyreder[2].

2.4. Laboratuar ve Radyolojik Bulgular

Laboratuar bulgularında artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), hafif anemi, lökositoz görülür. Trombositoz akut faz reaktanı olarak görülebilir. Hafif hipergamaglobulinemi ve hafif artmış romatoid faktör bulunabilir. GPA'da aktif hastaların yaklaşık %90'ında PR3-ANCA pozitiftir. Ancak hastalık aktif değilse sensitivite %60-70'e düşer. Hastaların az bir kısmında MPO-ANCA pozitif olabilir ve %20'lere varan oranda ANCA negatifliği olabilir. MPA'da %75 oranında ANCA pozitifliği görülür ve MPO-ANCA baskındır. EGPA'da karakteristik bulgu hastaların %80'inden fazlasında görülen ve 1000 hücre/µL yi bulan eosinofilidir. Hastaların yaklaşık %48'inde ANCA pozitiftir ve genellikle MPO-ANCA'dır [2].

Hastalar renal tutulum açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Renal tutulumun esas klinik prezentasyonu hızlı ilerleyen glomerulonefrittir (HİGN). HİGN kreatin artışı ve glomeruler filtrasyon hızında kısa sürede en az %50 düşüşle karakterizedir. Diğer bulgular mikroskopik hematüri, sıklıkla eritrosit silendirleri ve nefrotik olmayan proteinüridir [22].

AAV'de, doku ve organ tutulumlarını saptamak için radyolojik tetkikler sıklıkla yapılır. Orbita, paranazal sinüs, trakea ve akciğerlerin bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemeleri tanı ve takipte önemli rol alırlar. BT nodül, kavitasyon, alveolar opasite, büyük havayolu inflamasyonu veya stenotik lezyonlar ile plevra ilişkili lezyonları gösterir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi lezyonların saptanmasında konvansiyonel radyografilerden daha duyarlıdır [23].

2.5. Tanı

AAV tanısını koymada klinik, laboratuar, radyolojik ve patoloji bulguları birlikte yol göstericidir. AAV ile benzer klinik tablolar oluşturabilecek malinite, enfeksiyonlar, ilaçlar, konjenital vasküler hastalıklar ekarte edilmelidir. Tanısal

sınıflandırmalar arasında klinik bulgulara göre yapılan tanımlamaların olduğu CHCC 2012 en çok kabul görendir. ANCA pozitifliği ve alt gruplarının saptanması tanıda yönlendiricidir. GPA'da çoğunlukla PR3-ANCA, MPA'da ise MPO-ANCA görülür. Ancak yaklaşık %10 hastada ANCA negatiftir. Pulmoner veya üst solunum yolu semptomları olan hastalarda orbita, paranazal sinüs, trakea ve akciğerler görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmelidir.

AAV tanısı aktif hastalık tutulumu olan uygun organdan alınan biyopsi ile doğrulanmalıdır. GPA'da nekrotizan granulomatöz vasküliti göstermede pulmoner doku en iyi tanısal alandır. MPA ve GPA'da renal biyopside tipik olarak pauci-immun glomerulonefrit görülür. Renal biyopsi bulgularının şiddeti genelikle klinik bulguların şiddetiyle paraleldir. Asemptomatik hematüri ve normal veya normale yakın renal fonksiyonları olan hastalardaki hafif fokal ve segmental glomerulonefritten akut böbrek hasarlı hastalardaki diffüz nekrotizan ve kresentrik glomerulonefrite kadar değişir. Cilt biyopsisinde nonspesifik lökositoklastik vaskülit görülür. Yine EGPA'da optimal tanı uygun organdan alınan biyopsi ile konulur [2].

2.6. Tedavi

Uzun yıllardır, major organ tutulumu olan AAV'nin konvansiyonel tedavisinde relapslar ve yan etkiler sık olmasına rağmen, yüksek doz siklofosfamid ve glukokortikoid rejimleri kullanılmaktaydı. Mevcut tedavi ile remisyon indüksiyonu 3.ayda yaklaşık %75 ve 6. ayda ise %90 olarak bildirilmiştir. Ancak son yıllarda indüksiyon ve idame tedavisi esnasındaki siklofosfamid ve glokokortikoid maruziyetini kısıtlamak için yeni tedavi rejimleri geliştirilmiştir. İnflamatuar hasar mediatörlerinin ve otoimmun yanıtın moleküler ve selüler bileşenlerini hedefleyen biyolojik tedaviler daha efektif ve daha az toksik olabilir [16].

Tedavide iki aşama önerilir. İlki remisyon indüksiyonunu sağlamak, ikincisi ise remisyonun devamını sağlayıp relapsları önlemek [24].

2.6.1 Remisyon indüksiyonu

Yeni başlangıçlı organ veya hayatı tehdit eden AAV hastalarında remisyon indüksiyonunda glukokortikoidler (GK) ile birlikte siklofosfamid (SKL) veya ritüksimab (RTK) önerilir [25].

GK, inflamasyonu hızlı bir şekilde kontrol etmek ve ileri organ hasarını önlemek için ilk sıra tedavidir. İntravenöz metilprednizolon (7.5-15 mg/kg/gün dozajında) genellikle ardışık 3 gün boyunca verilir. Devamında 1 mg/kg'dan başlayan günlük dozlarda oral olarak devam edilir. Yaklaşık bir ay sonra GK kademeli olarak azaltılır. Bu aşamada uluslararası valide edilmiş bir azaltma rejimi yoktur [24]. 3 ay (12 hafta) tedavi sonrasında uygun hedef doz 7.5-10 mg prednizolon (veya eşdeğeri) olarak düşünülse de klinik uygulamalarda bu süre uzayabilir [25]. GK'lerin daha uzun süre uygulanmasının daha az relapsla ilişkili olduğu gösterilmiş olsa da artmış mortalite ve morbidite nedeniyle doz ve süre kısıtlanmalıdır [16].

1970'lerden bu yana remisyon indüksiyonu için GK'lerle birlikte SKL (2 mg/kg/gün-maksimum 200 mg/gün) kombinasyonları kullanılmıştır. Kümülatif SKL dozuyla ilgili endişeler nedeniyle intravenöz pulse rejimler düzenlenmiş ve oral ve intravenöz pulse SKL'nin karşılaştırıldığı en geniş çalışma olan CYCLOPS çalışması yapılmıştır. Yeni tanı almış hayatı tehdit eden hastalığı olmayan, renal tutulumlu 149 AAV hastasının 76'sına her ikiden üç haftaya değişen sıklıkta 15 mg/kg pulse SKL, 73'üne 2 mg/kg/gün oral SKL GK ile birlikte verilmiştir [26]. Uzun dönem takiplerde pulse SKL alan grupta relaps daha fazla gözlense de çalışmanın sonunda remisyon, renal sağkalım, mortalite ve yan etkiler açısından fark bulunmamıştır [27]. Kümülatif dozu ve mesane ilişkili komplikasyonları azaltmak için günümüzde pulse rejimler tercih edilmektedir. SKL metabolitleri üroepitelyuma toksiktir ve kısa dönemde hemorajik sistite, uzun dönemde ise maliniteye sebep olabilir. Hastalara SKL'nin toksik etkilerini azaltan IV veya oral 2-mercaptoethanesulfonate sodium (MESNA) verilebilir [25].

B hücreler üzerindeki CD20'i hedef alan bir monoklonal antikor olan ve dolaşımdaki antikor miktarını azaltan RTK remisyon indüksiyonunda SKL'e alternatiftir. Etkinliği RAVE (Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-

associated Vasculitis) ve RITUXIVAS (Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-associated Renal Vasculitis) çalışmaları ile gösterilmiştir. Her iki çalışmada da hastalar başlangıçta yüksek doz ve devamında azalan dozlarda GK almıştır. Her iki çalışmadaki RTK dört hafta boyunca haftada bir kez 375 mg/m^2 verilmiştir. RITUXIVAS çalışmasında RTK grubu SKL alırken, RAVE çalışmasında almamıştır. Her iki çalışmada da remisyon oranı ve yan etkiler açısından fark görülmemiştir. Üstelik RAVE'de RTK'ın relapslarda daha üstün olduğu görülmüştür [28, 29].

Plazmaferez (PF) dolaşımdaki inflamatuar mediatörleri ve patojenik ANCA'ı uzaklaştırmak için diğer bir yoldur. Serum kreatin düzeyi 5.7 mg/dL'nin üzerindeki HİGN'li hastalarda ve ciddi alveolar hemoraji olgularında düşünülmelidir. Bu konuda yayınlanan en geniş çalışma olan MEPEX'de (Methylprednisolone versus Plasma Exchange Trial) PF'nin intravenöz metilprednizolon ile karşılaştırıldığında böbrek yetmezliği ile gelen AAV hastalarında renal sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir [30]. Ancak PF'nin renal sağkalım ve hastalık prognozu üzerindeki etkilerine net yanıtlar bulmak için yapılan PEXIVAS (The Plasma Exchange and Glucocorticoids for Treatment of ANCA-Associated Vasculitis trial) çalışmasının halen sonuçları beklenmektedir.

2.6.2. İdame tedavisi

Remisyon elde edildiğinde devamını sağlamak için düşük doz GK ve azatiopürin (AZA), ritüksimab, metotreksat (MTK) veya mikofenolat mofetil (MMF) gibi ajanlardan birinin kombinasyonu kullanılmalıdır [25].

Uzun dönem SKL tedavisi idame tedavisinde kullanılmıştır ancak hemorajik sistit, mesane kanseri ve lenfoproliferatif hastalık riskinde artış, myelodisplazi ve infertilite nedeniyle günümüzde tedavi seçeneği olmaktan çıkmıştır. Oral SKL (1.5 mg/kg/gün) ve AZA (2 mg/kg/gün) karşılaştırıldığında, AZA'in daha güvenli olduğu ve relapsları önlemede SKL kadar etkin olduğu gösterilmiştir [31]. MTK (20-25 mg/hafta) idame tedavisinde kullanılabilir (serum kreatin <1.5 mg/dL olmak şartıyla) [25]. MMF 2 gr/gün dozunda kullanılabilir ancak relapsları önlemede AZA'e göre daha az efektif olduğu, yan etkiler açısından benzer olduğu gösterilmiştir [32].

Remisyon indüksiyonunda bir diğer seçenek RTK'dır. Düşük doz RTK (6 ayda bir 500 mg intravenöz infüzyon) AZA ile karşılaştırıldığında RTK'ın relapsları önlemede daha etkin olduğu ve yan etkiler açısından her iki grubun benzer olduğu gösterilmiştir [33].

Remisyon indüksiyonu sağlandıktan sonra idame tedavisine en az 24 ay devam edilmesi önerilir. Tedavinin erken kesilmesi artmış relaps riskiyle ilişkilidir. PR3-ANCA pozitif hastalar, akciğer veya kardiyovasküler tutulumu olanlarda relaps ihtimali daha fazladır [25].

2.6.3 Profilaksi

İmmusupresif tedavi alan AAV hastalarında fırsatçı enfeksiyonlardan korunmak için profilaksi tedavisi önerilmektedir. Profilaksi hem maliyet etkin hem de yaşamsal öneme sahiptir. Sıklıkla trimetoprim-sülfometoksazol (80 mg/400 mg günlük ya da 160 mg/800 mg değişen günlerde) kullanılması önerilmektedir [25]. Ayrıca trimetoprim-sülfometaksazolün remisyondaki GPA'li hastalarda kullanıldığında relaps sıklığını azalttığı gösterilmiştir [34].

2.7. Prognoz

Jeneralize AAV tanılı hastaların uygun tedavi edilmediğinde kötü prognoza sahip olduğu bilinen bir gerçektir. GK'lerin ve SKL'lerin indüksiyon tedavisine eklenmesiyle 5 yıllık sağkalım oranları artmıştır.

Avrupa Vaskülit Çalışma Grubu (EUVAS) tarafından yapılan kohort çalışmasında 1, 2 ve 5 yıllık sağkalım sırasıyla %88, %85 ve %78 olarak bulunmuştur [35]. AAV hastalarında genel populasyonla karşılaştırıldığında 2,6 kat artmış ölüm riski bulunmaktadır. İleri yaş, ciddi azalmış glomeruler filtrasyon hızı (GFR) (< 15 mL/dk) ve yüksek Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (BVAS) mortalite için prediktif faktörlerdir. Tanıdan sonraki ilk yılda ana ölüm sebebi

enfeksiyonlar (%48) ve aktif vaskülit (%19) iken, ilk yıldan sonra kardiyovasküler olaylar (%26), maliniteler (%22) ve enfeksiyonlardır (%20) [6]. Alveolar hemoraji gibi yaşamı tehdit eden kliniğe sahip hastalarda sağkalım oranları daha düşüktür [36].

Relaps AAV hastalarında yaygın görülür ve yaklaşık hastaların %50'sinde görüldüğünü raporlayan çalışmalar mevcuttur. PR3-ANCA, akciğer, üst solunum yolu ve kardiyovasküler tutulumu olanlarda relaps riski daha yüksektir. SKL-kısıtlayıcı rejimler remisyon sağlamada başarılı olsa da pulse SKL'de daha yüksek relaps riski bulunur. Yine daha uzun GK uygulanması relapssız zamanı artırır [36].

AAV hastalarında renal sağkalım (renal replasman tedavisi olmaksızın sağkalım) 30. ayda %57 ve 57. ayda %82 olarak raporlanmıştır. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda transplantasyon iyi bir seçenektir. Relaps oranları %17 olarak raporlanmıştır [36]. Hastalık başlangıcındaki ciddi renal yetmezlik ve diyaliz bağımlılığı kötü prognoz için major prediktörlerden biridir. Diyalize giren AAV hastalarıyla, vaskülit dışı tanısı olup diyalize giren hastalar arasında sağkalım benzerdir. Enfeksiyon AAV grubunda daha yaygın olabilir [6].

AAV'de mesane kanseri, lenfoma ve non-melanom cilt kanseri riskinde artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Transplant alanında yapılan çalışmalar nedeniyle uzun dönem immünsupresif tedavinin artmış malinite riskiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak AAV hastaları için, SKL tedavisi özellikle artmış hemorajik sistit ve takibinde mesane kanseri ile ilişkilidir [36].

İmmunsupresif tedaviye cevap vermeyen geri dönüşümsüz lezyonlar hasar olarak tanımlanır. EUVAS çalışmalarının uzun dönem sonuçlarına göre en yaygın potansiyel tedavi ilişkili hasarlar hipertansiyon (%41.5), osteoporozis (%14.1), malinite (12.6) ve diabettir (%10.4) [6].

2.8. AAV'de Kardiyovasküler Hastalıklar

AAV'ler küçük damarların inflamasyonuyla karakterize, yaygın sistemik hastalıklardır ve tedavi edilmediklerinde oldukça ölümcül seyretmektedir. Hastalığın akut fazında ve devamında uygulanan immunsupresif tedavilerle 5 yıllık sağkalım oranları artmıştır. Ancak uzun vadede mortalite ve morbidite nedenlerini belirlemek ve bu nedenlere yönelik önlemleri almak elzemdir [5]. AAV'de ilk yıldan sonraki ana ölüm sebebi kardiyovasküler (KV) hastalıklardır [6]. AAV'de artmış KV ölüm riskinin bulunması; özellikle vasküler inflamasyona sebep olması, sıklıkla renal tutulum ve renal yetmezlikle ilişkilendirilmesi nedeniyle şaşırtıcı değildir [36].

Ateroskleroz inflamatuar hastalık sürecinde gelişen bir durum olup diğer sistemik inflamatuar hastalıklardaki artmış mortalite KV hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Romatoid artrit (RA) ile ilgili yapılan populasyon bazlı çalışmalar C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi inflamasyon belirteçleriyle endotel disfonksiyonu, artmış karotis intima media kalınlığı (KİMK) gibi aterosklerotik hastalık belirteçleri arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Bu durum RA hastalarındaki artmış KV hastalık insidansıyla ilişkilendirilmektedir.

Sistemik inflamatuar hastalıkların KV olaylar için risk faktörü olduğu algısıyla, sistemik vaskülitlerde de artmış risk olduğu öne sürülmüştür. AAV hastalarında endotel disfonksiyonu, artmış KİMK, artmış arteriyel sertlik, subklinik ateroskleroz gibi KV hastalık belirteçlerinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [5].

AAV'li hastaların kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığı çalışmalarda, kontrol gruplarına kıyasla 2-4 kat artmış koroner kalp hastalığı riski taşıdığı görülmüştür [4, 5]. AAV tanısı konulduktan sonraki 5 yıl içinde, hastaların yaklaşık %14'ü major KV olay geçirmektedir. Suppiah ve ark. tarafından AAV hastalarında KV riski öngörmek için yapılan çalışmada 535 hasta analiz edilmiştir. 74 hasta (%14) ilk 5 yıllık takipte en az bir KV olay geçirmiştir. GPA tanılı hastaların %12'si (33), MPA tanılı hastaların %16'sı (41) KV olay geçiren hasta grubunda bulunmaktaydı. 32 (%6) KV nedenlere bağlı ölüm, 25 (%5) ölümcül olmayan stroke ve 42 (%8) ölümcül olmayan miyokard infarktüsü (MI), koroner arter bypass veya perkütan

koroner girişim gözlenmiştir. PR3-ANCA, MPO-ANCA ile karşılaştırıldığında KV olaylar için azalmış risk gösterirken, ileri yaş ve diyastolik hipertansiyon yüksek riskle ilişkilendirilmiştir [7].

Artmış KV risk açısından pek çok potansiyel neden bulunmaktadır. KV hastalıklar için risk faktörü olarak kabul edilen endotel disfonksiyonunun AAV hastalarında olduğu gösterilmiş olup hastalık aktivitesi veya renal tutulumdan bağımsızdır [7]. MPA ve GPA hastalarında sıkça bulunan renal tutulum metabolik, inflamatuar ve hemodinamik yolakları etkileyerek KV hastalık gelişimine katkıda bulunur. Morgan ve ark. tarafından yapılan kohort çalışmasında kronik böbrek hastalıklı (KBH) populasyon kontrol grubu olarak kullanılmış ve AAV grubunda KBH'lı kontrollere göre KV hastalık riskinin artmış olduğu gösterilmiştir. Diyaliz bağımlılığı, sigara kullanımı, daha önceki KV hastalık öyküsü en güçlü prediktörler olarak gözlenmiştir. [5]. Ek olarak AAV kronik inflamatuar bir durumu temsil eder ve RA, sistemik lupus eritematosus (SLE) gibi diğer inflamatuar hastalıklar ile KV hastalıklar arasında güçlü ilişki bulunmaktadır. Bazı hayvan modelleri, arteriti takip eden damarların aterosklerotik değişime daha yatkın olduğunu göstermektedir. Ayrıca, vaskülit tedavisinin rutin bir parçası olan kortikosteroidlerle ilgili ilginç bir zıtlık bulunmaktadır: KS'ler diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon gelişimini hızlandırarak KV riski artırmaktadır ancak sistemik inflamasyonu ve endotel disfonksiyonu gelişimini azaltarak vaskülitte koruyucu rol oynayabilirler [7]. Kardiyak damarların nekrotizan vasküliti MI kliniğini provoke edebilir [4].

EUVAS tarafından AAV hastalarının KV risk açısından periyodik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir [25]. AAV hastalarında KV olay riskinin artmış olması, ilk yıldan sonra en sık ölüm nedeni KV hastalıklar olması sebebiyle KV açıdan riskli grubun belirlenmesi, subklinik vakaların tesbit edilmesi, yakın takip ve gerekli önlemlerin alınması AAV hastalarında uzun dönemde prognozun iyileştirilmesi açısından elzemdir.

2.9. Kalbin Yapı ve Fonksiyonları

2.9.1 Sağ ventrikül

Sol kalp ile karşılaştırıldığında, sağ kalp fizyolojik ve anatomik olarak pek çok farklılığa sahiptir. Sağ ventrikülün (RV) piramide benzer bir görünümü vardır ve inlet (triküspit kapak, korda tendinea, papiller kaslar), trabeküle apikardiyal myokardiyum ve infundibulum veya konus (pürüzsüz myokardiyal çıkış bölgesi) olarak üç bölüme ayrılır. RV kontraksiyonu, longitudinal liflerin derin tabakasının uzun eksende kısalmasıyla, triküspit anulusun apekse doğru çekmesiyle ve çevresel liflerdeki yüzeyel katmanın içe doğru kalınlaşmasıyla oluşur [37].

Sağ kalbe gelen kan, triküspit kapak yoluyla sağ atriyum tarafından sağ ventriküle gönderilir, devamında ana pulmoner artere pulmoner kapak yoluyla atım hacmini gönderir. Sağ ve sol kalp atım hacmi şant varlığında farklılık gösterir.

Sol ventrikül ile karşılaştırıldığında sağ ventrikülün end-diyasyolik hacmi daha fazladır ve bu durum ejeksiyon fraksiyonunun daha az olmasıyla sonuçlanır. RV, sol ventrikülün neredeyse %20'si gibi bir kütleye sahiptir ve ejeksiyon bu düşük kütleyle sağlanır. Dolayısıyla, hacim pompası olarak elverişli olan RV basınçla ilgili akut bir durumda yetersiz kalmaya yatkındır.

Pulmoner emboli, sağ ventrikülü içeren veya içermeyen miyokard infarktüsü, pulmoner arter hipertansiyonu, kronik sol kalp yetmezliği ve konjenital patolojiler gibi durumlarda RV disfonksiyonu mortalite ve morbidite ile ilişkilidir [38-40].

RV'ün fizyolojik ve anatomik özellikleri, retrosternal konumunun daha az ulaşılabilir olması, sağ ventrikülün noninvasiv ve ekokardiyografik olarak değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Sağ ventrikül patolojilerinin ekokardiyografik olarak saptanmasını standardize etmek için Amerikan Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği (ASE / EACVI) ölçümler ve referans aralıklarla ilgili rehberler yayınlanmıştır [41].

Manyetik rezonans görüntüleme ile saptanan volümler ve ejeksiyon fraksiyonunun, RV anatomi ve sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde uygun metod olduğu düşüncesi baskındır ancak sağ ventrikülün fonksiyonunun değerlendirilmesinde ekokardiyografik pek çok değişken öne sürülmüştür. Bunlar triküspit anülüs düzleminin sistolik hareketi (TAPSE), iki ve üç boyutlu ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel alan değişimi (FAD), miyokard performans indeksi (MPİ), doku Doppler ile elde edilen triküspit yan anülüs sistolik hızı, uzunlamasına deformasyon (strain) ve deformasyon hızı (strain rate) analizleridir. TAPSE, doku Doppler S hızı, MPİ ve FAD pekçok çalışmayla klinik olarak önemliliği saptanmış olanlardır. Konvansiyonel ekokardiyografik verilerin dışında speckle tracking ekokardiyografiyle elde edilen ölçümler de geniş ve erken dönemde saptanabilecek bilgiler sunmaktadır. Tüm bu verilerin birlikte analiz edilmesi doğru tanıya katkı sağlar [42].

Tablo 1. Sağ ventrikül boyut ve işlevini gösteren parametrelerin referans sınır değerleri [42]

Parametre	**Normal dışı değerler**
Sağ ventrikül bazal çap (cm)	>4.2
Sağ ventrikül subkostal duvar kalınlığı (cm)	>0.5
Sağ ventrikül çıkım yolu parasternal uzun aks proksimal çap (cm)	>3.3
Sağ ventrikül çıkım yolu parasternal kısa aks distal çap (cm)	>2.7
Triküspit anülüs düzleminin sistolik hareketi (cm)	<1.6
Doku Doppler S dalga hızı (cm/sn)	>10
Fraksiyonel alan değişimi (%)	<35
Doku Doppler miyokart performans indeksi	>0.55

2.9.2 Sağ atriyum

Kalbin elektriksel, mekanik ve hormonal düzenlenmesinde sağ atriyumun (RA) önemli bir işlevi vardır. RA kalbin anterosuperior bölgesinde konumlanır ve sol atriyumun önünde uzanır. Aşamalı bir mekaniği bulunur. Ventrikülün sistolü sırasında depo, diyastolün erken döneminde bir kanal ve diyastolün geç fazında ise hız kazandırıcı bir pompa benzeri çalışır [43]. Reservuar, konduit ve kontraktil safhalara ayrılır.

Reservuar safha

Ventrikül sistolü esnasında atriyumda dilatasyon safhası oluşur. Kan; vena kava süperior, vena kava inferior ve koroner sinüsten sağ atriyuma geldiğinde, triküspit kapağın kapanmasından sonra başlar. Reservuar safhanın ilk kısmı elektrokardigramda (EKG) QRS kompleksine rastlar ve ventrikülün izovolumetrik kontraksiyonunu, sistolü ve izovolumetrik relaksasyonu kapsar [44]. RA dilate olabilen bir depo gibidir ve triküspit kapaklar kapansa bile gelen kanı depolayabilmek amacıyla dilate olur [45]. Atriyumda depolanan potansiyel enerjiyi, reservuar safhanın süresi ve dilatasyonun genliği belirler. RA en optimal uzunlukta en fazla kontraksiyon ile işlevini yapar [46]. Bu depo görevi atriyal vuruş için lazım olan enerjiyi temin ettiğinden, kontraksiyon işlevinden daha mühimdir.

Konduit safha

Bu safha, erken ventrikül diyastolünde oluşan pasif dolum evresidir. Atriyumda herhangi bir enerji kullanmaksızın ventriküller pasif biçimde doldurulur. Başlangıcı triküspid valvin açılmasıyla olur ve EKG'de P dalgasından sonra atriyum kontraskiyonundan önce sonlanır [47].

Kontraktil safha

Atriyumun kontrasksiyon safhası, sağ ventrikülün atım hacminin hemen hemen %15 ile %30'luk bir kısmını sağlar. Bu fonksiyon atriyal fibrilasyon gibi durumlarda ortadan kalkar. Bu safha intrensek kasılabilirlikle ilişkilidir ve sağ ventrikül kompliyansına göre şekillenebilir [48].

2.9.3 Sol ventrikül

Sirkumferansiyal ve longitudinal yerleşmiş miyokardiyum liflerinin kasılması sol ventrikül (LV) işlevlerinin temelini oluşturur. LV doku Doppler inceleme modeli sistolik ve diyastolik değişime sahiptir. Sistol, ventrikül içindeki kan hacminin değişmeden basıncın arttığı izovolumetrik kontraksiyon fazı ve fırlatma fazı olarak ikiye ayrılır. Diyastolde ise 4 safha bulunur: Ventriküllere kan akışı olmadan, yani volum değişikliği olmadan basıncın hızla düştüğü izovolumetrik gevşeme zamanı, atriyoventriküler kapakların açılmasıyla sol ventrikülün erken hızlı doluş safhası, miyokardın gevşemeye devam ettiği düşük akımda ventriküle doluşun sürdüğü diyastazis safhası, atriyal kontraksiyona ait doluşun olduğu yavaş doluş fazı [49].

2.9.4 Sol atriyum

Sol atriyum (LA) çapı, LA ve sol ventrikül işlevleriyle yakından bağlantılıdır. KV mortalite ve morbiditenin önemli belirteçlerindendir. İki boyutlu (2D) ve M-Mod ekokardiyografiler ile elde edilen görüntüler ile saptanan LA anteroposterior ölçümlerin LA boyutunu kesin biçimde göstermediği söylenmektedir. ASE / EACVI sol atriyum volumlerinin ekokardiyografi ile elipsoid şablon üzerinden veya 2 ve 4 boşluktan elde edilen görüntülerde Simpson yöntemine göre ölçülmesi önerilmektedir.

Ekokardiyografi ile sol atriyum pasif volumleri saptanabilir.

LA preatriyal kontraksiyon hacmi (Vprea); EKG' de p dalgasının başlangıcında,

LA minimum hacmi (V min); diyastol bitiminde, mitral kapak kapandığı zaman,

LA maksimum hacmi (V maks); sistol bitiminde mitral kapağın açılmasından hemen önce ölçülmektedir.

Ekokardiyografi ile sol atriyum aktif volumleri saptanabilir.

LA rezervuar hacmi: V maks-V min,

LA konduit hacmi: LV toplam atım hacmi-LA rezervuar hacmi,

LA kontraktil hacmi: V prea-V min hesaplamalarıyla ölçülebilir.

Kalp siklusu esnasında, sol atriyum, LV sistolü esnasında pulmoner ven yoluyla göderilen kanı alarak reservuar işlevini, diyastolün erken safhasında LV'e kanı ileterek konduit işlevini ve diyastolün geç döneminde kasılma ile de pompa işlevini yapar.

2.10. Ekokardiyografik İnceleme

Ekokardiyografi vücuda nüfuz edip ilgili yapıdan yansıyarak görüntü oluşturan yüksek frekanslı ses dalgalarını (ultrasound) kullanır. Temel prensipleri diğer ultrasound görüntüleme tipleriyle aynıdır ancak yazılım ve donanımı kardiyak yapı ve fonksiyonların değerlendirilmesi için uygun hale getirilmiştir [2].

Ekokardiyografi çeşitleri temel olarak; M-Mode, B-Mode ve Doppler ekokardiyografi olarak 3'e ayrılabilir.

2.10.1 M-Mode ekokardiyografi

Yüksek frekanslı ses dalgaları bir transduser aracılığıyla dokulara iletilir ve sonrasında transdusere geri gelir. Yansıyan ultrason sinyalleri amplitüd modunda (A-mode) veya parlaklık modunda (B-mode) görüntülenebilir. M-Mode görüntülerin zamana karşı yazdırılması halinde hareket görüntülenmiş olur. M-Mode kavramı zamana karşı görüntülenen hareketi anlatmaktadır. Eğer ardışık B-mode tarama hatları oluşturulursa ekran süpürme şeklinde taranarak kalbin hareketi dinamik olarak görüntülenmiş olur. M-Mode ekokardiyografi sadece tek bir hatta veri sorgulaması yaptığından iki boyutlu ekokardiyografiden daha yüksek temporal rezolusyon, bazı durumlarda da yüksek aksiyal rezolusyon sağlar (Şekil 3). Dolayısıyla M-Mode kardiyak olayların zamansal incelenmesi ve hareketlerin kaydedilmesi bakımından iyi bir tanı metodudur [50]. M-mode metoduyla elde edilen verilerle, kalp duvar

kalınlığı, perikardın kalınlığı, kalp boşluklarının boyutları, kapakların hareketiyle ilgili daha kesin veriler sağlanabilir.

2.10.2 B-Mode; İki boyutlu ekokardiyografik inceleme

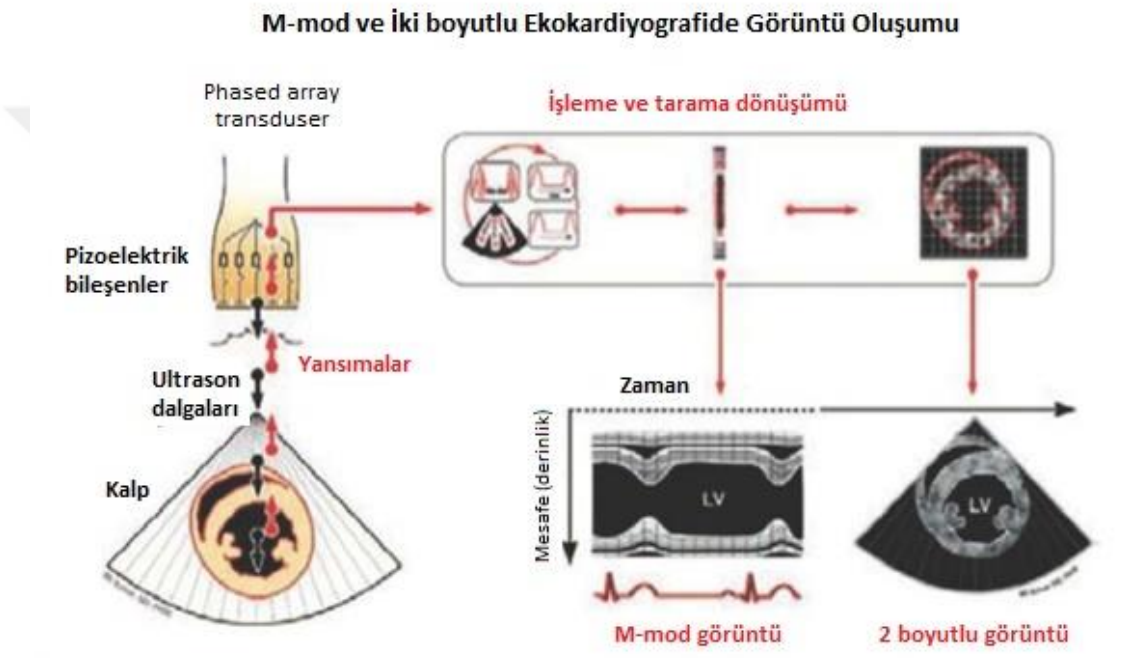
Transtorasik iki boyutlu metod, ekokardiyografik incelemenin temelidir. Kardiyak anatomi ve kardiyak yapıların gerçek zamanlı hareketlerini görünütüleyerek kalp morfoloji ve işlevi hakkında ayrıntılı veri sağlar (Şekil 3) [51]. İki boyutlu ekokardiyografi ile konjenital veya edinsel anatomik patolojiler, ventrikül kapak ve duvar hareketleri, LV ejeksiyon fraksiyonunun değerlendirilmesi, kalp boşluk çaplarının ölçülmesi, diseksiyon, anevrizma gibi aort patolojilerinin belirlenmesi, kalpteki kitlelerin incelenmesi ve perikardın değerlendirilmesi yapılabilir.

2.10.3 Doppler ekokardiyografi

Kardiyak yapı ve fonksiyonlar hakkında bilgi sağlayan iki boyutlu görüntüleme yöntemlerine ek olarak, ekokardiyografi, kan akışının hızını belirleyen doppler prensibi kullanılarak kalp ve kan damarlarındaki kan akışını değerlendirmek için kullanılabilir. Transduser tarafından yayılan ultrason dalgaları, transdusere doğru hareket eden kırmızı kan hücrelerinden yansıdığında, yansıyan ultrason dalgası transduserden yayılana göre bir miktar daha hızlı frekansta geri döner; tam tersi akım transduserden uzaklaştığında geçerlidir. Bu frekans farkı (doppler shift) kırmızı kan hücrelerinin hızıyla ilişkilidir. İki boşluk arasındaki kan akım hızı, bu boşluklar arasındaki basınç gradiyentiyle doğrudan ilişkilidir. Bu prensip kalp boşlukları ve kapaklardaki basınç gradiyentine belirlemek için kullanılabilir ve valvuler kalp kapak hastalıklarının kantitatif değerlendirilmesinde büyük önem taşımaktadır [2].

Doppler ultrason pulsed wave, continuous wave, color flow doppler ve doku Doppler inceleme olarak ayrılabilir. Bu metodlar sayesinde sistolik ve diyastolik fonksiyonları, kapak fonksiyonlarını değerlendirmek, basınç gradiyentlerini ölçmek ve intrakardiyak basınçları hesaplamak mümkündür.

Renkli Doppler metodda, duvar hareketleri yön ve hızına göre farklı renklerle kodlanmıştır ve kırmızı proba yönelen kan akımını, maviyse probdan uzaklaşan kan akımını göstermektedir. Rengin parlaklığı kan akımı hızıyla ilgilidir. Türbülans akımın kırmızı, yeşil ve sarı renklerle kodlanması "mozaiklenme" olarak adlandırılır. Türbülans akımın oluştuğu kapak darlıkları ve kalp yetmezliği gibi durumlarda mozaiklenme paterni oluşur.



Şekil 3. Bir transduser tarafından yüksek frekanslı ses dalgaları yayılır ve geri dönen ses dalgaları bir dönüştürü kullanılarak 2 boyutlu görüntüler elde edilir (sağ). M-Mode ekokardiogramda görüntü elde etmek için tek bir ultrason dalgası kullanılır [2].

Doku Doppler görüntüleme, Doppler'in yeni bir uygulamasıdır. Miyokard hareketlerini kaydetmek, global sistolik ve diyastolik fonksiyonu değerlendirmek için kullanılır. Doppler yönteminin daha karmaşık olanı "strain" ve "strain rate" tir, miyokard kontraktilitesini doğrudan değerlendirmek amacıyla kullanılır [52].

2.10.4 Speckle Tracking ekokardiyografi

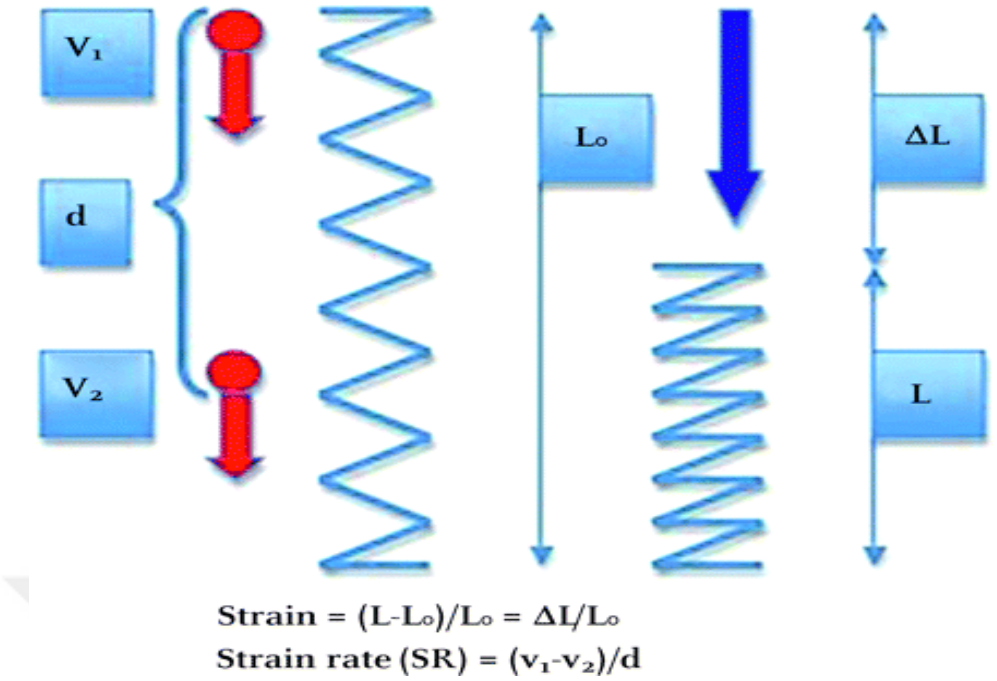
İki boyutlu speckle tracking ekokardiyografi (STE), doku Doppler görüntülemeye benzer şekilde miyokardiyal hızların ve strain-strain rate gibi deformasyon parametrelerinin ölçümüne olanak sağlar. Bu parametrelerin sistolik ve diyastolik fonksiyon, miyokardiyal mekanikler, iskemi ve diğer pek çok patofizyolojik durum hakkında önemli veri sağladığı kabul edilmiştir. Doku Doppler'in analizinin karmaşık olması, daha yüksek frame hızına ihtiyaç uyması ve geliş açısına bağımlı olması gibi kısıtlıklıkları vardır. STE ise deformasyonu standart 2 boyutlu gri skala görüntülerden ölçerek doku Doppler'de bulunan pek çok kısıtlılığın üstesinden gelir [11].

Deformasyon parametreleri

Deformasyon nesnesin farklı elementleri farklı hızlarda hareket ettiğinde meydana gelir, böylece nesnenin hareketi sırasında şekli değişir. Orijinal uzunluğu ile karşılaştırıldığında, nesnenin bir elementinin boyutundaki fraksiyonel değişim Lagrangian Strain olarak adlandırılır [53]. Strain miyokardiyal deformasyonun miktarıdır ve matematiksel olarak miyokardiyal liflerin end-diyastolik boyuna göre end-sistolik değişim oranıdır $[(l-l_0)/l_0]$ (Şekil 4). Strain genellikle yüzde (%) olarak ifade edilir. Birim zamandaki strain değişimi strain rate olarak adlandırılır. Negatif strain miyokardiyal kalınlışma veya liflerde kısalmaya, pozitif değerler ise uzama veya kalınlaşmaya karşılık gelir. Strain temel olarak miyokardiyal liflerin kasılma ve gevşemesinin büyüklüğünü ölçer [11].

Miyokardiyal mekanik

Sağlıklı kişilerde, sol ventrikülde kavitenin radyal ve longitudinal uzunluğunda azalmaya neden olan büküm hareketi oluşur. İzovolumetrik kasılma safhasında apeks ilk olarak saat yönünde bir rotasyon gerçekleştirir. Ejeksiyon safhasında ise apeks saat yönünün aksine, bazal bölge ise saat yönüne rotasyon yapar. Diyastolde miyokardiyumun gevşemesi ve apikal rotasyon ile aktif emme kuvveti açığa çıkar [54]. Miyokardiyal mekaniğe ait bazı parametreler matematiksel olarak tanımlanabilir (Şekil 5)



Şekil 4. Deformasyon parametreleri [11]

Rotasyon: Sol ventrikülün longitudinal ekseni çevresinde dönüş

Twist veya torsiyon: bazal ve apikal rotasyon arasındaki kesitsel düzlemlerde oluşan fark

Torsiyonal gradyant: Ventrikül uzunluğuna göre normalize edilmiş torsiyona karşılık gelir ve ventrikül uzadıkça twist açısının artacağı anlamına gelir [11].

Rotasyonel mekanikteki bozuklukların çeşitli kardiyak hastalıklara sebep olabileceği, belirli paternlerin belirli patolojilerde görüldüğü birçok çalışmada gösterilmiştir.

STE ile ölçülen deformasyon parametreleri tüm kalbin mekaniklerini tanımlasa da, kalbin belirli bölümleri ve spesifik yön vektörlerine göre hesaplanabilir [11]. Kontraksiyon longitudinal, radyal ve sirkumferansiyal olarak bileşenlerine ayrılmıştır (Şekil 6).



Şekil 5. Kalp siklusu boyunca apeks ve bazalin rotasyonu [11]

Longitudinal kontraksiyon: Bazalden apekse gerşekleşen hareketi ifade eder.

Radyal kontraksiyon: Uzun eksene ve epikardiyuma dik biçimde kısa eksende kasılma

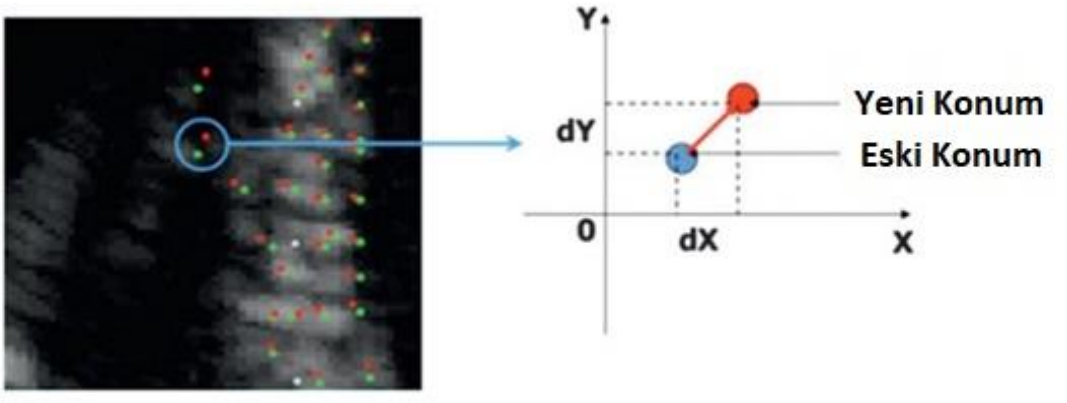
Sirkumferansiyal kontraksiyon: Radyal ve uzun aksa dik biçimde çaptaki değişim



Şekil 6. Miyokardiyal duvar strainlerinin çeşitleri [11]

İki boyutlu speckle tracking yöntemi

STE, yüksek frekanslı ses dalgalarının miyokarda girmesiyle ortaya çıkan speckle (benek) paternlerinin takibinin yapıldığı bir metod olup ilk olarak Leitman ve Reisner tarafından 2004 yılında kullanılmaya başlanmıştır [10]. Bu yöntemde; yansımalardan, kırılımlardan ve saçılmadan ötürü rastgele oluşmuş ekokardiyografi görüntülerindeki speckle (benek) artefaktlar kullanılır. LV duvarındaki benekler kalp döngüsü boyunca takip edilir. Bu beneklerin bazıları kalp döngüsünün bir kısmı boyunca sabit kalır ve kalp döngüsü sırasında miyokard hareketini etiketlemek için doğal akustik belirteçler olarak kullanılabilir. İşlem sonrası yazılım tarafından bir benekler kümesi belirlenir ve bu küme her çerçevede (frame) takip edilir (Şekil 7). Kalp döngüsü sırasında bu "parmak izi" nin uzaysal hareketinin tespiti Langrangian straininin ölçülmesini sağlar. Doku hızı, tek tek beneklerin art arda gelen kareler arasındaki süreye bölünmesiyle hesaplanır. Strain rate aynı zamanda doku hızından da hesaplanabilir. Strain rate analizi yapılmadan önce, sol ventrikülün endokardiyal ve epikardiyal sınırlarını doğru şekilde izlemek esastır. Yazılım ventrikülü otomatik olarak altı eşit dağıtılmış segmente böler. Tarayıcı tipine ve ekokardiyografik görünüme bağlı olarak birkaç farklı yaklaşım ve çeşitli derecelerde kullanıcı etkileşimi gerekir. Endokardiyal tracking ayrıca kalp döngüsü sırasında LV alan değişikliklerinin hesaplanmasına izin verir, aynı zamanda, end-sistol ve end-diyastolü tanımlamak için de kullanılabilir. Ham veriler filtrelenir ve değerleri hesaplamak için matematiksel algoritmalar uygulanır [11].



Şekil 7. Akustik belirteçlerin çerçeveler arası yer değiştirmesi [11]. Yeşil noktalar beneklerin başlangıçtaki konumunu, kırmızı noktalar son konumunu belirtmektedir.

2.11. Arteriyel Sertlik (Stiffness)

Arteriyel sertlik, bir arterin basınç değişikliklerine yanıt olarak genişleme yeteneğinin kaybı olarak tanımlanır [55]. Artmış arteriyel sertlik yaşlanma sürecinin bir belirtisidir ve diyabet, ateroskleroz ve kronik renal hastalıklar sonucunda ortaya çıkabilir [56]. Arteriyel sertlik ayrıca artmış kardiyovasküler hastalık riskinin bir belirtecidir. Miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölümün yanı sıra inme, demans ve renal hastalıklar gibi kalp dışı diğer bulgularla da ilişkili olabilir [57].

Arteriyel sertlik sadece kardiyovasküler risk belirteci olmakla kalmaz ayrıca kardiyovasküler hastalık gelişiminde de patofizyolojik rolü vardır. Normalde, büyük arterler intermitan kalp ejeksiyonundan kaynaklanan kan basıncındaki değişiklikleri tamponlar. Sertleşmiş bir arterde, tamponlama kapasitesi azalmıştır. Bu durumun yol açtığı hemodinamik sonuçlardan biri aortik nabız basıncında artıştır. Artmış aortik nabız basıncı, arter duvarı üzerindeki siklik stres seviyesinde ve sol ventrikül artyükünde artışa ve miyokardiyal perfüzyonda azalmaya sebep olur. Dolayısıyla kardiyovasküler olay riskini önemli ölçüde arttırır [58].

Arteriyel sertleşmenin bir başka sonucu da izole sistolik hipertansiyon (İSH) gelişimidir. İSH, arteriyel sertleşmenin en yaygın klinik belirtisi olarak kabul edilmektedir ve koroner kalp hastalığı, inme ve kalp yetmezliği riskinde önemli bir artışla ilişkilidir [59].

2.11.1 Vasküler sertlik mekanizmaları

Damar sertliğini belirleyen parametreler kompliyans ve distansibiliteyi içerir. Kompliyans (C), kan basıncındaki (ΔP) değişikliğe yanıt olarak hacimdeki (ΔV) değişikliğin ölçümüdür (C= ΔV/ ΔP). Sert bir damarda hacim değişikliği ve dolayısıyla kompliyans, herhangi bir basınç değişikliğine karşı azalmıştır. Bununla birlikte kompliyans başlangıçtaki arter hacmi ile de ilgilidir. Daha küçük bir arteriyel

hacim kompliyansı azaltır. Distansibilite (D) ise ilk hacme göre kompliyans olarak tanımlanır ($D = \Delta V/\Delta P \times V$) [55].

Damarsal sertleşme, damar duvarının yapısal ve hücresel elementlerini içeren stabil ve dinamik değişiklikler arasındaki kompleks etkileşimler sonucu oluşur. Bu vasküler değişiklikler hemodinamik kuvvetlerin yanısıra sodyum ve glukoz regulasyonu, hormonlar gibi ekstrinsik faktörlerden etkilenir [56]. Hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, sigara ve yaşlanma arteriyel sertlikle sonuçlanan damarsal değişiklikleri arttırır [60].

Arteriyel sertliğin yapısal bileşenlerini kollajen ve elastin lifleri oluşturur. Normalde bu moleküllerin yapım ve yıkım süreçleri stabil seyreder. Ancak bu dengedeki disregülasyon, arteriyel sertliğe katkı sağlayan anormal kollajen aşırı üretimine ve normal elastin miktarının azalmasına neden olur [61]. Bu disregülasyon başlıca inflamatuar süreçler tarafından tetiklenir. Artmış lüminal basınç veya hipertansiyon ayrıca aşırı kollajen üretimini uyarır [62]. Arter duvarı ekstraselüler matriks proteoglikan ve glikoproteinlerindeki yapı ve fonksiyonel değişiklikler, matriks metalloproteinaz aktivitesi arteriyel sertlik mekanizmasında etkilir.

Yapısal değişikliklere ek olarak, arteriyel sertlik endotel hücre sinyalizasyonundan ve vasküler düz kas tonusundan etkilenir. Kas tonusu mekanostimülasyonla değişebileceği gibi anjiotensin II, endotelin, oksidatif stres ve nitrik oksit gibi parakrin mediatörlerden de etkilenir. Endotel disfonksiyonunda vazodilatasyonun bozulmuş olduğu klinik olarak kanıtlanmıştır [56].

2.11.2 Arteriyel sertlik göstergeleri

2.11.2.1 Nabız dalga hızı (Pulse wave velocity)

Nabız dalga hızı (NDH), hastaların KV risk sınıflandırması, kan basıncı ölçümü, vasküler sertliğin değerlendirilmesi ve klinik çalışmalarda terapötik etki ve etkinlik için faydalı olan bir biyobelirteçtir [63]. Arter yapı ve fonksiyonunu değerlendirmek için birçok yöntem geliştirilmiştir. Avrupa kardiyoloji Derneği klavuzları NDH'nın arteriyel sertliği değerlendirmek için altın standard metod olduğunu; arteryel sistem

hasarını, vasküler adaptasyonu ve tedavi etkinliğini değerlendirmek için bir araç olabileceğini belirtmiştir [9]. Bu yöntem basit, doğru, tekrarlanabilirdir ve dolayısıyla KV riski değerlendirmek için kolayca uygulanabilir.

NDH, kalbin sistolik kasılmasıyla oluşturulan basınç dalgalarının arter ağacı boyunca yayıldığı hız olarak tanımlanır. Sistol sırasında sol ventrikül kasılması ve kanın asendan aortaya ejeksiyonu, arteriyel ağaç boyunca sınırlı bir hızda ilerleyen nabız dalgası oluşturur. Bu yayılma hızı, bir arteriyel distansibilite ve sertlik indeksi oluşturur. Hız ne kadar yüksekse vasküler duvarın rijiditesi o kadar yüksek, distansibilitesi ise o kadar düşüktür. NDH, kanın içinden geçtiği arteriyel duvarın elastik özelliklerine göre kalpten uzaklaştıkça artar [8]. NDH asendan aortada 4-5 m/sn, abdominal aortta 5-6 m/sn, iliak ve femoral arterde ise 8-9 m/sn olarak ölçülebilir [64].

Nabız dalgasının yayılma hızı arter duvarının elastik ve geometrik özellikleri ve kanın dansitesi tarafından belirlenir. Duvar kalınlığı ve arter lümeninin çapı da NDH'ı etkileyen major faktörlerdendir. NDH, transmural basınç, duvar gerginliği ve distansibilite arasındaki ilişki birçok matematiksel model ile formulize edilmiştir. Birçoğunda çalışılan arteriyel segment, ince veya kalın vasküler duvarı olan bir boru gibi değerlendirilmiştir. Basınç ve volüm değişikliği arasında pozitif bir ilişki vardır. Volüm genellikle birim uzunluk başına ifade edilir. Daha sonra borunun uzunluğu sabit kabul edilip çap veya yarıçaptaki değişiklikler açısından değerlendirilir. Bu hesaplamalar için Moens-Korteweg ve Bramwell-Hill eşitlikleri geliştirilmiştir [8].

Moens-Korteweg eşitliği: $PWV=\sqrt{(Eh/2r\rho)}$

E=Young'un elastisite modülü, h=damar duvarının kalınlığı, r=damarın internal yarıçapı, ρ=kanın dansitesi

Bramwell-Hill eşitlikliği: $PWV=\sqrt{(\Delta PV/\Delta V\rho)}$ veya $PWV=\sqrt{(1/\rho D)}$

ΔP=arteriyel basınç değişimi, ΔV=arteriyel volümde değişim, D=distansibilite

Bölgesel NDH ölçümü çoğunlukla iki farklı arterde yapılır (yaygın olarak karotid ve femoral arter). Tipik bölgeler nabzın kolaylıkla hissedilebildiği radyal arter, ana karotid arter, brakial veya femoral arterlerdir [8]. Karotid-femoral NDH

altın atandart ölçüm yöntemi olarak kabul edilir ve KV olayları tahmin etmek, hipertansif, diyabetik hastaları, kronik böbrek yetmezliği ve koroner arter hastalığı olanları değerlendirmek için kullanılır.

2.11.2.2 Augmentasyon (Güçlenme) indeksi (Aix)

Ekstremitelere doğru ilerleyen arteriyel basınç dalgasının bir kısmı periferik empedans noktalarından geri yansır. Sağlıklı bireylerde yansıyan dalga diyastol sırasında aorta geri döner. Yaş ve vasküler hastalılarla birlikte arteriyel kompliyans azalır, arterler sertleşir, böylece yansıyan dalganın transit zamanı azalır. Yansıyan dalga aorta aynı kardiyak siklüsün sistolü sırasında ulaşır. İleriye doğru giden dalgaya eklenir ve santral kan basıncında artışa neden olur. Santral basıncın bu şekilde artırılması, yansıyan nabız dalgasına atfedilen merkezi nabız basıncının yüzdesi olarak tanımlanan augmentasyon indeksi (Aix) ile belirlenebilir [65].

Aix'in KV riskle ilişkili olduğu, KAH varlığını veya yokluğunu öngörebileceği [66], KV olaylar ve seçilmiş hasta grupları için tüm nedenlere bağlı ölümler için bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir [67, 68].

2.11.2.3 Santral nabız basıncı, Aix ve arteriyel sertlik

Santral nabız basıncı, Aix ve NDH yaş, hipertansiyon, diyabet ve hiperkolesterolemi nedeniyle arttığı ve hedef organ hasarı ve benzer klinik sonlanımlarla ilişkili olduğu için; sıklıkla arteriyel sertlik indeksi olarak birbirinin yerine kullanılır. Ancak birkaç nedenden ötürü bu yapılmamalıdır.

İlki belirleyicileri farklıdır. Santral nabız basıncı ve Aix dalga hareketi hızına, yansıyan dalganın amplitüdüne, yansıma noktasına, ventriküler ejeksiyon süresi ve paternine, kalp hızı ve ventrikül kontraksiyonuna bağlıdır [69]. Aortik NDH ise (dalga hareket hızının kendisi) arteriyel sertliği intrinsik olarak temsil eder. Patofizyolojik durumlar ve ilaçlar NDH'ı değiştirmeden santral nabız basıncı ve Aix'ni değiştirir [70]. Üçüncüsü Aix kalp hızına NDH'a göre daha duyarlıdır [71].

2.11.3 Nabız dalga hızı ölçüm yöntemleri

Arteriyel sertliği ölçmek için çok sayıda cihaz halen piyasada bulunmaktadır. Girişimsel olmayan arteriyel sertliğin ölçümü genellikle NDH'nı ölçen ve nabız basıncı dalga formu analizini gerçekleştirme yeteneği sağlayan bir dizi cihazla gerçekleştirilir. Girişimsel olmayan yöntemde kullanılan en yaygın teknik, zaman gecikmesini belirleyerek d mesafesiyle ayrılan iki ayrı konumda sistolik ejeksiyon tarafından üretilen nabız dalgalarının kazanımına dayanır.

NDH ölçmek için çeşitli cihazlar geliştirilmiş olup çalışmamızda arteriograf yöntemi kullanılmıştır. Arteriograf karotid ve femoral dalga kayıtlarından veya karotid ve femoral arter kayıt bölgeleri arasındaki mesafeden yayılım hızını ölçmez. Arteriyograf cihazı, pletismografiye dayalı osilometrik basınç eğrilerini ve üst koldaki bir arterdeki pulsatil basınç değişikliklerini kaydetmek içindir [72]. Şişirilmiş basınç manşonu altındaki atardamardaki pulsatil basınç dalgalanmaları manşonda periyodik basınç değişikliklerine neden olduğundan, bu osilometrik yöntem alttaki arterin pulsatil basınç değişikliklerinin indirek değerlendirmesi olarak bu periyodik basınç değişikliklerini ölçer. Brakial arterdeki basınç dalgalanmaları analiz edilir. İlk dalganın başlangıcı ve yansıyan dalganın başlangıcı arasındaki zaman farkı jugulumdan simfizise olan mesafeyle ilişkilidir. Bu durum NDH ile sonuçlanır. Arteriyografın yazılımı erken, geç sistolik ve diyastolik dalgaları ayrıştırır ve ayrıca dalgaların başlangıcını ve zirvelerini belirler [73]. Bu cihaz sfingomanometre gibi bir kol manşonu kullanır, sistemi kalibre etmek için sistolik ve diyastolik kan basınçları kullanılır. Arteriograf ile yapılan nabız dalga analizinde nabız dalga hızı, periferik ve santral kan basıncı, periferik ve santral nabız basıncı, nabız basıncı amplifikasyonu, atım hacmi, augmentasyon indeksi, yansıma büyüklüğü gibi parametreler ölçülebilir.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Çalışmamız kohort tipte ve kesitsel veri toplama yöntemi kullanılarak yapılmış olup Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Nefroloji Bölümü ve Kardiyoloji Anabilim Dalları tarafından yürütülmüştür. Hasta grubunu Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Polikliniği tarafından takipli 31 ANCA ilişkili vaskülit tanılı hasta oluşturmaktadır.

Çalışmamız Marmara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 09.2018.653 protokol kodlu kararı doğrultusunda onay alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

Çalışmamıza nefroloji polikliniğinde takipli olan, 18-75 yaş arası ANCA ilişkili vaskülit tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise genel dahiliye polkliniğine herhangi bir sebepten başvurmuş benzer yaş ve cinsiyetteki hastalar alınmıştır.

3.3. Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

Daha önceden bilinen koroner arter hastalığı olan, kalp yetmezliği olan, kronik hemodiyaliz tedavisi alan, malignitesi olan, gebe olan, EKG'sinde sol dal bloğu, komplet sağ dal bloğu ya da atrial fibrilasyonu bulunan, belirlenen yaş aralığının dışında olan ve hastalar dahil edilmemiştir.

3.4. Veri Toplama Yöntemi

Hazırlamış olduğumuz takip formu doğrultusunda hastaların demografik verileri ile birlikte tıbbi özgeçmiş bilgileri alındı. ANCA ilişkili vaskülit tanı tarihi, antikor pozitifliği, hastalık aktivite ve hasar skorları, aktif immunsuprasif kullanıp kullanmadığı ve geçmişte kullanılan immusupresiflerin kümülatif dozları ile indüksiyon tedavilerini kaç kez aldığı hasta dosyaları incelenerek kaydedildi. Hastaların diğer hastalıkları ve bu hastalıklar sebebiyle kullandığı ilaçlar sorgulandı. Boy, kilo ve bel çevresi ölçümleri yapıldı. Sigara ve alkol alışkanlıkları sorgulandı. Polklinik kontrolleri sırasında ölçülen kan basınçları kaydedildi. Hastaların mevcut olan açlık kan şekeri, HbA1c, böbrekfonksiyon testleri, lipid profilleri, troponin T, NT-proBNP, diğer biyokimyasal tetkikleri ve hemogramları kaydedildi. Tüm hastaların karotis intima media-kalınlığı ölçümleri bilateral yapılıp ortalamaları alındı. Hastaların arteriograf cihazı ile nabız dalga analizleri yapıldı. Tüm hastalara ekokardiografik inceleme yapıldı ve görüntüler kaydedildi.

3.5. Nabız Dalga Analizi

Ölçümler aortik stifness cihazı kullanılarak yapılmıştır. Ölçüm, hastalar çalışmadan en az 12 saat önce alkol, kahve, çay tüketimemiş halde ve aç iken yapılmıştır. Bu sistem kaf basıncı brakial arter sistolik basıncından 35 mmHg daha yüksek olsa bile brakial arterdeki sinyalleri saptayabilir. Bu teknik miyokardiyumun kasılmasının aorta üzerinde nabız dalgası (erken sistolik tepe) oluşturmasına dayanır. İlk dalga distal dallanma noktasındaki aort duvarından yansıtılır ve ikinci bir yansıyan dalgaya (geç sistolik tepe) neden olur. İkinci yansıyan dalganın morfolojisi büyük arter duvarının sertliğine bağlıdır. Birinci ve ikinci dalga arasındaki amplitüd ve zaman farkı kullanılarak NDH hesaplanır.

3.6. Ekokardiyografik Yöntem

İki boyutlu ekokardiyografik ölçümler Avrupa kardiyovasküler görüntüleme derneği ile uyumlu olacak şekilde bir ultrason sistemi ((EPİC , Philips, Andover ,

MA, USA) ile yapıldı. Standart ekokardiyografi pencereleri; parasternal uzun ve kısa aks, apikal iki, üç ve dört boşluk görüntüleri 3.5 MHz lik bir transdüser kullanılarak çalışma popülasyonundan elde edildi. Tüm görüntüler, spesifik bir programa (Excelera, Philips, MA, Andover) daha sonra analiz edilmek üzere depolandı.

Strain analizi için; nefes tutularak, expiryum sonunda, parasternal kısa aksta bazal mitral kapak seviyesi, papiller kas seviyesi ve apikal seviyeden görüntüler alındı. Üç ardışık kardiyak döngü frame hızı saniyede en az 60 olacak şekilde DICOM formatında kaydedildi. İlgili bölgelerin analizi, iki bağımsız kardiyoloji uzmanı tarafından QLAB (Philips Healthcare, Medical Imaging System, Andover, MA, USA) software sistemi kullanılarak yapıldı. Global Longitidunal Strain, dört boşluk, iki boşluk ve apikal uzun aks görüntülerde tüm 6 segment görüntüleri alınarak elde edildi.

3.7. Karotis İntima Media Kalınlığının Ölçülmesi

Hastalar sırt üstü yatırıldıktan sonra her iki karotis arteri 7.5 MHz doğrusal bir ultrasonografi probu kullanılarak (Vivid 7, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten,Norway) görüntülendi. Ana karotis arter bulbusundan itibaren ilk 2 cm'lik distal bölge içinden yalnızca arka duvarı değerlendirerek birbirinden farklı üç ölçüm yapıldı ve bu ölçümlerin ortalaması alındı. Tüm ölçümler aynı hekim tarafından yapıldı.

3.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (versiyon 22.0; SPSS Inc, Chicago, IL) istatistik paketi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak tanımlanmıştır ve Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenler, ortalama ± standart sapma şeklinde belirtilmiştir. Parametrik dağılım gösteren sürekli değişkenler independent samples t-test ile normal dağılım göstermeyenler ise Mann-Whitney U-testi testi ile karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için

Kolmogorov-Smirnova veya ShapiroWilk testleri yapılmıştır. Normalite testlerine göre $p \geq 0,05$ olanların normal dağıldıkları kabul edilmiştir. Veriler arasındaki ilişkileri belirlemek için korelasyon ve regresyon analizleri yapılmıştır. Tüm istatistiksel analiz için, p değeri $<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 31 ANCA-ilişkili vaskülit tanılı hasta ve 21 sağlıklı kontrol dahil edildi.

Hastaların 14'ü kadın (%45,16), 17'si erkekti (%54,84). Medyan yaş 53 yıl (47-62), ortalama 52,61±11,53 yıl olarak saptandı. Kontrol grubunun ise 10'u kadın (%47,62), 11'i erkekti (%52,38). Medyan yaş 56 yıl (46-60), ortalama 51,90±12,11 yıl olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunda yaş (p=0,862) ve cinsiyet (p=0,832) açısından fark yoktu.

Hastalar mevcut komorbid hastalıklar açısından incelendiğinde 15 (%48,39) hipertansiyon, 4 (%12,9) diyabetes mellitus, 14 (%45,16) kronik böbrek yetmezliği mevcuttu. Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) sorgulandığında 2 hastada (%6,45) transient iskemik atak öyküsü vardı. Hiçbir hastada angina, akut koroner sendrom, serebrovasküler olay ve/veya periferal vasküler hastalık öyküsü yoktu. 13 hastada (%41,94) ailede KVH öyküsü vardı. 16 hasta (%51,61) anjiotensin converting enzim inhibitörü (ACEi) veya anjiotensin reseptör blokeri (ARB), 7 hasta (%22,58) kalsiyum kanal blokeri (KKB) kullanıyordu. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastalık süresi medyan 36 ay (18-91) olarak saptandı. 12 hasta (%38,71) p-ANCA pozitif, 18 hasta (%58,06) c-ANCA pozitif, 1 hasta (%3,23) ise ANCA negatifti. 20 hasta (%64,52) GPA, 11 hasta (%35,48) MPA tanısı ile takip edilmekteydi. Son muayenelerinde değerlendirilen Birmingham Vasculitis Activity Score ortalama 2,77 ± 1,94, Vasculitis Damage Index (VDI) ise 2,23 ± 1,50 olarak saptandı. Hastaların AAV bilgileri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

	Hasta	**Kontrol**	**P**
Cinsiyet			
Kadın	14 (%45,16)	10 (%47,62)	0,862
Erkek	17 (%54,84)	11 (%52,38)	
Yaş (yıl)	52,61 ± 11,53	51,9 ± 12,11	0,832
VKI (kg/m^2)	28,38 ± 17,34	27,41 ± 3.42	0,382
Bel çevresi (cm)	**100,9 ± 11,04**	**92,48 ± 10.20**	**0,008**
Sistolik basınç (mmHg)	**133,42 ± 17,87**	**120,86 ± 12,72**	**0,008**
Diastolik basınç (mmHg)	85,90 ± 15,09	79,43 ± 9,90	0,068
Sigara			
Kullanıyor	2 (%6,45)	3 (%1,29)	0,347
Kullanmıyor	29 (%93,55)	18 (%85,71)	
Alkol kullanımı	0	0	
Hipertansiyon	**14 (%45,16)**	**1 (%4,76)**	**0,001**
Diabetes mellitus	4 (%12,9)	1 (%4,8)	0,329
KBY	**14 (45,16)**	**0**	**<0,001**
KVH	2 (%6,45)	0	0,235
Ailede KVH öyküsü	13 (%41,94)	4 (%19,05)	0,084
ACEi /ARB kullanımı	16 (%51,61)	0	<0,001
KKB kullanımı	7 (%22,58)	0	<0,001

VKI: Vücut kitle indeksi, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KVH: Kardiyovasküler hastalık, ACEi: Anjiotensin-convertin enzim inhibitorü, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokeri

Son muayenede bakılan biyokimyasal veriler değerlendirildiğinde BUN (23,97 ± 10,87 mg/dL vs 15,00 ± 4,80 mg/dL; p=0,001) ve kreatinin (1,36 ± 0,71 mg/dL vs 0,71 ± 0,17 mg/dL; p<0,001) değerleri hasta grubunda kontrollere göre anlamlı olarak yüksekti. Albumin hasta grubunda anlamlı olarak düşüktü (4,18 ±0,45 g/dL vs 4,50 ± 0,30 g/dL; P=0,006). Hemogram değerlerine bakıldığında hastalarda

hemoglobin (12,97 ± 1,36 g/dL vs 14,32 ± 0,97 g/dL; p=<0,001) anlamlı olarak düşük, lökosit (7409,40 ± 3357,71 x10^3/µL 5809 ±1344,96 x10^3/µL; p=0,044) ve trombosit (274 483,87 ±71 863,24 x10^3/µL vs 198 952,38 ± 30 404,73 x10^3/µL; p=<0,001) ise yüksekti. Lipid profilinde trigliserid hasta grubunda anlamlı yüksek bulundu (204,06 ± 11,92 mg/dL vs 128,30 ± 102,67 mg/dL; p=0,019). NT-proBNP hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti (267,83 ± 514,85 ng/L vs 43,72 ± 31,74 ng/L; p=0,027). Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Karotis intime-media kalınlıkları (KİMK) değerlendirildiğinde hasta grubu için medyan değer 0,74 mm (0,65-0,84 mm), kontrol grubu için 0,625 mm (0,57-0,74 mm) ölçülmüş olup hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,041). Nabız dalga hızı (NDH) [7,85 (6,7-,9,3) m/s vs 7,75 (6,8-8,5) m/s; p=0,298] ve augmentasyon indeks (Aix) [22,5 (11-30) mmHg vs 23 (9,5-305) mmHg; p=0,804] hasta ve kontrol grubunda benzerdi. KİMK ve nabız dalga analizi verileri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Konvansiyonel ekokardiyografik değerlendirmede hasta ve kontrol grubunun sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu benzerdi. Ancak interventriküler septum kalınlığı (İVS) [11 (10-12) mm vs 10 (10-11) mm; p=0,044], posterior duvar kalınlığı (PW) [10 (10-12) mm vs 9 (8-10) mm; p=0.032] ve aortik velocity [1,29 (1,12-1,47) m/s vs 1,11 (1,07-1,19) m/s; p=0,005] hasta grubunda kontrollere göre daha yüksekti. Hasta ve kontrol grubunun konvansiyonel ekokardiyografi bulguları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Çalışma grubunun "speckle tracking" ekokardiyografi verileri değerlendirildiğinde, sol ventrikül "global longitudinal strain" verileri hasta grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha düşüktü [%19,3 (16,7-21,2) vs %21,7 (18,4-23,1); p=0,014]. Ancak diğer "speckle tracking" ekokardiyografi verilerinde fark saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunun "speckle tracking" ekokardiyografi verileri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hasta grubunun AAV verileri

ANCA	
ANCA negatif	1 (%3,23)
p-ANCA pozitif	12 (%38,71)
c-ANCA pozitif	18 (%58,06)
Tanı	
GPA	20 (%64,52)
MPA	11 (%35,48)
BVAS	2,77 ± 1,94
VDI	2,23 ± 1,50
Hastalık süresi (ay)*	36 (18-91)
Güncel steroid kullanımı	15 (%48,39)
Güncel SKL kullanımı	0
Güncel AZA kullanımı	14 (%45,16)
Güncel MTX kullanımı	2 (%6,45)
Güncel RTK kullanımı	15 (%48,39)
Kümülatif steroid dozu (mg)	10518,3 ± 7544,6
Kümülatif SKL dozu (mg)	11851,6 ± 48445,0
Kümülatif AZA dozu (mg)	112 993,6 ± 145 067,5
Kümülatif RTK dozu (mg)	3935,5 ± 4327,7

ANCA: Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor, p-ANCA: perinükleer ANCA, c-ANCA: sitoplazmik ANCA, MPA: Mikroskobik polianjitis, GPA: Granülomatöz Polianjitis, BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score, VDI: Vasculitis Damage Index, SKL: Siklofosfamid, AZA: Azatiopürin, MTX: Metotreksat, RTK: Ritüksimab

*Normal dağılmayan verilerin medyan ve interkuartil aralıkları belirtilmiştir.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri

	Hasta	**Kontrol**	**P**
Açlık kan şekeri (mg/dl)	91,61 ± 15,37	92,50 ± 10,20	0,821
HbA1c (%)	5,58 ± 0,51	5,56 ± 0,41	0,851
Kreatinin (mg/dL)	**1,36 ± 0,71**	**0,71 ± 0,17**	**<0,001**
BUN (mg/dL)	**23,97 ± 10,87**	**15,00 ± 4,80**	**0,001**
Sodyum (mEq/L)	141,58 ± 2,60	140,45 ±1,76	0,845
Potasyum (mEq/L)	**4,53 ± 0,42**	**4,23 ± 0,30**	**0,008**
Albumin (g/dL)	**4,18 ±0,45**	**4,50 ±0,30**	**0,006**
Vitamin-D (µg/L)	23,43 ± 11,45	19,17 ± 8,08	0,162
GFR (mL/dk)	**67,48 ± 31,50**	**103,85 ± 15,47**	**<0,001**
Hemoglobin (g/dL)	12,97 ±1,36	14,32 ± 0,97	<0,001
Lökosit ($x10^3$/µL)	7409,40 ± 3357,71	5809 ±1344,96	0,044
Trombosit ($x10^3$/µL)	274483,87 ±71863,24	198952,38 ± 30404,73	<0,001
Total kolesterol (mg/dL)	233,52±55,25 [223 (195-248)]	202,15±47,30 [201 (189-235)]	0,137
LDL (mg/dL)	139,74 ± 42,05	122,74 ± 39,96	0,164
HDL (mg/dL)	53,52 ± 14,71	55,05 ± 16,31	0,729
Trigliserid (mg/dL)	**204,06 ± 11,92**	**128,30 ± 102,67**	**0,019**
Sedimentasyon (mm/sa)	**26,90 ± 16,57**	**11,35 ± 12,79**	**0,001**
CRP (mg/L)	**7,16 ± 9,03**	**3,50 ± 0,70**	**0,032**
Troponin T-hs (ng/L)	12,75 ± 16,72 [7.57 (3.5-12.7)]	5,89 ± 2,50 [5,455 (4,31-6,73)]	0,137
NT-proBNP (ng/L)	**267,83 ± 514,85 [141 (63,8-246)]**	**43,72 ± 31,74 [3,48 (15,33-65,21)]**	**<0,001**

GFR: Glomeruler filtrasyon hızı, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, CRP: C-reaktif protein, Troponin T-hs: Yüksek hassasiyetli troponin T, NT-proBNP: N terminal pro-beyin natriüretik peptit

*Normal dağılmayan verilerin medyan ve interkuartil aralıkları belirtilmiştir.

Tablo 5. Çalışma grubunun KİMK ve nabız dalga analizi verileri*

	Hasta	**Kontrol**	**P**
KİMK (mm)	**0,74 (0,65-0,84)**	**0,625 (0,57-0,74)**	**0,041**
Nabız dalga hızı (m/s)	7,85 (6,7-9,3)	7,75 (6,8-8,5)	0,298
Augmentasyon indeksi(mmHg)	22,5 (11-30)	23 (9,5-30,5)	0,804
Ortalama arter basıncı (mmHg)	105 (100-123)	100,5 (91-109,5)	0,039

KİMK: Karotis intima-media kalınlığı

* Normal dağılmayan verilerin medyan ve interkuartil aralıkları belirtilmiştir.

Çalışma grubunda KİMK ve sol ventrikül "global longitudinal strain" (LV-GLS) ile yapılan korelasyon testlerinde KİMK'in yaş ($p<0,001$), bel çevresi ($p=0,011$), sistolik basınç ($p=0,049$) ve GFR ($p=0,001$) ile korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. LV-GLS ise NT-proBNP ile korelasyona sahiptir ($p=0,003$). Çalışma grubunun demografik ve biyokimyasal verilerle olan korelasyonu Tablo 8'de gösterilmiştir.

KİMK, nabız dalga analizi ve "speckle tracking" ekokardiyografi verileri arasında yapılan korelasyon testlerinde KİMK ve NDH arasında korelasyon saptanmıştır. Korelasyon verileri Tablo 9'da gösterilmiştir.

KİMK'i etkilediği bilinen faktörler ve çalışma grubunda hasta-kontrol arasında fark saptanan veriler ile yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, KİMK ile yaş arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,048$). KİMK veri setinde normal dağılmamakla birlikte yapılan çok değişkenli lineer regresyon analizinde yaş, KİMK yüksekliğini %34 oranında açıklamaktadır. Yaş ve KİMK arasındaki korelasyon eğrisi Şekil 8' de gösterilmiştir.

Tablo 6. Çalışma grubunun konvansiyonel ekokardiyografi verileri*

	Hasta	Kontrol	p
LVEDD (mm)	48,5 (45-51)	47 (43-51)	0,570
LVESD (mm)	31.5 (30-35)	31 (29-35)	0,832
LVEDV (mL)	99 (94-110)	94 (91-102)	0,192
LVESV (mL)	42 (37-47)	39 (36-40)	0,225
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	58,5 (56-64)	60 (54,3-63)	0,645
IVS (mm)	**11 (10-12)**	**10 (10-11)**	**0,044**
PW (mm)	**10 (10-12)**	**9 (8-10)**	**0,032**
Sol atriyum çapı (mm)	33 (28-35)	31 (29-34)	0,840
Aortik kök çapı (mm)	28 (27-30)	28 (25-29)	0,422
Asendan aorta çapı (mm)	30 (29-32)	30 (27-31)	0,460
RV çap (mm)	29 (27-30)	29 (28-32)	0,492
sPAB	30 (20-38)	27 (20-35)	0,454
E (m/s)	0,81 (0,62-1,2)	0,91 (0,7-1,2)	0,701
A (m/s)	0,86 (0,7-1,1)	1,02 (0,7-1,1)	0,583
DT (ms)	169 (142-187)	151 (128-180)	0,455
E’ (cm/s)	11 (7-13)	10,5 (8-14)	0,788
A’ (cm/s)	10 (7-13)	10 (8-12)	0,908
S’ (cm/s)	10,5 (9-12)	10 (8-11)	0,427
Aortik hız (m/s)	**1,29 (1,12-1,47)**	**1,11 (1,07-1,19)**	**0,005**
Pulmoner hız (m/s)	0,89 (0,78-1,1)	0,89 (0,78-1,04)	0,992
Pulmoner çap (mm)	21 (18-23)	22 (20-23)	0,462
RVS (cm/s)	12 (11-13)	12 (11-13)	0,712
TAPSE (mm)	23,5 (20-24)	23 (21-24)	0,969

LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVS: sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEDV: sol ventrikül diyastol sonu hacmi LVESV: sol ventrikül sistol sonu hacmi, IVS: interventriküler septum kalınlığı, PW: arka duvar kalınlığı, RV çap: Sağ ventrikül çap, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, E: Mitral erken doluş velositesi, A: Mitral geç doluş velositesi, DT: Deselerasyon zamanı, E’: Mitral anülüs doku Doppler erken diyastolik velosite, A’: Mitral anülüs doku Doppler geç diyastolik velosite, RVS: Triküspit anuler sistolik velosite, TAPSE: Triküspit anuler düzlemin sistolik hareketi

Tablo 7. Çalışma grubunun "speckle tracking" ekokardiyografi verileri*

	Hasta	Kontrol	P
LV-GLS (%)	**19,3 (16,7-21,2)**	**21,7 (18,4-23,1)**	**0,014**
LV-GCS (%)	20,1 (19,2-23,4)	21,2 (18,4-23,8)	0,645
LA- Reservuar (%)	35,2 (32.4-38.4)	37,3 (33,2-39,4)	0,314
LA-Konduit (%)	15,55 (13,4-19,3)	15,7 (14-17,8)	0,605
LA volüm (mL)	48 (44-51)	48 (47-51)	0,678
RV-GLS (%)	22,25 (19,8-24,8)	21,7 (21,2-24,9)	0,496
RA- Reservuar (%)	35,2 (33,2-36,7)	36,4 (30,2-40,4)	0,186
RA-Konduit (%)	16,2 (14,3-17,8)	15,7 (13,2-17,8)	0,324
RA volüm (mL)	44 (41-51)	44 (41-48)	0,496

LV-GLS: sol ventrikül global "longitudinal strain", LV-GCS: sol ventrikül global "sirkumferansiyel strain", LA: Sol atriyum, RV-GLS: Sağ ventrikül global "longitudinal strain", RA:Sağ atriyum

* Normal dağılmayan verilerin medyan ve interkuartil aralıkları belirtilmiştir.

LV-GLS için yapılan çok değişkenli regresyon analizinde, NT-proBNP yüksekliği ve LV-GLS arasında ilişki bulunmuştur (p=0,044). LV-GLS ve KİMK arasındaki korelasyon eğrisi şekil 9'da gösterilmiştir.

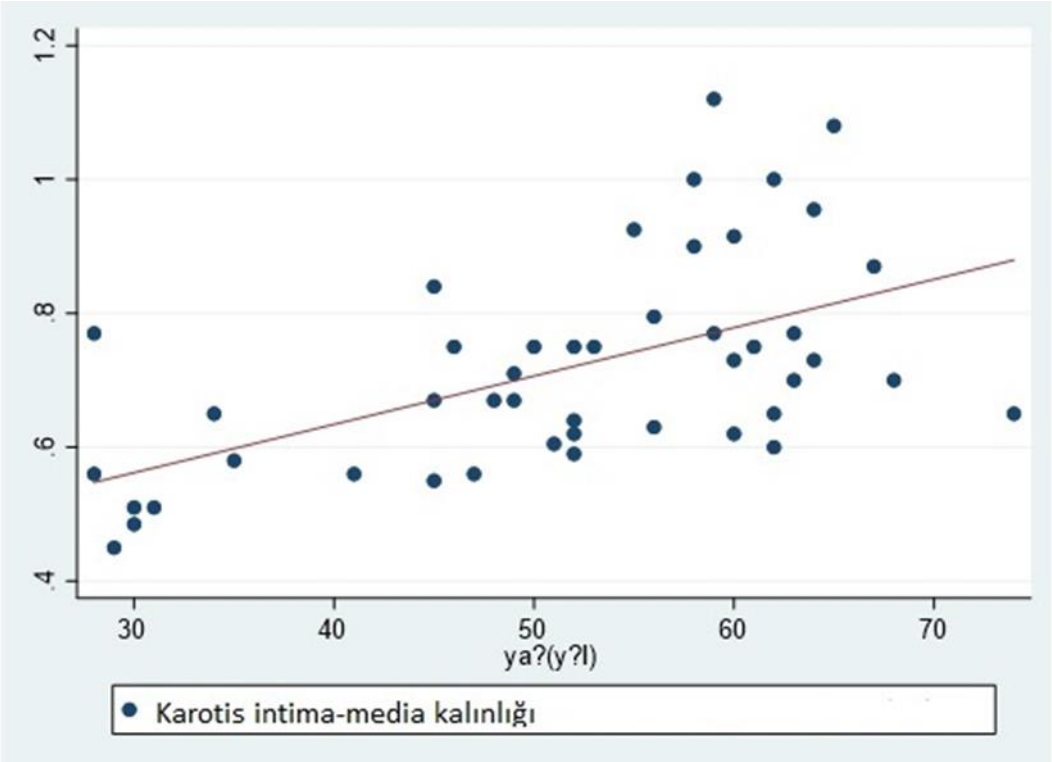
Patolojik LV-GLS'e sahip hastaları belirlemek adına NT-proBNP'nin cutoff değeri belirlenmiştir. Amerikan Ekokardiyografi Birliği'nin rehberinde LV-GLS için belirlenen değere (%20) göre ROC analizi yapılmış ve çalışma grubumuz için NT-proBNP cutoff değeri 42,65 ng/L olarak saptanmıştır (sensitivite:%87,5, eğri altında kalan alan:0,6953). ROC eğrisi şekil 10'da gösterilmiştir.

Tablo 8. KİMK ve LV-GLS ile demografik ve biyokimyasal değerler arasında korelasyon

	KİMK		LV-GLS	
	r	**p**	**r**	**P**
Yaş (yıl)	**0,538**	**<0,001**	0,073	0,609
VKI (kg/m^2)	0,133	0,376	0,024	0,868
Bel çevresi (cm)	**0,369**	**0,011**	-0,170	0,232
Sistolik basınç (mmHg)	**0,230**	**0,049**	-0,143	0,318
Diastolik basınç (mmHg)	0,225	0,133	0,049	0,730
BVAS	0,002	0,993	-0,132	0,485
VDI	0,195	0,302	-0,0739	0,698
Kümülatif steroid (mg)	0,305	0,099	-0,050	0,793
Kümülatif SKL (mg)	0,141	0,459	-0,021	0,910
Kümülatif AZA (mg)	0,153	0,417	-0,052	0,786
Kümülatif RTK (mg)	-0,125	0,510	0,236	0,210
Açlık kan şekeri (mg/dl)	0,278	0,061	-0,027	0,853
HbA1c (%)	0,138	0,362	-0,058	0,987
Kreatinin (mg/dL)	**0,383**	**0,008**	-0,196	0.167
Albumin (g/dL)	0,004	0,978	0,101	0,489
Vitamin-D (µg/L)	-0,0394	0,804	0,066	0,661
GFR (mL/dk)	**-0,470**	**0,001**	0,172	0,212
Total kolesterol (mg/dL)	0,125	0,409	-0,058	0,688
LDL (mg/dL)	0,209	0,163	-0,039	0,787
HDL (mg/dL)	-0,059	0,698	0,105	0,468
Trigliserid (mg/dL)	0,111	0,462	-0,188	0,191
Sedimentasyon (mm/sa)	0,393	0,077	-0,275	0,055
CRP (mg/L)	0,056	0,712	0,021	0,884
Troponin T-hs (ng/L)	0,226	0,139	-0,113	0,444

NT-proBNP (ng/L)	0,201	0,190	**-0,4126**	**0,003**

VKI: Vücut kitle indeksi, BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score, VDI: Vasculitis Damage Index, SKL: Siklofosfamid, AZA: Azatiopürin, MTX: Metotreksat, RTK: Ritüksimab, GFR: Glomeruler filtrasyon hızı, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, CRP: C-reaktif protein, Troponin T-hs: Yüksek hassasiyetli troponin T, NT-proBNP: N terminal pro-beyin natriüretik peptit

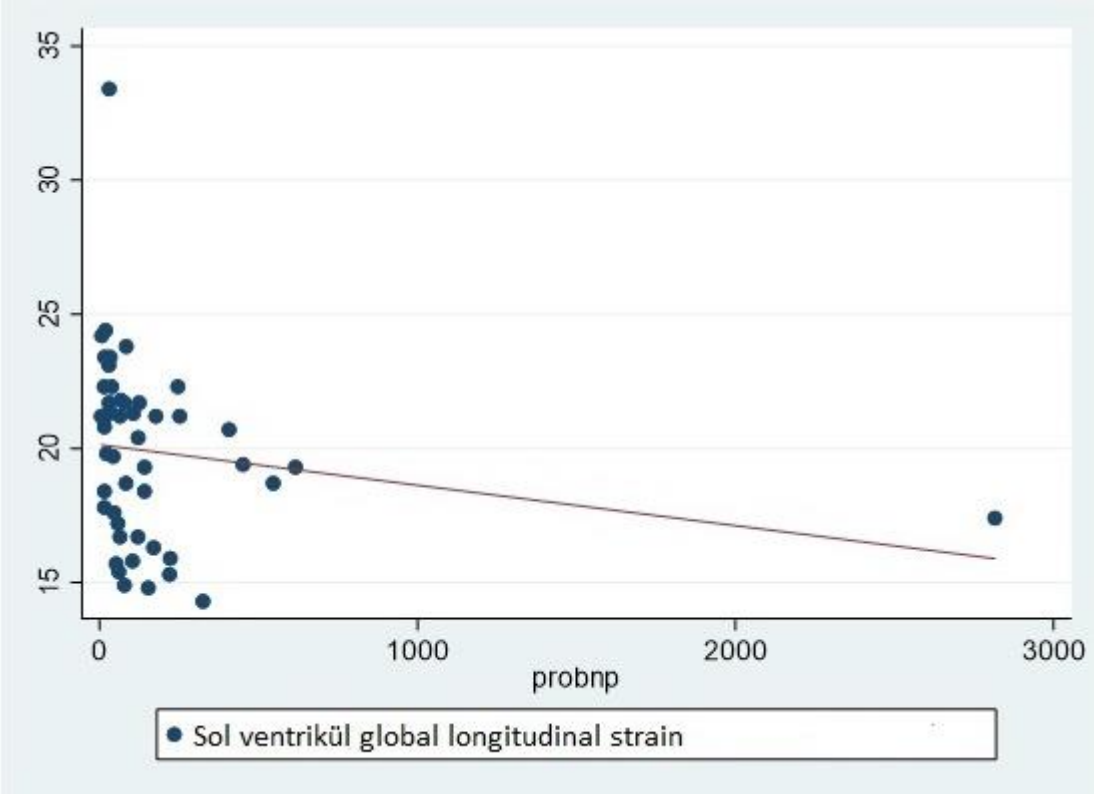


Şekil 8. Yaş ve KİMK arasındaki korelasyon eğrisi

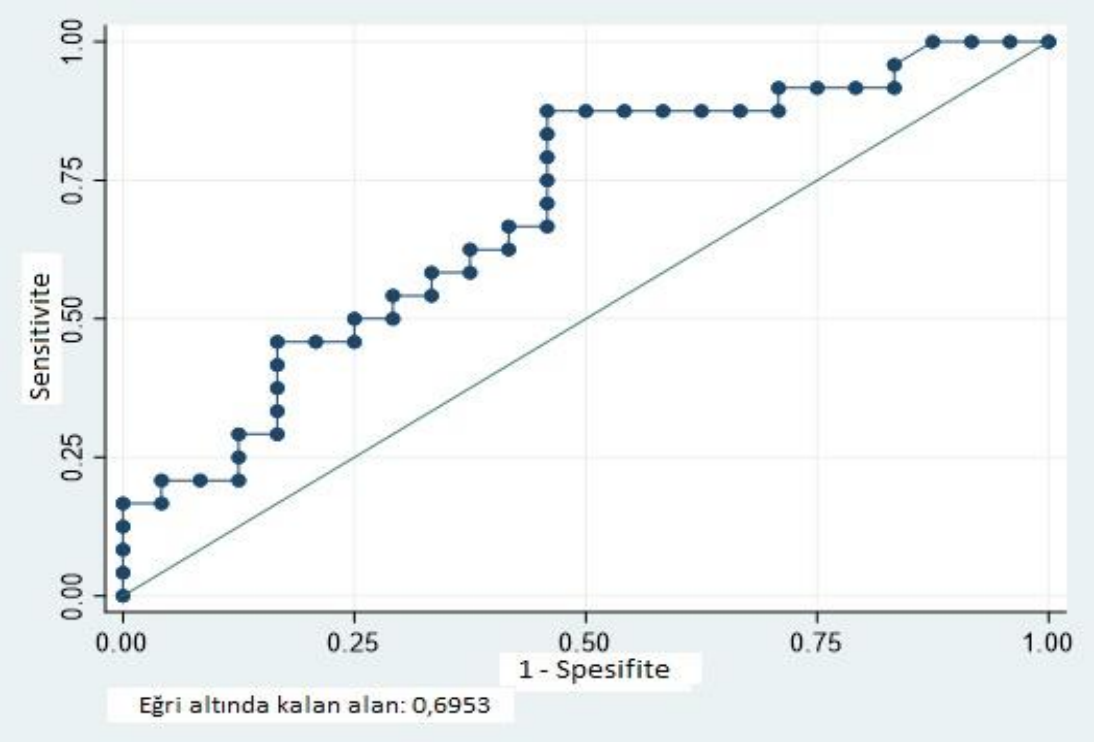
Tablo 9. KİMK, Nabız dalga analizi ve "speckle tracking" ekokardiyografi verileri arasındaki korelasyon

r p	KİMK	NDH	Aix	LV-GLS
KİMK	1,0000			
NDH	**0,5540** **<0,001**	1,0000		
Aix	0,0465 0,7643	0,2129 0,1377	1,000	
LV-GLS	-0,1478 0,3271	-0,0367 0,8025	-0,1011 0,4894	1,000
LV-GCS	-0,2674 0,0724	0,0260 0,8594	-0,1133 0,4384	**0,6921** **<0,001**
LA-Reservuar	0,0916 0,5448	0,1068 0,4651	0,0117 0,9365	**0,4816** **<0,001**
LA-Konduit	0,0886 0,5583	0,0448 0,7597	-0,0347 0,8130	0,2086 0,1419
RV-GLS	-0,0702 0,6430	0,0907 0,5355	-0,1242 0,3952	**0,4945** **<0,001**
RA-Reservuar	-0,0421 0,7812	-0,1890 0,1935	-0,0900 0,5385	**0,3742** **0,0068**
RA-Konduit	0,0213 0,8885	-0,0601 0,6818	0,0063 0,9566	0,2023 0,1545

KİMK: Karotis intima-media kalınlığı, NDH: Nabız dalga hızı, Aix: Augmentasyon indeksi, LV-GLS: sol ventrikül global "longitudinal strain", LV-GCS: sol ventrikül global "sirkumferansiyel strain", LA: Sol atriyum, RV-GLS: Sağ ventrikül global "longitudinal strain", RA:Sağ atriyum



Şekil 9. NT-proBNP ile LV-GLS arasındaki korelasyon eğrisi



Şekil 10. LV-GLS için NT-pro BNP ROC eğrisi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmaya 31 ANCA-ilişkili vaskülit (AAV) tanılı hasta dahil edildi. Hasta grubunun verileri benzer yaş ve cinsiyetteki 21 kişilik sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubuna 2-boyutlu "speckle tracking" ekokardiyografi (2D-STE), nabız dalga analizi ve karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ölçümleri yapıldı. Çalışmanın sonucunda hasta grubunda sol ventrikül "global longitudinal strain" (LV-GLS) değerleri anlamlı olarak daha düşük saptandı. Aynı zamanda LV-GLS değerleri ile NT-proBNP arasında korelasyon mevcuttu. LV-GLS için hipertansiyon, diyabetes mellitus, obezite gibi kardiyovasküler hastalıkların klasik risk faktörleri açısından yapılan regresyon analizlerinde herhangi bir ilişki saptanmadı. Bu analizlerde LV-GLS'nin sadece NT-proBNP ile ilişkili olduğu görüldü. Nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi açısından hasta ve kontrol grubunda anlamlı fark görülmedi. KİMK değerlerinin hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu, KİMK'in yaşla korele olduğu ve yapılan çok değişkenli lineer regresyon analizinde yaşın KİMK yüksekliğinin %34'ünden sorumlu olduğu görüldü.

AAV'de tedavi edilmeyen vakalar ölümcül seyrederken, yüksek doz glukokortikoidler ve siklofosfamid gibi immunsupresif tedavilerin uygulanmasıyla remisyon ve 5 yıllık sağkalım oranları artmıştır. Ancak AAV hastalarının uzun dönem sağkalım oranları halen düşük olup, kardiyovasküler (KV) hastalıklar takip süresi boyunca ana ölüm sebepleri arasında sayılabilir [4, 5].

STE, yüksek frekanslı ses dalgalarının miyokarda girmesiyle ortaya çıkan speckle (benek) paternlerinin takibinin yapıldığı bir metoddur [10]. Miyokardiyal hızların, strain-strain rate gibi deformasyon parametrelerinin ölçümüne olanak sağlar. Bu parametrelerin sistolik ve diyastolik fonksiyon, miyokardiyal mekanikler, iskemi ve diğer pek çok patofizyolojik durum hakkında önemli veri sağladığı kabul edilmiştir [11].

STE, çeşitli klinik durumlarda subklinik miyokard disfonksiyonunun varlığını gösterebilmektedir. Strain ve strain rate analizi amiloidoz, diyabet, hipertansif kalp

hastalığı gibi durumlarda subklinik kardiyovasküler tutulumu saptamada sensitiviteyi arttırmıştır [74]. Üstün ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ankilozan spondilit (AS) hastalarına doku Doppler, Doppler, konvansiyonel ve "speckle tracking" ekokardiyografi uygulanmıştır. Doku Doppler, Doppler, konvansiyonel ekokardiyografi bulgularında herhangi bir fark saptanmazken; sol ventrikül sistolik ve diyastolik strain değerleri benzer yaş, cinsiyet ve sayıdaki kontrol grubuyla karşılaştırıldığında AS hastalarında anlamlı düşük saptanmıştır. Klinik olarak KVH bulunmasa da AS'in sol ventrikül sistolik fonksiyonunda bozulmaya neden olabileceği ve bu durumun erken dönemde STE ile saptanabileceği belirtilmiştir [75]. Anthony F. Yu ve ark. tarafından yapılan ve 69 HER2-pozitif metastatik meme kanserli hastanın alındığı bir çalışmada paklitaksele trastuzumab ve pertuzumab eklenerek uygulanan ikili anti-HER2 tedavinin kardiyotoksisitesi araştırılmıştır. Paklitaksele ikili anti-HER2 tedavi eklenmesinin güvenilir olduğu STE ile yapılan global longitudinal strain ölçümlerinde tedavi süresince anlamlı düşüş saptanmamasıyla gösterilmiştir [76].

Literatürde AAV hastalarında subklinik kardiyak disfonksiyonu STE ile inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır. Miszalski-Jamka ve ark. tarafından yapılan çalışmada 22 granulomatöz polianjitis (GPA) tanılı hastanın STE ile kardiyak fonksiyonları incelenmiş, elde edilen bulgular yaş ve cinsiyet olarak benzer kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. GPA tanılı hastalarda kontrollere göre LV-GLS, LV "global sirkumferansiyal strain" (LV-GCS) ve global radyal strain anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur [77]. Çalışmamızda da GPA ve MPA tanılı 31 hasta STE ile incelenip kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, benzer şekilde LV-GLS hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. LV-GCS değerlerinde ise herhangi bir fark saptanmamış ve global radyal strain ölçümü yapılmamıştır. Bu çalışmada hasta grubunda hipertansiyon (HT), DM, obezite gibi kardiyovasküler fonksiyonları etkilediği bilinen risk faktörleri sırasıyla %54, %18 ve %27 oranında görülmektedir. Bu veriler bizim çalışmamızdaki oranlarla benzerdir fakat kontrol grubumuzla aralarında sadece HT açısından anlamlı fark saptanmış olup yapılan regresyon analizlerinde LV-GLS ile aralarında ilişki saptanmamıştır. Önceki çalışmada ise kontrol grubunun sağlıklı olduğu belirtilmiş ve diğer demografik verilerinden bahsedilmemiştir. Daha fazla sayıdaki strain parametrelerindeki anlamlı farklılık bu

durumdan kaynaklanabilir. Ayrıca sirkumferansiyal mekanikleri oluşturan mid-miyokardiyal tabaka miyokard hastalık sürecinde daha geç etkilenmektedir [78]. Önceki çalışmada hasta grubunun tanıdan itibaren geçen süre 6,6 yıl olarak belirtilmiş olup çalışmamızda ise medyan süre 36 aydır. Daha kısa hastalık süresi bu durumla ilişkili olabilir. Ancak baskın olarak subendokardiyal tabaka tarafından etkilenen LV longitudinal mekanikleri, deformasyon parametreleri arasında miyokardiyal hastalık varlığına en hassas ve duyarlı olandır [74]. Önceki çalışmada da tüm strain değerlerinde düşüş olmasına rağmen en çok etkilenen longitudinal strain değeridir. Çalışmamızda da LV-GLS'deki düşüş daha fazladır. Bu durum hasta grubunda subendokardiyal tabakanın tutulumunu düşündürmektedir. Yine önceki çalışmada benzer şekilde strain değerlerinde düşüş olmasına rağmen tüm hastalarda ejeksiyon fraksiyonunun (EF) korunmuş olması, standart ekokardiyografi ile subklinik miyokard tutulumunun gözden kaçabileceğini düşündürmektedir.

Yine Miszalski-Jamka ve ark. tarafından yapılan çalışmada remisyondaki eosinofilik granulomatöz polianjitis (EGPA) tanılı hastalarda STE ile LV fonksiyonlarının ve deformasyon parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 22 EGPA tanılı hasta çalışmaya alınmış, sistolik fonksiyonlar açısından EF<%50 ve EF>%50 olarak, diyastolik fonksiyonlar açısından azalmış ve normal gruplara ayrılmıştır. Veriler yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 22 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmıştır. Longitudinal, sirkumferansiyal ve radyal strain verileri EGPA grubunda kontrollere göre düşük çıkmıştır. Ancak LVEF'si korunmuş hastalar kontrollerle karşılaştırıldığında herhangi bir fark bulunmamıştır. LVEF ile longitudinal ve sirkumferansiyal strainler arasında güçlü korelasyon saptanmış, radyal strain ile daha düşük seviyede korelasyon gözlenmiştir. Bu durum LV disfonksiyonun iç ve orta miyokardiyal liflerdeki kontraksiyonun bozulmasıyla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda ise EGPA tanılı hasta bulunmamaktadır. Ancak EGPA, MPA ve GPA benzer klinik özelliklere sahip olup ANCA-ilişkili vaskülitler olarak aynı grupta incelenmektedir [13]. Benzer şekilde LV-GLS değerleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamıza sadece EF'si korunmuş olan hastalar dahil edilmiştir. EGPA'da ise kardiyak tutulum yaygındır ve en önemli mortalite nedenidir. Eosinofilik endomiyokardit, koroner vaskülit, kapak hastalıkları ve perikardit görülebilir [79].

Otoimmün romatolojik hastalıklar yaygın sistemik inflamasyonla gidebilen hastalıklardır ve pek çok organı etkileyebilir. Kardiyovasküler tutulumun romatolojik hastalıklarla ilişkisi bilinmektedir ve bazı hastalarda romatolojik bir bozukluğun ilk belirtisini oluşturabilir. Artmış aterosklerozla ilişkilendirilen vasküler hastalıklar, kapak hastalıkları, perikardiyal tutulum ve aritmiler görülebilir. Romatolojik hastalıklar miyokardiyumu direkt etkileyebilir, çeşitli inflamatuar ve otoimmun mekanizmalara sekonder miyokard disfonksiyonuna neden olabilirler [80]. Miyokard deformasyon parametrelerini ölçen STE ise subklinik miyokard disfonksiyonunu değerlendiren bir yöntemdir [74]. Leal ve ark. tarafından pediatrik grupta yapılan bir çalışmada 50 sistemik lupus eritematosus hastası ve aynı sayıda sağlıklı kontrole STE yapılarak subklinik sol ventrikül disfonksiyonu araştırılmıştır. LVEF hasta ve kontrol grubunda benzer olmasına rağmen hasta grubunda longitudinal ve radyal strain anlamlı olarak azalmıştır. Ayrıca LV longitudinal strain ile hastalık aktivitesi skorları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Sirkumferansiyal strain değerlerinde ise hasta ve kontroller arasında fark saptanmamıştır [81]. Çalışmamızda strain değerleri ve BVAS arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durum çalışmaya aldığımız hastaların çoğunlukla remisyonda olması ve hastalık aktivasyonlarının düşük olmasıyla açıklanabilir. Çalışmamızda LV-GLS benzer şekilde hasta grubunda düşük çıkmış, sirkumferansiyal strainde ise fark saptanmamıştır. Bu durum, LV sirkumferansiyal mekanizmalarından sorumlu olan mid-miyokardiyal tabakanın miyokardiyal hastalık sürecinde en son etkilenmesinden kaynaklanmasıyla açıklanabilir. Normal sirkumferansiyal strain, subklinik hastalık evresi boyunca LV pompa fonksiyonunu sürdürür ve EF'nin korunmasını garantiler [78].

Yağmur ve ark. tarafından Behçet hastalarında subklinik LV disfonksiyonun değerlendirmek için yapılan çalışmaya 32 Behçet tanılı hasta, 27 sağlıklı kontrol alınmış ve STE uygulanmıştır. Konvansiyonel ekokardiyografide ve doku Doppler görüntülemede herhangi bir fark olmamasına rağmen LV longitudinal strain değerleri kontrollerle karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuş, sirkumferansiyal strainde ise fark saptanmamıştır. NT-proBNP seviyeleri hasta grubunda daha yüksek bulunmuş, artmış NT-proBNP değerlerinin ortalama longitudinal strain ile ilişkili olduğu görülmüştür [82]. Çalışmamızda da benzer şekilde hasta grubunda NT-proBNP değerleri yüksek saptanmış, LV-GLS ile korele

olduğu görülmüştür. NT-proBNP ile birlikte yaş, beden kitle indeksi, HT, DM, BVAS, VDI, CRP, GFR, sedimentasyon, LDL düzeyi gibi KVH açısından risk faktörü olabilecek değişkenler regresyon analizinde değerlendirilmiş ve sadece NT-proBNP'nin LV-GLS ile ilişkili olduğu görülmüştür. NT-proBNP, miyositlerdeki gerilmeye yanıt olarak kardiyak ventriküllerden salınan peptid yapıda bir hormondur. Kalp yetmezliği ile kardiyak hastalıklarda prognostik bir belirteç olarak prognozu öngörebileceğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur [82-84]. Alan ve ark tarafından yapılan bir çalışmada ekokardiyografi için yönlendirilen ve klinik olarak belirgin kardiyak hastalığı olmayan 200 hastada, EKO sonucuna göre diyastolik veya sistolik disfonksiyonu olan hasta grubunda BNP değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada BNP'nin sol ventrikül disfonksiyonunu göstermede ekokardiyografiden önce tarama aracı olarak kullanılabileceği gösterilmiştir [85]. Goetze ve ark. yaptığı başka bir çalışmada proBNP gen ekspresyonunun miyokardiyal hipoksemide arttığı ve artmış proBNP konsantrasyonunun kardiyak iskemiden kaynaklanabileceğini saptanmıştır [86]. Mirjafari ve ark. erken dönem inflamatuar poliartrit tanılı hastalarda NT-proBNP'nin klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili olduğunu göstermiştir [87]. Bizim çalışmamızda NT-proBNP'nin LV-GLS ile ilişkili olması, AAV hastalarında bozulmuş subendokardiyal longitudinal lif kontraksiyonunun NT-proBNP salınımını uyarabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde Yoneyama A ve ark tarafından yapılan bir çalışmada da konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda LV longitudinal strain ile plazma BNP düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [82]. Tüm bu veriler çalışmamızdaki bulguları desteklemektedir. Çalışmamızda farklı olarak patolojik LV-GLS'e sahip hastaları belirlemek adına NT-proBNP'nin cutoff değeri belirlenmiştir. Amerikan Ekokardiyografi Birliği'nin rehberinde LV-GLS için belirlenen değere (%20) göre ROC analizi yapılmış ve çalışma grubumuz içim NT-proBNP cutoff değeri 42.65 ng/L olarak saptanmıştır (sensitivite:%87.5, eğri altında kalan alan:0.6953). Bu bilgilerden yola çıkılarak AAV hastalarında KVH takibinde NT-proBNP'nin rutin olarak kullanılabileceği ve NT-proBNP değeri cut-off değerlerin üzerinde olan hastaların kardiyolojik ve ekokardiyografik değerlendirme için erken yönlendirmeden fayda görebileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda ayrıca ateroskleroz ve arteriyel sertliği değerlendirmek amacıyla kardiyovasküler hastalıklar açısından artmış riski gösterdiği bilinen karotis intima-media kalınlığı (KİMK), nabız dalga hızı (NDH) ve augmentasyon indeksi (Aix) ölçümleri yapılmıştır.

AAV gibi sistemik vaskülitler; artmış aterosklerozla sonuçlanan, damarların inflamasyonuyla karakterize, immün sistem kaynaklı hastalıklardır. Vaskülit hastalarında etkilenen kan damarlarında intima tabakasının aktivasyonu, endotelyal hücre aktivayonu ve hasarı, devamında immun yanıta yol açar. Adezyon molekülleri açığa çıkar ve sitokinler salınır. Endotel hücreleri ve monositler arasında adezyon artar ve plak oluşumuna yol açan proaterojenik bir alt tabaka oluşur. Bunun üzerine oksidatif LDL birikmesi endotel hücresi, monosit, makrofaj aktivasyonu ve köpük hücre formasyonuna yol açar. Ayrıca endotel bağımlı vazodilatayonda azalmayla karakterize yaygın endotel disfonksiyonu gelişmektedir.

Karotis intima-media kalınlığı, aterosklerozun önemli belirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Değişik çalışmalarda KİMK'in histoloji, KV risk faktörleri ve ilerlemiş ateroskleroz varlığıyla korelasyonu gösterilmiştir. Ayrıca artmış KİMK gelecekteki kardiyovasküler (MI, anjina, koroner girişim) ve serebrovasküler (inme, geçici iskemik atak) olayları predikte edebilmektedir [88].

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda mevcut aterosklerozu değerlendirmek için KİMK ölçümü yapılmış ve hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. KİMK'da artışa yol açabilecek nedenler açısından yapılan analizlerde KİMK yaş, bel çevresi, sistolik kan basıncıyla pozitif korelasyon saptanırken GFR ile negatif korelasyon saptanmıştır. Ancak çok değişkenli lineer regresyon analizlerinde yanlızca yaş ile ilişki saptanmış, KİMK yüksekliğinin %34'ünden sorumlu olduğu görülmüştür (R^2=0.3442). Leeuw ve ark. tarafından yapılan çalışmaya 29 GPA tanılı hasta ve yaş, cinsiyet ve klasik KV risk faktörlerinin varlığı açısından benzer 26 kontrol alınmıştır. KİMK ölçümü yapılmış ve hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hem hasta, hem kontrol grubunda KİMK ile yaş arasında korelesyon saptanmıştır [89]. Otoimmün inflamatuar bir hastalık olan romatoid artrit hastalarında endotel disfonksiyonu ve aterosklerozu değerlendirmek için yapılan bir çalışmada KİMK kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, yaş ve

total kolesterol düzeyleriyle korelasyon saptanmıştır [90]. Bu veriler çalışmamızdaki bulguları desteklemektedir.

Artmış kardiyovasküler hastalık riskinin bir diğer belirteci ise arteriyel sertliktir. Arteriyel sertlik, bir arterin basınç değişikliklerine yanıt olarak genişleme yeteneğinin kaybı olarak tanımlanır [55]. Arter yapı ve sertliğini değerlendirmek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler arasında nabız dalga hızı (NDH) klinikte uygulaması kolay ve güvenilir sonuçları nedeniyle altın standart olarak kabul edilmiştir [9]. NDH, kalbin sistolik kasılmasıyla oluşturulan basınç dalgalarının arter ağacı boyunca yayıldığı hız olarak tanımlanır. Hız ne kadar yüksekse vasküler duvarın rijiditesi o kadar yüksek, distansibilitesi ise o kadar düşüktür [8]. Ekstremitelere doğru ilerleyen arteriyel basınç dalgasının bir kısmı periferik empedans noktalarından geri yansır. Yaş ve vasküler hastalılarla birlikte yansıyan dalganın transit zamanının azalmasıyla santral basınçta oluşan artış augmentasyon indeksi (Aix) ile belirlenebilir [65]. Aix'in KV riskle ilişkili olduğu, KAH varlığını veya yokluğunu öngörebileceği [66], KV olaylar ve seçilmiş hasta grupları için tüm nedenlere bağlı ölümler için bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir [67, 68].

Booth ve ark. tarafından AVV hastalarında arteriyal sertlik ve inflamasyon ilişkisi araştırılmıştır. Nabız dalga hızı karotid-femoral yöntemle ölçülmüştür. Arteriyel sertliği etkileyebileceği bilinen KAH, HT, hiperkolesterolemi, sigara, KBY gibi klasik faktörleri taşıyan hastalar dışlanmıştır. Çalışmaya 15'i aktif hastalık döneminde olan 31 hasta ve 32 kontrol alınmıştır. Hasta grubunu 23 GPA, 4 MPA ve 4 EGPA hastası oluşturmaktadır. Aix ve NDH tarafından belirlenen aortik ve sistemik arteriyel sertlik kontrollerle karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aktif hastalığı olanlar ve remisyondakiler karşılaştırıldığında Aix de farklılık olduğu ancak NDH'da olmadığı gözlenmiştir. Aortik NDH ve Aix serum CRP düzeyleriyle korelasyon göstermiştir. TNF düzeyleri, ANCA durumu, hastalık süresi ve prednizolon dozuyla korelasyon saptanmamıştır. Regresyon analizlerinde NDH ile artan yaş, kan basıncı ve $\log_{10}$CRP ile pozitif ilişki görülmüştür. Remisyondaki hastaların arteriyel sertlik verileri kontrollerle benzerdir. Aktif hastalığı olanlarda ise NDH kontrollerden daha yüksek saptanmıştır. Remisyondaki hastalarda Aix'in daha düşük saptanması remisyon

indüksiyonu tedavisiyle arteriyel sertliğin azaldığını düşündürebilir. Bu veriler aortik sertlik ve dalga yansımasının AAV'de sistemik inflamasyonla ilişkili olduğunu göstermektedir [91]. Bizim çalışmamızda NDH arteriograf yöntemiyle ölçülmüş olup hasta ve kontroller arasında NDH ve Aix açısından anlamlı fark saptanmamıştır. NDH medyan değerleri hastalarda kontrol grubundan yüksek çıksa da bu fark anlamlı düzeye ulaşmamıştır [7,85 m/sn (6,7-9,3) vs 7,75 m/sn (6,8-8,5)]. Bu durum hasta ve kontrol sayısının yetersiz olmasıyla ilişkilendirilebilir. Önceki çalışmada hastaların BVAS ortalamaları çalışma grubumuza göre daha yüksektir. Aktif hasta grubunda CRP gibi inflamasyon parametrelerinin daha yüksek saptandığı ve artmış inflamasyonun artmış NDH ile ilişkilendirildiği düşünüldüğünde, çalışmamızda NDH açısından fark saptanmaması bu durumla aşıklanabilir. Çalışmadakine benzer şekilde hasta grubunda NDH'ın yaş ve sistolik basınçla korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Barbulescu ve ark.'nın yaptığı çalışmada sistemik lupus eritematosus (SLE) tanılı 53 hastada inflamasyon belirteçleri ve arteriyal sertlik arasındaki ilişki incelenmiştir. NDH ve Aix karotid-femoral yöntemle ölçülmüştür. Hastalarda CRP, sedimentasyon (ESH), fibrinojen, homosistein, interlökin-6 (IL-6) değerleri ölçülmüş ve hepsinde artış saptanmıştır. CRP>3mg/L olduğu hastalarda ve Aix arasında pozitif korelasyon saptanmış, lineer regresyonda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. IL-6 ile zayıf korelasyon gözlenirken homosistein, ESH ve fibrinojen ile orta derecede korelasyon saptanmıştır. Benzer şekilde NDH ve inflamasyon belirteçleri arasında da pozitif korelasyon gözlenmiştir. Bu veriler arteriyel sertliğin sistemik inflamasyon seviyesiyle ilişkili olduğunu ve inflamasyonun arteriyel sertlik gelişiminde önemli rolü olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda inflamasyon düzeyini değerlendirmek için CRP ve ESH düzeyleri hasta ve kontrol grubunda ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grubunda ESH ve NDH arasında korelasyon gözlenmiştir (r:0,3934, p=0,037). Romatolojik hastalıkların takibinde CRP, ESH gibi parametreler inflamasyonu değerlendirmek dışında kardiyovasküler riski öngörmek için de kullanılabilir [92].

Çalışmamızda veriler NDH, Aix, KİMK ve STE parametreleri arasında korelasyon açısından analiz edilmiştir. NDH ve KİMK arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0,5540 p<0.001). Soltész ve ark. tarafından yapılan çalışmada

sistemik otoimmun hastalıklarda, endotelyal disfonksiyon ve aterosklerozun standart belirteçlerinden olan flow-mediated vazodilatasyon (FMD), KİMK ve arteriyel sertliğin belirteçleri olan Aix, NDH ölçümleri karşılaştırılmıştır. Çalışmaya antifosfolipid sendrom (n=50), sistemik skleroz (n=25), romatoid artrit (n=14) ve polimyozit tanılı (n=13) 101 hasta ve 36 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. KİMK, NDH ve Aix hasta grubunda kontrolere göre anlamlı olarak yüksek, FMD ise düşük bulunmuştur. Yapılan korelasyon analizlerinde KİMK ve NDH arasında, KİMK ve Aix arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [93]. Çalışmamızda KİMK ve Aix arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu durum hasta sayısının azlığıyla ilişkili olabilir. Ateroskleroz patogenezi pekçok otoimmun inflamatuar mekanizmayı içermektedir. Bu durum otoimmun romatolojik hastalıklardaki artmış vasküler morbidite ve hızlanmış aterosklerozun varlığını açıklayabilir. KİMK ve FMD ateroskleroz ve endotel disfonksiyonun değerlendiren uygun ve güvenilir yöntemler olsa da uygulaması vakit alan, uygulayıcının deneyimini gerektiren yöntemlerdir. Tersine osilometrik arteriograf yöntemi basittir, otomatize sistem kullanmaktadır ve standart yöntemlerle geçerliliği valide edilmiştir [93]. Çalışmamızda da benzer şekilde arteriyel sertlik parametreleri arteriograf cihazıyla ölçülmüştür.

Çalışmamızda NDH, Aix ve STE verileri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Vaskülit hastalarında artmış arteriyel sertlik, LV ventrikül artyükünü arttırarak miyokard perfüzyonu azaltmaktadır[81]. GLS'nin miyokard iskemisiyle ilgili prognostik bilgi sağladığı raporlanmıştır [94]. Krishnasamy ve ark. tarafından yapılan çalışmada kronik böbrek hastalarında KV risk faktörleri ve arteriyel sertlik ile LV-GLS'nin ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya obezite (%67.6), diyabet (%42.7), hipertansiyon (%94.9), geçirilmiş KV hastalık (%39.7) tanıları olan 136 hasta dahil edilmiştir. Hastalara STE ve aortik NDH ölçümleri yapılmıştır. Çok değişkenli lineer regresyon analizlerinde, klasik KV ve KBY ilişkili risk faktörleri eklendikten sonra dahi GLS'nin bağımsız şekilde NDH ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Daha yüksek sayıda AAV hastasıyla yapılacak çalışmalarda LV-GLS ve NDH arasında ilişki saptanabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. AAV hastalarında KİMK, STE ve NDH verilerini kesitsel olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar takip edilip, AAV hastalarında ilerleyen dönemlerde bu parametrelerle kardiyak olayların ilişkisi açıklanabilir. Ayrıca hasta grubumuzda arteryel sertliği ve miyokardiyal fonksiyonları etkilediği bilinen hipertansiyon, diyabet, obezite, hiperlipidemi gibi tanıları olan hastalar mevcuttu. Her ne kadar hasta ve kontrol grubunda hipertansiyon ve trigliserid düzeyi dışında fark bulunmamış ve regresyon analizlerinde bu fark kaybolmuş olsa dahi tüm bu etkenlerin en aza indirildiği, örnek sayısının fazla olduğu bir çalışmada daha net veriler elde edilebilir.

Literatürde AAV hastalarında subklinik miyokard hasarının ve arteriyel sertliğin değerlendirildiği çalışma sayısı azdır. EF'si korunmuş hastalarda subklinik ventriküler disfonksiyonu gösteran "speckle tracking" ekokardiyografi ve KVH açısından önemli bir belirteç olan arteriyel sertliğin ölçümünde altın standart kabul edilebilecek nabız dalga hızının birlikte uygulanması çalışmamızın güçlü yanlarındandır. Ayrıca AAV'de nabız dalga hızıyla ilgili veriler literatürde az olmakla birlikte mevcut çalışmalar karotid-femoral yöntemi kullanmıştır. Bizim çalışmamızda ise kolay uygulanabilir, operatör bağımsız ve güvenilirliği valide edilmiş bir yöntem olan arteriograf kullanılmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda, AAV hastalarında subklinik miyokard disfonksiyonu, ateroskleroz ve arteriyel sertliğin değerlendirilmesi için iki boyutlu "speckle tracking" ekokardiyografi, karotis intima-media kalınlığı ve nabız dalga analizi yapılmıştır.

Sol ventrikül "global longitudinal strain" hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmış ve yüksek NT-proBNP ile ilişkili bulunmuştur. Karotis intima-media kalınlığı hasta grubunda daha yüksek saptanmış ve yaşla ilişkili bulunmuştur. Nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi açısından fark saptanmamıştır.

ANCA-ilişkili vaskülitlerde yüksek doz glukokortikoidler ve siklofosfamid gibi immunsupresif tedavilerin uygulanmasıyla remisyon ve sağkalım artmış olsa da uzun dönemde sağkalım oranları halen düşük olup, kardiyovasküler hastalıklar takip süresi boyunca ana ölüm sebepleri arasinda sayılabilir. Bu nedenle AAV hastalarında klinik olarak belirgin kardiyovasküler hastalık gelişmeden riskli vakaları belirleyip yakın takip ve gerekli tedavileri uygulamak ve subklinik kardiyak disfonksiyonu erken

dönemde saptamak uzun dönem sağkalımı arttırmak açısından önemlidir. Bizim çalışmamızda da bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan ANCA-ilişkili vaskülit hastalarında sol ventrikül "global longitudinal strain" düşük bulunmuş ve NT-proBNP ile ilişkilendirilmiştir. STE yönteminin ve rutin takiplerde NT-proBNP ölçümünün riskli grubu belirlemek adına faydalı olduğunu düşünmekteyiz. Her ne kadar çalışmamızda anlamlı farklılık saptamasak da arteriograf yöntemi ile ölçülen nabız dalga hızının ANCA-ilişkili vaskülit hastalarında arteriyel sertliği belirlemede önemli rolü olduğunu düşünmekteyiz. Ancak bu konuda daha geniş kapsamlı ve hastaların uzun dönem takip edildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Booth, A.D., et al., *Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study.* Am J Kidney Dis, 2003. **41**(4): p. 776-84.

2. Kasper D, F.A., Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J., *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19 ed. 2015.

3. Eisenberger, U., et al., *ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome.* Nephrol Dial Transplant, 2005. **20**(7): p. 1392-9.

4. Faurschou, M., et al., *Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis.* Arthritis Rheum, 2009. **60**(4): p. 1187-92.

5. Morgan, M.D., et al., *Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study.* Arthritis Rheum, 2009. **60**(11): p. 3493-500.

6. Flossmann, O., *Risks of treatments and long-term outcomes of systemic ANCA-associated vasculitis.* Presse Med, 2015. **44**(6 Pt 2): p. e251-7.

7. Suppiah, R., et al., *A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis.* Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. **63**(4): p. 588-96.

8. Nichols WW, O.R.M., *McDonald's Blood Flow İn the Arteries*. 4 ed. Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 2005: Arnold Publishers. 54-113.

9. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).* Eur Heart J, 2013. **34**(28): p. 2159-219.

10. Leitman, M., et al., *Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function.* J Am Soc Echocardiogr, 2004. **17**(10): p. 1021-9.

11. Blessberger, H. and T. Binder, *NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles.* Heart, 2010. **96**(9): p. 716-22.

12. Atas, H., et al., *Evaluation of left atrial volume and function in systemic sclerosis patients using speckle tracking and real-time three-dimensional echocardiography.* Anatol J Cardiol, 2016. **16**(5): p. 316-22.

13. Jennette, J.C., *Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides.* Clin Exp Nephrol, 2013. **17**(5): p. 603-606.

14. Watts, R.A., et al., *Epidemiology of vasculitis in Europe.* Ann Rheum Dis, 2001. **60**(12): p. 1156-7.

15. Watts, R.A., et al., *Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis.* Nephrol Dial Transplant, 2015. **30 Suppl 1**: p. i14-22.

16. Jennette, J.C. and P.H. Nachman, *ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis.* Clin J Am Soc Nephrol, 2017. **12**(10): p. 1680-1691.

17. Davies, D.J., et al., *Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology?* Br Med J (Clin Res Ed), 1982. **285**(6342): p. 606.

18. Xiao, H., et al., *Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis.* Kidney Dis (Basel), 2016. **1**(4): p. 205-15.

19. Jennette, J.C. and R.J. Falk, *Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease.* Nat Rev Rheumatol, 2014. **10**(8): p. 463-73.

20. de Lind van Wijngaarden, R.A., et al., *Hypotheses on the etiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis: the cause is hidden, but the result is known.* Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3**(1): p. 237-52.

21. Lyons, P.A., et al., *Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis.* N Engl J Med, 2012. **367**(3): p. 214-23.

22. Sinico, R.A., L. Di Toma, and A. Radice, *Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis.* Autoimmun Rev, 2013. **12**(4): p. 477-82.

23. Cordier, J.F., et al., *Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases.* Chest, 1990. **97**(4): p. 906-12.

24. Binda, V., G. Moroni, and P. Messa, *ANCA-associated vasculitis with renal involvement.* J Nephrol, 2018. **31**(2): p. 197-208.

25. Yates, M., et al., *EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis.* Ann Rheum Dis, 2016. **75**(9): p. 1583-94.

26. de Groot, K., et al., *Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial.* Ann Intern Med, 2009. **150**(10): p. 670-80.

27. Harper, L., et al., *Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up.* Ann Rheum Dis, 2012. **71**(6): p. 955-60.

28. Stone, J.H., et al., *Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis.* N Engl J Med, 2010. **363**(3): p. 221-32.
29. Geetha, D., et al., *Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement.* J Am Soc Nephrol, 2015. **26**(4): p. 976-85.
30. Jayne, D.R., et al., *Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis.* J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(7): p. 2180-8.
31. Jayne, D., et al., *A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies.* N Engl J Med, 2003. **349**(1): p. 36-44.
32. Hiemstra, T.F., et al., *Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial.* Jama, 2010. **304**(21): p. 2381-8.
33. Guillevin, L., et al., *Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis.* N Engl J Med, 2014. **371**(19): p. 1771-80.
34. Zycinska, K., et al., *Co-trimoxazole and prevention of relapses of PR3-ANCA positive vasculitis with pulmonary involvement.* Eur J Med Res, 2009. **14 Suppl 4**: p. 265-7.
35. Flossmann, O., et al., *Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis.* Ann Rheum Dis, 2011. **70**(3): p. 488-94.
36. Westman, K., O. Flossmann, and G. Gregorini, *The long-term outcomes of systemic vasculitis.* Nephrol Dial Transplant, 2015. **30 Suppl 1**: p. i60-6.
37. Haddad, F., et al., *Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle.* Circulation, 2008. **117**(11): p. 1436-48.
38. Ghio, S., et al., *Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension.* Int J Cardiol, 2010. **140**(3): p. 272-8.
39. Afilalo, J., et al., *Incremental value of the preoperative echocardiogram to predict mortality and major morbidity in coronary artery bypass surgery.* Circulation, 2013. **127**(3): p. 356-64.
40. Hamon, M., et al., *Prognostic impact of right ventricular involvement in patients with acute myocardial infarction: meta-analysis.* Crit Care Med, 2008. **36**(7): p. 2023-33.
41. Lang, R.M., et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.* Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015. **16**(3): p. 233-70.

42. Pirat, B., *[How to assess right ventricular function with echocardiography?].* Turk Kardiyol Dern Ars, 2014. **42**(2): p. 216-9.

43. Ogawa, Y., et al., *Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide.* Circ Res, 1991. **69**(2): p. 491-500.

44. Ashikaga, H., et al., *Transmural myocardial mechanics during isovolumic contraction.* JACC Cardiovasc Imaging, 2009. **2**(2): p. 202-11.

45. Voeller, R.K., et al., *Differential modulation of right ventricular strain and right atrial mechanics in mild vs. severe pressure overload.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011. **301**(6): p. H2362-71.

46. Holubarsch, C., et al., *Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart. Investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels.* Circulation, 1996. **94**(4): p. 683-9.

47. Gaynor, S.L., et al., *Reservoir and conduit function of right atrium: impact on right ventricular filling and cardiac output.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. **288**(5): p. H2140-5.

48. Lazar, E.J., et al., *Atrial infarction: diagnosis and management.* Am Heart J, 1988. **116**(4): p. 1058-63.

49. Çaylı, M., et al., *Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde yeni bir yöntem: doku Doppler ekokardiyografi* Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 2004. **32**(9): p. 618-625.

50. UMMAN, B., *M-Mod Ekokardiyografi.* Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2005. **1**(42): p. 19-25.

51. BUĞRA, Z., *İki Boyutlu Ekokardiyografi.* Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2005. **1**(42): p. 26-36.

52. BUĞRA, Z., *Doku Doppler ekokardiyografi.* Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences. **1**(42): p. 51-53.

53. Pavlopoulos, H. and P. Nihoyannopoulos, *Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking.* Int J Cardiovasc Imaging, 2008. **24**(5): p. 479-91.

54. Sengupta, P.P., et al., *Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging.* J Am Soc Echocardiogr, 2007. **20**(5): p. 539-51.

55. Mitchell, G.F., et al., *Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study.* Hypertension, 2004. **43**(6): p. 1239-45.

56. Zieman, S.J., V. Melenovsky, and D.A. Kass, *Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(5): p. 932-43.
57. Safar, M.E., B.I. Levy, and H. Struijker-Boudier, *Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases.* Circulation, 2003. **107**(22): p. 2864-9.
58. McEniery, C.M., *Novel therapeutic strategies for reducing arterial stiffness.* Br J Pharmacol, 2006. **148**(7): p. 881-3.
59. Staessen, J.A., et al., *Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials.* Lancet, 2000. **355**(9207): p. 865-72.
60. Chae, C.U., et al., *Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly.* Jama, 1999. **281**(7): p. 634-9.
61. Johnson, C.P., et al., *Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma.* J Clin Pathol, 2001. **54**(2): p. 139-45.
62. Xu, C., et al., *Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. **20**(12): p. 2566-72.
63. Janic, M., M. Lunder, and M. Sabovic, *Arterial stiffness and cardiovascular therapy.* Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 621437.
64. Latham, R.D., et al., *Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures.* Circulation, 1985. **72**(6): p. 1257-69.
65. Patvardhan, E., et al., *Augmentation index derived from peripheral arterial tonometry correlates with cardiovascular risk factors.* Cardiol Res Pract, 2011. **2011**: p. 253758.
66. Weber, T., et al., *Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease.* Circulation, 2004. **109**(2): p. 184-9.
67. Laurent, S., et al., *Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications.* Eur Heart J, 2006. **27**(21): p. 2588-605.
68. London, G.M., et al., *Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure.* Hypertension, 2001. **38**(3): p. 434-8.
69. O'Rourke, M.F., W.W. Nichols, and M.E. Safar, *Pulse waveform analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and scepticism.* J Hypertens, 2004. **22**(8): p. 1633-4; author reply 1634.
70. Lemogoum, D., et al., *Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation.* J Hypertens, 2004. **22**(3): p. 511-7.

71. Wilkinson, I.B., et al., *Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness.* Am J Hypertens, 2002. **15**(1 Pt 1): p. 24-30.

72. Rajzer, M.W., et al., *Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph.* J Hypertens, 2008. **26**(10): p. 2001-7.

73. Baulmann, J., et al., *A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods.* J Hypertens, 2008. **26**(3): p. 523-8.

74. Mor-Avi, V., et al., *Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography.* European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2011. **12**(3): p. 167-205.

75. Ustun, N., et al., *Left ventricular systolic dysfunction in patients with ankylosing spondylitis without clinically overt cardiovascular disease by speckle tracking echocardiography.* Rheumatology international, 2015. **35**(4): p. 607-611.

76. Anthony, F.Y., et al., *Cardiac safety of paclitaxel plus trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer.* The oncologist, 2016. **21**(4): p. 418-424.

77. Miszalski-Jamka, T., et al., *Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography Reveals Systolic Abnormalities in Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's).* Echocardiography, 2012. **29**(7): p. 803-809.

78. Geyer, H., et al., *Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications.* Journal of the American Society of Echocardiography, 2010. **23**(4): p. 351-369.

79. Pagnoux, C., P. Guilpain, and L. Guillevin, *Churg-Strauss syndrome.* Curr Opin Rheumatol, 2007. **19**(1): p. 25-32.

80. Prasad, M., et al., *Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease.* Nature Reviews Cardiology, 2015. **12**(3): p. 168.

81. Leal, G., et al., *Subclinical left ventricular dysfunction in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a two-dimensional speckle-tracking echocardiographic study.* Scandinavian journal of rheumatology, 2016. **45**(3): p. 202-209.

82. Yagmur, J., et al., *Subclinical left ventricular dysfunction in Behcet's disease assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography.* European Journal of Echocardiography, 2011. **12**(7): p. 536-541.

83. Maisel, A.S., et al., *Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure.* New England Journal of Medicine, 2002. **347**(3): p. 161-167.
84. Cheng, V., et al., *A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study.* Journal of the American College of Cardiology, 2001. **37**(2): p. 386-391.

85. Maisel, A.S., et al., *Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction.* American heart journal, 2001. **141**(3): p. 367-374.

86. Goetze, J., et al., *Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia.* The FASEB Journal, 2003. **17**(9): p. 1105-1107.

87. Mirjafari, H., et al., *N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and mortality risk in early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Registry (NOAR).* Annals of the rheumatic diseases, 2014. **73**(4): p. 684-690.

88. Gonzalez-Suarez, I., J.J. Rios-Blanco, and J. Arpa, *Accelerated atherosclerosis in ANCA-associated vasculitis.* Acta Neurol Scand, 2017. **136**(6): p. 688-693.

89. De Leeuw, K., et al., *Accelerated atherosclerosis in patients with Wegener's granulomatosis.* Annals of the rheumatic diseases, 2005. **64**(5): p. 753-759.

90. Kerekes, G., et al., *Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity.* J Rheumatol, 2008. **35**(3): p. 398-406.

91. Booth, A.D., et al., *Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation.* Arthritis Rheum, 2004. **50**(2): p. 581-8.

92. Barbulescu, A., et al., *Impaired arterial stiffness in systemic lupus ertythematosus-correlations with inflammation markers.* Current health sciences journal, 2012. **38**(2): p. 61.

93. Soltész, P., et al., *A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima–media in patients with systemic autoimmune diseases.* Clinical rheumatology, 2009. **28**(6): p. 655.

94. Ersbøll, M., et al., *Relationship between left ventricular longitudinal deformation and clinical heart failure during admission for acute myocardial infarction: a two-dimensional speckle-tracking study.* Journal of the American Society of Echocardiography, 2012. **25**(12): p. 1280-1289.

7. EKLER

7.1. BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Tuba Nur İZGİ