



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİTLERDE TROMBOZ SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Berk GÜL
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Didem ARSLAN**

ADANA-2022



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİTLERDE TROMBOZ SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Berk GÜL
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Didem ARSLAN**

ADANA-2022

TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca bana yardımcı olan ve uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Didem ARSLAN'a,

Bilgisini, hasta yaklaşımını ve tecrübesini benden esirgemeyen değerli doktor ablam Uzm. Dr. Özlem Doğan AĞBUĞA'ya ve diğer Romatoloji yandal uzmanlarıma,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığım uzman doktorlarımıza, asistan arkadaşlarıma ve hocalarımıza,

Hem fakülte hayatım boyunca hem de asistanlık hayatım boyunca yol arkadaşım, eşim Dr Şaziye Bengü GÜL'e ve kızım Temmuz GÜL'e,

Bugüne gelmemde büyük emekleri olan ve hayatımın her aşamasında bana destek veren annem Takiye GÜL, babam Nihat GÜL'e ve hem abim hem meslektaşım Dr. Koray GÜL'e,

Uzmanlık eğitimi için Çukurova Üniversitesini seçmemde büyük katkısı olan ve asistanlığın zorlu sürecinde hep beraber olduğumuz yol arkadaşım Dr Hakan AKTAN'a,

Teşekkür ederim.

Dr. Berk GÜL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VIII
SUMMARY	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 ANCA İlişkili Vaskülitler	3
2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	4
2.1.3 Anti-nötrofil Sitoplazmik Otoantikor (ANCA)	5
2.1.4. ANCA İlişkili Vaskülitlerde Patogenez.....	6
2.1.5. AİV’de Prognoz/Mortalite/Morbidite.....	8
2.1.6. Granülamatöz Polianjitis (GPA).....	10
2.1.6.1. GPA’da Klinik	11
2.1.6.2. GPA’da Tedavi	13
2.1.7. Mikroskopik Polianjitis (MPA)	14
2.1.8. Eosinofilik Granulomatöz Polianjitis.....	15
2.2. Venöz Tromboembolizm	16
2.2.1. Tanım	16
2.2.2. Epidemiyoloji.....	16
2.2.3. Risk Faktörler	17

2.2.4. Derin Ven Trombozu	18
2.2.5. Pulmoner embolide Tanı.....	20
2.2.5.1. Klinik Presentasyon	20
2.2.5.2. Klinik Olasılık Değerlendirmesi	21
2.2.5.3. Tanı Testleri	22
2.2.5.3.1 D-dimer Testi	22
2.2.5.3.2. Elektrokardiyogram (EKG)	23
2.2.5.3.3. Görüntüleme yöntemleri	23
2.2.5.3.4. Ekokardiyografi	24
2.2.5.3.5. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi	25
2.2.5.4. Hastanede Yatan Pulmoner Tromboembolizm Kuşkulu Hastalarda Tanı	25
2.2.5.5. Prognostik Değerlendirme Stratejisi	25
2.2.5.5.1. Yüksek Riskli Hastalar	27
2.2.5.5.2. Orta Riskli Hastalar	27
2.2.5.5.3. Düşük Riskli Hastaların Belirlenmesi.....	27
2.2.5.6 Tedavi Yaklaşımı	27
2.3 ANCA ilişkili Vaskülitler ve Tromboemboli gelişimi	29
3. MATERYAL METOD	32
3.1. Araştırmanın Genel Özellikleri.....	32
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR.....	46
7. KAYNAKLAR	47

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 1. 2012’de yenilenen The Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) vaskülit tanımla ve sınıflandırmaları.....	4
Tablo 2. ANCA tipleri ve özellikleri	6
Tablo 3. Küçük damar vaskülitlerinde ANCA serolojisi.....	7
Tablo 4. AİV’de prognozu öngörmede kullanılan “Beş Faktörlü Skolama Sistemi (FFS)”	9
Tablo 5. Amerikan Romatoloji Derneği’nin GPA tanı kriterleri	10
Tablo 6. Granülatöz polianjitis tedavisi.....	13
Tablo 7. Eosinofilik granülatöz polianjitis (EGPA) tanı kriterleri (ACR-1990).....	15
Tablo 8. Venöz tromboembolizm için predispozan faktörler (REF)	17
Tablo 9. DVT’de Wells klinik skolasması.....	19
Tablo 10. Pulmoner tromboembolizmde görülen semptom ve klinik bulgular	20
Tablo 11. Wells (Kanada) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skolasması.....	21
Tablo 12. Modifiye Geneva (Cenevre) skolasması	22
Tablo 13. Orijinal ve başitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI)	26
Tablo 14. Hastaların demografik bilgilerinin incelenmesi	34
Tablo 15. Olguların vaskülit organ tutulumlarının incelenmesi.....	35
Tablo 16. Hastaların tromboz özelliklerinin incelenmesi.....	35
Tablo 17. Olguların tromboz gelişimi açısından kolaylaştırıcı faktörlerinin incelenmesi.....	36
Tablo 18. Hastaların kan değerlerinin incelenmesi	36
Tablo 19. Olguların antikor pozitifliği açısından incelenmesi	36
Tablo 20. Tromboz gelişimi varlığı demografik bilgiler açısından karşılaştırılması	37
Tablo 21. Tromboz gelişimi le vaskülit organ tutulum yerleri ve soygeçmiş ilişkisinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 22. AİV tanısından geçen süre ile tromboz gelişimi arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	38
Tablo 23. Tromboz gelişimi ile kolaylaştırıcı faktörlerin ilişkisinin incelenmesi	38
Tablo 24. Kan değerleri ile tromboz gelişiminin karşılaştırılması	39
Tablo 25 Tromboz gelişimi ile antikor pozitiflikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	39
Tablo 26. Total Protein/Albumin oranının tanısasal test performansının ROC curve testi ile incelenmesi.....	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Chapel Hill Konsensusu'na göre sınıflandırılmış vaskülit tipleri	3
Şekil 2. İmmunfloresan bakıda c-ANCA örneği.....	8
Şekil 3. immunfloresan bakıda p-ANCA örneği.....	8
Şekil 4. 35 yaşında GPA tanılı erkek hastanın Toraks BT'sinde bilateral alt loblarda kaviter olmayan nodüler lezyonlar	12
Şekil 5. 40 yaşında Wegener granülomatozisli erkek hasta. (A) ve (B), 16 ay arayla çekilen yüksek rezolüsyonlu BT kesitlerde sol apikoposterior segmentte kalın duvarlı kaviter kitlenin boyutları belirgin küçülmüş ve duvarı incelmış	12
Şekil 6. Aktif Wegener granülomatozisli 21 yaşında erkek hasta. Yüksek çözünürlüklü BT'de sağ orta lobda sentrilobüler buzlu cam yoğunluklu nodüller izleniyor	13
Şekil 7. Tedavi yaklaşım	29
Şekil 8. ANCA ilişkili vaskülitlerde artmış arteriyel ve venöz trombüs insidansının potansiyel mekanizmaları.....	31
Şekil 9. AİV tanısı alan olgularımızın vaskülit tiplerinin incelenmesi	34
Şekil 10. Olguların vaskülit tiplerinin tromboz gelişimi açısından karşılaştırılması	37
Şekil 11. Tromboz gelişimi değişkenine göre Total protein/albumin oranının tanısallık performans testi	40
Şekil 12. TP Protein/Albumin dağılımı	41

KISALTMALAR LİSTESİ

ACR	: American College of Rheumatology
ANA	: Anti-Nükleer Antikor
ANCA	: Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
BDH	: Bağ Doku Hastalığı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CHCC	: Chapell Hill Konsensus
cPAN	: Klasik Poliarteritis Nodosa
CRP	: C-Reaktif Protein
C-SS	: Churg-Strauss Sendromu
CyP	: Siklofosfamid
DHA	: Dev Hücreli Arterit
EMG	: Elektromyografi
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FVÇG	: Fransız Vaskülit Çalışma Grubu
GN	: Glomerülonefrit
GPA	: Granülamatöz Polianjitis
HRCT	: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi
HSP	: Henoch-Schönlein Purpura
HT	: Hipertansiyon
IF	: İmmünfloresan
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünoglobülin
IL	: İnterlökin
IVIG	: İntra Venöz İmmünoglobulin
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
KDV	: Küçük Damar Vaskülitleri
KH	: Kawasaki Hastalığı
KS	: Kortikosteroid
KV	: Kriyoglobülinemik Vaskülit
MNM	: Mononöritis Multipleks

MPA	: Mikroskobik Poliarteritis Nodosa
MPO	: Miyeloperoksidaz
MTX	: Metotreksat
NO	: Nitrik Oksit
PAN	: Poliarteritis Nodosa
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PMR	: Polimyaljia Romatika
PR3	: Serin Proteinaz 3
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TA	: Takayasu Arteriti
Tbc	: Tüberküloz
TNF	: Tümör Nekroze Edici Faktör
USG	: Ultrasonografi
VHD	: Vaskülit hasar indeksi
WG	: Wegener Granülomatozu

ÖZET

Anca İlişkili Vaskülitlerde Tromboz Sıklığının Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitler (AİV) yaygın sistemik tutulumla gidebilen, hayat süresini kısaltan, çoğunlukla renal fonksiyonlarda bozulmaya sebep olabilen küçük damarların inflamasyonu ile karakterize hastalıklar grubudur. AİV hastalarında artmış inflamasyon, endotelial hasar gibi nedenlerle tromboza eğilim vardır. Hastanemizde AİV olgularımız retrospektif olarak incelenerek, tromboemboli insidansını ve tromboemboliye yol açan risk faktörlerini incelemeyi amaçlıyoruz.

Yöntem: 2010-2022 yılları arasında ÇÜTF Romatoloji ABD'na başvuran; yapılan FM, görüntüleme ve laboratuvar sonuçlarıyla ANCA ilişkili vaskülit tanısı alan hastalarda gerek tanı gerek izlem esnasında gelişmiş trombozun ne sıklıkla olduğu, klinik ve laboratuvar ile korelasyonu retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların tanıları, yaşları, cinsiyetleri, sigara öyküleri, vücut kitle indeksleri, ek hastalığın varlığı, aile öyküsü, kan değerleri hastanemiz bilgisayar otomasyon sisteminden taranarak kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya ANCA ilişkili vaskülit tanısı alan 65 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 65 olgunun 36 (%55,4)'u kadın, 29 (% 44,6)'sı erkek idi. Hastaların yaş ortalamaları 51,4±14,1 yıl olduğu gözlemlendi. Komorbid hastalık olguların 34 (% 52,3)'ünde mevcuttu. En sık komorbidite sırasıyla; 16 hastada HT, 15 hastada ise DM şeklinde idi. AİV tanısı alan 65 olgumuzun 59 (%90,77)'unun "Granülamatöz Polianjitis" tanısı, 4 (%6,15)'ünün "Eozinofilik Polianjitis" tanısı, 2 (%3)'inin ise "Mikroskopik Polianjitis" tanısı mevcuttu. 10 (%15,4) hastada arteriyel ve venöz tromboz geliştiği tespit edildi. Bu hastaların 2 (%20)'sinde arteriyel, 8 (%80)'inde ise venöz tromboz geliştiği gözlemlendi. Tromboz gelişimi olan 10 olgu incelendiğinde, tüm tromboz gelişen olguların Granülamatöz Polianjitis tanısı olduğu gözlemlendi. Sigara içimi ile tromboz gelişimi arasında anlamlı ilişkinin olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Total protein/albumin oranları iki grup arasında karşılaştırıldı. Tromboz gelişen grupta istatistiksel anlamlı olarak bu oran daha yüksekti ($p=0,027$). Cut-off değeri belirlemek amaçlı yaptığımız tanısal performans testleri sonucu; total protein/albumin oranının 2,18'den büyük olmasının, duyarlılık %70, özgüllük %83,64 olarak tromboz riskini arttırdığını belirledik.

Tartışma ve Sonuç: AİV hastalarında artmış tromboemboli riski vardır. Bunun başlıca nedenleri artmış inflamasyon ve endotelial hasar olmakla beraber verilen siklofosfamid ve kortikosteroid tedavileri de tromboza neden olabilmektedir. Özellikle sigara gibi tromboza eğilimi arttırabilecek faktörler varlığında daha dikkatli olunması, bu hastalara sigara bırakılması için gerekli yönlendirilmelerin yapılması gerektiği kanaatindeyiz. AİV hastalarına profilaktik olarak antikoagülan verilmesi ise tartışmalıdır. Hangi hastalara antikoagülan verileceği, hangi antikoagülanın seçileceği ve süresinin belirlenmesi açısından randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: ANCA-ilişkili vaskülit, tromboemboli, sigara

SUMMARY

Evaluation of Thrombosis Frequency in ANCA-Associated Vasculitis

Purpose: Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis (AAV) is a group of diseases characterized by inflammation of small vessels, which can lead to widespread systemic involvement, shorten life expectancy, and cause deterioration in renal functions. Patients with AAV tend to thrombosis due to increased inflammation and endothelial damage. We aim to examine the incidence of thromboembolism and the risk factors leading to thromboembolism by retrospectively examining our AAV cases in our hospital.

Method: Demographic information, clinical, and laboratory findings, treatment data and information about survival of patients diagnosed with AAV followed at Çukurova University Medical Faculty Research Hospital Department of Rheumatology between January 2010 and 2022 were examined retrospectively based on patient files and computer system of our hospital.

Results: 65 patients diagnosed with ANCA-associated vasculitis were included in the study. 36 (55.4%) of 65 cases included in the study were female and 29 (44.6%) were male. It was observed that the mean age of the patients was 51.4 ± 14.1 years. Comorbid disease was present in 34 (52.3 %) of the cases. The most common comorbidities are respectively; It was Hypertension in 16 patients and Diabetes Mellitus in 15 patients. Of our 65 cases diagnosed with AAV, 59 (90.77%) had a diagnosis of “Granulomatous Polyangiitis”, 4 (6.15%) had a diagnosis of “Eosinophilic Polyangiitis”, and 2 (3%) had a diagnosis of “ Microscopic Polyangiitis”. Arterial and venous thrombosis was detected in 10 (15.4%) patients. Arterial thrombosis was observed in 2 (20%) of these patients and venous thrombosis in 8 (80%) patients. When cases with thrombosis were examined, it was observed that all cases with thrombosis were diagnosed as Granulomatous Polyangiitis. It was determined that there was a significant relationship between smoking and the development of thrombosis ($p < 0.001$). Total protein/albumin ratios were compared between the two groups. This rate was statistically significantly higher in the group that developed thrombosis ($p = 0.027$). As a result of the diagnostic performance tests, we performed to determine the cut-off value; We determined that We found that if the protein/albumin ratio is above 2.18, the risk of thrombosis increases. And we found specificity of the cut-off value was %83,4, the sensitivity was 70%.

Discussion and Conclusion: There is an increased risk of thromboembolism in patients with AAV. Although the main reasons for this are increased inflammation and endothelial damage, cyclophosphamide and corticosteroid treatments can also increase risk of thrombosis. We believe that especially in the presence of factors that may increase the tendency to thrombosis, such as smoking, it is necessary to be more careful and to guide these patients to quit smoking. The prophylactic administration of anticoagulants to AAV patients is controversial. Randomized controlled studies are needed to determine which patients will be given anticoagulants, which anticoagulant will be selected and this treatments duration.

Key words: ANCA-associated vasculitis, thromboembolism, smoking

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitler (AİV) yaygın sistemik tutulumla gidebilen, hayat süresini kısaltan, çoğunlukla renal fonksiyonlarda bozulmaya sebep olabilen küçük damarların inflamasyonu ile karakterize hastalıklar grubudur. ANCA ilişkili vaskülitler kendi içinde Granülomatöz Polianjitis, Eozinofilik Granülomatöz Polianjitis ve Mikroskopik PAN olarak sınıflandırılır.¹ AAV'de; üst solunum yolları, pulmoner, renal, cilt, santral ve periferik sinir sistemi, göz, eklem ve daha nadiren kardiyovasküler, gastrointestinal tutulumla bağlı bulgular görülebilir. Tedavi edilmeyen vakalar ölümcül seyrederken, yüksek doz glukokortikoidler ve siklofosfamid gibi immünsupresif tedavilerin uygulanmasıyla remisyon ve 5 yıllık sağkalım oranları artmıştır.²

Yapılan bazı çalışmalarda ANCA ilişkili vaskülitlerin bazen ilk geliş kliniğinde bazen ise hastalığın seyri esnasında VTE olabileceği saptanmış. AİV'lerde görülen trombozlardan çeşitli mekanizmalar suçlanmıştır: NET (Nötrofil hücre dışı tuzakları), Endotel hücre hasarı ve pıhtılaşma kaskadının tetiklenmesi, defektif fibrinolitik aktivite, antifosfolipit antikorları, hipertrofik plakimenezit, ilaçlar, fırsatçı enfeksiyonlar, trombositoz gibi nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Aktif hastalık kadar olmasa da remisyonda hastalıkta da tromboz riski artmıştır. Çözüm olarak hastalık aktivasyonunda, pıhtı çözülmesi belgelenene kadar immünsupresif ajanlarla beraber antikoagülasyon uygulanması gerekir.³

Literatürdeki bu konuyla alakalı çalışma sayısı azdır. Mevcut çalışmalarında birçoğu az sayıda hasta ile yapılmıştır. Örneklem sayısı en fazla olan çalışmalardan biri olan Liapi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 1997-2016 yılları arasında ANCA ilişkili vaskülit tanısı konulan 325 vaka incelenmiş ve AİV tanısından 3 ay öncesinden itibaren ortaya çıkan VTE'lerin AİV ilişkili olduğu kabul edilmiş. Sonuçta 59 hastada toplamda 64 VTE olayı yaşandığı tespit edilmiş. Hastalığın erken evresi, vaskülit aktivitesi ve yaş ile VTE insidansı daha ilişkili bulunmuş.⁴

Çalışmamızda 2010-2022 yılları arasında ÇÜTF Romatoloji ABD'da tanı alan AİV vakaları retrospektif olarak incelenerek, tromboz sıklığını ve tromboza yol açan risk faktörlerini incelemeyi amaçlıyoruz. AİV'lerde tromboz nedeninin, tedavi ve

profilaksi planı hakkında literatürde fikir birliğı olmamasından dolayı literatüre katkı sağlamayı amaçlamaktayız.

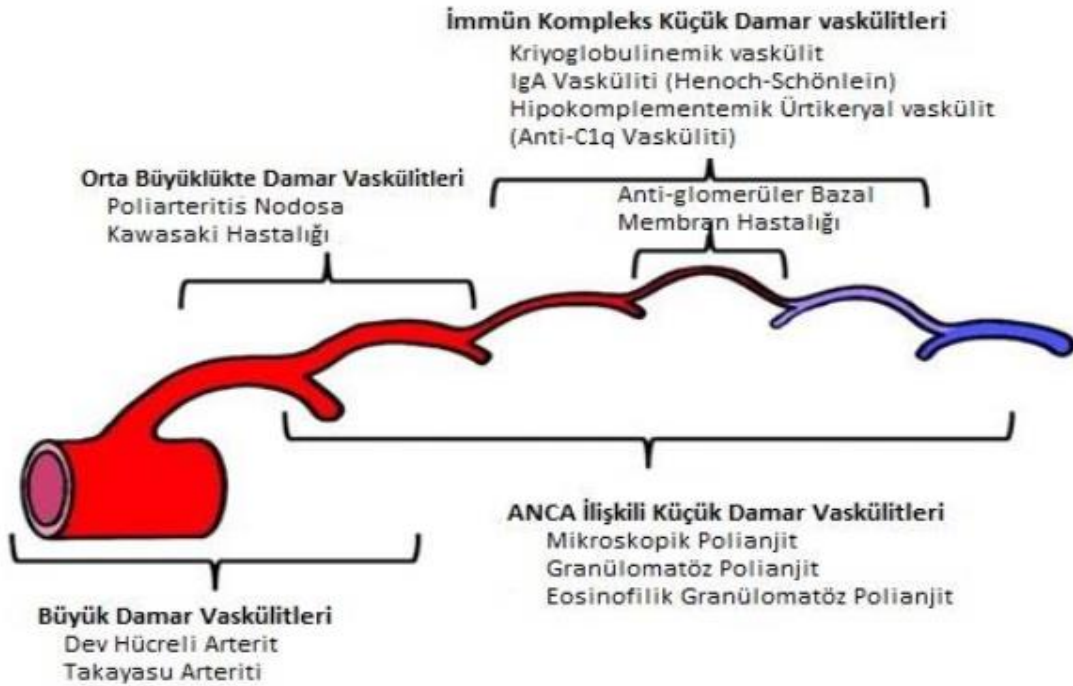


2. GENEL BİLGİLER

2.1 ANCA İlişkili Vaskülitler

ANCA-ilişkili vaskülitler (AİV), granülomatöz polianjitis (GPA), mikroskobik polianjitis (MPA) ve eozinofilik polianjitis (EGPA) alt gruplarından oluşan; dolaşımda çoğunlukla saptanabilen, sitoplazmik antijenlere karşı gelişmiş anti-proteinaz-3 (PR3-ANCA veya c-ANCA) veya anti-myeloperoksidaz (MPO-ANCA veya pANCA) antikörlerinin nedeniyle olduğu düşünülen, multisistemik tutulumla giden küçük damar vaskülitleridir.⁵

Uluslararası Chapel Hill Toplantısında, e-GPA, GPA, MPA ve idiyoPATİK hızlı ilerleyen glomerüloNefrit (böbreğe sınırlı ANCA-ilişkili vaskülit) ANCA-ilişkili vaskülitler olarak ayrı grupta sınıflandırmışlardır.⁶



Şekil 1. Chapel Hill Konsensusu'na göre sınıflandırılmış vaskülit tipleri⁷

2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Küçük damar vaskülitleri sınıflandırmasında genellikle 2012 yılında yenilenmiş olan 'Chapel Hill Konsensus Konferansı (CHCC)' kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 1).

Fakat sınıflandırma algoritmalarında önemli kısıtlılıklar mevcuttur. Konsensus hastalığın tanımlamalarını sağlarken, sınıflandırma kriterlerini net olarak belirtmemiştir. Vaskülitler, patoloji, etkilenen damarların boyutu ve tutulan organlara göre tanımlamış ve geniş kabul görmüştür.⁷

2.1.2 Epidemiyoloji

Son yıllarda AİV epidemiyolojisiyle ilgili pek çok makale yayımlanmıştır. AİV'nin Avrupa'daki insidansını 12-20/milyon aralığında olduğu bildirilmiştir. GPA (eski adıyla Wegener Granülamatozu) insidansı 1980'lerden günümüze artış göstermektedir. Avrupa'nın farklı bölgelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada tüm bölgelerde AİV insidansının yaklaşık 18-19/milyon gibi olduğu bildirilmiştir.⁸ AİV'nin cinsiyet dağılımı pek çok çalışmada hafif erkek baskınlığı olduğu yönündedir. Tüm AAV gruplarında yaşla orantılı belirgin artış görülmektedir. AİV'nin prevelansının ise 40-180/milyon olarak tahmin edilmektedir.⁹ Pik insidans en sık 6. ve 7.dekatlarda görülmektedir.

Granümatöz polianjiit (GPA), eski adıyla Wegener Granülamatozu en sık görülen ANCA ilişkili vaskülitir. Granümatöz polianjiit nadir görülen bir hastalıktır ve tahmini prevalansı milyonda 20-150'tir.^{10,11} Yıllık insidansı ise milyonda 4-14 olduğu bildirilmektedir.^{12,13} Cinsiyetler arasında görülme sıklığı açısından belirgin farklılık yoktur.¹⁴ Hastalığın başlangıç yaşı genellikle 25-50 yaşları arasında yoğunlaşır. Çocukluk çağında oldukça nadir görülmektedir. Kuzey Avrupa'daki görülme oranının, Afrika, Asya, Afro-Amerikan popülasyonlara göre yüksek olduğu bildirilmektedir.¹⁴

Tablo 1. 2012'de yenilenen The Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) vaskülit tanımları ve sınıflandırmaları⁷

Büyük Damar Vaskülitleri	
Takayasu Arteriti	Granümatöz olan ve ağırlıklı olarak aorta ve majör dallarını tutan vaskülitir. Genellikle 50 yaşın altında görülmektedir.
Dev Hücreli Arterit	Genelde granümatöz olan ve sıklıkla aorta ve majör dallarını tutar. Karotis ve vertebral arterleri tutmaya meyillidir ve sıklıkla temporal arter tutulur. Genellikle 50 yaş üstünde görülür. Polimiyalji romatika ile ilişkilidir.
Orta Damar Vaskülitleri	
Kawasaki Hastalığı	Mukokutanöz lenf nodu sendromu ile ilişkilidir. Genelde orta ve küçük arterleri etkilenmektedir. Sıklıkla koroner arterler tutulur. Genellikle bebek ve küçük çocuklarda görülür.
Poliarteritis Nodosa (PAN)	ANCA ilişkili olmayan ve Glomerülonefrit (GN) olmaksızın orta ve küçük arterlerin nekrotizan arteritidir.

Tablo 1'in devamı

Küçük Damar Vaskülitleri	
ANCA ilişkili küçük damar vaskülitleri (AAV) Çok az ya da hiç immün birikim olmayan, nekrotizan vaskülit ile karakterizedir Baskın olarak küçük damar tutulumu (kapiller, venüller, arteriyoller ve küçük arterler) görülür PR-3 veya MPO ANCA pozitifliği bulunur (tüm hastalarda ANCA pozitif olmayabilir).	
Granümatöz Polianjitis (GPA) (eski adıyla Wegener Hastalığı)	Üst ve alt solunum yollarını tutan nekrotizan granümatöz iltihap mevcuttur Baskın olarak küçük damar (kapiller, venüller, arteriyoller ve küçük arterler) tutulumuyla karakterize nekrotizan vaskülit görülür Nekrotizan glomerülo nefrit sıklıkla görülür.
Mikroskopik polianjitis (MPA)	İmmün birikim az ya da yoktur. Nekrotizan vaskülit ağırlıklı olarak küçük damarları (kapiller, venüller, arterioller, küçük arterler) etkiler. Küçük ve orta arterler de etkilenebilir. Nekrotizan glomerülo nefrit yaygındır. Pulmoner kapillerit sıklıkla görülür. Granümatöz inflamasyon görülmez.
Eozinofilik granümatöz polianjitis (EGPA) (Churg-Strauss)	Sıklıkla solunum yollarının etkilendiği eozinofillerden zengin, nekrotizan granümatöz inflamasyon ve küçük ve orta boy damarları etkileyen nekrotizan vaskülit görülmektedir Astım ve eozinofili ile ilişkilidir ANCA pozitifliği, glomerülo nefrit varlığında daha sıklıkla görülür.
İmmün kompleks küçük damar vaskülitleri	
Kriyoglobulinemik vaskülit (CV)	Kriyoglobulin immün birikimi vardır ve küçük damarlar (kapiller, venüller veya arterioller) etkilenir. Serumdaki kriyoglobulinler ile ilişkilidir. Cilt, glomerül ve periferik sinirler sıklıkla tutulur.
Anti-glomerüler bazal membran (anti-GBM) hastalığı	Bazal membranda anti-glomerüler bazal membran antikorlarının birikimi vardır. Glomerüler kapillerler, pulmoner kapillerler veya her ikisi birlikte etkilenir. Akciğer tutulumu pulmoner hemorajiye sebep olurken böbrek tutulumu nekrotizan kresantik glomerülo nefrite sebep olur.
IgA vaskülit (IgAV) (Henoch-Schönlein)	Ig-A1 baskın immün birikimi vardır ve küçük damarlar (kapiller, venüller veya arterioller) etkilenir. Genellikle cilt ve gastrointestinal tutulum görülür ve sıklıkla artrite neden olur. Glomerülo nefrit geliştiğinde IgA nefropatisinden ayırt edilemez

2.1.3 Anti-nötrofil Sitoplazmik Otoantikor (ANCA)

“Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikorlar” (ANCA) son yıllarda tanımlanmış bir grup otoantikordur. Nötrofillerin, monositlerin ve olgunlaşmamış makrofajların primer granüllerindeki serin proteinaz III (PR3) ve myeloperoksidaz (MPO) gibi çok sayıda lizozomal enzime karşı oluşturdukları antikorlardır.¹⁵ ANCA’ya, indirekt immünfloresan (IF) yöntemle bakılmaktadır. Birçok alt tipi vardır (Tablo 2). İlk defa 1982 yılında, pauci-immün nekrotizan glomerulonefritli 8 hastada ANCA varlığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, hastalarda ayrıca Arbovirus enfeksiyonu serolojik bulguları da saptanmıştır. 2 yıl sonra Hail ve arkadaşları ise çalışmalarında, sistemik vaskülitli olan 4 hastada ANCA pozitifliği bildirmişler ve bunların 3’ünde nekrotizan glomerulonefrit tespit etmişlerdir.^{16,17} 1985 yılından öncesine kadar antisitoplazmik antikorlar (ACPA) olarak adlandırılan nötrofil ve monosit komponentlerine karşı gelişen otoantikorlar, 1989’da Hollanda’da 2.Uluslararası ANCA seminerinde Antinötrofil Sitoplazmik Antikor olarak isimlendirilmiştir.¹⁴

ANCA testi AİV tanısında büyük bir önem taşımaktadır. Yaygın olarak kullanılan iki tip ANCA ölçüm metodu vardır. Bunlar; IIF (Indirect Immunofluorescence Assay) ve ELISA (Enzyme-linked immunosorbent Assay) yöntemleridir. Bu yöntemlerden IIF daha duyarlı, ELISA ise daha özgündür.¹⁸ Klinik olarak ANCA testine optimal yaklaşım, önce IIF ile tarama yapmak, eğer mümkünse, bütün pozitif sonuçları doğrulamak için ise vaskülitlere spesifik hedef antijenlere karşı ELISA testi uygulanması şeklindedir. Şekil 2 ve 3'te İİF'de c-ANCA ve p-ANCA görüntüleri gösterilmektedir. Vaskülitlerle ilgili 2 hedef antijen bulunmaktadır; proteinaz 3 (PR3) ve myeloperoksidaz (MPO). Hem PR3 ve hem de MPO nötrofillerin azurofilik granülleri içinde ve monositlerin peroksidaz-pozitif lizozomları içinde bulunmaktadır. PR3 ve MPO'yu hedef alan antikorlar, PR3-ANCA ve MPO-ANCA olarak adlandırılır. ANCA-ilişkili vaskülitlerde c-ANCA ve p-ANCA olmak üzere iki major IIF paterni izlenir.

ANCA'nın tanımlanmasından sonra, çeşitli vaskülitlerin patogenezinde rolü olduğu yolunda ipuçları elde edilmiş ve ANCA (+) vaskülit patogenezinde otoimmünite ağırlık kazanmıştır. ANCA'lar yöneldikleri antijene göre 3 alt gruba ayrılırlar (Tablo 2).

Tablo 2. ANCA tipleri ve özellikleri¹⁷

	Hedef antijen	Birlikte görüldüğü hastalıklar
c-ANCA	Proteinaz 3 CAP 57.	PAN, GPA
p-ANCA	Myeloperoksidaz Elastaz Lactoferrin	Renopulmoner vaskülitler EGPA
x-ANCA	Katepsin G	Ülseratif Kolit

2.1.4. ANCA İlişkili Vaskülitlerde Patogenez

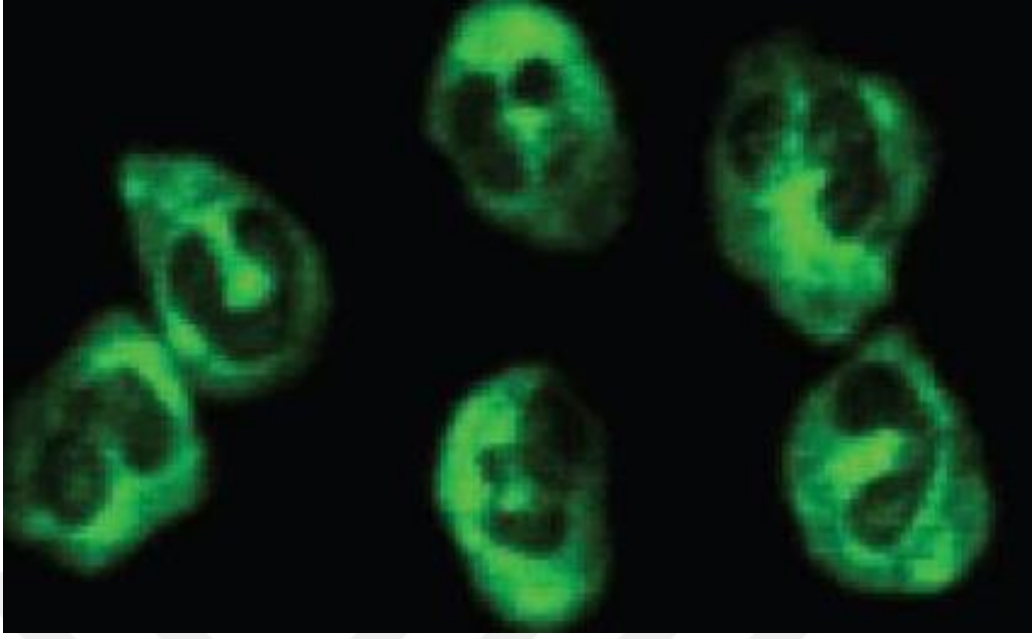
Vaskülitler ile ilgili ANCA'nın patojenik rolünü araştıran in-vivo ve in-vitro çalışmalar sonucunda; ANCA'ların AİV'li hastalardaki vasküler hasarın patogenezinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.^{19,20} ANCA antijenleri nötrofillerin sitoplazmik granülleri içinde dolaşımdaki ANCA'lardan korunaklı bir şekilde bulunmaktadır. Ancak nötrofiller, tümör nekroz faktör (TNF)- α , diğer sitokinler veya mikrobial ürünlerle etkileşime girince, MPO ve PR3 nötrofil plazma membranının eksternal dış tabakasına doğru hareket eder ve ANCA'nın bağlanmasını kolaylaştırır.^{20,21} Bu başlangıç niteliğindeki düşük dereceli inflamasyon, in-vivo olarak

enfeksiyona bağılı olarak gelişebilmektedir.^{21,22} Nötrofil kaynaklı vasküler hasar modellerinde ANCA'nın organize edici bir rolü olduğu gösterilmiştir. İstirahat halindeki nötrofillerde, PR3 yüzey ekspresyonunun bireysel bazal düzeylerinin oldukça değişken olduğu ve Granülatöz Polianjitis tanılı hastalarda yüksek derecede PR3 yüzey ekspresyonu olduğu görülmüştür ve muhtemelen bu da PR3-ANCA'nın bağlanma ihtimalini artırmaktadır. ANCA'ların nötrofil-endotelial etkileşimde rolü olduğuna inanılmaktadır. ANCA'lar, nötrofil sitoplazmasındaki yapılarda değişikliklere neden olmakta ve bunun sonucunda, şeklinde ve kapiller sekestrasyonunda değişiklik oluşmakta ve küçük damar endoteline adezyonu kolaylaşmaktadır.^{22,23} ANCA ile aktive edilmiş nötrofiller, sadece endotele yapıştıkları zaman reaktif oksijen ürünlerini ve MPO ile PR3'ü de içeren litik enzimleri salarak damar duvarını tahrip ederler.^{21,24} ANCA'nın aktive ettiği nötrofiller ve monositler ayrıca proinflamatuvar sitokinleri salarak, monosit ve T hücreleri dahil daha fazla inflamatuvar hücrenin toplanmasına ve aktivasyonuna yol açarak, tahrip edici immün cevabı sürekli kılmaktadır.²⁵

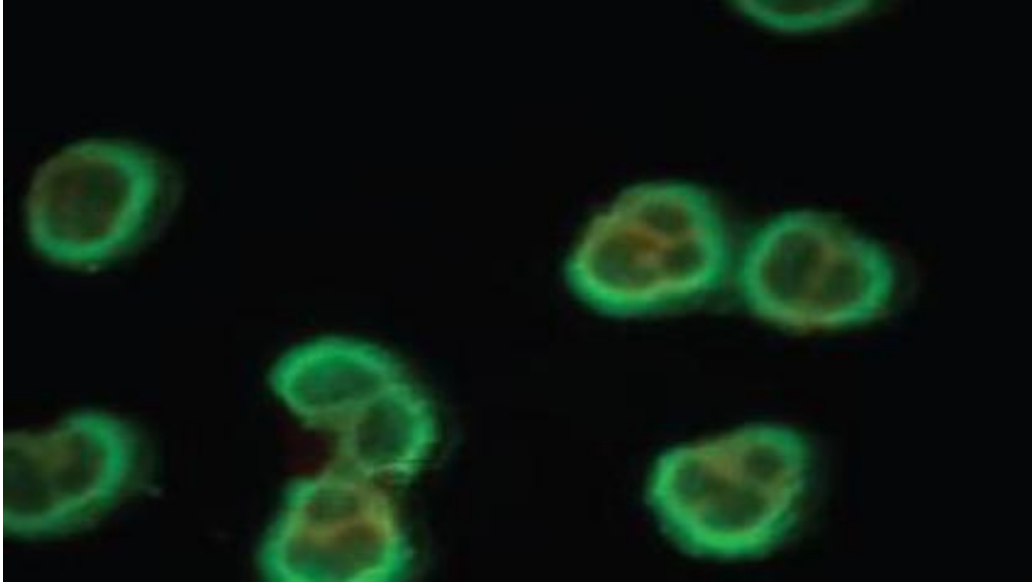
Tablo 3. Küçük damar vaskülitlerinde ANCA serolojisi^{26,27}

Hastalık	Sıklık (%)		
	PR3/c-ANCA	MPO/p-ANCA	Negatif
Granülatöz Polianjitis	70	25	5
Mikroskobik Polianjitis	40	50	10
Eozinofilik granülatöz Polianjitis	5	40	55
Renal sınırlı	20	70	10

PR-3, proteinaz-3; c-ANCA, sitoplazmik anti-nötrofil sitoplazmik antikor; MPO, myeloperoksidaz; p-ANCA, perinükleer anti-nükleer sitoplazmik antikor



Şekil 2. İmmunfloresan bakıda c-ANCA örneği²⁸



Şekil 3. immunfloresan bakıda p-ANCA örneği²⁸

2.1.5. AİV'de Prognoz/Mortalite/Morbidite

WG'de hastalığa bağlı geriye dönüşümsüz organ fonksiyon bozuklukları, uzun süreli ve agresif immünsüpresif tedavilerin yan etkileri ile mortalite ve morbidite artmıştır. Mortalite ya da morbiditenin nedeninin tedaviden mi, hastalığın kendisinden mi olduğu bazı durumlarda ayırt edilemese de iyi tanımlandığı durumlar da vardır. Siklofosfamide bağlı tüm malignitelerin riski genel popülasyona göre 2 kat artmıştır, bu

oran mesane kanseri için 4.8, skuamoz hücreli kanser için 7.3, lösemi için 5.7 ve lenfoma için 4.2 kattır.²⁹ Bunun yanı sıra kortikosteroid toksisitesi, siklofosfamide bağlı miyelodisplazi ve infertilite, enfeksiyon, sitopeniler, trombotik olaylar, kalp yetmezliği önemli morbiditeler arasındadır.

Ölümün başlıca nedenleri hastalığın komplikasyonları olan böbrek, solunum ve kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, tedavilere bağlı olan enfeksiyonlar ve malignitelerdir. Ölüm, yaşlılarda ve difüz pulmoner hemoraji, ileri böbrek yetersizliği gibi ciddi organ yetersizliği olanlarda daha siktir.³⁰ Kronik hemodiyalize giren WG'lilerin mortalitesi, girmeyenlere göre belirgin yüksektir ve mortalitenin ana nedeni enfeksiyonlardır.^{30,31}

AAV'de hastalık ve tedaviye bağlı geri dönüşümsüz hasar, Vaskülit Hasar İndeksi (VHD) skorlaması ile belirlenmektedir.³² Aktivite ve hasarın ayırt edilebilmesi, tedaviyi belirleyiciliği açısından büyük önem taşımaktadır.³² Fransız Vaskülit Çalışma Grubu (FVÇG) tarafından oluşturulan "Beş faktör skorlama sistemi" (FFS), AAV'de prognostik amaçlı kullanılan bir diğer değerlendirme gerecidir (Tablo 4).³³ Puanlamada skor arttıkça hastalığın daha kötü seyredeceği öngörülmektedir.

Tablo 4. AİV'de prognozu öngörmede kullanılan "Beş Faktörlü Skorlama Sistemi (FFS)"³³

	Var	Yok
1-Yaş> 65	1	0
2-Kalp yetersizliği	1	0
3-Böbrek yetmezliği (kreatinin>1.7 mg/dl)	1	0
4-GİS tutulumu (Kanama, perforasyon, enfarkt, pankreatit)	1	0
5-Üst solunum yolu tutulumunun olması	1	0

Skor 0: 0 puan, Skor 1: 1 puan, Skor 2: ≥2 puan

AAV'de Kardiyovasküler Hastalıklar

AAV'de teşhisden sonraki ilk yıldan sonra 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.³⁴

2008 yılında yapılan bir çalışmada, granülatöz polianjitisde ve genelde tüm ANCA-pozitif vaskülitlerde venöz tromboemboli gelişiminin de sık olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeninin artmış inflamasyon, endotel disfonksiyonu, prokoagulan eğilim ve hastalara tedavi amacıyla verilen kemoterapi gibi faktörlerin yan etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir.³⁵

2.1.6. Granülamatöz Polianjitis (GPA)

Wegener granüloatozu (WG), yeni adı ile “Granulomatozis Polianjiitis (GPA)”, nedeni bilinmeyen, multisistemik, nekrotizan granüloatoz bir vaskülitir. Sıklıkla üst ve alt solunum yollarını, akciğer ve böbrekleri etkilemektedir.^{36,37}

Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından, 1990 yılında tanı özellikleri belirlenen bu hastalık; üst hava yolları ve pulmoner nekrotizan granüloamatöz lezyonları, genelde “pauci-immune” fokal segmental nekrotizan glomerülofrit (GN) ve diğer organ patolojilerine de neden olan yaygın bir vaskülit ile karakterizedir.³⁸ Hastalık her yaşta başlayabilir; cinsiyetler arasında görülme sıklığı açısından fark yoktur. Prevelansı 10-200/milyon insidansı ise 3-10/milyon arasında değişim göstermektedir. İlk belirtileri genelde ateşli, terleme, halsizlik, kilo kaybı gibi konstitüsyonel belirtilerdir. Ateş başlangıçta olguların çeyreğinde vardır. Hastalığın seyrinde ise, olguların yarısından fazlasında tabloya katılabilir. Üst hava yolu tutuluşu en sık tutuluş olup, başlangıçta olguların %70’inde, tüm hastalık seyrinde ise %90’ında görülmektedir.

GPA tanı kriterleri olarak 1990 yılında yayımlanan Amerikan Romatoloji Derneği kriterleri kullanılır (Tablo 5).³⁹

Tablo 5. Amerikan Romatoloji Derneği’nin GPA tanı kriterleri

1-Nazal ya da oral inflamasyon • Ağrılı ya da ağrısız oral ülserler veya kanlı burun akıntısı
2-Anormal göğüs radyografisi • Pulmoner nodüller, sabit pulmoner infiltratlar veya kaviteler
3-Anormal idrar sedimenti • Eritrosit silendiri olsun ya da olmasın mikroskopik hematüri
4-Granüloamatöz inflamasyon • Bir arter ya da perivasküler alanda görülen granüloamatöz inflamasyon

Kriterlerden iki ve daha fazlasının bulunmasının Granüloamatöz Polianjitis tanısında duyarlılığı %88, özgüllüğü %92’dir. Fakat GPA’yı mikroskopik polianjiitis (MPA) ya da diğer vaskülit olmayan hastalıklardan ayırmadığı için kullanımında kısıtlılıklar vardır. Bu nedenle GPA’nın tanısı klinik belirti ve bulgular, vaskülit düşündürülen sistemik hastalık görünümü, pozitif ANCA serolojisi ve nekrotizan granüloamatöz enflamasyonun histolojik bulgularının kombinasyonu ile konulmalıdır. ANCA serolojisinin negatif olması, klinik ve histolojik şüphenin yüksek olduğu durumlarda GPA tanısını dışlatmaz. Tersi de söz konusudur, ANCA pozitifliği de klinik

ve histolojik bulgular yetersiz ise önem taşımaz. Biyopside granümatöz iltihap gösterilememişse GPA tanısı koymak için ANCA pozitifliği aranır (39).

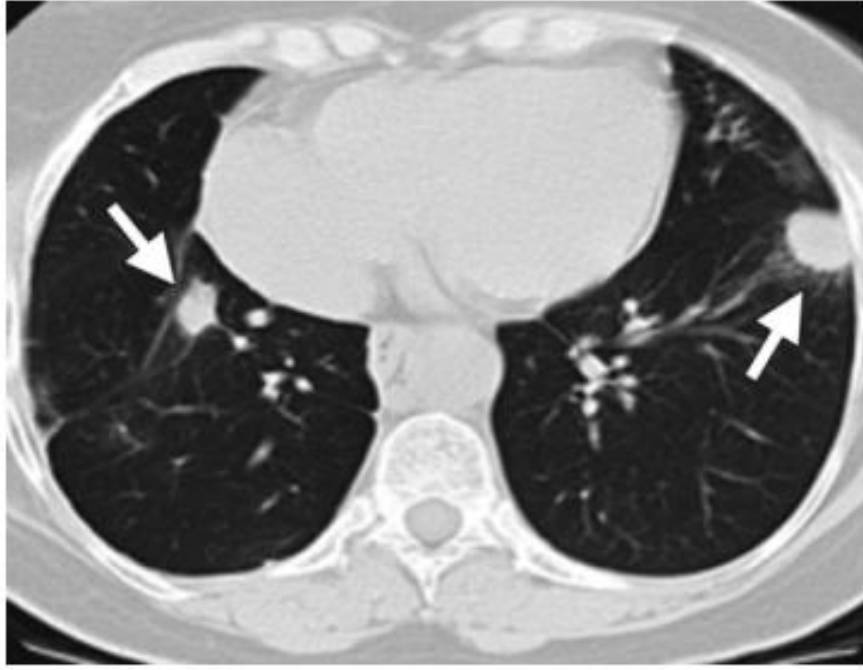
2.1.6.1. GPA’da Klinik

Pulmoner tutulumu olan hastaların 1/3’ünde, belirgin semptomlar olmayabilir. Başlıca semptomlar; öksürük, hemoptizi (alveoler hemorajiye ve/veya trakeobronşial hastalığa bağlı), dispne ve plöretik ağrıdır. Bu semptomlara, pulmoner konsolidasyon, pulmoner nodüller ve/veya plevral effüzyona ait bulgular eşlik edebilir. Pulmoner semptomlara genellikle üst solunum sistemi semptom ve bulguları eşlik eder. Trakeobronşial sistemde granülomlar gelişebilir. Trakeal tutulum subglottik stenozla sonuçlanabilir.

Diffüz alveoler hemoraji (DAH) GPA’nın önemli ve yaşamı tehdit eden, akciğer patolojilerinden biridir.⁴⁰⁻⁴⁵ Hastaların %5-45’inde gelişir, hastalığın ilk bulgusu olabildiği gösterilen çalışmalar mevcuttur.^{46,47} Pulmoner patolojilere glomerulonefrit eşlik ettiği zaman renopulmoner sendrom olarak adlandırılır.⁴⁸

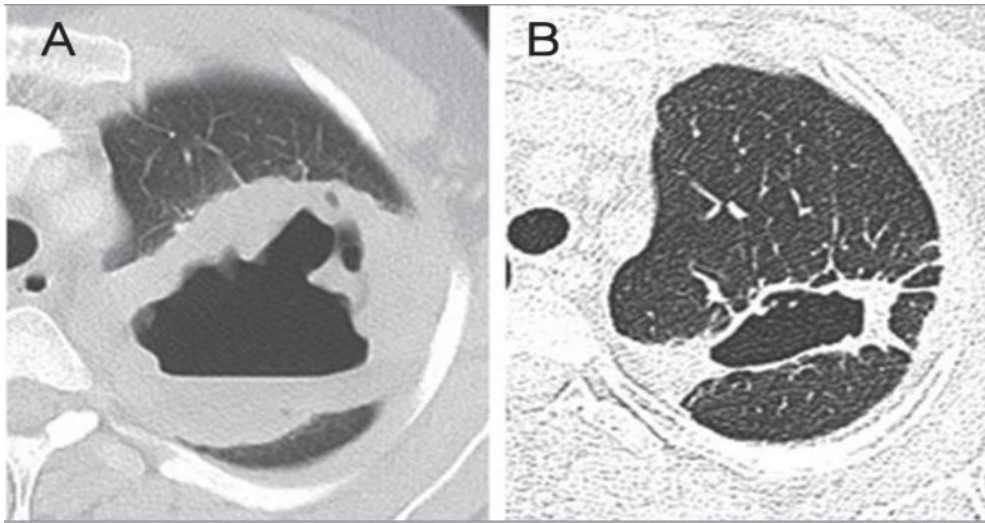
Renal tutulum olguların %40’ında başlangıçta, %70-80’ninde ise hastalığın seyri sırasında gelişmektedir. Çoğunluklar fokal segmental nekrotizan glomerulonefrit gelişir. Buna bağlı laboratuvar testlerinde böbrek fonksiyonlarında bozulma görülür. Akut ve kronik böbrek yetmezliğine yol açabilir.

Klinik spektrumu oldukça geniştir. Pulmoner sisteme sınırlı olabildiği gibi, çoklu organ yetmezliğine ve ölüme yol açabilir. Eklemler (artralji, artrit), gözler (konjunktivit, korneal ülserasyon, episklerit/sklerit, optik nöropati, nazolakrimal kanal tıkanıklığı, proptoz, diplopi, retinal vaskülit ve üveit, cilt (veziküler, purpurik, ülseratif ve hemorajik lezyonlar),⁴⁹⁻⁵¹ sinir sistemi (mononörit multipleks, kranial sinir anomalileri, merkezi sinir sistemi kitle lezyonları, eksternal oftalmopleji), daha nadir olarak GİS bulguları,⁵¹ kalp (perikardit, myokardit, iletim sistemi anomalileri), alt genitoüriner yol (üreter ve prostat), parotis bezi ve karaciğer tutulabilen diğer organlardır.

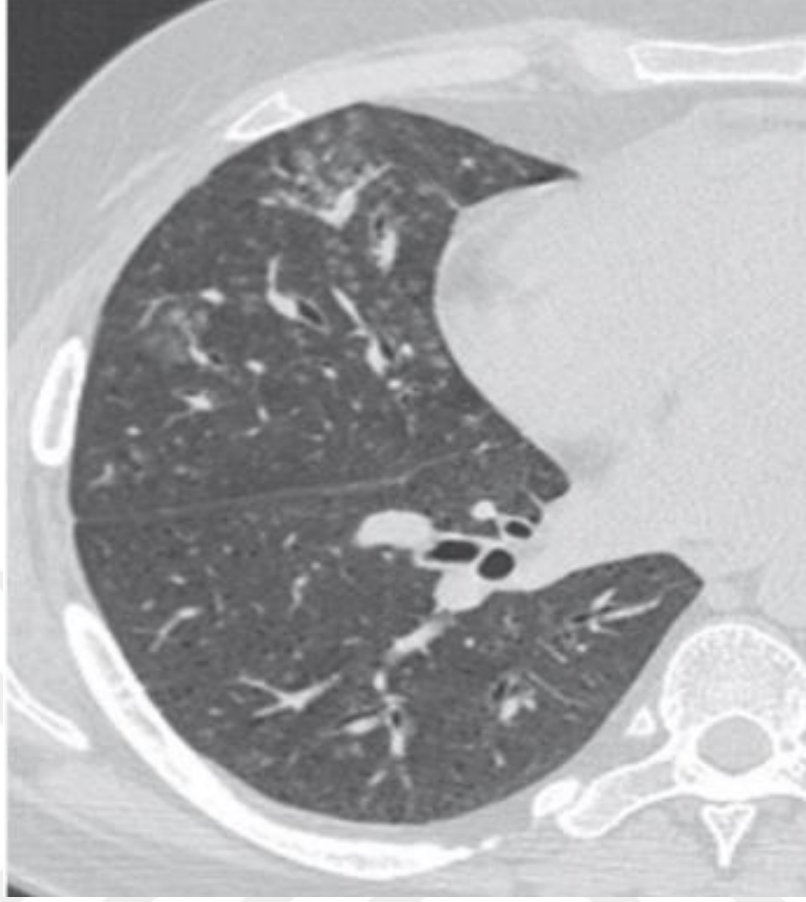


Şekil 4. 35 yaşında GPA tanılı erkek hastanın Toraks BT'sinde bilateral alt loblarda kaviter olmayan nodüler lezyonlar⁵²

GPA tanılı hastaların akciğer görüntülemelerinde patolojik bulgular sıklıkla izlenmektedir. Bunlar başlıca nodüller (%40-90) ve yama şeklinde veya diffüz opasitelerdir (%20-50). Pulmoner parankimal nodüller tek veya multipl olabilir ve çapları ise 1 mm-10 cm arasında değişir (Şekil 4). Nodüller tipik olarak diffüz dağılımlıdır ve %25-50 oranında kaviteleşirler.⁵³



Şekil 5. 40 yaşında Wegener granülomatozisli erkek hasta. (A) ve (B), 16 ay arayla çekilen yüksek rezolüsyonlu BT kesitlerde sol apikoposterior segmentte kalın duvarlı kaviter kitlenin boyutları belirgin küçülmüş ve duvarı incelmış⁵²



Şekil 6. Aktif Wegener granülo-matozisli 21 yaşında erkek hasta. Yüksek çözünürlüklü BT’de sağ orta lobda sentrilobüler buzlu cam yoğunluklu nodüller izleniyor⁵⁴

2.1.6.2. GPA’da Tedavi

GPA teşhisi konulur konulmaz yapılması gereken, güncel kanıtlar ve rehberler doğrultusunda, kişiye özel bir tedavi planı yapmaktır. Vaskülit tedavisi; önce remisyon indüksiyonu ve bunu takiben, idame tedavisinden oluşmaktadır. Güncel tedavi; hastalığın ağırlığına ve yaygınlığına dayanarak belirlenir ve buna göre hastalık 3 gruba ayrılır; 1. lokalize ve/veya erken, 2. tehdit edici organ tutulumu ile birlikte jeneralize hastalık ve 3. ağır / hayatı tehdit edici organ tutulumu (Tablo 6).⁵⁵

Tablo 6. Granülamatöz polianjitis tedavisi^{55,56}

Remisyon İndüksiyon Tedavisi
Lokalize / erken sistemik hastalık İnisiyal tedavi ya siklofosfamid (CYC) (günlük oral 2 mg/kg veya 2 veya 3 haftalık aralarla 15mg/kg IV pulse şeklinde) ya da methotreksat (MTX) (15 mg/ hafta olup, 12 haftada maksimum 20-25 mg/hafta doza yükselen) ile yapılmalıdır. MTX ile relaps oranı yüksek olabilir (Kanıt A). Progresyon veya relaps olduğunda CYC ile tedavi edilmelidir (55).

Tablo 6'nın devamı

Jeneralize/tehdit edici organ tutulumu
Jeneralize/tehdit edici organ hastalığında inisyel tedavi CYC (günlük oral 2 mg/kg veya 2-veya3-haftalık aralarla 15mg/kg IV pulse şeklinde) ve steroidleri (1 mg/kg, 60 mg) içermelidir (Kanıt A). CYC sürekli düşük doz, oral tedavi şeklinde veya başlangıçta 2 haftalık ve daha sonra 3-haftalık intervallerle IV puls tedavisi şeklinde verilebilir (Kanıt A) Remisyon oranları ve relaps riskinde artış olmaması açısından, oral ve IV tedavi rejimleri arasında bir fark yoktur (Kanıt A). Sürekli oral düşük doz CYC tedavisinde total CYC dozu daha yüksektir ve enfeksiyon riskinde belirgin artış söz kosudur. Eğer başarılı bir remisyon sağlanmışsa; sürekli düşük doz oral CYC kullananlarda 3. ayda ve pulse IV CYC kullananlarda 3-6 ayda idame tedaviye geçiş yapılır (Kanıt A). Her iki grupta da, hastalıkta başarılı bir remisyon sağlanmışsa, maksimum remisyon indüksiyon tedavisi süresi olarak 6 ay hedeflenmelidir (55).
İdame Tedavi
4 hafta sonra eğer iyileşme varsa prednizolon azaltılır. 6-9 ay içinde kesilir. CYC remisyon sağlamak için sadece ilk 3 ile 6 ay kullanılmaktadır. Başarılı bir remisyonu teminini takiben, CYC bırakılmalı ve günlük azatioprin veya haftalık MTX metotreksata geçiş yapılmalıdır. (Kanıt A) Remisyonu takiben Azatioprin veya metotreksatla tedaviye en az 24 ay devam edilir. (Kanıt B)) ANCA pozitifliği devam eden hastalarda 5 yıla kadar immünsupresyona devam edilmelidir (Kanıt C) (55). WG'da remisyon tayini yaparken Birmingham vaskülit aktivite skorlaması (BVAS) kullanılabilir. Böylece hastalığın oluşturduğu hasarın bulguları ile aktiviteyi gösteren bulgular arasında ayırım yapılabilir (57). CYC'e intoleransı olan hastalar: Alternatif tedavi olarak; MTX, azothioprine, leflunomide veya mycophenolate mofetil verilebilir (Kanıt B,C)

2.1.7. Mikroskopik Polianjitis (MPA)

MPA'nın klinik özellikleri GPA ile benzerdir. Hastalık ateş, kilo kaybı ve kas-iskelet ağrıları gibi semptomlarla başlayabilir. Genellikle akut başlangıçlıdır. Glomerulonefrit hastalık başlangıcı ve seyrinde hastaların en az %80'inde görülür ve renal yetmezliğe yol açacak şekilde hızlı progrese olabilir. Hastaların %12'sinde görülen hemoptizi görülebilmektedir ve bu diffuz alveolar hemorajinin ilk semptomu olabilir. Mononöritis multipleks, GİS bulguları ve cilt bulguları diğer görülebilen bulgulardır. Üst havayolu tutulumu ve akciğerde nodüller MPA'da tipik değildir.⁵⁸

Akciğer tutulumu hastaların ortalama yarısında bulunmaktadır ve alveoler hemoraji şeklinde olan bu tutulum ölüme neden olabilmektedir. Hastaların çoğunda hızlı progresif glomerulonefrit vardır ve MPA renopulmoner sendromun en sık görülen nedenidir.^{59,60}

Erken teşhis çok önemlidir, çünkü tedaviye erken başlayarak hem ölüm ve hem de organ yetmezliği önlenmiş olur. MPA tanısı, uygun klinik tablo ve doku biyopsisi bulgularına dayanır. GPA'nın tersine MPA'da dokularda granülatöz inflamasyon bulunmaz. Pulmoner alınan örneklerin patolojisinde kapillerit görülebilir ve Goodpasture sendromundan (Antiglomerüler bazal membran hastalığı) farklı olarak, lineer immünflöresans yoktur.⁶¹

Astım ve eozinofili varlığı, Eozinofilik Granülatöz Polianjitis (EGPA)'nın MPA'dan ayrımını sağlar. Histopatolojik olarak granülomların ve dev hücrelerin olmaması GPA'dan ayrımını sağlar.³⁸ MPA, orta çaplı musküler arterlerin vaskuliti olan klasik poliarteritis nodosadan (PAN), klinik tablo ve ANCA ile ayırdedilebilir. Klasik PAN'ın ana özellikleri; renal enfarktlar, renal vaskülit ve visseral anevrizmalardır. MPA'lı hastaların %75'inde ANCA pozitifdir, klasik PAN'da ise ne PR3-ANCA ne de MPO-ANCA pozitifliği saptanmaz.

Hastalara GPA ile aynı tedavi protokolü uygulanmaktadır. MPA kortikosteroidlere ve siklofosfamide cevap verir ve tam iyileşme hastaların ortalama %70'inde görülür.

2.1.8. Eozinofilik Granulomatöz Polianjitis

EGPA eski adıyla Churg-Strauss sendromu sıklıkla ateş, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi nonspesifik bulgularla kendini gösterir. Pulmoner tutulum, ciddi astım atakları ve pulmoner infiltrasyonlar varlığıyla klinik tabloya belirgin şekilde hakim olur. Mononöritis multipleks ikinci en sık görülen bulgudur ve hastalarda %70'e varan sıklıkta görülür. Allerjik rinit ve sinüzit görülme sıklığı ortalama %60'a varır ve genelde hastalığın erken dönemlerinde gözlenir. Kalp yetmezliği, perikardit, aritmi şeklinde bulgu veren kalp hastalıkları hastaların %15'inde görülür ve mortalitenin önemli sebeplerindendir. Cilt lezyonları hastaların yarısında görülür. En sık görülen lezyon olan purpuraya ek olarak kutanöz ve subkutanöz nodüller olarak kendini gösterebilmektedir. Renal tutulum yaygın değildir ve genellikle GPA ve MPA'a göre daha hafif seyreder.⁵⁸

Tablo 7. Eozinofilik granülatöz polianjitis (EGPA) tanı kriterleri (ACR-1990)

Astım
Periferik kanda eozinofili>%10
Biyopsilerde eozinofil infiltrasyonu
Akciğer grafisinde sabit olmayan infiltrasyonlar
Paranasal sinüs anomalileri
Mononöropati (multipleks) veya polinöropati

Hastalarda etkinliği kanıtlanan tedavi seçenekleri tek başına kortikosteroid tedavisi verilmesi ya da steroid+siklofosfamid kombinasyonudur. EGPA'da 5 yıllık yaşam ortalama %79 olarak tespit edilmiştir.⁶² Ancak AİV'lerin prognozunda kullanılan beş faktörde bozukluk yaşam süresini olumsuz etkilemektedir. Bunlar; azotemi (cr>1,58

mg/dl), proteinüri (>1 gr/gün), GİS tutulumu, kardiyomyopati ve santral sinir sistemi tutulu olmasıdır (Tablo 4).⁶³

2.2. Venöz Tromboembolizm

2.2.1. Tanım

Venöz tromboembolizm, venöz dolaşımında oluşan bütün patolojik trombozlara verilen genel isimdir. Bu trombozlar yüzeysel tromboflebit, derin ven trombozu (DVT), pulmoner tromboemboli (PTE), üst extremitte derin ven trombozu (ÜEDVT), kateter ilişkili tromboz, hepatik ven trombozu, portal ven trombozu (PVT), mezenterik ven trombozu (MVT), serebral sinüs ve ven trombozu, renal ven trombozu, retinal ven trombozu şeklinde görülebilir. Venöz tromboembolizm (VTE) önemli bir morbidite ve hatta mortalite nedeni olmakla birlikte, önlenabilir bir durumdur ve bu nedenle üzerinde durulması gerekir.⁶⁴

2.2.2. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalarda, PTE için yıllık insidans oranları 100.000 popülasyonda 39-115; DVT için insidans oranları 100.000 popülasyonda 53-162 arasındadır.^{65,66} Kesitsel veriler, VTE'nin görülme sıklığının 80 yaş üstü bireylerde yaşamın beşinci on yılına göre neredeyse sekiz kat daha yüksek olduğunu göstermektedir.⁶⁵ Hamilelik ve oral kontraseptifler sebebiyle doğurgan yaş grubundaki kadınlarda daha sık rastlandığına dair bulgular mevcutken, genel olarak her iki cinsiyette eşit görülmektedir.^{67,68} Venöz tromboembolizmin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve özellikle kış aylarında ortaya çıktığı görülmektedir.⁶⁹ Venöz tromboembolizm olgularının ailelerinde de VTE insidansı yüksektir ve kardeşlerde risk yaklaşık 3 kat fazladır.^{70,71} Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e kadar düşer.⁷²⁻⁷⁴ Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile doğrusal olarak ilişkilidir.⁷⁵⁻⁷⁷ Venöz tromboembolizm olgularının %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülebilir.⁷⁸⁻⁸⁰ Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır.⁸¹ İdiyopatik olgularda, kanser ve kalıtsal trombofili hastalarında nüks oranları daha yüksektir.^{76,82,83}

2.2.3. Risk Faktörler

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; Damar endotel hasarı, hiperkoagulabilite ve staz olarak 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. PTE olgularının %75'inde, bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır.⁸⁴ PTE için önceden belirlenmiş çevresel ve genetik faktörlerin geniş bir koleksiyonu vardır. PTE, hastayla ilişkili (genellikle kalıcı) risk faktörleri ve ortamlarla ilişkili (genellikle geçici) risk faktörleri arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak kabul edilir. Majör travma, cerrahi, alt ekstremitte kırıkları ve eklem replasmanları ve omurilik yaralanması VTE için güçlü provoke edici faktörlerdir.^{77,78} Kanseri, VTE için iyi bilinen bir predispozan faktördür. Pankreas kanseri, hematolojik maligniteler, akciğer kanseri, mide kanseri ve beyin kanseri en yüksek riski taşır.^{80,82} Kombine oral kontraseptifler (hem östrojen hem de progestojen içeren), VTE riskinde basal çizgisine göre yaklaşık iki - altı kat daha fazladır.^{85,86} Enfeksiyon VTE için ortak bir tetikleyicidir.⁸⁷ Kan transfüzyonu ve eritropoez uyarıcı ajanlar da artmış VTE riski ile ilişkilidir.⁸⁸ İnme geçiren hastalarda, miyokard infarktüsü geçiren hastalarda ve konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda VTE riski artmıştır.⁸⁹⁻⁹¹ KOAH hastalarında, Diabetes mellitus hastalarında da PTE riski yüksektir. Cushing sendromunda, hipertiroidi, mikroalbuminüri, multipl skleroz, romatoid artrit, ülseratif kolit, hipoalbuminemide riskin arttığı saptanmıştır.⁹²⁻⁹⁸

Tablo 8. Venöz tromboembolizm için predispozan faktörler (REF)⁹⁹

Güçlü risk faktörleri (olasılık oranı> %10)	• Alt ekstremitte kırığı • Kalp yetmezliği veya atriyal fibrillasyon nedeniyle hastaneye yatış (önceki 3 ay içinde) • Kalça veya diz protezi replasmanı • Major travma • Miyokard enfarktüsü (önceki 3 ay içinde) • Geçirilmiş VTE • Spinal kord yaralanması
Orta risk faktörleri (olasılık oranı %2-9)	• Artroskopik diz ameliyatı • Otoimmün hastalıklar • Kan replasmanı • Santral venöz kateterler • İntravenöz kateterler • Kemoterapi • Konjestif kalp yetmezliği veya solunum yetmezliği • Eritropoezis uyarıcı maddeler • Hormon replasman tedavisi • İn vitro fertilizasyon

Tablo 8'in devamı

	• Oral kontraseptif tedavi • postpartum dönem • Enfeksiyon (özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve HIV) • İnflamtuar barsak hastalığında • Kanser • Paralitık inme • Yüzeyel ven trombozu • Trombofili
Zayıf risk faktörleri (olasılık oranı <%2)	• Yatak istirahatı> 3 gün • Diyabet hastalığı • Arteriyel hipertansiyon • ileri yaş • Laparoskopik cerrahi • Obezite • Gebelik • Varikoz ven • HIV

2.2.4. Derin Ven Trombozu

Derin ven trombozu (DVT), derin venöz yapılarda meydana gelen trombotik duruma verilen bir isim olup, genellikle alt ekstremitelerde görülen bir patolojidir. Derin ven trombozu, ilk olarak 1271 yılında henüz orta çağda, ayak bileğinden bacağı uzanan tek taraflı bir ödem şeklinde Raoul tarafından tanımlanmıştır. 1644 yılında ise Schenk tarafından vena kava inferiorda bildirilmiştir. Daha sonra 1864 yılında Virchow venöz tromboz ile PTE arasındaki ilişkisini ortaya koymuştur.¹⁰⁰

Derin ven trombozunun (DVT) tipik semptomları; alt ekstremitede, özellikle de baldırda ağrı, ağırlık hissi ve kramplardır. Bu semptomlar günler içinde yavaş yavaş artabilir, bir evreden sonra aniden daha hızlı seyrederek bacakta şişme ve mavi-kırmızı veya siyanotik renk değişikliği gelişir. Bununla beraber, postoperatif DVT sıklıkla herhangi bir semptoma yol açmaz ve bu hastalarda PTE' ye bağlı dispne ilk semptom olabilir.¹⁰¹ Fizik muayenede; tüm bacakta çap artışı, tek taraflı baldırda çap artışı (diğerine kıyasla >3 cm çap farkı), tek taraflı gode bırakan ödem ve yüzeyel venlerde dilatasyon gözlenir. Ayrıca popliteal alandaki venlerde duyarlılık, dizin ekstansiyonu ile popliteal bölgede ağrının provoke olması, ayağın dorsofleksiyonu ile baldırdaki ağrının tetiklenmesi (Homan's belirtisi), gibi bulgular saptanabilir. Derin ven trombozu saptanan PTE olgularında; DVT saptanmayan olgulara göre mortalite ve nüks daha sıktır.¹⁰²

Derin venöz trombozu olgularının yaklaşık %50-75'i diz altı cerrahisi, %10- 40 kadarı da abdominal veya toraks bölgesi cerrahileri ile beraber görülmektedir. Bu bağlamda ortopedik ameliyatlar, özellikle de alt ekstremité operasyonları, pelvik bölge ve kalça operasyonlarıyla, öyküsünde DVT ve PTE olanlarda tromboemboli riski yüksektir. Herhangi bir risk faktörü olmayan genç hastaların ameliyatlarında tromboz riski düşüktür. Yüzeysel tromboflebit etiyolojisini açıklayabilecek intravenöz girişim, kateter uygulaması veya yumuşak doku hasarına yol açacak sekonder nedenlerden biri yok ise tromboflebite %40 oranında DVT eşlik eder.

Asemptomatik olguların dışında, tek taraflı ödem oldukça önemli bir semptom gibi görülmekle beraber DVT'ye spesifik değildir. Olguların yarısında spesifik olmayan ağrı ve hassasiyet vardır. Homans belirtisi, yani ayağın dorsifleksiyonu ile ağrı spesifik bir test olmayıp, hastaların ancak üçte birinde pozitif saptanır. Ayrıca ağrı ve hassasiyet gibi semptomlar, trombüsün çapı, lokalizasyonu ve yayılımı ile orantılı değildir. Yine tromboz alanına yakın bölgede ısı artışı ve eritem görülebilir.¹⁰³

Derin ven trombozlarında hastaların DVT varlığı açısından risk analizi yapılması açısından Wells Skorlaması tanımlanmıştır.¹⁰⁴ Wells skorlaması Tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo 9. DVT'de Wells klinik skorlaması

Klinik parametre	Puan
Tek taraflı bacak ödemi (diğer bacağıyla kıyasla 3 cm'den fazla çap farkı)	1
Semptomatik tarafta daha fazla göde bırakan ödem	1
Bütün bacakta ödem	1
Variköz olmayan yüzeysel venöz kollaterallerinin olması	1
Derin venöz yapılar üzerinde bölgesel hassasiyet	1
Aktif malignite (tedavisi devam eden veya son 6 aylık zamanda küratif/palyatif tedavi uygulanmış olmak)	1
Yatak istirahati (üç günden uzun) ya da bir ay içinde majör operasyon	1
Alçı, atel ya da parezi sebebiyle hareketsizlik	1
DVT dışında alternatif tanı olasılığının yüksek olması	-2

*Yüksek olasılık: puan >3, Orta olasılık: puan =1-2, Düşük olasılık: puan <1

Derin ven trombozunun klinik tanısı anamnez, fizik muayene ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi ile kesin olarak konulamaz, bu değerlendirmeler hangi ileri incelemenin yapılacağına yön verir. DVT şüpheli olgularda invaziv olmayan bir görüntüleme yapılmadan sadece klinik tanı ile uzun süreli antikoagulan ilaç kullanımından kaçınılmalıdır. DVT şüphelendiği durumlarda invaziv olmayan ve

tekrarlanabilir olması gibi avantajları olan “Doppler Ultrasonografi” ile tanının netleştirilmesi gerekmektedir.¹⁰⁵

Günümüzde DVT tanısı konan hastaya mevcut tedavi seçenekleri arasında antikoagülasyon, trombolitik ve cerrahi tedavi olmakla üzere başlıca üç tedavi şekli öne çıkmaktadır. Hasta bazlı değerlendirmeler yapılarak hastaların değerlendirilmesi, en önemli komplikasyonu olan pulmoner embolinin önlenmesi için uygun tedavinin zaman geçmeden uygulanması önerilmektedir.¹⁰⁶

2.2.5. Pulmoner embolide Tanı

2.2.5.1. Klinik Presentasyon

Akut PE'nin klinik belirti ve semptomları spesifik değildir. Çoğu durumda, dispne, göğüs ağrısı, presenkop veya senkop veya hemoptizi olan bir hastada PE şüphesi vardır. Hemodinamik dengesizlik, yaygın PE'yi gösterdiği için nadir fakat önemli bir klinik presentasyon şeklidir. Bazı durumlarda, PE asemptomatiktir veya başka bir hastalığın teşhis çalışması sırasında tesadüfen keşfedilir.¹⁰⁷ Santral PE'de dispne akut ve şiddetli olabilir; Küçük periferik PE'de, genellikle hafiftir ve geçici olabilir. Göğüs ağrısı sık görülen bir PE semptomudur ve genellikle pulmoner enfarktüse neden olan distal emboli nedeniyle plevral tahrişe sekonder olur.¹⁰⁸ Hipoksemi sık görülür, ancak hastaların < % 40'ı normal arteriyel oksijen saturasyonuna (SaO₂) ve % 20'si normal alveoler-arteriyel oksijen gradyanı mevcuttur.¹⁰⁹ Hipokapni de sıklıkla mevcuttur. Göğüs röntgeni sıklıkla anormaldir ve bulguları PE'de genellikle spesifik olmamakla birlikte, diğer dispne veya göğüs ağrısı nedenlerini dışlamak için yararlı olabilir. V1-V4'te T dalgalarının inversiyonu, V1'de QR paterni, S1Q3T3 paterni ve eksik veya tam sağ dal bloğu gibi RV başarısızlığını gösteren elektrokardiyografik değişiklikler genellikle daha ciddi PE vakalarında bulunur.¹⁰⁰ Daha hafif vakalarda, tek anormallik, hastaların % 40'ında bulunan sinüs taşikardisi olabilir.

Tablo 10. Pulmoner tromboembolizmde görülen semptom ve klinik bulgular

Semptom	Bulgu
Açıklanamayan dispne	Takipne (>20/dk)
Hemoptizi	Taşikardi (>100/dk)
Batıcı veya atipik göğüs ağrısı	Raller
Çarpıntı	DVT bulguları
Senkop/presenkop	Ateş
Anksiyete	Üçüncü veya 4. kalp sesi
Öksürük	Pulmoner 2. seste şiddetlenme
Bacakta şişme, kızarıklık, ağrı	Triküspit yetersizliği üfürümü

2.2.5.2. Klinik Olasılık Değerlendirmesi

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak “düşük, orta ve yüksek olasılıklı” olarak sınıflandırmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. D-dimer ve klinik skorlamanın birlikte kullanılması PTE kuşkulu hastaların yaklaşık %30’unda görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan tanının dışlanmasını sağlar.¹¹¹ Wells (Kanada) skorlaması ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması, yaygın olarak kullanılan, geçerli kılınmış klinik skorlama yöntemleridir.¹¹²⁻¹¹⁵ Bu klinik skorlamalar ile hastalar; düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak 3 grupta sınıflandırılırlar. Pulmoner tromboembolizm kuşkulu normotansif hastalarda, negatif D-dimer (ELISA) ve düşük-orta klinik olasılık saptanıp tedavisiz bırakılan hastalarda, 3 ay içinde VTE insidansı %0,14 olarak bildirilmiştir.¹¹⁶ Acil polikliniğe PTE kuşkusu ile başvuran hastalarda yapılan pulmoner anjiyografi kontrollü 4 çalışmayı içeren bir analizde, Wells ve Geneva skorlamasının uygulandığı olgularda; kliniği düşük olasılıklı olarak bulunanlarda kanıtlanmış PTE prevalansı %10, orta olasılıklılarda %30-40 ve yüksek olasılıklı bulunanlarda %67-81 olarak saptanmıştır.¹¹⁷ Cenevre skorlamasının prospektif olarak, sadece ayaktan gelen hastalarda geçerliliği kanıtlanmıştır ve dolayısıyla yatan hastalarda Wells skorlamasının kullanılması önerilmektedir.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Wells ve Modifiye Geneva klinik skorlamaları cerrahi olgular dışında, malignite, kronik kardiyopulmoner ek hastalığı bulunanlar ve 75 yaş üzerindeki hastalarda da etkin bir şekilde kullanılabilir.¹¹⁸⁻¹²⁰

Tablo 11. Wells (Kanada) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulguları varlığı	3
Alternatif tanı olasılığı düşük	3
Taşikardi (>100/dk)	1.5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5
Daha önce DVT veya pulmoner emboli öyküsü	1.5
Hemoptizi	1
Kanser varlığı	1

Toplam puan: <2,0 puan: Düşük klinik olasılık, 2,0- 6,0 puan: Orta klinik olasılık, >6,0 puan: Yüksek klinik olasılık ≤4 puan: PTE olası değil >4 puan: PTE olası

Tablo 12. Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması

Bulgu	Puan
>65 yaş	1
Daha önce DVT veya PTE öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75-94/dakika	3
Kalp hızı: >95/dakika	5
Bacanın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacadaki ödem-şişlik	4

Toplam puan: 0-3 puan: Düşük olasılık, 4-10 puan: Orta olasılık, ≥ 11 puan: Yüksek olasılık, 0-5 puan: PTE olası değil, >6 puan: PTE olası

2.2.5.3. Tanı Testleri

2.2.5.3.1 D-dimer Testi

D-dimer seviyesi pıhtılaşma ve fibrinoliz sistemin aktivasyonu nedeniyle akut tromboz varlığında plazmada yükselir. D-dimer testinin negatif prediktif değeri yüksektir ve normal bir D-dimer seviyesi akut PE veya DVT'yi dışlar. Diğer taraftan, artmış D-dimer seviyelerinin pozitif prediktif değeri düşüktür ve D-dimer testi PE'nin tanısı için yararlı değildir. D dimer ayrıca kanser hastalarında, hastanede yatan hastalarda, ağır enfeksiyonda veya enflamatuvar hastalıkta. Cerrahi girişim, travma, böbrek yetmezliği ve hamilelik döneminde artar.¹²¹⁻¹²³ D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin şekilde yüksektir.¹²⁴ Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemleri, kalitatif ölçümler için mikrolateks, "Red cell" aglütinasyon (SimpliRED) ve klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır.¹²⁵⁻¹²⁷ ELISA gibi kantitatif yöntemlerle çalışılan D-Dimer negatifliği, özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan, klinik olasılığı düşük ve orta olan hastalarda, PTE'nin dışlanmasında kullanılabilir.^{116,124,125,128} Klinik olasılık ve D-dimer birlikte değerlendirildiğinde, tanı için ileri işlemler %30 oranında azaltılabilir.¹²⁹ Masif PTE'de D-dimer tanı amacı ile kullanılmaz. Klinik riski yüksek olan hastalarda D-dimer düzeyi normal dahi olsa PTE dışlanamaz. Yaşa göre D-dimer testinin özgüllüğü değişir. Genç (<50 yaş) hastalarda özgüllük %49-67 iken, yaşlı (≥ 80 yaş) hastalarda %0-18'e düşer.¹²¹ Bu nedenle PTE düşünülen 50 yaş üzeri hastalarda D-dimer eşik değerleri yaşa göre düzeltilerek kullanılmalıdır. Düzeltme "yaş x 10 $\mu\text{g/L}$ " formülü kullanılarak yapılır.¹³⁰⁻¹³²

2.2.5.3.2. Elektrokardiyogram (EKG)

Pulmoner tromboembolizm olgularında saptanabilecek EKG bulguları. Sinüs taşikardisi, Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3), DIII ve aVF'de Q dalgası, V1'de QR, Sağ aks sapması, sağ ventrikül yüklenme bulguları görülebilmektedir. Bu bulgular PTE için özgü değildir; bu nedenle EKG daha çok miyokard infarktüsü, perikardit gibi ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların tanınmasında önem taşır.¹³³

2.2.5.3.3. Görüntüleme yöntemleri

a. Akciğer Grafisi

Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20-40'ında akciğer grafisi normaldir. Akciğer grafisinin normal olması PTE olasılığını dışlamaz. PTE'de görülebilecek akciğer grafi bulguları: Çizgisel (subsegmental) atelektazi, Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü), Plevra sıvısı, Diyafragma yükselmesi, Pulmoner arter genişlemesi, Ani damar kesilmesi, Sağ ventrikül belirginleşmesi, Lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı (Westermarck işareti) dir. Bu bulgular PTE'ye özgün değildir.^{134,135}

b. Spiral BT-Anjiyografi

Multidetektör Spiral BT-Anjiyografi, şüpheli PE hastalarında pulmoner damarların görüntülenmesi için tercih edilen bir yöntemdir. Pulmoner arterlerin subsegmenter seviyeye kadar yeterli şekilde görüntülenmesini sağlar.^{136,137} Pulmoner Emboli Teşhisi Konusunda Prospektif Araştırma (PIOPED) II çalışmasında PE tanısında (esas olarak dört dedektörlü) Spiral BT-Anjiyografi için %83 duyarlılık ve %96 özgüllük gözlenmiştir.¹³⁸ Santral/lober trombüsleri %97, segmental trombüsleri %68 ve subsegmental trombüsleri %25 oranında gösterir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BT'nin subsegment ve daha distalinde periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar.¹³⁹ Kontrastlı çekim için kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezliği olan ve kreatinin klirensi 50 mL/ dakika altındaki hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir Kreatinin seviyesi 1,1 mg/dL'nin üzerinde olan hastalarda, BT çekilmeden 1 saat önce 3 mL/kg/saat ve işleminden sonra 6 saat boyunca, 1 mL/kg/saat serum fizyolojik verilmesi, kontrast ilişkili nefropati sıklığını azaltır.¹⁴⁰ Ayrıca iki gün boyunca 2x600 mg/gün asetil sistein verilebilir. Bilgisayarlı tomografi anjiyografi ile

akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda, BT anjiyografinin daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır.^{141,142}

c. Akciğer sintigrafi

Sintigrafi, BT anjiyografi bulunmayan hastanelerde, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat spiral BT'nin tanı sağlamadığı (nondiyagnostik bulunduğu) durumlarda, hamile kadınlarda, kontrast madde allerjisi öyküsü veya böbrek yetersizliği olan hastalarda alternatif bir tanı yöntemidir. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir.¹⁴³ Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vb.) plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir. Bu durumlarda ventilasyon sintigrafisi, akut PTE dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen, ancak ventile olmayan anormal akciğer sahalarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin özgüllüğünü artırır.

2.2.5.3.4. Ekokardiyografi

Pulmoner tromboembolizm olgularının yaklaşık %30-40'ında sağ ventrikül disfonksiyonu saptanır. Transtorasik ekokardiyografi (TTE), masif/submasif PTE'de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve masif PTE ile karışabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır.

Sağ ventrikül dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ atriyumda mobil trombüs varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığı, PTE'li hastaların ekokardiyografilerinde gözlenebilecek değişikliklerdir.¹⁴⁴ Ancak bu bulgular esas olarak masif PTE'de gelişir ve PTE'nin ağırlığını gösterir.^{145,146} Submasif PTE olgularında sağ ventrikül dilatasyonu varlığı, erken mortalite riskini gösterebilen bir bulgudur ve bu hastalardan bir kısmına yüksek risk nedeniyle antikoagülan yerine trombolitik tedavi önerilir.¹⁴⁷ Ekokardiyografi, şok tablosu ile acil servise gelen, masif embolizmden kuşkuyla karşılaşılan ancak BT çekilemeyen olgularda, yapılacak ilk inceleme olmalıdır. Ekokardiyo- grafinin duyarlılığı, yapan kişinin bu konuda tecrübeli olmaması durumunda ve eşlik eden kardiyopulmoner hastalıklar varlığında azalmaktadır.

Hastaların eski ekokardiyografi sonuçları ile karşılaştırma yapılması, gereksiz ileri incelemeleri engelleyebilir.

2.2.5.3.5. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

Pulmoner tromboembolizm büyük ölçüde alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanır.¹⁴⁸ Klasik venografi kullanılarak yapılan çalışmalarda, PTE olduğu kanıtlanmış hastalarda derin ven trombozlarının %60 civarında proksimalde, %20 civarında ise distal venlerde yer aldığı ve bu olguların yaklaşık %50'sinin asemptomatik olduğu saptanmıştır.¹²⁴ Pulmoner tromboembolizm kuşkulu hastada, alt ekstremitte ultrasonografisinin pozitif bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar. Derin ven trombozu araştırmak için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz kompresyon ultrasonografisi, iki yönlü ve renkli Doppler ultrasonografi (USG) yer alır.¹⁴⁹

2.2.5.4. Hastanede Yatan Pulmoner Tromboembolizm Kuşkulu Hastalarda Tanı

Hastanede yatan, özellikle yaşlı ve ek hastalığı bulunan hastalarda, D-dimer testi, çoğunlukla PTE dışı nedenlerle pozitif olabilir. Yaşlı, altta yatan ağır ek hastalığı bulunan PTE kuşkulu hastalarda, klinik skorlamanın prediktif (öngörücü) değeri ve D-dimer testinin güvenilirliğini azalmaktadır.^{150,151} Günümüzde, yatan hastalarda PTE kuşkusu varsa ilk inceleme olarak multidetektör (≥ 4) spiral BT anjiyografi önerilir. Mobilizasyonu zor hastalar için, BT veya sintigrafi öncesi yatak başı uygulanabilen Doppler USG ile derin ven trombozunun saptanması, erken tanı açısından önemli bir avantaj sağlar.

2.2.5.5. Prognostik Değerlendirme Stratejisi

Pulmoner tromboembolizm (PTE) tanısı konulan hastanın erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak ayırılması, tedavi seçeneklerini (antikoagülan/trombolitik) ve prognozu belirler.^{152,153} Erken mortalite riski yüksek olan hastaları tanımlamak için hemodinamik instabilitenin varlığına bağlı olarak şüpheli veya onaylanmış PE'nin risk sınıflandırması

önerilmektedir. Hemodinamik instabilitesi olmayan hastalarda, akut PE'li hastaların orta ve düşük risk kategorilerine daha fazla sınıflandırılması önerilmektedir.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶

Prognostik değerlendirmede çeşitli klinik skorlamalar kullanılmaktadır.^{157,158} Bunlardan en günceli pulmoner embolizm şiddet indeksidir (PESI). PE şiddeti ve komorbiditeyi birleştiren klinik skarlardan Pulmoner Emboli Şiddet Endeksi (PESI) bugüne kadar en kapsamlı olarak onaylanan skordur.^{159,160} Pulmoner embolizm şiddet indeksi skorlamasında sınıf I ve II, 30 günlük mortalite açısından düşük riskli, ayaktan tedavi edilebilecek olan hasta grubunu belirlemede %97 gibi yüksek negatif prediktif (öngörücü) değere sahiptir.^{159,161,162} Pulmoner emboli şiddet indeksi skorlaması ile yapılan doğrulama çalışmasında, düşük riskli grupta (Sınıf I ve II) erken mortalite %0,7 ve 1,2 iken, yüksek riskli grupta (sınıf III-V) ise sırasıyla %4,8, %13,6 ve %25 olarak bildirilmiştir.¹⁵⁸ Daha az komplike olan ve daha az sayıda parametreyi içeren basitleştirilmiş PTE şiddet indeksi (sPESI) de PESI indeksi ile aynı etkinlikte bulunmuştur.^{158,163,164}

Tablo 13. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI)

Değişken	Orijinal PESİ	sPESİ
Yaş	Yaş/yıl	1 (Yaş>80)
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser öyküsü	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1
Kr. akciğer hastalığı öyküsü	+10	1
Nabız ≥ 110 /dakika	+20	1
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg	+30	1
Solunum hızı ≥ 30 /dakika	+20	
Vücut ısı $< 36^{\circ}\text{C}$	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
Arteriyel O ₂ saturasyonu $< \%90$	+20	1

PESI

Düşük risk

Sınıf I: ≤ 65

Sınıf II: 66-85

Yüksek risk

Sınıf III: 86-105

Sınıf IV: 106-125

Sınıf V: > 125

sPESI

Düşük risk: 0

Yüksek risk: ≥ 1

2.2.5.5.1. Yüksek Riskli Hastalar

Masif pulmoner tromboembolizme bağılı akut sağ ventrikül yetersizliğinin yol açtığı kardiyovasküler kollapsın en önemli klinik bulgusu hipotansiyondur. Hipotansiyon ve kardiyojenik şok varlığı, erken ölüm riski ile doğrudan ilişkilidir. Bu hastalar, akut PTE olgularının %5'inden azını oluştururlar.¹⁶⁵ Hipotansif PTE olgularında erken hastane mortalitesi en az %15'dir. Bu nedenle, bu hastalara hızla tanı konularak, öncelikle farmakolojik (veya alternatif olarak cerrahi ya da girişimsel) reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır.^{166,167}

2.2.5.5.2. Orta Riskli Hastalar

Akut PTE'li normotansif hastaların %27-56'sında, sağ ventrikül disfonksiyon bulguları saptanmaktadır.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ Orta riskli PTE olarak tanımlanan daha ciddi hipoksemi ve daha yaygın tromboz yükü ile karşımıza çıkan bu hastalarda, sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığı; ciddi pulmoner arter obstrüksiyonu ve yaklaşan hemodinamik yetersizliğin habercisi olup, bu olgularda 30 günlük mortalite ve PTE nüksü belirgin olarak artmaktadır.^{170,171} Bin bir akut PTE hastasının takip edildiği bir çalışmada, 407 submasif PTE olgusunda erken hastane mortalitesi %8.1 olarak bildirilmiştir.¹⁶⁷

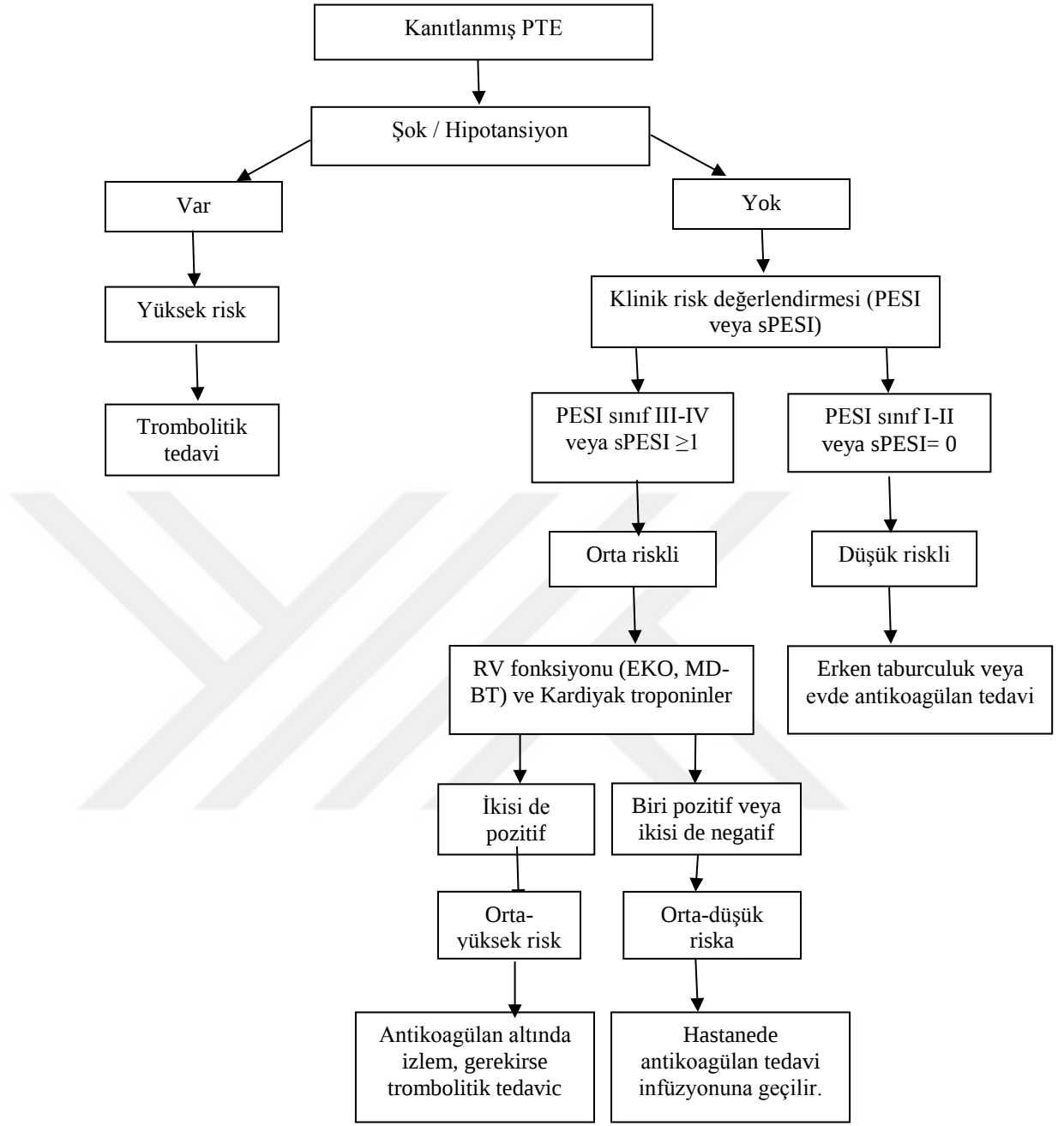
2.2.5.5.3. Düşük Riskli Hastaların Belirlenmesi

Akut PTE hastalarının %80'i başvuru sırasında normal sistemik arteriyel basınca sahiptir.⁸ Hemodinamik olarak stabil olan düşük riskli (nonmasif PTE'li) hastalar ve izole DVT olguları; hastaneden erken çıkarılabilecekleri gibi, başlangıçtan itibaren antikoagülan ilaçlarla evde tedavi edilebilirler. Bu grupta erken mortalite %1'in altındadır.¹⁷²

2.2.5.6. Tedavi Yaklaşımı

Klinik kuşku su yüksek olan hastalarda kanama riski yüksek değilse, tanı dışlanana kadar hemen düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), standart heparin (SH) veya yeni oral antikoagülan (YOAK) ilaçlardan direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, apiksaban veya edoksaban kullanılabilir.¹⁷³ Tanı kesinleştğinde heparin tedavisi en az beş gün sürdürülmelidir. Başlangıç tedavisi rivaroksaban için 3 hafta, apiksaban için 7

gündür. Antikoagölan tedavinin kontrindike olduğu durumlarda vena kava inferior filtreleri takılmalıdır. Kanıtlanmış nonmasif ve submasif olgulara, tedaviye ilk 24 saat içinde geleneksel oral antikoagölan (kumadin) eklenir. Kanama riski düşük olanlarda ilk 2 gün, 10 mg verilmesi INR'nin istenen değere (2-3) daha çabuk ulaşmasını, dolayısıyla hastane yatış süresinin kısalmasını sağlar. Kanama riski taşıyan ve özellikle 75 yaşın üzerindeki hastalarda varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması daha güvenlidir.¹⁷³ Ardışık olarak iki gün INR değeri 2,03,0 arasında bulunduğunda, heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagölan ile 3-6 ay (en az üç ay) devam edilir. Eğer hastanın başlangıç tedavisi oral direkt Faktör Xa inhibitörü (rivaroksaban veya apiksaban) ile yapılmış ise, idame tedavisine aynı ilacın idame dozu ile devam edilir. Hipotansiyon ve/veya şok tablosunun eşlik ettiğı masif PTE tanısı doğrulandığında, majör kontrendikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanır. Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda daha sonra aPTZ kontrolü ile bolus dozu yapılmadan standart heparin infüzyonuna geçilir. Trombolitik tedaviye kontrendikasyon bulunan veya yanıt alınamayan masif PTE'li olgular, kateter veya cerrahi embolektomi açısından değerlendirilir. Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan submasif PTE olgularında, primer trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır. Risk değerlendirmesi yapılarak; seçilmiş submasif PTE olgularında, eğer kanama riski yüksek değilse ve klinik kötüleşiyor ise kurtarıcı trombolitik tedavi başlanması önerilmektedir.^{152,153,173-175}



Şekil 7. Tedavi yaklaşım

2.3 ANCA ilişkili Vaskülitler ve Tromboemboli gelişimi

AİV’i olan hastalarda arteriyel ve venöz tromboz insidansının arttığı çeşitli çalışmalarca bildirilmiştir. Bunun çeşitli nedenlerle bağlı olabileceği düşünülmekle beraber literatürde nedeni açısından fikir birliği mevcut değildir. Misra ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı derlemede tromboz insidansındaki artışın potansiyel nedenleri bazı başlıklar altında toplanmıştır.¹⁷⁶

a. Artmış inflamasyon ve nötrofil ekstrasellüler tuzak:

Yakın zamana kadar, organizmada bir patojenle karşılaşan nötrofilin mücadelede iki ana strateji (fagositozis ve degranülasyon) kullandığı bilinmekteydi.¹⁷⁷ Bu mekanizmalar dışında ilk kez Brinkmann vd. (2004) tarafından nötrofillerin patojenle mücadelede farklı bir stratejiye de sahip olduğunu belirlenmiştir.¹⁷⁸ IL-8, phorbol myristate acetate ya da lipopolisakkarit ile uyarılan nötrofillerin “hücre dışı tuzaklar” (NETs) olarak tanımlanan yapılar oluşturduğu görülmüştür.¹⁷⁸ Netosis olarak adlandırılan bu savunma mekanizmasının keşfi ile organizma için nötrofilin önemi bir kat daha artmıştır. Bu stratejide patojenle ya da bazı moleküllerle karşılaşarak aktive olmuş nötrofilde gerçekleşen bir dizi hücre içi reaksiyon sonucunda hücre dışına çekirdek içeriği salınmaktadır.¹⁷⁹

Doğal bağışıklığın önemli bir unsuru olan netosis yanlış zamanda ya da düşük yoğunlukta ve istenmeyen bir yerde şekillenmişse organizmada olumsuz durumlara sebep olmaktadır.¹⁰ İnflamasyon esnasında PMN-platelet etkileşimi NETs salınmasını tetikler. Dolaşımdaki NETs damar endoteline hasar verebilir. Aynı zamanda bu kromatin iplikçikleri dolaşımda iskeleler oluşturarak trombus şekillenmesini sağlar ve böylelikle kan akışında bozukluk oluşur. Bu durum netosisin vende tromboz riskini arttırdığını gösterir.¹⁰ Misra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AVİ’ lerde NETs aktivitesinin fazla olduğu, Virchow triadının komponentlerinden olan endotel hasarı gelişimi nedeniyle bu hastalıkta tromboz riskinin arttığı belirtilmiştir.¹⁷⁶

b. Endotelial hücre hasarı ve koagülasyon kaskadının tetiklenmesi

AİV gibi inflamatuvar hastalıklarda TNF başta olmak üzere artmış sitokin aktivitesi endotelial hasara neden olmaktadır. Endotelial hasara bağlı trombüs gelişimi artmaktadır. AİV’ lerde suçlanan diğer bir unsur anti-endotelial hücre antikor varlığıdır. Bir çok hastalıkta artmış olan bu antikorların, AİV’ de ANCA ile birlikte arttığı belirtilmektedir. Endotel hasarı sonrası ednotelden salınan Von-Willebrand faktör ise koagülasyon kaskadını başlatmaktadır.¹⁸⁰

c. Fibrinolitik aktivite de bozukluk

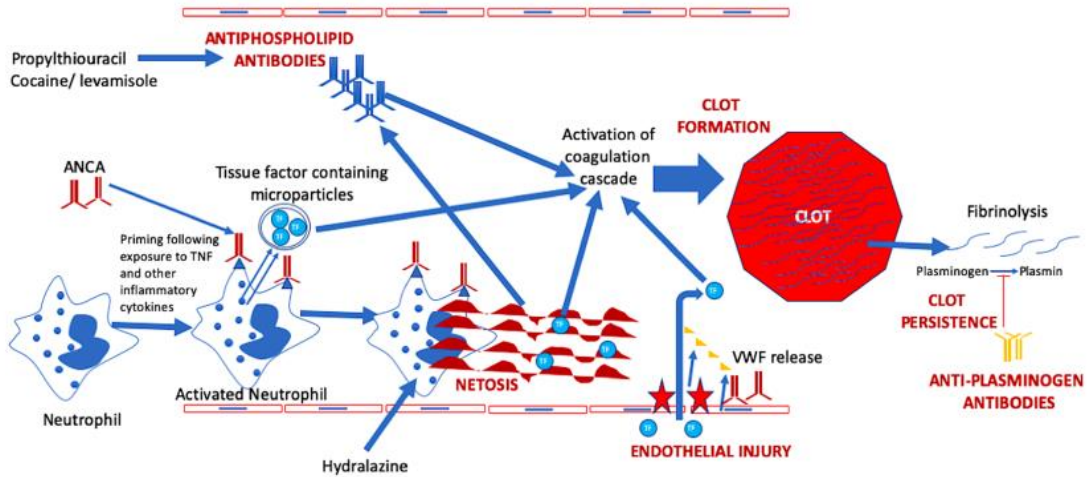
AİV’lerde antiplazminojen antikorların olduğu bir çok çalışmada bildirilmiştir. Bu antikorların varlığı nedeniyle fibrinolitik aktivitenin bozulduğu düşünülmektedir.^{180,181}

d. Antifosfolipid antikor varlığı

Antifosfolipid antikorlar, lupus antikoagülan ve/veya antikardiolipin antikorlar (ACA) olarak tanımlanan, modifiye fosfolipidlerin fosfodiester grubuna karşı geliştirilmiş immunglobulinlerdir. Antifosfolipid antikorlar varlığı tromboz riskinde artış ile karakterizedir. Özellikle antikardiolipin antikor varlığının AİV' ler de arttığı belirtilmektedir.¹⁸²

e. Enfeksiyonla tetiklenen tromboz

AİV'de verilen tedaviler immunsupresyona neden olmaktadır. Gelişen enfeksiyon ve sepsise bağlı sitokin fırtınasında tromboz gelişebilmektedir. CMV enfeksiyonlarında tromboz sıklığı artmıştır. CMV AİV hastalarında sık görülen fırsatçı bir enfeksiyondur ve endotel hücrelerinde replike olmasından dolayı direk endotel hasarı yapabilmektedir. Bu nedenle tromboza eğilimi arttırdığı düşünülmektedir.



ANCA: anti-nötrofil sitoplazmik antikor; TF: doku faktörü ; VWF: von Willebrand faktör

Şekil 8. ANCA ilişkili vaskülitlerde artmış arteriyel ve venöz trombüs insidansının potansiyel mekanizmaları¹⁷⁶

3. MATERİYAL METOD

3.1. Araştırmanın Genel Özellikleri

2010-2022 yılları arasında ÇÜTF Romatoloji ABD'na başvuran; yapılan FM, görüntüleme ve laboratuvar sonuçlarıyla ANCA ilişkili vaskülit tanısı alan hastalarda gerek tanı gerek izlem esnasında gelişmiş trombozun ne sıklıkla olduğu, klinik ve laboratuvar ile korelasyonu retrospektif olarak taranmıştır. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan etik kurulu tarafından 08.04.2022 ve 10 karar numarası ile etik onay verildi.

Çalışmamız retrospektif kohort olarak planlandı. Hastaların tanıları, yaşları, cinsiyetleri, sigara öyküleri, vücut kitle indeksleri, ek hastalığın varlığı, aile öyküsü, kan değerleri hastanemiz bilgisayar otomasyon sisteminden taranarak kaydedilmiştir.

Hastaların tanıyı hangi yöntemle aldıkları (klinik, laboratuvar) kaydedilmiştir. Tanıdan günümüze kadar dönemde tromboz geçiren hastalar sistemden taranarak bulunmuş ve bilgileri kaydedilmiştir. Hastaların semptomlarının başlama anından tanıya kadar geçen süre yıl ve ay olarak belirtildi. Vaskülitte bağlı organ tutulumları yine hasta dosyaları ve otomasyon sisteminden incelenerek kaydedildi.

Sistemden taranarak hastaların periferik kandaki serum hemoglobin değeri, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, serolojik tetkikler, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT), kan üre azotu (BUN), kreatinin değerleri (Cr), idrar tetkikleri (proteinüri, hematüri, piyüri), ANCA ve diğer romatolojik marker sonuçları, lipid paneli, albümin ve total protein değerleri kaydedildi.

AİV teşhisi alan hastalarımızda tromboz insidansı, tromboza neden olabilecek risk faktörlerini, bazı kan değerleri ve tromboz gelişimi arasındaki potansiyel ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortANCA) ve

minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann whitney u testi kullanıldı. Çalışmada yer alan hastaların tromboz gelişimi değişkenini baz alınarak TP Protein/Albumin oranının sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük) değerleri hesaplandı, ayrıca ROC eğrisi altında kalan alan incelenerek, cut off değeri belirlendi. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.



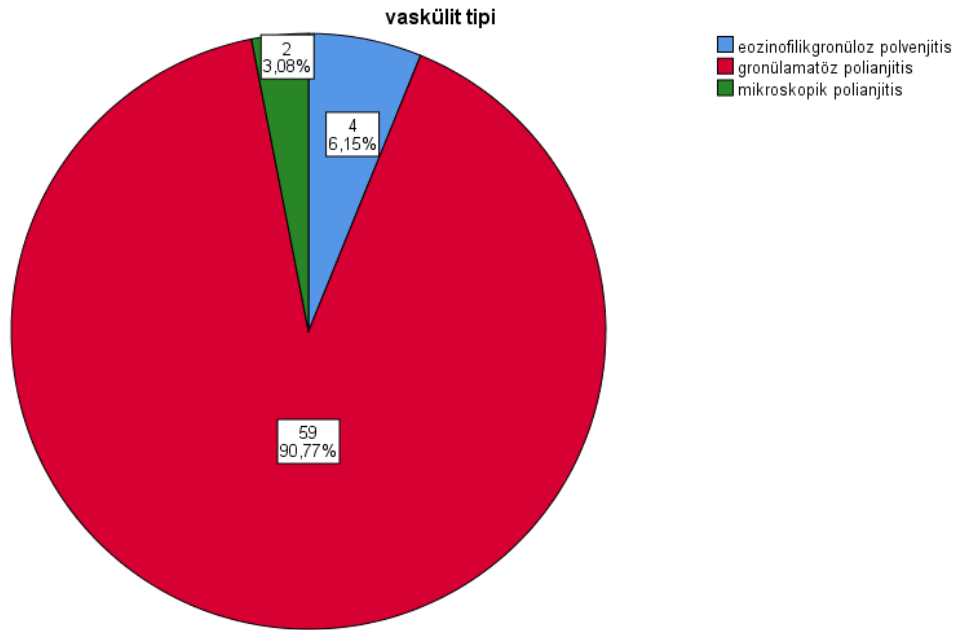
4. BULGULAR

Çalışmaya 2010-2022 yılları arasında ÇÜTF Romatoloji ABD’da ANCA ilişkili vaskülit tanısı alan 65 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 65 olgunun 36 (%55,4)’u kadın, 29 (% 44,6)’sı erkek idi. Hastaların yaş ortalamaları $51,4 \pm 14,1$ yıl olduğu gözlemlendi. Komorbid hastalık olguların 34 (% 52,3)’ünde mevcuttu. En sık komorbidite sırasıyla; 16 hastada HT, 15 hastada ise DM şeklinde idi (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların demografik bilgilerinin incelenmesi

	Frekans (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	36	55,4
Erkek	29	44,6
Komorbidite		
Yok	34	52,3
Var	31	47,7
Komorbidite tespit edilenlerde (n=31)		
DM	15	48,4
HT	16	51,6
KAH	5	16,1
Astım	6	19,4
Diğer	15	48,4
	Ort±ss	Med (Min-Maks)
Yaş	$51,4 \pm 14,1$	52 (17-75)

Ort: Ortalama, ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum



Şekil 9. AİV tanısı alan olgularımızın vaskülit tiplerinin incelenmesi

AİV tanısı alan 65 olgumuzun 59 (%90,77)'unun "Granülamatöz Polianjitis" tanısı, 4 (%6,15)'ünün "Eozinofilik Polianjitis" tanısı, 2 (%3)'ünün ise "Mikroskopik Polianjitis" tanısı aldığı tespit edildi (Şekil 9).

Tablo 15. Olguların vaskülit organ tutulumlarının incelenmesi

	Frekans (n)	Yüzde (%)
Tutulum Paterni		
Akciğer	55	84,6
Böbrek	34	52,3
Eklem	17	26,2
Nazal septum	14	21,5
Üst solunum yolu	8	12,3
Göz	5	7,7
Diğer tutulum yeri	4	6,2
Ailede tromboz öyküsü	2	3,1
Mortalite varlığı	2	3,1

Hastaların organ tutulumları incelendiğinde; 55 hastada (%84,6) akciğer tutulumu, 34 olguda (%52,3) böbrek tutulumu olduğu tespit edildi. Hastalardan 2 (%3,1)' sinin aile öyküsünde tromboz mevcuttu. 2 (%3,1) olgunun ise ex olduğu tespit edildi (Tablo 15).

Tablo 16. Hastaların tromboz özelliklerinin incelenmesi

	Frekans (n)	Yüzde (%)
Arteriyel/Venöz varlığı	10	15,4
Arteriyel/Venöz varlığı tespit edilen (n=10)		
Arteriyel	2	20,0
Venöz	8	80,0
Tromboz gelişimi	10	15,4
	Ort±ss	Med (Min-Maks)
Hastalık süresi (yıl)	4,82±3,2	5 (0,1-12)
Tromboz gelişim süresi (ay)	7,4±22,7	0,2 (0,1-72)

Ort: Ortalama, ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

10 (%15,4) hastada arteriyel ve venöz tromboz geliştiği tespit edildi. Bu hastaların 2 (%20)'sinde arteriyel, 8 (%80)'inde ise venöz tromboz geliştiği gözlemlendi. Hastaların teşhisten itibaren geçen süre ortalamaları 4,82±3,2 idi. Olguların tanıdan sonra tromboz tanısı alma sürelerinin ortalamaları ise 7,4±22,7 idi (Tablo 16).

Tablo 17. Olguların tromboz gelişimi açısından kolaylaştırıcı faktörlerinin incelenmesi

	Frekans (n)	Yüzde (%)
Kolaylaştırıcı Faktör	26	40,0
Kolaylaştırıcı Faktör tespit edilenlerde (n=26)		
Sigara	14	53,8
Obezite	6	23,1
Diğer kolaylaştırıcı faktörler	9	34,6

26 (%40) olgumuz tromboemboli gelişimi açısından kolaylaştırıcı faktöre sahipti. En sık görülen kolaylaştırıcı faktörler; 14 (%53,8) hastada sigara kullanımı, 6 (23,1) hastada ise obezite varlığıydı (Tablo 17).

Tablo 18. Hastaların kan değerlerinin incelenmesi

	Ort±ss	Med (Min-Maks)
WBC	12361,5±6049,4	11800 (4500-47000)
Hemoglobin	11,9±1,9	12 (6,4-16)
PLT	321,6±179,8	296 (0,6-893)
ALT	31,0±28,9	22 (7-156)
Total protein	64,3±9,1	65 (42-83)
Albumin	32,9±6,9	33 (15-49)
TP/Albumin oranı	2,0±0,3	1,95 (1,2-2,8)
Kreatinin	1,28±1,2	0,95 (0,4-7,3)
Sedimentasyon	35,6±22,2	37 (2-85)
CRP	34,2±64,0	8 (0,4-367)
Proteinüri	501,7±969,3	136 (1-5300)
Total kolesterol	205,3±75,7	208 (51-404)
HDL	48,6±26,6	45 (13-194)
LDL	128,4±56,4	122 (20-282)
Trigliserid	187,2±139,6	149 (1,5-805)

Ort: Ortalama, ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Hastaların kan değerleri ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 18’de belirtilmiştir.

Tablo 19. Olguların antikor pozitifliği açısından incelenmesi

	Frekans (n)	Yüzde (%)
ANA pozitifliği	4	6,2
ANA pozitifliği tespit edilenlerde (n=4)		
+	1	25,0
++	2	50,0
+++	1	25,0
ANCA Pozitifliği	56	86,2
ANCA pozitifliği tespit edilenlerde (n=56)		
c-ANCA (+)	50	89,3
p-ANCA (+)	6	10,7

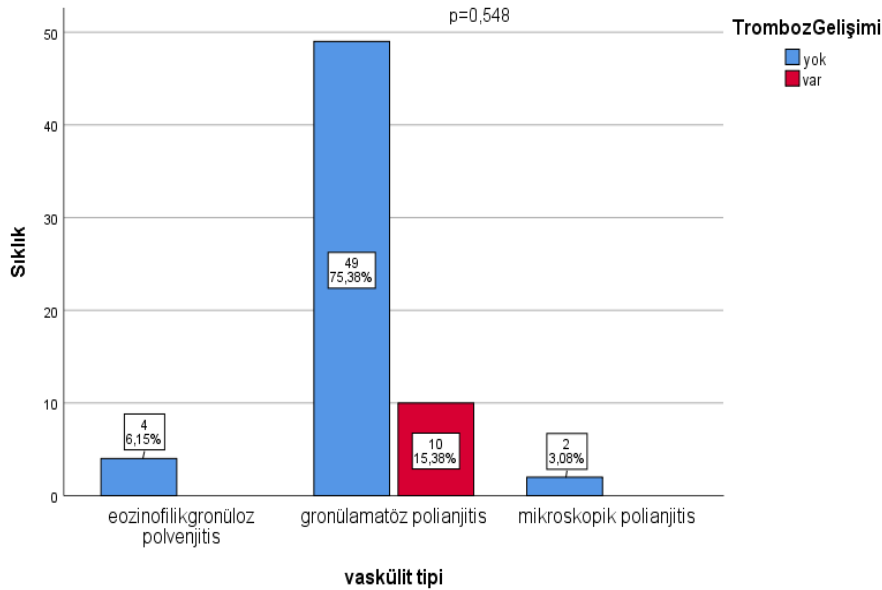
Olgularımızın kan testleri incelendiğinde 4 (%6,2) hastada ANA pozitif olduğu gözlemlendi. Olgularımızın 56 (%86,2)'sinde ANCA pozitifliği mevcutken, c-ANCA pozitifliği oranının %89,3 olduğu tespit edildi (Tablo 19).

Tablo 20. Tromboz gelişimi varlığı demografik bilgiler açısından karşılaştırılması

	Tromboz Gelişimi Yok (n=55)	Tromboz Gelişimi Var (n=10)	p ^a
	n(%)	n(%)	
Cinsiyet			
Kadın	31 (56,4)	5 (50)	0,710
Erkek	24 (43,6)	5 (50)	
Komorbidite	24 (43,6)	7 (70)	0,125
Komorbidite tespit edilenlerde (n=31)			
DM	11 (20)	4 (40)	0,167
HT	14 (25,5)	2 (20)	0,713
KAH	4 (7,3)	1 (10)	0,766
Astım	6 (10,9)	-	0,273
Diğer	12 (21,8)	3 (30)	0,572
	Ort±ss	Ort±ss	p^b
Yaş	50,9±14,7	53,8±9,8	0,554

* $p < 0,05$, p^a : Ki-kare ve fisher exact, p^b : Mann whitney u test

Tromboz gelişimi ile demografik verilerin arasında ilişki açısından yapılan analizlerde, Tablo 20'deki parametreler ile tromboz gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p > 0,05$).



Şekil 10. Olguların vaskülit tiplerinin tromboz gelişimi açısından karşılaştırılması

Tromboz gelişimi olan 10 olgu incelendiğinde, tüm tromboz gelişen olguların Granülatöz Polianjitis tanısı olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda mPAN veya EGPA tanısı olan hastalarımızda tromboz gelişimi saptanmadı (Şekil 10).

Tablo 21. Tromboz gelişimi le vaskülit organ tutulum yerleri ve soygeçmiş ilişkisinin karşılaştırılması

	Tromboz Gelişimi Yok (n=55) n(%)	Tromboz Gelişimi Var (n=10) n(%)	p
Tutulum Paterni			
Akciğer	47 (85,5)	8 (80,0)	0,660
Böbrek	29 (52,7)	5 (50,0)	0,874
Eklemler	14 (25,5)	3 (30,0)	0,764
Nazal septum	12 (21,8)	2 (20,0)	0,898
Üst solunum yolu	6 (10,9)	2 (20,0)	0,421
Göz	4 (7,3)	1 (10,0)	0,766
Diğer tutulum yeri	4 (7,3)	-	0,379
Ailede tromboz öyküsü	1 (1,8)	1 (10,0)	0,168
Mortalite varlığı	1 (1,8)	1 (10,0)	0,168

* $p < 0,05$, Ki-kare ve fisher exact

Tromboz gelişen olgular ve gelişmemiş olguların organ tutulumları ile soygeçmiş açısından karşılaştırıldığında, organ tutulumu, soygeçmiş ve mortalite varlığı ile tromboz gelişimi arasında anlamlı ilişki gözlemlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 21).

Tablo 22. AİV tanısından geçen süre ile tromboz gelişimi arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Tromboz Gelişimi Yok (n=55) Ort±ss	Tromboz Gelişimi Var (n=10) Ort±ss	p ^a
Hastalık süresi	4,82±0,4	4,80±1,3	0,986

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, p^a: Ki-kare ve fisher exact, p^b: Mann whitney u test

Hastalığın tanısından geçen süre ile tromboz gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 22).

Tablo 23. Tromboz gelişimi ile kolaylaştırıcı faktörlerin ilişkisinin incelenmesi

	Tromboz Gelişimi Yok (n=55) n(%)	Tromboz Gelişimi Var (n=10) n(%)	p
Kolaylaştırıcı Faktör	17 (30,9)	9 (90,0)	<0,001**
Kolaylaştırıcı Faktör tespit edilenlerde (n=26)			
Sigara	8 (14,5)	6 (60,0)	0,001**
Obezite	5 (9,1)	1 (10,0)	0,927
Diğer kolaylaştırıcı faktörler	6 (10,9)	3 (30,0)	0,108

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, Ki-kare ve fisher exact

Olgularımızdan Tromboz gelişimi olan 10 olgunun 9'unda (%90) kolaylaştırıcı faktör mevcuttu. Kolaylaştırıcı faktör varlığı ile tromboz gelişimi arasında ileri derece istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi ($p<0,001$). Kolaylaştırıcı faktörler incelendiğinde, sigara ile tromboz gelişimi arasında anlamlı ilişkinin olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Obezite ve diğer kolaylaştırıcı faktörlerin varlığının ise tromboz gelişimi açısından anlamlı bir risk faktörü olmadığı tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 23).

Tablo 24. Kan değerleri ile tromboz gelişiminin karşılaştırılması

	Tromboz Gelişimi Yok (n=55)	Tromboz Gelişimi Var (n=10)	p
	Ort±ss	Ort±ss	
WBC	11763,3±4353,5	15652,0±11501,8	0,275
Hemoglobin	11,9±2,0	11,9±2,0	0,856
PLT	328,6±187,9	282,8±127,5	0,649
ALT	28,0±25,8	47,7±39,6	0,038*
Total protein	65,2±8,9	59,3±8,5	0,065
Albümin	34,0±6,6	27,3±6,4	0,007**
TP/Albumin	1,96±0,3	2,23±0,4	0,027*
Kreatinin	1,20±1,03	1,69±1,94	0,611
Sedimentasyon	36,1±21,7	33,1±26,0	0,679
CRP	31,7±64,5	49,0±62,9	0,072
Proteinüri	473,2±961,7	683,5±1065,6	0,156
Total kal	210,8±67,8	176,2±109,0	0,211
HDL	47,5±18,8	54,6±52,9	0,498
LDL	125,4±51,4	143,8±79,2	0,535
Trigliserid	185,2±134,2	197,9±173,4	0,888

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Mann whitney u test

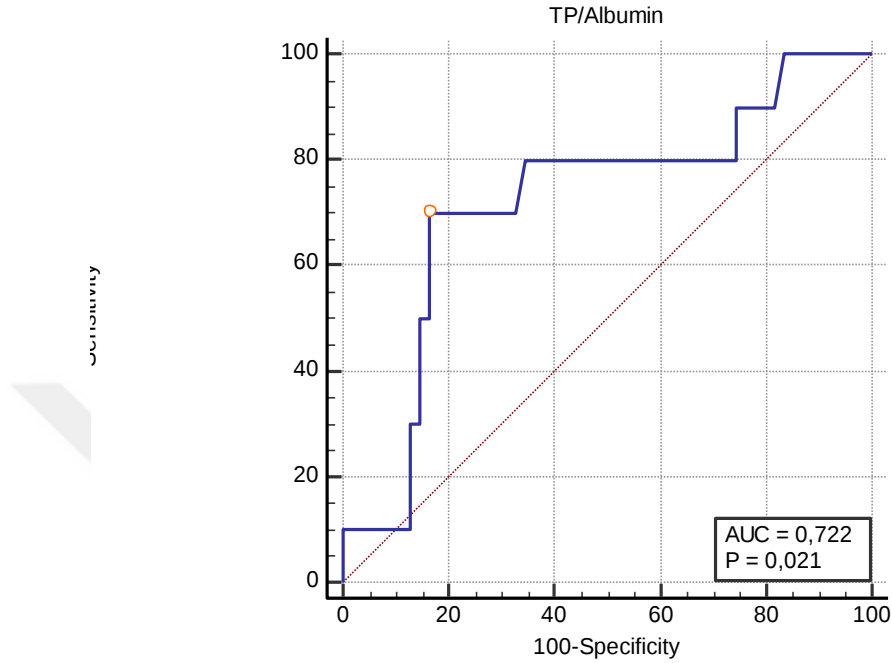
Tromboz gelişimi olan ve olmayan olguların Tablo 24'de yer alan kan değerleri ortalamalarının karşılaştırıldığında; tromboz gelişimi olan grupta ALT, Total protein/albumin oranı ve kreatinin ortalamalarının anlamlı daha fazla olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,038$, $p<0,007$, $p<0,027$). Tromboz gelişimi olan ve olmayan grupta Tablo 25'de yer alan diğer parametrelerin ortalamaları arasında fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 25 Tromboz gelişimi ile antikor pozitiflikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Tromboz Gelişimi Yok (n=55)	Tromboz Gelişimi Var (n=10)	p
	n(%)	n(%)	
ANA pozitifliği	4 (7,3)	-	0,379
ANCA Pozitifliği	46 (83,6)	10 (100,0)	0,168
ANCA pozitifliği tespit edilenlerde (n=56)			
C-ANCA (+)	41 (89,1)	9 (90,0)	0,385
P-ANCA (+)	5 (10,9)	1 (10,0)	

* $p<0,05$, Ki-kare ve fisher exact

Tromboz gelişen ve gelişmeyen olgularda ANA ve ANCA pozitifliği açısından fark gözlemlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 25).



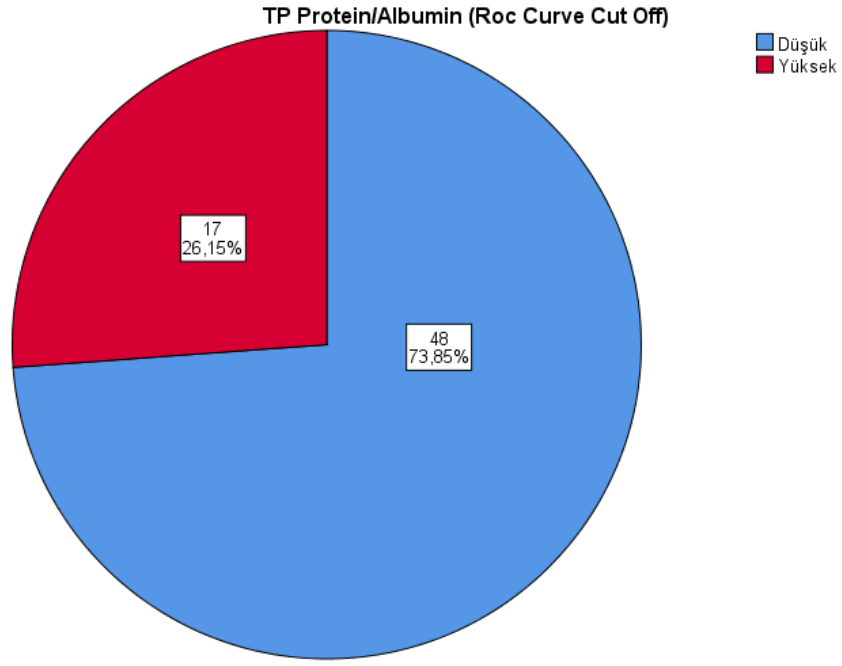
Şekil 11. Tromboz gelişimi değişkenine göre Total protein/albumin oranının tanısal performans testi

Çalışmada hastaların tromboz gelişim değişkenine göre değerlendirilen Total protein/albumin oranının tanısal test performansları Tablo 26’da gösterildi. Buna göre bu oranın 2,18 ($10^3/\mu\text{L}$) ve üzerinde olan hastalarda daha fazla tromboz geliştiği, duyarlılığının %70, özgüllüğünün ise % 83,64 olduğu tespit edildi ($p=0,021$).

Tablo 26. Total Protein/Albumin oranının tanısal test performansının ROC curve testi ile incelenmesi

	TP Protein/Albumin
AUC 95%-CI (%)	0,722 (0,597-0,826)
Cut-off	>2,18
Sensitive (%)95%-CI (%)	70,00 (34,8-93,3)
Spesitive 95%-CI (%)	83,64 (71,2-92,2)
PPV 95%-CI (%)	43,7 (27,4-61,6)
NPV 95%-CI (%)	93,9 (85,5-97,5)
p	0,021*

* $p<0,05$, Roc curve test



Şekil 12. TP Protein/Albumin dağılımı

5. TARTIŞMA

Çalışmamız 2010-2022 yılları arasında ÇÜTF Romatoloji ABD’da ANCA ilişkili vaskülit tanısı alan 65 hasta ile yapıldı. Çalışmamızdaki olgular retrospektif olarak incelendi, tromboz sıklığını ve tromboza yol açan risk faktörlerini belirlemek amacıyla analizler gerçekleştirildi.

Olgularımızın 36 (%55,4)’sı kadın, 29 (%44,6)’sı erkek idi. Hastaların yaş ortalamaları 51,4±14,1 idi. Literatürde çoğu çalışmada AİV’lerin 4 ve 5. Dekatta daha sık görüldüğü bildirilmektedir.^{99,183,184} Çalışmamız yaş ortalaması literatürle benzerdi. Erkek ve kadın oranları açısından literatürde zıt görüşte çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda erkeklerde görülme oranının daha fazla olduğunu bildirmiştir.¹⁸⁵ Ancak genel görüş kadın erkek oranlarının benzer olduğu şeklindedir.¹⁸⁴ Çalışmamızda genel kanının aksine kadın oranı fazla olsa da bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Olgu sayımızın az olması nedeniyle kadın olgularımızın daha fazla olmuş olabileceği kanaatindeyiz.

Olgularımızın büyük çoğunluğunu (%90,77) Granümatöz Polianjitis’iolan hastalar olan hastalar oluşturmaktaydı. Çalışmamıza benzer şekilde literatürdeki çalışmalarda da en sık görülen ANCA ilişkili vaskülitin GPA olduğu ve %80-90 civarında olduğu bildirilmiştir.^{1,186} Yine literatürü destekleyecek şekilde en sık organ tutulumları akciğer (%84,6) ve böbrek (%52,3) tutulumuydu.^{187,188}

Çalışmamızın primer sonlanım noktası bu hastalarda tromboz sıklığının ve risk faktörlerinin belirlenmesiydi. 10 (%15,4) olguda arteriyel ve venöz tromboz geliştiği tespit edildi. Bu olguların 2 (%20)’sinde arteriyel, 8 (%80)’inde ise venöz tromboz geliştiği gözlemlenmişti. Tromboz gelişimi açısından sigara ve obezite gibi kolaylaştırıcı faktörlerle alakalı yaptığımız analizlerde sigara kullanımı olan olgularda tromboz gelişimi istatistiksel ileri derece anlamlı olarak daha fazlaydı (p<0,01). Literatürde AİV olgularında sigara içmenin trombozu arttığı ile alakalı çalışma olmasa da sigaranın trombozu riskini arttırdığı çok sayıda çalışma ile kanıtlanmıştır.¹⁸⁹⁻¹⁹² Bu bağlamda çalışmamız literatürle paralellik göstermekteydi. Çalışmamızda obezitesi olan altı hastanın sadece birinde tromboz gelişimi tespit edilmişti. Obezitenin tromboz açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu bulgumuz ise literatürdeki genel

kanıdan farklıdır.¹⁹³⁻¹⁹⁵ Bunun nedeninin çalışmamızın az sayıda hasta ile yapılmış olabileceğinden dolayı olduğunu düşünmekteyiz.

Hansrivijit ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışmasına 21 makale ve 4422 hasta dahil edilmiş. AVİ hastalarında venöz tromboemboli insidansı %12,4 olarak bulunmuş. Çalışmamızda venöz tromboemboli olan hasta oranı (%12,3) idi. Çalışmamızın bu bulgusunun, bu konuyla alakalı yapılmış en geniş metaanaliz çalışması sonuçlarıyla uyumlu olmasının çalışmamızın değerini arttırdığı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda tromboz gelişen grupta tromboz gelişmeyen grup arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,710$). Stassen ve arkadaşlarının³⁵ AİV'e sekonder gelişen tromboembolilerde risk faktörlerini belirlemek için yaptıkları çalışmaya; 23 AİV ilişkili tromboembolisi olan hasta, 175 AİV ilişkisiz tromboembolisi olan hasta alınmış. AİV ilişkili tromboemboli gelişen hastalarda cinsiyet açısından fark görülmemiş ($p>0,05$). Aynı zamanda HT ve DM gibi komorbidite varlığının da AİV ilişkili tromboemboli grubunda tromboz sıklığını arttırmadığını belirtmişler. Organ tutulumu ile tromboz sıklığı arasında da ilişki saptanmamış ($p>0,05$). Çalışmamızda da benzer şekilde komorbid hastalık varlığı, cinsiyet ve farklı organ tutulumları ile tromboz gelişimi arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Bu makalede sigara içiminin hastalarda tromboz gelişimi sıklığını artırmamış olması ise çalışmamızdan farklılığıydı.

Aksu ve arkadaşları yayımladıkları makalede;¹⁹⁶ ANCA ve ANA gibi otoantikörlerin sitokin salınımını arttırarak inflamasyonu arttırdığını, platelet hiperaktivasyonu ve artmış prokoagulan aktivite ile tromboz geliştiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda c-ANCA ve p-ANCA pozitiflikleri olan olguların tromboz açısından karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0,385$). ANA pozitifliği ile tromboz gelişimi arasında da ilişki saptanmadı ($p>0,379$). ANCA alt tiplerinin arasında farklılık olmaması çalışmamızda c-ANCA pozitifliğinin az olmasından dolayı olabilir. GPA olgularımızın çalışmamızın büyük çoğunluğunu oluşturması. ANCA alt tiplerinin analizlerinin ve GPA'nın MPA ve EGPA ile karşılaştırmalı analizlerin anlamlılığını azalttığının kanaatindeyiz.

Çalışmamızın sekonder sonlanım noktalarından biri de kan parametreleri ile tromboz gelişimi açısından analizler gerçekleştirilerek bir biyomarker belirlemektir. İki grup arasında yaptığımız analizlerde tromboz gelişen grupta albümin ortalaması tromboz gelişmeyen gruptan daha düşüktü ($p=0,007$). Albuminin negatif inflamasyon

belirteci olması, vaskülitlerde tromboz gelişiminin ana nedeninin artmış inflamasyon olmasından dolayı bu bulgumuzun beklenen bir sonuç olduğu gerçektir. Yapılan bir çalışmada, 325 AİV hastası tromboz gelişen ve gelişmeyen iki grup iki gruba ayrılarak çeşitli kan parametreleri açısından analizler gerçekleştirilmiş.¹⁹⁷ Platelet sayısının tromboz gelişen grupta düşük olduğu ($p=0,01$) diğer kan parametrelerinde anlamlı farklılık olmadığını bildirmişler. Ancak bu çalışmada albümin ve total protein değerleri çalışmaya dahil edilmemiş.

Çalışmamızda potansiyel bir biyomarker belirlenmesi açısından total protein/albümin oranları iki grup arasında karşılaştırıldı. Tromboz gelişen grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,027$). Cut-off değeri belirlemek amaçlı yaptığımız tanısal performans testleri sonucu; total protein/albümin oranının 2,18'den büyük olmasının, duyarlılık %70, özgüllük %83,64 olarak tromboz riskini arttırdığını belirledik. Tromboemboli riskinin öngörülmesini sağlayacak kan parametreleri ile alakalı geniş örneklem büyüklüğü ile yapılacak çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu:

1. Çalışmamız tek merkezli ve az sayıda olgu ile yapılmıştı.
2. Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Bu durum verilere ulaşmada yetersizlik yaratmış olabilir. Ayrıca bazı teşhislerin doğrulanması için ve çalışmayı genişletebilmek için ek tetkik yapılamamış olması çalışmanın zayıf yönüydü.
3. MPA ve EGPA olgularımızın az olması, ANCA ilişkili vaskülitlerin alt grupları arasında yapabileceğimiz karşılaştırmalı analizleri engelledi.

Sonuç olarak; AİV hastalarında artmış tromboemboli riski vardır. Bunun başlıca nedenleri artmış inflamasyon ve endotelyal hasar olmakla beraber verilen siklofosfamid ve kortikosteroid tedavileri de tromboza neden olabilmektedir. Özellikle sigara gibi tromboza eğilimi arttırabilecek faktörler varlığında daha dikkatli olunması, bu hastalara sigara bıraktırılması için gerekli yönlendirilmelerin yapılması gerektiği kanaatindeyiz. Literatürde bu hastalara profilaktik antikoagülan verilmesi konusu tartışmalıdır.^{3,176} Hangi hastalara antikoagülan verileceği, hangi antikoagülanın seçileceği ve süresinin belirlenmesi açısından randomize kontrollü çalışmalar ihtiyaç vardır. Düşük albümin düzeylerinin de artmış inflamasyon ve hastalığın aktivasyonu gösterebileceği için albümin düzeyleri düşük hastalarda tromboemboli gelişimi açısından daha dikkatli

olunması gerektiğini, Bu amaçla kan total protein/albumin oranının tromboz riskini öngörmeye kullanılabileceğini düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR

Çalışmaya 2010-2022 yılları arasında ÇÜTF Romatoloji ABD’da ANCA ilişkili vaskülit tanısı alan 65 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 65 olgunun 36 (%55,4)’u kadın, 29 (%44,6)’sı erkek idi. Hastaların yaş ortalamaları $51,4 \pm 14,1$ yıl olduğu gözlemlendi. Komorbid hastalık olguların 34 (%52,3)’ünde mevcuttu. En sık komorbidite sırasıyla; 16 hastada HT, 15 hastada ise DM şeklinde idi.

AİV tanısı alan 65 olgunun 59 (%90,77)’unun “Granülamatöz Polianjitis” tanısı, 4 (%6,15)’ünün “Eozinofilik Polianjitis” tanısı, 2 (%3)’inin ise “Mikroskopik Polianjitis” tanısı aldığı tespit edildi.

Hastaların organ tutulumları incelendiğinde; 55 hastada (%84,6) akciğer tutulumu, 34 olguda (%52,3) böbrek tutulumu olduğu tespit edildi. 10 (%15,4) hastada arteriyel ve venöz tromboz geliştiği tespit edildi. Bu hastaların 2 (%20)’sinde arteriyel, 8 (%80)’inde ise venöz tromboz geliştiği gözlemlendi.

Tromboz gelişimi olan 10 olgu incelendiğinde, tüm tromboz gelişen olguların Granülamatöz Polianjitis tanısı olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda mPAN veya EGPA tanısı olan hastalarımızda tromboz gelişimi saptanmadı.

26 (%40) olguda tromboemboli gelişimi açısından kolaylaştırıcı faktöre sahipti. Kolaylaştırıcı faktörler incelendiğinde, sigara ile tromboz gelişimi arasında anlamlı ilişkinin olduğu tespit edildi ($p < 0,001$).

Tromboz gelişimi olan ve olmayan olguların kan değerleri ortalamalarının karşılaştırıldığında; tromboz gelişimi olan grupta ALT, Total protein/albumin oranı ve kreatinin ortalamalarının anlamlı daha fazla olduğu görüldü (sırasıyla $p < 0,038$, $p < 0,007$, $p < 0,027$). Tromboz gelişen grupta kan albumin değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,01$).

Total protein/albumin oranının tanısal test performansı analizleri yapıldığında; bu oranın $2,18 (10^3/\mu\text{L})$ ve üzerinde olan hastalarda daha fazla tromboz geliştiği, duyarlılığının %70, özgüllüğünün ise % 83,64 olduğu tespit edildi ($p = 0,021$).

7. KAYNAKLAR

1. **Kitching AR, Anders H-J, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al.** ANCA-associated vasculitis. *Nature reviews Disease primers*. 2020; 6(1):1-27.
2. **Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, Cassone G, Faverio P, Cavazza A, et al.** Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis. 2020.
3. **Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Amedei A, Niccolai E, D'Elia MM, et al.** Thrombosis in vasculitis: from pathogenesis to treatment. *Thrombosis Journal*. 2015; 13(1):1-10.
4. **Liapi M, Jayne D, Merkel PA, Segelmark M, Mohammad AJ.** Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2021; 60(10):4616-23.
5. **McPhee SJ, Papadakis MA, Rabow MW.** Current medical diagnosis & treatment 2010: McGraw-Hill Medical New York, 2010.
6. **Jennette JC.** Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2013; 17(5):603-6.
7. **Jennette JC, Falk R, Bacon P, Basu N, Cid M, Ferrario F, et al.** 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. 2013.
8. **Watts R, Lane S, Scott D, Koldingsnes W, Nossent H, Gonzalez-Gay M, et al.** Epidemiology of vasculitis in Europe. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001; 60(12):1156-7.
9. **Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suárez LF.** Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015; 30(1):14-22.
10. **Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS, Sharp GC, Specks U, McDonald T, et al.** Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *The Journal of rheumatology*. 2002; 29(2):309-16.
11. **Mahr AD.** Epidemiological features of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: two diseases or one 'anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated vasculitis' entity? *Apmis*. 2009; 117:41-7.

12. **Grisaru S, Yuen GW, Miettunen PM, Hamiwka LA.** Incidence of Wegener's granulomatosis in children. *The Journal of Rheumatology*. **2010**; 37(2):440-2.
13. **Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL.** Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Care & Research*. **2005**; 53(1):93-9.
14. **Lane SE, Watts R, Scott DG.** Epidemiology of systemic vasculitis. *Current Rheumatology Reports*. **2005**; 7(4):270-5.
15. **Radice A, Sinico R.** Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmunity*. **2005**; 38(1):93-103.
16. **Sharma RK, Lövdström B, Gunnarsson I, Malmström V.** Proteinase 3 Autoreactivity in Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-associated vasculitis-Immunological versus clinical features. *Scandinavian Journal of Immunology*. **2020**; 92(5):12958.
17. **Özkaya N, Turner N, Yalçinkaya F.** Renal hastalıklarda antinötrofil sitoplazmik antikorlar. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. **1998**; 7(1).
18. **Berti A, Warner R, Johnson K, Cornec D, Schroeder DR, Kabat BF, et al.** The association of serum interleukin-6 levels with clinical outcomes in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Journal of Autoimmunity*. **2019**; 105:102302.
19. **Bosch X, Guilabert A, Font J.** Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *The Lancet*. **2006**; 368(9533):404-18.
20. **Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC.** Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **1990**; 87(11):4115-9.
21. **Jennette JC, Xiao H, Falk RJ.** Pathogenesis of vascular inflammation by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Journal of the American Society of Nephrology*. **2006**; 17(5):1235-42.
22. **Tse W, Nash GB, Hewins P, Savage CO, Adu D.** ANCA-induced neutrophil F-actin polymerization: implications for microvascular inflammation. *Kidney international*. **2005**; 67(1):130-9.
23. **Schreiber A, Busjahn A, Luft FC, Kettritz R.** Membrane expression of proteinase 3 is genetically determined. *Journal of the American Society of Nephrology*. **2003**; 14(1):68-75.

24. **Kallenberg CG, Heeringa P, Stegeman CA.** Mechanisms of disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. **2006**; 2(12):661-70.
25. **Day C, Hewins P, Savage C.** New developments in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. **2003**; 21(6):35-48.
26. **Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, et al.** Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis & Rheumatism*. **2012**; 64(10):3452-62.
27. **Jennette JC.** Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney international*. **2003**; 63(3):1164-77.
28. **Curr SA, Res R, Salehi Abari I.** Too early diagnosis of granulomatosis with polyangiitis (GPA) in the first month of initial presentation. **2020**.
29. **Knight A, Askling J, Ekbom A.** Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *International Journal of Cancer*. **2002**; 100(1):82-5.
30. **Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE, Hu Y, Hamra JB, Jennette JC, et al.** The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney International*. **2009**; 76(6):644-51.
31. **Slot MC, Tervaert JWC, Franssen CF, Stegeman CA.** Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. *Kidney international*. **2003**; 63(2):670-7.
32. **Exley A, Bacon P, Luqmani R, Kitas G, Gordon C, Savage C, et al.** Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **1997**; 40(2):371-80.
33. **Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P, et al.** The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine*. **2011**; 90(1):19-27.
34. **Westman K, Flossmann O, Gregorini G.** The long-term outcomes of systemic vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. **2015**; 30(1):60-6.

35. **Stassen P, Derks R, Kallenberg C, Stegeman C.** Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis—incidence and risk factors. *Rheumatology*. **2008**; 47(4):530-4.
36. **Gómez-Gómez A, Martínez-Martínez MU, Cuevas-Orta E, Bernal-Blanco JM, Cervantes-Ramírez D, Martínez-Martínez R, et al.** Pulmonary manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Reumatología Clínica (English Edition)*. **2014**; 10(5):288-93.
37. **Allen S, Harvey C.** Imaging of Wegener's granulomatosis. *The British Journal of Radiology*. **2007**; 80(957):757-65.
38. **Frankel SK, Schwarz MI.** The pulmonary vasculitides. *American journal of respiratory and critical care medicine*. **2012**; 186(3):216-24.
39. **Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al.** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis & Rheumatism*. **1990**; 33(8):1101-7.
40. **Gonzalez-Gay MA, García-Porrúa C.** Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988-1997. Clinical and epidemiologic aspects. *Medicine*. **1999**; 78(5):292-308.
41. **Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, Storm Larsen A, Johnsen V.** Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. *Clinical Rheumatology*. **1998**; 17(5):364-8.
42. **Gatenby PA, Lucas RM, Engelsen O, Ponsonby AL, Clements M.** Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Could geographic patterns be explained by ambient ultraviolet radiation? *Arthritis Care & Research*. **2009**; 61(10):1417-24.
43. **Watts RA, Scott DG, Jayne DR, Ito-Ihara T, Muso E, Fujimoto S, et al.** Renal vasculitis in Japan and the UK—are there differences in epidemiology and clinical phenotype? *Nephrology Dialysis Transplantation*. **2008**; 23(12):3928-31.
44. **Frankel SK, Jayne D.** The pulmonary vasculitides. *Clinics in Chest Medicine*. **2010**; 31(3):519-36.
45. **Khasnis A, Langford CA.** Update on vasculitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **2009**; 123(6):1226-36.
46. **Solans-Laqué R, Bosch-Gil J, Canela M, Lorente J, Pallisa E, Vilardell-Tarrés M.** Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Lupus*. **2008**; 17(9):832-6.

47. **Pesci A, Pavone L, Buzio C, Manganelli P.** Respiratory system involvement in ANCA-associated systemic vasculitides. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases: Official Journal of WASOG*. **2005**; 22:40-8.
48. **Schwarz MI, Brown KK.** Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax*. **2000**; 55(6):502-10.
49. **Harper SL, Letko E, Samson CM, Zafirakis P, Sangwan V, Nguyen Q, et al.** Wegener's granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. *The Journal of Rheumatology*. **2001**; 28(5):1025-32.
50. **Fechner FP, Faquin WC, Pilch BZ.** Wegener's granulomatosis of the orbit: a clinicopathological study of 15 patients. *The Laryngoscope*. **2002**; 112(11):1945-50.
51. **Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA, Specks U, el-Azhary RA, Su WD.** Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. **1994**; 31(4):605-12.
52. **Poyraz N, Korkmaz C, Yavşan DM, Keskin S, Teke T, Ödev K.** Wegener granülomatozis akciğer tutulumunda bilgisayarlı tomografi bulguları: Resimlerle bir konu. **2015**.
53. **Ananthakrishnan L, Sharma N, Kanne JP.** Wegener's granulomatosis in the chest: high-resolution CT findings. *American Journal of Roentgenology*. **2009**; 192(3):676-82.
54. <https://radiopaedia.org/articles/granulomatosis-with-polyangiitis>. [updated 2022. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/granulomatosis-with-polyangiitis>.
55. **Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, et al.** BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology*. **2014**; 53(12):2306-9.
56. **Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al.** EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **2009**; 68(3):310-7.
57. **Stone J, Hoffman G, Merkel P, Min Y, Uhlfelder M, Hellmann D, et al.** International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS) A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Arthritis Rheum*. **2001**; 44(4):912-20.

58. **Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J.** Harrison's principles of internal medicine, 19e: Mcgraw-hill New York, NY, USA, **2015**.
59. **Jennette JC, Thomas DB, Falk RJ.** Microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis). Seminars in diagnostic pathology, **2001**.
60. **Dominique L, Jacques C, Romain L, Jacques P, Pierre R, Loïc G, et al.** Microscopic Polyangiitis with Alveolar Hemorrhage A Study of 29 Cases and Review of the Literature. *Medicine*. **2000**; 79(4):222-33.
61. **Falk RJ, Merkel PA, King Jr TE, Appel GB, Curtis MR.** Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate Inc. **2020**.
62. **Baldini C, Talarico R, Della Rossa A, Bombardieri S.** Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheumatic Disease Clinics*. **2010**; 36(3):527-43.
63. **Noth I, Strek ME, Leff AR.** Churg-strauss syndrome. *The Lancet*. **2003**; 361(9357):587-94.
64. **Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S.** Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *The American Journal of Medicine*. **2013**; 126(9):832.
65. **Wendelboe AM, Raskob GE.** Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circulation Research*. **2016**; 118(9):1340-7.
66. **Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja K-P, Münzel T, Konstantinides SV, et al.** Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *European Heart Journal*. **2019**.
67. **Agarwal S, Clark III D, Sud K, Jaber WA, Cho L, Menon V.** Gender disparities in outcomes and resource utilization for acute pulmonary embolism hospitalizations in the United States. *The American Journal of Cardiology*. **2015**; 116(8):1270-6.
68. **Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al.** Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Annals of Internal Medicine*. **2006**; 144(3):157-64.

69. **Jiménez D, Bikdeli B, Barrios D, Morillo R, Nieto R, Guerassimova I, et al.** Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. **2018**; 51(5):1800445.
70. **Shirayev TP, Omari A, Rushworth RL.** Trends in pulmonary embolism morbidity and mortality in Australia. *Thrombosis Research*. **2013**; 132(1):19-25.
71. **Tsai J, Grosse SD, Grant AM, Hooper WC, Atrash HK.** Trends in in-hospital deaths among hospitalizations with pulmonary embolism. *Archives of Internal Medicine*. **2012**; 172(12):960-1.
72. **Yang Y, Liang L, Zhai Z, He H, Xie W, Peng X, et al.** Pulmonary embolism incidence and fatality trends in Chinese hospitals from 1997 to 2008: a multicenter registration study. *PLoS One*. **2011**; 6(11):26861.
73. **Biss TT, Brandão LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S.** Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *British Journal of Haematology*. **2008**; 142(5):808-18.
74. **Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al.** Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. **1994**; 83(5):1251-7.
75. **Stein PD, Kayali F, Olson RE.** Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *The Journal of Pediatrics*. **2004**; 145(4):563-5.
76. **van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M.** Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *The Journal of Pediatrics*. **2001**; 139(5):676-81.
77. **Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM.** Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. **2012**; 125(17):2092-9.
78. **Anderson Jr FA, Spencer FA.** Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. **2003**; 107(23):9-16.
79. **Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH.** Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Archives of Internal Medicine*. **2006**; 166(4):458-64.
80. **Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR.** Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *Jama*. **2005**; 293(6):715-22.

81. **Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M, Investigators R.** Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thrombosis Research*. **2013**; 131(1):24-30.
82. **Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC.** Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. **2013**; 122(10):1712-23.
83. **Blanco-Molina Á, Rota L, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, et al.** Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thrombosis and Haemostasis*. **2010**; 103(02):306-11.
84. **Obstetricians ACo, Gynecologists.** Thromboembolism in pregnancy. ACOG practice bulletin. **2011**;19.
85. **van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S.** Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **2011**; 9(2):257-66.
86. **Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E.** Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. **2011**; 343:6423.
87. **Clayton TC, Gaskin M, Meade TW.** Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *International Journal of Epidemiology*. **2011**; 40(3):819-27.
88. **Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW.** Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. **2008**; 111(10):4902-7.
89. **Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al.** The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Annals of Internal Medicine*. **1996**; 125(1):1-7.
90. **Darze ES, Latado AL, Guimarães AG, Guedes RA, Santos AB, de Moura SS, et al.** Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest*. **2005**; 128(4):2576-80.
91. **Kamphuisen P, Agnelli G, Sebastianelli M.** Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **2005**; 3(6):1187-94.

92. **Stuijver DJ, van Zaane B, Feelders RA, Debeij J, Cannegieter SC, Hermus AR, et al.** Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: a multicenter cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **2011**; 96(11):3525-32.
93. **Lin HC, Yang LY, Kang JH.** Increased risk of pulmonary embolism among patients with hyperthyroidism: a 5-year follow-up study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **2010**; 8(10):2176-81.
94. **Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Veeger NJ, Matthews AG, Navis G, Hillege HL, et al.** Microalbuminuria and risk of venous thromboembolism. *Jama*. **2009**; 301(17):1790-7.
95. **Christensen S, Farkas DK, Pedersen L, Miret M, Christiansen CF, Sørensen HT.** Multiple sclerosis and risk of venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology*. **2012**; 38(2):76-83.
96. **Choi HK, Rho Y-H, Zhu Y, Cea-Soriano L, Aviña-Zubieta JA, Zhang Y.** The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: a UK population-based outpatient cohort study. *Annals of The Rheumatic Diseases*. **2013**; 72(7):1182-7.
97. **Saleh T, Matta F, Yaekoub AY, Danescu S, Stein PD.** Risk of venous thromboembolism with inflammatory bowel disease. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. **2011**; 17(3):254-8.
98. **Folsom AR, Lutsey PL, Heckbert SR, Cushman M.** Serum albumin and risk of venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*. **2010**; 104(07):100-4.
99. **Kraus Schmitz J, Lindgren V, Janarv P, Forssblad M, Ståhlman A.** Deep venous thrombosis and pulmonary embolism after anterior cruciate ligament reconstruction: incidence, outcome, and risk factors. *Bone Joint J*. **2019**; 101(1):34-40.
100. **Galanaud JP, Laroche JP, Righini M.** The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **2013**; 11(3):402-11.
101. **Bauersachs RM.** Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. **2012**; 25(3):243-51.
102. **Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, et al.** Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. **2010**; 181(9):983-91.

103. **Anand SS, Wells PS, Hunt D, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS.** Does this patient have deep vein thrombosis? *Jama*. **1998**; 279(14):1094-9.
104. **Silveira PC, Ip IK, Goldhaber SZ, Piazza G, Benson CB, Khorasani R.** Performance of Wells score for deep vein thrombosis in the inpatient setting. *JAMA Internal Medicine*. **2015**; 175(7):1112-7.
105. **Gaitini D.** Current approaches and controversial issues in the diagnosis of deep vein thrombosis via duplex Doppler ultrasound. *Journal of Clinical Ultrasound*. **2006**; 34(6):289-97.
106. **Scarvelis D, Wells PS.** Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *Cmaj*. **2006**; 175(9):1087-92.
107. **Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al.** Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *Journal of the American College of Cardiology*. **2011**; 57(6):700-6.
108. **Stein PD, Henry JW.** Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*. **1997**; 112(4):974-9.
109. **Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond FO, Djunaedi H, et al.** Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. **2000**; 162(6):2105-8.
110. **Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA.** Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Academic Emergency Medicine*. **2015**; 22(10):1127-37.
111. **Page P.** Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *Jama*. **2006**; 295(2):172-9.
112. **Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al.** Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Annals of Internal Medicine*. **2001**; 135(2):98-107.
113. **Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al.** Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Annals Of Internal Medicine*. **2006**; 144(3):165-71.

114. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Annals of Emergency Medicine*. 2004; 44(5):503-10.
115. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 8(5):957-70.
116. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 101(05):886-92.
117. Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, Khokhlunov S, Surkova E. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. *European Heart Journal: acute cardiovascular care*. 2015; 4(4):353-8.
118. Righini M, Le Gal G, Perrier A, Bounameaux H. The challenge of diagnosing pulmonary embolism in elderly patients: influence of age on commonly used diagnostic tests and strategies. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005; 53(6):1039-45.
119. Sohne M, Kruip M, Nijkeuter M, Tick L, Kwakkel H, Halkes S, et al. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006; 4(5):1042-6.
120. Kruip MJ, Söhne M, Nijkeuter M, Kwakkel-Van Erp HM, Tick LW, Halkes SJ, et al. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Journal of Internal Medicine*. 2006; 260(5):459-66.
121. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2011; 154(11):709-18.
122. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy P-M, Meyer G, Aujesky D, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2006; 95(04):715-9.
123. Miron M, Perrier A, Bounameaux H, De Moerloose P, Slosman D, Didier D, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *European Respiratory Journal*. 1999; 13(6):1365-70.

124. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, De Gregorio M, Lobo J, Otero R, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of pulmonary embolism. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. **2004**; 40(12):580-94.
125. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Archives of Internal Medicine*. **2002**; 162(7):747-56.
126. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, Bermingham JM, Goldhaber SZ. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Annals of Emergency Medicine*. **2002**; 40(2):133-44.
127. Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Clinical Chemistry*. **2003**; 49(11):1846-53.
128. Kruip M, Leclercq MG, van der Heul C, Prins M, Büller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. *Ann Intern Med*. **2003**; 138(12):941-51.
129. Members ATF, Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. **2014**; 35(43):3033-80.
130. Penaloza A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, Le Gal G, Quentin-Georget S, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **2012**; 10(7):1291-6.
131. Schouten HJ, Geersing G, Koek H, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. **2013**; 346:2492.
132. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy P-M, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *Jama*. **2014**; 311(11):1117-24.
133. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **1999**; 159(3):864-71.
134. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*. **1991**; 100(3):598-603.

135. **Worsley DF, Alavi A, Aronchick J, Chen J, Greenspan R, Ravin C.** Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology*. **1993**; 189(1):133-6.
136. **Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN.** Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology*. **2003**; 227(2):455-60.
137. **Carrier M, Righini M, Wells P, Perrier A, Anderson D, Rodger M, et al.** Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **2010**; 8(8):1716-22.
138. **Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al.** Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. **2006**; 354(22):2317-27.
139. **Mos I, Klok F, Kroft L, De Roos A, Dekkers O, Huisman M.** Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography pulmonary angiography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **2009**; 7(9):1491-8.
140. **Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al.** Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *Jama*. **2004**; 291(19):2328-34.
141. **Mayo JR, Remy-Jardin M, Müller N, Remy J, Worsley DF, Hossein-Foucher C, et al.** Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology*. **1997**; 205(2):447-52.
142. **Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB, Bailey RA, Auerbach AD.** The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patients with suspected pulmonary embolism. *The American journal of medicine*. **2004**; 116(2):84-90.
143. **Worsley DF, Alavi A.** Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. *Journal of Nuclear Medicine*. **1995**; 36(12):2380-7.
144. **Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A.** Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest*. **2008**; 133(2):358-62.

145. **Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wociał A, Chlebus M, Miśkiewicz Z, Jedrusik P.** Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *European Heart Journal*. **1995**; 16(4):534-8.
146. **Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wociał A, Szulc M, Pacho R.** Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart*. **2001**; 85(6):628-34.
147. **Stein PD, Henry JW, Gottschalk A.** Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology*. **1999**; 210(3):689-91.
148. **Sevitt S, Gallagher N.** Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients. *British Journal of Surgery*. **1961**; 48(211):475-89.
149. **Lensing A, Büller H.** Objective tests for the diagnosis of venous thrombosis. Disorders of thrombosis Philadelphia; Saunders. **1996**:239-57.
150. **Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A.** Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Archives of Internal Medicine*. **2001**; 161(1):92-7.
151. **Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A.** Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *The American Journal of Medicine*. **2000**; 109(5):357-61.
152. **Konstantinides S, Goldhaber SZ.** Pulmonary embolism: risk assessment and management. *European Heart Journal*. **2012**; 33(24):3014-22.
153. **Sekhri V, Mehta N, Rawat N, Lehrman SG, Aronow WS.** Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Archives of Medical Science: AMS*. **2012**; 8(6):957.
154. **Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al.** Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. **2014**; 370(15):1402-11.
155. **Jimenez D, Lobo JL, Fernandez-Golfín C, Portillo AK, Nieto R, Lankeit M, et al.** Effectiveness of prognosticating pulmonary embolism using the ESC algorithm and the Bova score. *Thrombosis and Haemostasis*. **2016**; 115(04):827-34.

156. **Hobohm L, Hellenkamp K, Hasenfuß G, Münzel T, Konstantinides S, Lankeit M.** Comparison of risk assessment strategies for not-high-risk pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. **2016**; 47(4):1170-8.
157. **Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF.** Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thrombosis and Haemostasis*. **2000**; 84(10):548-52.
158. **Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al.** Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. **2005**; 172(8):1041-6.
159. **Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, et al.** Prospective validation of the pulmonary embolism severity index. *Thrombosis and Haemostasis*. **2008**; 100(05):943-8.
160. **Kohn CG, Mearns ES, Parker MW, Hernandez AV, Coleman CI.** Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early post-pulmonary embolism all-cause mortality: a bivariate meta-analysis. *Chest*. **2015**; 147(4):1043-62.
161. **Jiménez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, et al.** Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest*. **2007**; 132(1):24-30.
162. **Aujesky D, Roy P-M, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al.** Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*. **2011**; 378(9785):41-8.
163. **Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al.** Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Archives of Internal Medicine*. **2010**; 170(15):1383-9.
164. **Righini M, ROY PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G.** The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis*. **2011**; 9(10):2115-7.
165. **Stein PD, Matta F.** Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *The American journal of medicine*. **2012**; 125(5):465-70.
166. **Kucher N, Rossi E, DeRosa M.** Massive pulmonary embolism. *Journal of Vascular Surgery*. **2006**; 44(3):684-5.

167. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Journal of the American College of Cardiology*. **1997**; 30(5):1165-71.
168. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart*. **1997**; 77(4):346-9.
169. Piazza G, Goldhaber SZ. Management of submassive pulmonary embolism, *Circulation*. **2010**; 122:1124-9.
170. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet*. **1999**; 353(9162):1386-9.
171. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Archives of Internal Medicine*. **2005**; 165(15):1777-81.
172. Members ATF, Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. **2008**; 29(18):2276-315.
173. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. **2012**; 141(2):7.
174. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. **2011**; 123(16):1788-830.
175. Marshall PS, Mathews KS, Siegel MD. Diagnosis and management of life-threatening pulmonary embolism. *Journal of Intensive Care Medicine*. **2011**; 26(5):275-94.
176. Misra DP, Thomas KN, Gasparyan AY, Zimba O. Mechanisms of thrombosis in ANCA-associated vasculitis. *Clinical Rheumatology*. **2021**; 40(12):4807-15.
177. Papayannopoulos V, Zychlinsky A. NETs: a new strategy for using old weapons. *Trends in immunology*. **2009**; 30(11):513-21.

178. **Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al.** Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. **2004**; 303(5663):1532-5.
179. **Branzk N, Papayannopoulos V.** Molecular mechanisms regulating NETosis in infection and disease. *Seminars in Immunopathology*, Springer, **2013**.
180. **Nichols T, Bellinger D, Reddick R, Read M, Koch G, Brinkhous K, et al.** Role of von Willebrand factor in arterial thrombosis. Studies in normal and von Willebrand disease pigs. *Circulation*. **1991**; 83(6):56-64.
181. **Bautz DJ, Preston GA, Lionaki S, Hewins P, Wolberg AS, Yang JJ, et al.** Antibodies with dual reactivity to plasminogen and complementary PR3 in PR3-ANCA vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology*. **2008**; 19(12):2421-9.
182. **Yoo J, Ahn SS, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW.** Persistent antiphospholipid antibodies are associated with thrombotic events in ANCA-associated vasculitis: A retrospective monocentric study. *Nefrologia*. **2019**; 39(4):395-401.
183. **Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al.** Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Annals of Internal Medicine*. **1992**; 116(6):488-98.
184. **Comarmond C, Cacoub P.** Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmunity Reviews*. **2014**; 13(11):1121-5.
185. **de Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, Gross WL, Reinhold-Keller E.** Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Archives of Neurology*. **2001**; 58(8):1215-21.
186. **Yates M, Watts R.** ANCA-associated vasculitis. *Clinical Medicine*. **2017**; 17(1):60.
187. **Almaani S, Fussner LA, Brodsky S, Meara AS, Jayne D.** ANCA-Associated Vasculitis: An Update. *Journal of Clinical Medicine*. **2021**; 10(7):1446.
188. **Hruskova Z, Casian A, Konopasek P, Svobodova B, Frausova D, Lanska V, et al.** Long-term outcome of severe alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. **2013**; 42(3):211-4.
189. **Anand SS.** Smoking: a dual pathogen for arterial and venous thrombosis. *Am Heart Assoc*, **2017**; 17-20.

- 190. Prescott R, Jones D, Vasilescu C, Henderson J, Ruckley C.** Smoking and risk factors in deep vein thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. **1978**; 40(04):128-33.
- 191. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KA, Boon NA, et al.** Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation*. **1999**; 99(11):1411-5.
- 192. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ.** Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *American journal of hematology*. **2008**; 83(2):97-102.
- 193. Darvall K, Sam RC, Silverman S, Bradbury A, Adam D.** Obesity and thrombosis. *European journal of vascular and endovascular surgery*. **2007**; 33(2):223-33.
- 194. Blokhin IO, Lentz SR.** Mechanisms of thrombosis in obesity. *Current opinion in hematology*. **2013**; 20(5):437.
- 195. Samad F, Ruf W.** Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2013**; 122(20):3415-22.
- 196. Aksu K, Donmez A, Keser G.** Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Current Pharmaceutical Design*. **2012**; 18(11):1478-93.
- 197. Liapi M, Jayne D, Merkel PA, Segelmark M, Mohammad AJ.** Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: a population-based cohort study. *Rheumatology*. **2021**; 60(10):4616-23.