



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR. SADI
KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİTLERDE AKCİĞER
TUTULUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hale Gülçin Yıldırım Doğan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR. SADİ
KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİTLERDE AKCİĞER
TUTULUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hale Gülçin Yıldırım Doğan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cemal Bes

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdulkaki KUMBASAR, Prof. Dr. Mehmet HURŞİTOĞLU, Prof. Dr. Süheyla APAYDIN, Prof. Dr. Mürvet YILMAZ, Prof. Dr. Aliye SOYLU, Prof. Dr. Meral MERT, Doç. Dr. Şengül AYDIN YOLDEMİR, Doç. Dr. Fehmi HİNDİLERDEN, Doç. Dr. İtir ŞİRİNOĞLU DEMİRİZ, Doç. Dr. Serkan İPEK, Doç. Dr. Selda ÇELİK, Doç. Dr. Sema ÇİFTÇİ, Doç. Dr. İlkey ÇAKIR' a,

Tezimin her aşamasında emeği olan ve benden desteğini hiç esirgemeyen, uzmanlık eğitimime büyük katkısı olan, hekimlik mesleğine sevgisini her zaman örnek aldığım tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Cemal BES' e,

Asistanlık dönemim boyunca hep desteğini gördüğüm, bana dahiliyeyi ve romatolojiyi sevdiren, bildiklerini paylaşan çok kıymetli abim Romatoloji Uzm. Dr. Ozan Cemal İÇAÇAN' a,

Asistanlığım boyunca her fırsatta bilgilerini paylaşan, beni hiçbir zaman cevapsız bırakmayan Gastroenteroloji Uzm. Dr. Osman Serdal ÇAKMAK, Endokrinoloji Uzm. Dr. Hamide PİŞKİNPASA ve tüm yan dal uzmanlarına,

Eğitim sürecim boyunca öğrendiklerimi borçlu olduğum, yerleri çok ayrı olan tüm birlikte çalışma şansı bulduğum değerli uzmanlarıma,

Asistanlık süreci boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum eşkıdemlerim Dr. Zeynep AKGÜL KIZILÇAY, Dr. Nazmiye Elif KAYA, Dr. Merve Ceren CEYLAN, Dr. Dilan ÇELİK ERİŞ, Dr. Merve DİRİL' e ve tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Bugüne kadar elimi hiç bırakmayan, ne olursa olsun her zaman yanımda ve arkamda olan, üzerimdeki emeklerini asla ödeyemeyeceğim canım annem Gülşen Müberra YILDIRIM, canım babam Çetin YILDIRIM ve biricik ablam Ayşenur YILDIRIM' a,

Anlayışı, desteği ve emekleriyle hep yanımda olan, hayat arkadaşım, canım eşim Berkay DOĞAN' a

Sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 VASKÜLİT TANIM VE SINIFLANDIRILMASI.....	2
2.2 ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİTLER.....	6
2.2.1 Epidemiyoloji.....	6
2.2.2 Patofizyoloji ve Etiyopatogenez	7
2.2.3 Klinik Bulgular	10
2.2.4 Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları	12
2.2.5 Sınıflama Kriterleri ve Tanı	18
2.2.6 Hastalık Aktivitesi ve Hasarın Değerlendirilmesi	24
2.2.7 Tedavi	24
2.2.8 Prognoz	30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	32
3.1 İstatistiksel Analizler	33

4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ	65
7. KAYNAKLAR	66



KISALTMALAR

- GPA:** Granüloamatöz polianjitis
- MPA:** Mikroskopik polianjitis
- EGPA:** Eozinofilik granüloamatöz polianjitis
- ANCA:** Anti nötrofil sitoplazmik antikor
- AAV:** Anti nötrofil sitoplazmik antikor ilişkili hastalık
- BT:** Bilgisayarlı tomografi
- MPO:** miyeloperoksidaz
- PR3:** Proteinaz 3
- ACR:** Amerikan Romatoloji Derneği
- GCA:** Dev hücreli arterit
- TAK:** Takayasu arteriti
- PAN:** Poliarteritis nodosum
- IgAV:** Ig A vaskülit
- HSV:** Hipersensitivite vaskülit
- Anti-GBM:** Anti-glomerüler bazal membran
- CV:** Kriyoglobulinemik vaskülit
- HÜV:** Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit
- CHCC:** Chapel Hill Konsensus Konferansı
- VZV:** Varicella zoster virüs
- HIV:** Human edinsel immün yetmezlik virüsü
- HBV:** Hepatit B virüsü
- HCV:** Hepatit C virüsü
- c-ANCA:** Sitoplazmik-anti nötrofil sitoplazmik antikor
- p-ANCA:** Perinükleer- anti nötrofil sitoplazmik antikor
- TNF- α :** Tümör nekrozis faktör- α
- IL:** İnterlökin

NET: Nötrofil ekstrasellüler tuzak

MHC: Majör histokompatibilite kompleks

CRP: c- reaktif protein

EKO: Ekokardiyografi

PET-CT: Pozitron emisyon sintigrafisi- bilgisayarlı tomografi

EMG: Elektromiyografi

DVASC: Diagnostic and classification criteria in vasculitis

EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology

BVAS: Birmingham vaskülit aktivite skoru

FFS: Beş faktör skoru

VDI: Vaskülit hasar indeksi

CYC: Siklofosfamid

RTX: Rituksimab

GC: Glukokortikoid

MTX: Methotreksat

LEF: Leflunomid

AZA: Azatiopürin

MMF: Mikomofetil fenolat

MEP: Mepolizumab

IVIG: İntravenöz immünglobulin

MR: manyetik rezonans

IPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis

LAP: Lenfadenopati

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Primer ve sekonder vaskülitik sendromlar

Tablo 2: 1990 ACR* Vaskülit Sınıflaması

Tablo 3: 2012 CHCC Vaskülit Sınıflaması

Tablo 4: Vaskülit taklit edebilen durumlar

Tablo 5: CHCC 2012 sınıflandırması uyarınca AAV alt gruplarının tanımı

Tablo 6: DVASC Sınıflama Kriterleri

Tablo 7: ACR/EULAR 2022 GPA sınıflandırma kriterleri

Tablo 8: ACR/EULAR 2022 MPA sınıflandırma kriterleri

Tablo 9: ACR/EULAR 2022 EGPA sınıflandırma kriterleri

Tablo 10: Hastaların tanı anındaki demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri

Tablo 11: Hastaların toraks BT görüntülemesi ile saptanan akciğer tutulum şekilleri ve sıklıkları

Tablo 12: Hastaların toraks BT görüntülemelerinde izlenen bulgular ve hastaların tanılarına göre görülme sıklıkları

Tablo 13: MPO ANCA pozitifliğinin bal peteği şeklinde akciğer tutulumu sıklığı ile ilişkisi

Tablo 14: MPO ANCA pozitifliğinin pulmoner hemoraji sıklığı ile ilişkisi

Tablo 15: PR3-ANCA pozitifliğinin kaviter lezyon şeklinde akciğer tutulumu sıklığı ile ilişkisi

Tablo 16: Hastaların saptanan akciğer görüntüleme bulgularının pozitif ANCA türlerine göre dağılımı

Tablo 17: Hastaların renal tutulum özelliklerinin ANCA pozitifliklerine göre dağılımı

Tablo 18: PR3- ve/veya MPO-ANCA pozitifliklerine göre böbrek biyopsisi bulgularının sıklıkları

Tablo 19: Akciğer tutulum şekillerinin ekstrapulmoner tutulum sıklıkları ile ilişkisi



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: 2012 CHCC* Vaskülit Sınıflaması

Şekil 2: AAV klinik tutulumu, etkilediği doku ve organların şematik gösterimi

Şekil 3: ACR 2021 GPA ve MPA tedavi önerileri

Şekil 4: ACR 2021 EGPA tedavi önerileri

Şekil 5: Hastalara ait akciğer BT görüntüleme bulgularından bazıları

Şekil 6: PR3-ANCA ve/veya MPO-ANCA pozitif ile seronegatif hastaların ağır akciğer tutulumu sıklıklarının karşılaştırılması

Şekil 7: Pozitif olan ANCA türüne göre ağır akciğer tutulumu sıklıklarının karşılaştırılması

Şekil 8: Pulmoner hemoraji ve bal peteği bulgularının görülme sıklığının MPO-ANCA titresi ile ilişkisi

Şekil 9: Amfizem, kaviter lezyon ve bilateral kaviter lezyon bulgularının görülme sıklığının PR3-ANCA titresi ile ilişkisi

Şekil 10: Renal biyopsi özelliklerinin dağılımı

Şekil 11: Pozitif olan ANCA türüne göre renal tutulum özellikleri

ÖZET

Amaç: Granümatöz polianjiitis (GPA), mikroskobik polianjiitis (MPA) ve eozinofilik granümatöz polianjiitis (EGPA) ANCA ile ilişkili vaskülit (AAV) grubunda yer alan hastalıklar olup bu hastalıklarda pulmoner tutulum sık görülür. Bu çalışmamızda AAV tanılı hastalarda, akciğer tutulum sıklığı ve akciğer tutulum tipi toraks bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemeleri eşliğinde değerlendirilmiş ve pulmoner tutulumla eşlik eden diğer sistemik bulgular gözden geçirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya 18 yaşın üzerinde olup AAV tanısı almış olan %42.9'u (n=27) kadın ve %57.1'i (n=36) erkek toplam 63 hasta dahil edilmiş olup hastaların %65.1'i (n= 47) GPA, %27'si (n=17) MPA ve %7.94' ü (n =5) EGPA tanılıydı. Tanı anındaki ortalama yaş 53.8 ± 14.1 . Hastaların tanı anındaki sistemik tutulumları, pulmoner hastalık ile ilgili semptomları, toraks BT bulguları eşliğinde değerlendirildi.

Bulgular: 63 hastanın 50'sinde (%79.4) başvuruları sırasında pulmoner semptomları vardı. 63 hastanın 62'sinde toraks BT görüntüleme yapılmıştı. En sık izlenen akciğer toraks BT bulgusu 62 hastanın 51'inde (%82.3) izlenen nodüler opasiteydi. Akciğer tutulum türü açısından incelendiğinde, GPA tanılı olanlarda konsolidasyon, kaviter nodül, bronşektazi, peribronşiyal stenoz, amfizem ve skar şeklinde tutulumun, MPA tanılı olanlarda bal peteği, atelektazi, interstisyel pnömoni, pulmoner venöz konjesyon ve plevral efüzyon şeklinde ve EGPA tanılı hastalarda buzlu cam görünümü, retikülasyon, nodüler opasite, santral hava yolu hastalığı, peribronkovasküler nodül, pulmoner hemoraji, perikardiyal efüzyon ve lenf adenomegali ($>10\text{mm}$) şeklinde tutulumun daha fazla olduğu saptanmıştır. Plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon ve pulmoner venöz konjesyon şeklinde akciğer tutulum bulguları izlenen hastalarda ağır renal tutulum sıklığı istatistiksel olarak anlamlı artmış bulunmuştur (sırasıyla $p= 0.006$, $p= 0.014$, $p= 0.009$). İnterstisyel akciğer hastalığı, pulmoner hemoraji ve ağır akciğer tutulumu MPO-ANCA pozitif hastalarda anlamlı olarak yüksek oranda bulunmuştur ($p<0.05$).

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda AAV tanılı hastaların büyük bir kısmında pulmoner tutulum görülmüş olup toraks BT görüntülemelerinde en sık izlenen bulgu nodüler opasite olarak saptanmıştır. MPO-ANCA pozitif hastalarda hem interstisyel akciğer hastalığı hem de ağır akciğer tutulumu diğer hastalara göre daha sık izlenmiştir. Çalışma sonuçlarımız dikkate alındığında AAV ilişkili her hastada pulmoner semptomlar yönünden bir sorgulama yapılması ve gerekli görülen hastalarda ileri incelemenin gerekli olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Antinötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülit, akciğer tutulumu, toraks bilgisayarlı tomografi



ABSTRACT

Aim: Granulomatous polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA), and eosinophilic granulomatous polyangiitis (EGPA) are diseases in the ANCA-associated vasculitis (AAV) group, and pulmonary involvement is common in these diseases. In this study, the frequency of lung involvement and the type of lung involvement in patients diagnosed with AAV were evaluated with thorax computed tomography (CT) imaging, and other systemic findings accompanying pulmonary involvement were reviewed.

Materials and methods: A total of 63 patients, 42.9% (n=27) female and 57.1% (n=36) male, over the age of 18 and diagnosed with AAV were included in this retrospective study. 65.1% (n= 47) of the patients had GPA, 27% (n=17) MPA and 7.94% (n =5) EGPA. The mean age at diagnosis is 53.8 ± 14.1 . Systemic involvement of the patients at the time of diagnosis, symptoms related to pulmonary disease, and chest CT findings were evaluated.

Results: Fifty (79.4%) of 63 patients had pulmonary symptoms at admission. Thoracic CT imaging was performed in 62 of 63 patients. The most common pulmonary thorax CT finding was nodular opacity observed in 51 (82.3%) of 62 patients. The most common pulmonary thorax CT finding was nodular opacity observed in 51 (82.3%) of 62 patients. When the lung is examined in terms of the type of involvement, it was seen that those with GPA had consolidation, cavitary nodules, bronchiectasis, peribronchial stenosis, emphysema and scar-like involvement; those with MPA had the appearance of honeycomb, atelectasis, interstitial pneumonia, pulmonary venous congestion, and pleural effusion and those with EGPA had ground glass opacity, reticulation, nodular opacity, central airway disease, peribronchovascular nodule, pulmonary hemorrhage, pericardial effusion and lymph adenomegaly (>10mm), more frequently. The frequency of severe renal involvement was found to be statistically significantly increased in patients with signs of lung involvement in the form of pleural effusion, pericardial effusion, and pulmonary venous congestion (respectively $p= 0.006$, $p= 0.014$, $p= 0.009$).

Interstitial lung disease, pulmonary hemorrhage and severe lung involvement were significantly higher in MPO-ANCA positive patients ($p<0.05$).

Conclusion: In our study, pulmonary involvement was observed in most of the patients diagnosed with AAV, and the most common finding in thorax CT imaging was found to be nodular opacity. Both interstitial lung disease and severe lung involvement were observed more frequently in MPO-ANCA positive patients compared to other patients. Considering the results of our study, it has been shown that an inquiry should be made in terms of pulmonary symptoms in every AAV-related patient and further investigation is required in the patients deemed necessary.

Keywords: Antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis, lung involvement, thorax computed tomography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitler (AAV), damarlarda inflammasyon, endotel hasarı ve doku harabiyeti ile karakterize bir hastalık grubudur (1). Granümatöz polianjiitis (GPA), eozinofilik granümatöz polianjiitis (EGPA) ve mikroskopik polianjiitis (MPA) AAV grubunu oluşturan hastalıklardır (1-3). Bu hastalıklarda nötrofil primer granül proteinlerine –çoğunlukla lökosit proteinaz 3 (PR3) veya miyeloperoksidaz (MPO)- azalmış tolerans olduğu saptanmıştır. Klinikte otoimmünite, bu proteinlere karşı gelişen serum ANCA' ları PR3-ANCA veya MPO-ANCA pozitifliğinin saptanması ile gösterilebilmektedir (1).

AAV' ler genellikle kapiller, arteriol ve venülleri ve bazen de küçük arter ve venleri etkilerler. Herhangi bir organ ve dokudaki küçük damarları tutabilmekle birlikte özellikle MPA ve GPA çoğunlukla üst ve alt solunum sistemi ile böbrekleri etkilerler ve organ kaybına ve hayatı tehdit eden durumlara yol açabilmektedirler (3).

AAV' lerin akciğer tutulumları farklı karakterde olabilir. Akciğerde nodüller ya da kavite, plörezi, infiltrasyon, endobronşiyal tutulum, alveolar kanama ve solunum yetmezliği şeklinde birçok başka hastalıkla karışabilecek bulgular ile karşımıza gelebilir (3).

Bu çalışmamızda, AAV tanısı ile izlenen hastalarda akciğer tutulum sıklığı ve türünün akciğer görüntüleme bulguları ile birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca hastalığın akciğer tutulum şekillerinin, hastaların demografik özellikleri, ek tutulum özellikleri, laboratuvar değerleri, hastalık aktivite skorları ile olası ilişkilerinin araştırılması da amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 VASKÜLİT TANIM VE SINIFLANDIRILMASI

Vaskülit, kan damarlarının inflamasyon ve harabiyeti ile karakterize ve damarlarda kan akımının bozulmasına neden olan inflamatuvar bir reaksiyondur (2, 4). Bu reaksiyon sonucu gelişen vaskülitik sendrom ve hastalıklar; her tipte, boyutta ve lokasyondaki damarları etkileyebildiğinden, çok geniş ve heterojen bir hastalık grubunu tanımlamaktadır. (5) Damar duvarında oluşan harabiyet perforasyon, kanama ve anevrizmalara neden olabilirken endotel hasarı da tromboz, iskemi-enfarkt gibi ciddi olaylara neden olabilmektedir. Uzun dönemde de hızlanmış sekonder ateroskleroz morbidite ve mortalitede artış ile ilişkili olabilmektedir. (4) Primer olarak gelişen ve hastalığın primer ya da tek bulgusu olarak görülen vaskülitlerin yanısıra vaskülit, bilinen altta yatan durumlarla ilişkili olarak bu hastalıkların bir komponenti olarak da görülebilmektedir. Bu ‘sekonder’ vaskülitler; kronik enfeksiyonlar (hepatit B, hepatit C, subakut bakteriyel endokardit vb.), bağ doku hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalıkları, malignitler ve ilaç reaksiyonları durumlarında ortaya çıkabilmektedir. (2, 5, 6) Primer ve sekonder vaskülitlerin listesi Tablo 1’ de gösterilmiştir (6).

Tablo 1: Primer ve sekonder vaskülitik sendromlar (6)

Primer Vaskülit Sendromları	
Granülomatöz polianjiitis (Wegener’s)	Kawasaki hastalığı
Mikroskopik polianjiitis	Dev hücreli arterit
Eozinofilik granülomatöz polianjiitis	Takayasu arteriti
IgA vaskülit (Henoch-Schönlein)	Behçet hastalığı
Kriyoglobulinemik vaskülit	Cogan sendromu
Poliarteritis nodosum	Tek-organ vaskülitleri Kutanöz lökositoklastik anjiitis Kutanöz arterit Primer santral sinir sistemi vaskülit İzole aortit
Sekonder Vaskülit Sendromları	
Muhtemel etiyoloji ile ilişkili vaskülitler İlaçlara bağlı vaskülitler Hepatit C virüsü ilişkili kriyoglobulinemik vaskülit Hepatit C virüsü ilişkili vaskülit Kanser ile ilişkili vaskülit	Sistemik hastalıklar ile ilişkili vaskülitler Lupus vaskülit Romatoid vaskülit Sarkoid vaskülit

Vaskülitlerin sınıflandırılması ile ilgili halen kabul görmekte olan iki büyük çalışma bulunmaktadır: Bunlardan ilki 1990 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology, ACR) tarafından belirlenmiş, ikincisi ise 1994’ te Uluslararası Chapel Hill Konsensus Konferansı’ nda (CHCC) kabul edilmiş ve 2012’ de aynı isimli konferansta güncellenmiş olan tanımlamalardır. (7)

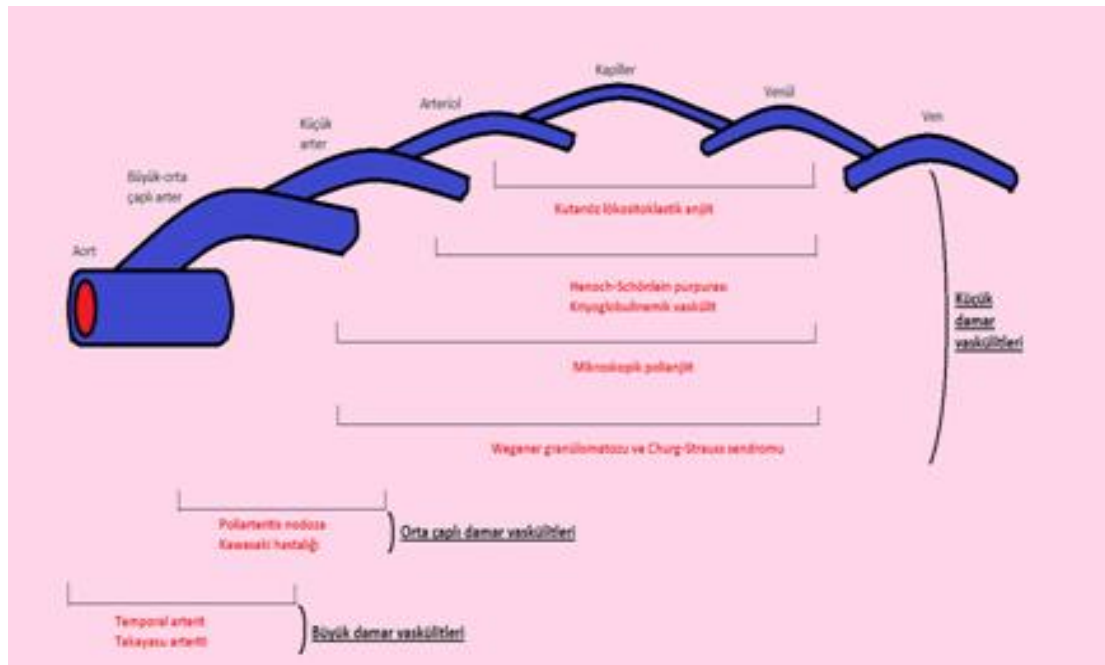
ACR 1990 yılında epidemiyolojik, terapötik ya da diğer çalışmalarda hastalık gruplarının standart şekilde belirlenmesi ve tanımlanması amacıyla yedi tip vaskülit için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip sınıflandırma kriterlerinin belirtildiği bir rapor yayınlamıştır. Bu yedi tip vaskülit: Dev Hücreli Arterit (GCA), Takayasu Arteriti (TAK), Granülomatöz Polianjiitis (GPA), Eozinofilik Granülomatöz Polianjiitis (EGPA), Poliarteritis Nodosum (PAN), Ig A Vaskülit (IgAV) ve Hipersensitivite Vaskülit’ dir (HSV) (7) (tablo 2). CHCC sınıflamasında ise histopatolojik olarak baskın şekilde tutulan damar ve çapları esas alınarak büyük damar vaskülitleri, orta damar vaskülitleri ve küçük damar vaskülitleri olarak sınıflandırma yapılmıştır. Bu tanımlamalar, hastalık tanısı konulmasından veya hastalıklarla ilgili spesifik bir sınıflandırma yapılmasından çok, hastalıkların genel bir çerçeve içinde isimlendirilmesine yönelik olarak yapılmıştır; bu nedenle bir hastalığın belirtilerini tanımlamada veya ayırıcı tanı yapılmasında yetersiz bulunmakta olup bu amaçla kullanılmamaktadır (6).

Tablo 2: 1990 ACR* Vaskülit Sınıflaması (8)

**ACR: American College of Rheumatology*

Poliarteritis Nodosa
Churg Strauss Sendromu
Wegener granülomatozu
Hipersensitivite vaskülit
Dev hücreli arterit
Takayasu arteriti
Henoch Schönlein vaskülit

Bu çalışmalar ve güncellemeler sonucunda primer vaskülitler, büyük damar, orta damar ve küçük damar vaskülitleri şeklinde baskın olarak etkiledikleri kan damarlarının boyutlarına göre sınıflandırılmaktadırlar (9) Aort ve ana dalları büyük damarlar, visseral arter ve venler ile ilk dalları orta damarlar ve arteriyol, kapiller ve intraparakimal arter, venül ve bazı venler ise küçük damarlar olarak tanımlanmıştır (6) Buna göre; esas olarak büyük damarları etkileyen büyük damar vaskülitlerinin iki temel varyantı dev hücreli arterit ve Takayasu arteriti; orta çaplı damarları etkileyen orta damar vaskülitlerinin iki büyük varyantı Poliarterisit Nodosum ve Kawasaki arteritidir. (8) Küçük çaplı damarları etkileyen küçük damar vaskülitleri ise immün-kompleks vaskülitleri ve ANCA ilişkili vaskülitler olmak üzere iki ana gruptan oluşmaktadır. İmmün-kompleks vaskülitleri ana grubu altında anti-glomerüler bazal membran (anti-GBM) hastalığı, kriyoglobulinemik vaskülit (CV), IgA vaskülit (Henoch-Schönlein/IgAV), hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit (HÜV, anti-C1q vaskülit) ve ANCA ilişkili vaskülitleri ana grubu altında mikroskopik polianjiitis, eozinofilik granülomatöz polianjiitis ve granülomatöz polianjiitis yer almaktadır (8). 2012 CHCC güncellenen bu sınıflandırmanın özeti Şekil 1 ve Tablo 3’ te ayrıntılı şekilde verilmiştir (6).



Şekil 1: 2012 CHCC* Vaskülit Sınıflaması (6)

*CHCC: Chapel Hill Consensus Conference

Tablo 3: 2012 CHCC Vaskülit Sınıflaması (6)

VZV: varicella zoster virüs, HIV: human edinsel immün yetmezlik virüsü, HBV: hepatit B virüsü, HCV: hepatit C virüsü

• Büyük damar vaskülitleri - Dev hücreli arterit - Temporal arterit	• Tek organ vaskülitleri - Kutanöz lökositoklastik anjiitis - Kutanöz arterit - Primer santral sinir sistemi (SSS) vaskülit - İzole idiyopatik aortit - Diğerleri
• Orta damar vaskülitleri - Poliarteritis nodoza - Kawasaki arteriti	• Sistemik hastalıklar ile ilişkili vaskülitler - Sistemik lupus eritematozis (SLE) - Romatoid artrit (RA) - Sarkoidoz - Diğerleri
• Küçük damar vaskülitleri ○ ANCA ilişkili vaskülitler (AİV) - Granülomatöz polianjiitis (GPA) - Mikroskopik polianjiitis (MPA) - Eozinofilik granülomatöz polianjiitis (EGPA) ○ İmmünkompleks vaskülit - Anti-glomeruler bazal membran (GBM) hastalığı - Kriyoglobulinemik vaskülit - Ig A vaskülit (Henoch-Schölein purpura) - Hipokomlemanemik ürtikeriyal vaskülit	• Muhtemel etioloji ile ilişkili vaskülitler - Enfeksiyonlar; akut bakteriyel menenjit, tüberküloz, sifiliz, VZV, HIV, HBV, HCV - İlaçlara bağlı vaskülit - Malignite ilişkili vaskülit - Diğerleri

2.2 ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİTLER

Anti-nötrofil sitoplazmik antijen (ANCA) ilişkili vaskülitler, nötrofillerde bulunan proteinaz-3 ve miyeloperoksidaza karşı gelişen antikorlar olan anti-nötrofil proteinaz-3 (PR-3ANCA) ve anti nötrofil miyeloperoksidaz (MPO-ANCA) varlığı ile karakterize, özellikle küçük çaplı damarlar olmak üzere farklı boyutlardaki damarlarda endotel hasarı ve doku harabiyeti ile seyreden bir grup sistemik vaskülitin ortak adıdır (1, 3). Bu grupta granümatöz polianjiitis (GPA), mikroskopik polianjiitis (MPA) ve eozinofilik granümatöz polianjiitis (EGPA) olarak adlandırılan üç fenotip yer alır (3). Bu hastalıklarda otoimmünite, PR-3 ve MPO' ya karşı gelişmiş olan ANCA' ların serumda saptanması ile gösterilebilmekte ve bu antijenlerin hastalık gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir (1,3).

Tarihte AAV' in farkına varılması 20. yüzyılın başlarında olmuştur. İlk olarak 1940' lı yıllarda PAN kliniği ile başvuran ancak tipik anevrizma gelişimi olmayan, akciğer ve böbrek tutulumunun yaygın olarak görüldüğü hasta grubu için mikroskopik periarterit terimi geliştirilmiş ve 1980' li yıllarda hastalığın klinik ve patolojik özelliklerinin daha iyi anlaşılmasıyla mikroskopik poliarterit terimi kullanılmıştır. ANCA varlığının keşfinden sonra ise hastalığın patogenezi daha iyi anlaşılmış ve tedavi ve takip ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır (3).

GPA ve MPA tüm organ ve dokulardaki küçük çaplı damarları etkileyebilir ancak sıklıkla üst ve alt solunum yolları ile böbrekleri etkilediği görülmektedir (1). GPA çoğunlukla PR3-ANCA ile ilişkili olup daha çok sinonazal hastalık, akciğerde granümatöz inflamasyon ve glomerülonefrite yol açar. MPA ise daha çok MPO ANCA ile ilişkili olup daha ciddi renal tutulum ile bazı GPA kliniğine benzer durumlara yol açar ancak granümatöz inflamasyon izlenmez. EGPA ise astım, eozinofili ve bazen vaskülit tablosuna yol açarken GPA ve MPA' ya göre sıklığı daha azdır ve daha çok MPO-ANCA ile ilişkilidir (2, 3).

2.2.1 Epidemiyoloji

AAV insidans ve prevalansı ile ilgili birbirinden çok farklı sonuçları olan çalışmalar mevcuttur. Önceleri prevalansı milyonda 48-184 olarak bildirilen nadir bir hastalık grubu olmasına karşın daha iyi tanımlama, klinisyen farkındalığında artış, ANCA kitlerinin kullanım imkanının yaygınlaşması ve prognozun daha iyi tedavi

yaklaşımları ile iyileşmesi ve yaşam beklentisinin artması ile güncel çalışmalarda prevelans artmış, milyonda 300-421 olarak bildirilmektedir (1).

GPA prevelansı milyonda 2-146, MPA prevelansı milyonda 9-94, EGPA prevelansı ise milyonda 2-233 arasında raporlanmıştır (3). Sıklıkları $GPA > MPA > EGPA$ şeklinde sıralanabilir. Bazı kaynaklarda ise GPA prevelansı 3/100000, MPA prevelansı 3-5/100000 ve EGPA prevelansı milyonda 1-3 olarak belirtilmiştir (2).

GPA ve MPA daha çok 6. ve 7. dekatta görülmektedir. EGPA ise daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Çocuklarda AAV görülme sıklığı oldukça düşüktür. Hastalığın beyaz ırkta diğer ırklara göre en az iki kat fazla görüldüğü belirlenmiştir. Bu durumun ırka bağlı mı yoksa sağlık hizmetlerine ulaşım ve yaşam süresi gibi sosyoekonomik durum ile mi ilişkili olduğu net olarak bilinmemektedir. Bilinen, bu hastalık grubunun sıklığının coğrafi özellikler (enlem), ırk, çalışma dizaynlarına göre oldukça farklılık gösterdiğiidir. Prevelansta her iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (10).

2.2.2 Patofizyoloji ve Etiyopatogenez

AAV ekstrasvasküler inflamasyona, progresif hasara, doku harabiyetine, fibrozis ve fonksiyon kaybına yol açan mikrovasküler endotel inflamasyon ile karakterizedir. GPA ve MPA' da bu olayları başlatanın PR3 ve/veya MPO nötrofil proteinlerine karşı T ve B hücrelerinin immünolojik toleransında azalma olduğu düşünülmektedir. Buna bağlı gelişen akut hasar mekanizması GPA ve MPA için özgündür.

ANCA pozitifliği ortak özelliği nedeniyle AAV başlığı altında toplanan GPA, MPA ve EGPA hastalarında değişen oranlarda otoantikör pozitifliği görülmektedir. ANCA, nötrofil ve monositlerin sitoplazmalarında bulunan belirli proteinlere karşı gelişmiş olan antikörlerdir. cANCA (PR3-ANCA), immunfloresan incelemede indikatör nötrofillerde diffüz, granüler boyanma şeklinde izlenir. cANCA' nın majör hedef antijeni nötrofil azurofilik granüllerinde bulunan bir 29-kDa nötral serin proteinaz olan proteinaz-3' tür. p-ANCA (MPO-ANCA) ise immunfloresan incelemede indikatör nötrofillerde daha perinükleer ya da nükleer boyanma paterni

gösteren ve majör hedefi miyeloperoksidaz enzimi olan otoantikordur (2, 11). Proteinaz-3 ve miyeloperoksidaz normalde nötrofil ve monosit azurofilik granüllerinde bulunduğundan serumda mevcut ANCAlar tarafından bağlanmaz. Ancak nötrofil ya da monositler serum tümör nekrozis faktör α (TNF- α) ya da interlökin-1 (IL-1) tarafından uyarıldığında PR-3 ve MPO enzimleri hücre membranına gelerek ekstrasellüler ANCA ile etkileşime girer. Bunun üzerine nötrofiller degranüle olur ve doku hasarına yol açabilen reaktif oksijen ürünleri açığa çıkar, nötrofil ekstrasellüler tuzaklar (NET) oluşumu ve NETozis gelişir. Ayrıca in vitro incelemelerde ANCA ile aktiflenen nötrofillerin endotel hücrelerine bağlanarak hücre ölümüne neden olabildiği saptanmıştır. Ek olarak ANCA ile aktiflenen nötrofil ve monositlerden IL-1 ve IL-8 gibi proinflammatuar sitokin salınımı gerçekleşir (2, 3, 11, 12). Nötrofiller tarafından başlatılan mikrovasküler yataklarda hasarlanma, dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerce sunulan otoantijenler salınmasına neden olur ve bu antijenler T hücreleri tarafından algılanarak ilerleyici hasara neden olurlar (1). AAV hastalarında bu şekilde bir patogenezi ortaya konulmakla birlikte bazı hastalarda ANCA pozitifliği görülmemesi, ANCA titrelerinin hastalık aktivitesiyle ortaya konulmuş bir ilişkisinin olmaması, remisyonda seyreden hastalarda yüksek ANCA pozitifliğinin yıllarca devam edebiliyor olması ANCA otoantikorlarının hastalık primer patogeneziindeki rolünü şüpheye düşürmektedir (2).

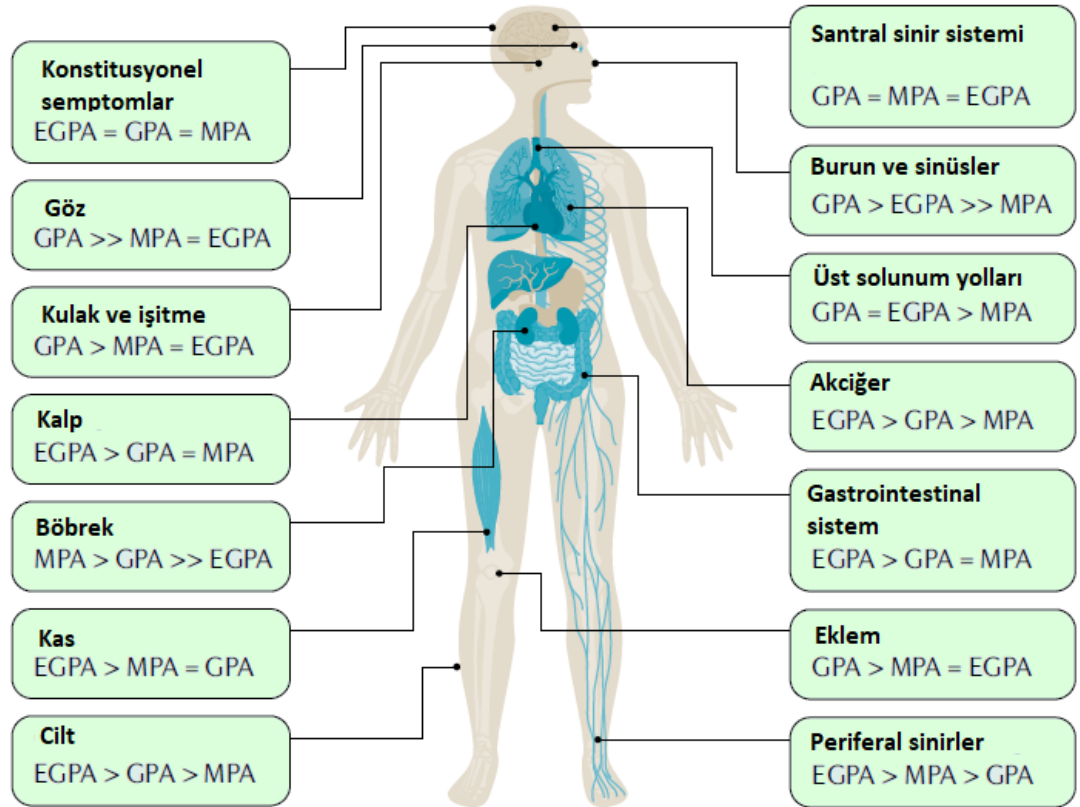
AAV patogenezi in vitro deneyler ve in vivo hayvan ve insan modellerinde araştırılmaktadır. Glomerüler ve pulmoner damarların daha fazla etkilendiği görülmüş ancak bunun nedeni henüz aydınlatılamamıştır. Ayrıca PR3-AAVlerde granümatöz inflamasyonun görülmesi ancak MPO-AAVlerde bunun neredeyse hiç görülmemesi de henüz açıklanamamıştır (1).

EGPA patogenezi iyi anlaşılamamış olmakla birlikte GPA ve MPA ile benzer ve farklı mekanizmaların etkili olduğu düşünülmektedir. Eozinofil sayısını etkileyen ve astıma yol açan genetik faktörlerin MPO ANCA pozitif ve ANCA negatif her iki hasta grubunda da olduğu bilinmekte ve ANCA negatif hastalarda mukozal disfonksiyonda rol oynayan bir genetik ilişki olduğu düşünülürken MPO-ANCA pozitif hastalarda EGPA, bir eozinofilik otoimmün hastalık olarak değerlendirilmektedir (13, 14, 15). Aktive eozinofillerden salınan granüller doku hasarına ve fibrozise neden olmaktadır (3).

ANCA oluşumunu, dolayısıyla hastalık oluşumunu, tetikleyen bazı faktörlerin hastalık gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlar; enfeksiyonlar (özellikle *S. Aureus*) ve propiltiourasil, hidralazin, sulfasalazin, prokainamid, klozapin, fenitoin, rifampisin, izoniazid, sefotaksim, indometazin, minosiklin, allopurinol, D-penisillamin gibi bazı ilaçlardır (16, 17). Ayrıca silika, asbest, solvent, civa, kurşun gibi bazı maddelerin inhalasyonu da ANCA oluşumunu tetikleyerek GPA ve MPA gelişiminde etkili olabilen ve böylece AAV patogeneğinde rol alan faktörlerdendir (1, 16). Alerjenler, inhale antijenler, immünizasyon ve montelukast ve omalizumab gibi bazı ilaçlar da benzer şekilde EGPA etiyopatogeneğinde rol alan faktörlerdir (16). Bunların yanı sıra bazı genetik faktörlerin etkilerinden de bahsedilmektedir. Ailesel rölatif risk 1.56 olarak bildirilmiştir. Düşük prevalans nedeniyle GPA, MPA ve EGPA hastalarını bir arada değerlendirerek yürütülen kohort çalışmaları, hastalık ile majör histokompatibilite kompleks (MHC) genleri, özellikle HLA-DPB1*04:01 alleli arasında ilişki olduğu ortaya koymuştur (18). Avrupa Vaskülit Genetik Kurulu (*The European Vasculitis Genetics Consortium*) tarafından, hastalığın MHC ve MHC dışı genler ile ilişkileri incelenmiş ve PR3-ANCA ve MPO-ANCA ilişkili vaskülitin genetik olarak farklı antiteler olduğu saptanmış ve serolojiye dayanarak yapılan hastalık sınıflandırmasını destekleyen biyolojik bir kanıt olarak yorumlanmıştır (19). Ayrıca ileri analizler, en güçlü genetik ilişkilerin klinik fenotipler ile değil ancak otoantikör alt grupları (PR3- ve MPO-ANCA) ile olduğunu göstermiştir (20). Ancak bazı genetik varyasyonların, örneğin PTPN22 polimorfizminin, her iki otoantikora sahip alt grupta da görülebildiği saptanmış ve hastalıklar arasında ortak bir genetik komponent de olduğu gösterilmiştir. Sendromlar arasındaki benzerlik bu ortak genetik komponente bağlanabilse de bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır (1). Yapılan çalışmalarda PR3 ANCA varlığı MHCII alleli HLADPB1, alfa 1 antitripsin kodlayan serpin A1 geni (SERPINA) ve proteinaz-3 (PRTN3) kodlayan genler; MPO ANCA varlığı ise HLA-DQ ile ilişkili bulunmuştur ve bunların patogeneziyle ilişkili olduğu düşünülmüştür (19, 20). Ayrıca her üç AAV alt tipinde de epigenetik faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir (21).

2.2.3 Klinik Bulgular

ANCA ilişkili vaskülitlerin tüm tiplerinde sistemik otoimmün patofizyolojiye bağlı olarak halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, ateş, artraljiler, miyalji gibi non-spesifik sistemik inflamasyon bulguları görülebilir. Bu nedenle hastalık başlangıcında tanı enfeksiyon, malignite, depresyon ya da özellikle yaşlı hastalarda osteoartrit ile karışabilir. Ateş hastalığın kendi aktivitesine bağlı olabileceği gibi, sıklıkla sekonder enfeksiyonlara bağlı olarak da gelişebilir (2, 22). Astım EGPA için erken tipik bir bulgu iken, tüm AAV'ler küçük damar vaskülit lezyonu veya herhangi bir organ disfonksiyonuna bağlı bulgular ile prezente olabilir (1, 23). ANCA ilişkili vaskülitlerde çeşitli doku ve organların tutulumu izlenebilir; ancak sıklıkları GPA, MPA ve EGPA' da farklı olarak saptanmıştır (1). Bu doku ve organ tutulumları ile bu tutulumların AAV alt tipleri arasındaki görülme sıklığının kıyaslaması Şekil 2' de gösterilmiştir.



Şekil 2: AAV klinik tutulumu, etkilediği doku ve organların şematik gösterimi. AAV alt tipleri arasındaki tutulum sıklıklarının kıyaslaması da gösterilmiştir (1).

ANCA ilişkili vaskülitlerde nekrotizan ya da granüloamatöz lezyonlar üst solunum yollarını etkileyerek akut veya kronik rinit, sinüzit, otit, mastoidit, larenjit, trakeal veya subglottik stenoza yol açabilmektedir. Hastalar oral aftöz lezyonlar, nazal kurutlanma, kanlı, pürülan burun akıntısı, burun tıkanıklığı, koku alma bozuklukları, paranasal sinüslerde hassasiyet, geniz akıntısı, kulak ağrısı, otitis media, işitme kaybı ile prezente olabilmektedirler. AAV hastalarda kronik rinosinüzit/otitis media, nazal septal perforasyon, semer burun deformitesi gelişimine neden olabilir. İletim tipi veya sensörinöral işitme kaybı görülebilmektedir (1, 2, 24, 25). AAV ilişkili vaskülitlerde akciğer tutulumu sıklığı %25 ila %80 olarak bildirilmiştir.

AAV, alt solunum yollarında benzer mekanizma ile pulmoner kapillerite yol açarak, hastaların %80-90' ında, dispne, öksürük, alveolar hemorajiye bağlı hemoptizi semptomlarına neden olabilmektedir. Trakeobronşiyal tutulum ise trakeal veya bronşiyal stenoz ya da inflammatuvar psödonodüller şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Subglottik stenoz trakeobronşiyal tutulumun en sık görülen formu olup klinikte trakeostomiye gidecek kadar ağır seyredebilir. Hastalar plöretik ağrı, stridor ile başvurabilirler. Ayrıca EGPA' da akciğer tutulumu baskın olarak hastalık ciddi astım atakları ile prezente olabilir. Bu ataklar hastalık tanısından yıllar önce başlayabilir ve EGPA tedavisi alan hastalarda dahi kontrol altına alınması zor olabilmektedir (1, 2, 11, 24, 25). AAV' de hem akut hem de kronik hastalık süreçlerine bağlı olarak pulmoner tutulum sık görülmekte olup hastaların %25 ila %80' inde görüldüğü bildirilmiştir (26, 28-31).

AAV' de göz tutulumu %52 oranında görülebilmekte olup hafif konjonktivitten, dakrosistit, episklerit, sklerit, granüloamatöz skleroüveit, siliyer damar vaskülit, optik nörit ve proptozise de yol açabilen retroorbital kitle lezyonlarına kadar çeşitli klinik tablolara neden olabilmektedir (2, 11). %46 ila %51 oranlarında bildirilen cilt tutulumuna bağlı olarak ise papüler lezyonlar, palpabl purpura, ülserler, fokal nekrotizan lezyonlar veya subkutan nodüller görülebilmektedir. Kardiyak tutulum (%14 sıklıkla en sık EGPA' da), perikardit, koroner vaskülit veya kardiyomiyopati şeklinde görülebilmektedir (1, 2). Özellikle EGPA' da eozinofilik miyokardite bağlı kardiyomiyopati görülebilmekte ve mortal seyredebilmektedir (1). Sinir sistemi tutulumu (%23), kranial nörit, mononöritis

multipleks veya nadiren serebral vaskülit ve/veya granülom şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Mononöritis multipleks EGPA' da %72 sıklıkla görülmekte olup ikinci en sık görülen bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (2).

Renal tutulum en sık MPA (%79) ve GPA hastalarında (%77) görülürken, EGPA' da daha düşük sıklıkta görülebilmektedir. Böbrek tutulumu genellikle proteinüri, hematüri ve hipertansiyon ile birlikte görülen hızlı ilerleyici glomerulonefrit tablosu ile karşımıza gelmektedir ve tedavi edilmediği takdirde mortaliteye yol açabilmektedir. Bazı vakalarda hafif tutulum hematüri, proteinüri ve kırmızı kan hücresi kastlarının eşlik ettiği hafif glomerulit şeklinde görülebilmekteyse de saptanabilir renal fonksiyon bozukluğu geliştikten sonra tedavisiz kalması halinde çoğunlukla hızlıca progrese olan böbrek hastalığı görüldüğü bilinmektedir. Ancak EGPA için renal tutulumun sıklıkla GPA ve MPA' ya kıyasla daha nadir olduğu ve daha hafif seyredebildiği söylenebilir (1, 2, 11).

AAV ayrıca nadiren de olsa gastrointestinal sistem ve ürogenital sistemi de etkileyebilmekte ve barsakta ülseratif lezyonlar ve bunlara bağlı perforasyon; prostatit, orşit, epididimit, üreteral stenoz gibi tablolara yol açabilmektedir (32).

2.2.4 Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

AAV' de karakteristik laboratuvar bulguları arasında belirgin artmış eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) artışı, benzer şekilde akut faz reaktanı olarak trombositoz, hafif anemi ve lökositoz gibi nonspesifik bulgular sıklıkla saptanmaktadır. Bu bulgular nonspesifik olmaları nedeniyle hastalık aktivitesi değerlendirmede kullanımları kısıtlıdır. CD163 ise hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanılmak üzere araştırılmakta olan bir biyobelirteç olup henüz rutin klinik kullanım için onaylanmamıştır (1, 2, 33, 34).

AAV' de hafif artmış romatoid faktör düzeyi, antinükleer antikor pozitifliği ve protein elektroforezinde hafif hipergammaglobulinemi (özellikle IgA alt tipi) tabloya eşlik edebilmektedir. Serum kompleman düzeyleri normal ya da artmış bulunabilmektedir. Ayrıca EGPA hastalarının neredeyse tümünde, hastaların %80'

inden fazlasında >1000 hücre/ μ L düzeylerine ulaşan dikkat çekici seviyede eozinofili görülmektedir (2, 24).

GPA hastalarının yaklaşık %90' ında PR3-ANCA pozitif bulunmaktadır. Ancak hastalığın aktif olmayan dönemlerinde sensitivitesi %60-70' lere düşmektedir. Hastaların az bir kısmında ise PR3-ANCA negatifken MPO-ANCA pozitif olarak görülebilmektedir. Hastaların %20' sine kadarında ise PR3-ANCA ve MPO-ANCA negatif saptanabilmektedir. MPA hastalarının %75' inde ANCA pozitifliği saptanmakta olup baskın olarak MPO-ANCA otoantikor pozitifliği izlenmektedir. EGPA hastalarının ise yaklaşık %48' inde ANCA pozitifliği görülmekte olup genellikle MPO-ANCA pozitifliği olarak saptanmaktadır (2).

Akut faz reaktan artışı ve otoantikor pozitifliğinin yanısıra laboratuvar incelemelerinde hastaların organ tutulumuna bağlı bulgular saptanabilmektedir. Böbrek tutulumu olan hastalarda üre ve kreatinin artışı, farklı düzeylerde (sıklıkla nefrotik düzeyde olmayan) proteinüri, hematüri, idrarda hücre silendirleri izlenebilmektedir (24). Böbrek disfonksiyonuna bağlı elektrolit bozuklukları, metabolik asidoz; hemoptiziye bağlı derin anemi; solunum yetmezliğine bağlı solunumsal asidoz görülebilmektedir.

AAV hastalarında vücutta birçok organ ve sistem tutulumu olabildiğinden görüntüleme yöntemleri sıkça kullanılmaktadır. Sıkça rastlanan üst ve alt solunum yolları tutulumunun değerlendirilmesinde paranazal sinüs, boyun ve toraks bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri tanı ve takipte önemli rol alırlar. Solunum sisteminin değerlendirilmesi için akciğer grafisi kullanılabilmekteyse de çoğunlukla detaylı bir değerlendirme için yetersiz kalmaktadır. Bu durumda sensitivitesinin çok daha yüksek olması nedeniyle yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi tercih edilmektedir (1).

Kraniyal ve paranazal sinüs BT görüntülemesinde üst solunum yollarında mukozal kalınlaşmalar, duvar düzensizliği gibi akut ya da kronik sinüzit, rinit, otit, mastoidit bulguları; nazal septum destrüksiyonu, septal perforasyon; ek olarak orbital ya da retroorbital kitleler saptanabilmektedir (1, 11). Ayrıca kraniyal bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntülemeleri santral sinir sisteminin vaskülitik tutulum açısından değerlendirilmesinde şüphe durumunda kullanılabilmektedir.

Kraniyal görüntülerde iskemik, hemorajik lezyonlar ya da değişen seviyelerde gri ve beyaz cevheri etkileyen küçük damar hastalığı, manyetik rezonans görüntülemesinde T2 sekansında artmış sinyal intensitesinde izlenen izole parankimal granülomalar, pakimenejitte işaret eden duranın hipertrofik kalınlaşması ve inflammasyon bulguları gibi bulgular hastalığın santral sistemi tutulumunun ortaya konulmasına yardımcı olabilmektedir (35-40).

Boyun ve toraks BT' de ise solunum yolu tutulum şekline göre çok çeşitli bulgular saptanabilmektedir. Trakeobronşiyal tutulum en sık subglottik stenoz olarak karşımıza çıkmakta olup boyun BT görüntülemesinde trakeada subglottik düzeyde halkasal tarzda duvar kalınlaşması şeklinde bulgu verebilmektedir (3). Akciğer parankim tutulumu toraks BT görüntülemesi ile değerlendirildiğinde konsolidasyon, buzlu cam opasiteleri, retikülasyon, bal peteği görünümü, atelektazi, nodüler opasite, kaviter nodül, bronşektazi, peribronşiyal kalınlaşma, bronşiyal stenoz, amfizem izlenebilmektedir. Ayrıca interstisyel pnömoni, pulmoner hemoraji, skar, peribronkovasküler nodül, pulmoner venöz konjesyon, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon veya lenfadenopati bulguları saptanabilmektedir (3, 41, 26). Akciğer görüntüleme yöntemleri, özellikle toraks BT, akciğer tutulumunun ortaya konulmasında ve prognozunun belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır; ancak AAV' de radyolojik bulguların spektrumu günümüzde iyi tanımlanmamıştır. Az sayıda olan kanıtlar çoğunlukla GPA' ya bağlı tutuluma odaklanmakta ya da örneklemin küçük olması nedeniyle sınırlı kalmaktadır (26, 42-45).

GPA' da akciğerde bu bulgulardan en sık rastlanılan nodüllerdir, hastaların yaklaşık yarısında saptandığı görülmüştür (26, 46, 47). Nodüller tek ya da çok sayıda olabilmekte, belirgin lokalizasyon seçmemekte ve kavitasyon içerebilmektedir. Özellikle >2 cm çaplı ya da irregüler sınırları olan nodüllerin kaviteleşmeye ve enfekte olmaya eğilimli olduğu bilinmektedir. Nodüler lezyonlar damarlarla ilişkili olabilmekte ve çevresinde buzlu cam opasitesi görülmesi alveoler kanamaya işaret edebilmektedir. Ayrıca granümatöz lezyonlar pnömonik infiltrasyon, periferik konsolidasyon şeklinde bulgulara yol açabilmektedir (2, 3).

MPA' da akciğer tutulumu varlığı sıklıkla pulmoner kapillerit ve diffüz alveoler hemoraji şeklinde görülebilmektedir. Bu tablo GPA ve EGPA' da da

görülebilmekle birlikte MPA' da sıklığı daha fazladır. Akciğer BT görüntülemesinde retikülasyonlar, bal peteği görünümü, yoğun infiltratlar, buzlu cam dansiteleri, arnavut kaldırımı paterni, hava bronkogramı içeren konsolidasyonlar, intra- ve interlobuler septal kalınlaşmalar, organize pnömoni, olağan ya da nonspesifik interstisyel akciğer hastalığı bulguları görülebilmektedir. Akciğer tutulumuna genellikle simetrik olarak alt lob periferik alanlarında rastlanmaktadır (3).

EGPA' da akciğer tutulumu görüntülemeye periferik buzlu cam dansiteleri, eozinofilik pnömoniye işaret eden yer değiştiren opasiteler, konsolidasyon, plevral efüzyon şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bronşektazi, sentrilobüler nodüller ve bronşiyal duvarda kalınlaşma dikkat çekebilmektedir. Ayrıca eozinofilik infiltrasyona bağlı veya kardiyak tutulumla bağlı interlobüler kalınlaşmalar ve perikardiyal efüzyon izlenebilmektedir (3).

Bilgisayarlı tomografi ile alt solunum yolları ve/veya akciğer tutulumu saptanan hastaların bronkoskopi ile değerlendirilmesi, bronkoalveolar lavaj yapılması ve mümkünse bronkoskopik biyopsiler alınması hastalık tanı ve tutulumun değerlendirilmesi için yararlı ve sıkça başvurulmuş yöntemlerdir. Bronkoalveolar lavajda makroskopik hemorajik sıvı izlenmesi ya da mikroskopik incelemesinde hemosiderin yüklü makrofajlar izlenmesi alveolar hemoraji tanısı için çok önemlidir (48, 49).

Solunum yolları ve akciğer tutulumunun değerlendirilmesinde solunum fonksiyon testleri de yardımcı olmaktadır. Trakeal tutulum, subglottik stenoz durumlarında sabit obstrüksiyon varlığında solunum fonksiyon testi akım volüm eğrisinde inspiryum ve ekspiryumda plato çizen kareleşme bulgusu gözlenir. İnterstisyel akciğer hastalığında restriktif patern ile total akciğer kapasitesinde düşüş izlenir. Ayrıca karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde düşüş ve hastaların yaklaşık %50' sinde istirahat halinde hafif hipoksemi saptanabilmektedir. Ayrıca solunum yolları ya da kardiyak tutulumla bağlı gelişen durumların değerlendirilmesinde ekokardiyografinin (EKO) yeri bulunmaktadır. EKO ile miyokard tutulumu, kapak patolojileri, perikardiyal efüzyon, artmış pulmoner arter basıncı bulguları saptanabilmektedir (3).

GPA'lı hastalarda nadir de olsa nekrotizan vaskülitte bağlı üreter tutulumu, üreteral stenoz, renal arter anevrizması, penil nekroz ya da ülser, mesanede psödötümör, renal kitle ve prostat tutulumu bildirilmiştir. Şüphe varlığında batin bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntülemeleri tanıya yardımcı olmaktadır (50).

Akciğerde saptanan nodül veya kitleler, kaviter lezyonlar, lenfadenopatiler gibi bulgular varlığında AAV ayırıcı tanıları arasında maligniteler de düşünülebilmekte ve ayırım için pozitron emisyon sintigrafisi- bilgisayarlı tomografi (PET-CT) görüntülemesinden de yararlanılabilmektedir (50).

AAV tanısının konulmasında ya da AAV doku ve organ tutulumlarının değerlendirilmesinde doku biyopsilerinin histopatolojik incelemeleri çok büyük önem arz etmektedir. Bunun için etkilenen doku ve organlardan (sıkıkla cilt, sinonazal, akciğer ya da böbrek) biyopsi alınarak histolojik ve mikrobiyolojik incelemeler yapılması oldukça yarar sağlamaktadır (3, 50). Üst solunum yolu lezyonlarından, özellikle sinonazal ya da nazofarenksten alınan biyopsi incelemelerinde tipik olarak inflammasyon, nekroz, vaskülit ve/veya granüloma bulguları izlenebilmektedir (2). GPA ve EGPA' da üst solunum yolu ya da akciğerden alınan biyopsilerde dev multinükleer hücreler neredeyse her zaman görülmekte ve klinik şüphenin de mevcut olduğu durumlarda patognomonik olarak değerlendirilmektedir (1).

Cilt biyopsilerinde lökositoklastik vaskülit bulgusu sıkça saptanabilmektedir. EGPA' da ise tüm doku ve organ tutulumlarında görülen eozinofilik infiltrasyon cilt biyopsisinde de tipik olarak izlenmekte ayrıca ektravasküler granülomlar izlenebilmektedir (1, 2).

Akciğer biyopsi materyallerinde nötrofilik kapillerit görülmesi tüm AAV tipleri için ortak bir özelliktir. Alveol ya da damar duvarlarında bozulma, arter ve arteriollerde küçük nekrotize alanlar, vasküler inflammasyon ve damar duvarlarını transmural şekilde etkileyen karakteristik skarlar hasarı gösteren tipik bulgular olarak saptanabilmektedir. Akut hasar durumunda bronşiolitis obliterans ya da organize pnömonidekine benzer olarak sadece nonspesifik inflammasyon bulguları izlenebilmektedir. Ancak eritrositlerin ektravazyonuyla karakterize tekrarlayan

alveolar kanama, çok sayıda siderofaj ve küçük fibrin, nekroz ya da mikro abse alanları AAV lehine bulgulardır (1, 51). Bununla birlikte GPA' da tipik olarak nekrotizan granümatöz vaskülit bulguları, EGPA' da karakteristik olarak eozinofilik infiltrasyon ile ilişkili doku ve hatta damar duvarlarında granümatöz reaksiyonlar saptanırken MPA' da fibrinoid nekrozun görüldüğü pulmoner kapillerit bulgusu tipik olup granülom varlığı eşlik etmemektedir (1, 2).

Renal tutulum varlığında yapılan renal biyopsi materyallerinde, tipik olarak, glomerüler kapiller damarlarda çoğunlukla immünohistokimyasal boyamada immunkompleks birikiminin izlenmediği (*'pauci-immun'*), fokal nekrotizan ve kresentik glomerulonefrit izlenmektedir (1-3). Farklı glomerüllerde farklı lezyonlar vaskülitik hasarın asenkronize olduğunu ortaya koymaktadır. Glomerüler ve periglomerüler inflamasyona bağlı Bowman kapsülünün destrüksiyonu görülmektedir ve bu inflammatuar değişiklikler segmental ya da global skleroza yol açmaktadır (1). AAV' de glomerüler lezyonlar, renal tutulumun evrelendirilmesi amacıyla histopatolojik olarak sınıflandırılmıştır: $\geq 50\%$ global sklerozun görüldüğü ve en kötü prognoza sahip 'sklerotik', $\geq 50\%$ normal glomerül yapısının izlendiği ve en iyi prognoza sahip 'fokal', $\geq 50\%$ sellüler kresent yapılarının görüldüğü ve orta prognoza sahip 'kresentik' ve bir lezyon tipinin baskın olmadığı sklerotik sınıftan daha iyi ancak kresentik sınıftan daha kötü prognoza sahip 'mikst' olmak üzere dört hasar paterni tanımlanmıştır. Bazı klinik çalışmalarla geçerliliği gösterilmiş olan bu sınıflandırmada tübülointerstisyel lezyonlar ya da renal fonksiyon değerlendirmeye alınmamaktadır (52, 53).

AAV tutulumunun olduğu kalp, beyin, gastrointestinal sistem gibi diğer dokuların biyopsi örneklerinde de benzer vaskülitik değişiklikler izlenmektedir (1). Mononöritis multipleks gibi periferel sinir sistemi tutulumları da vasa nervorumun vaskülitik inflammasiyonuna bağlı olarak gelişmektedir (54). Periferel sinir sistemi tutulumu şüphesi halinde elektromiyografi (EMG) ile değerlendirme yapılması sinir tutulumu ve etkilenen kas grubunun belirlenmesinde fayda sağlayabilmektedir. EMG sonucuna göre bulgu saptanan kas ve sinir biyopsilerinde de damar duvarlarında inflammatuar hücre infiltrasyonları izlenebilmektedir (55).

2.2.5 Sınıflama Kriterleri ve Tanı

Vaskülit tanısı açıklanamayan sistemik hastalık tablosu bulunan her hastada akla gelmelidir. Özellikle palpabl purpura, akciğerde infiltrasyonlar ve mikroskopik hematüri, kronik sinüzit, mononöritis mülipleks, açıklanamayan iskemik olaylar, glomerülonefrit varlığı vaskülit tanısına işaret edebilmektedir. Burada vaskülit araştırılmasının yanında, vaskülit taklit edebilen enfeksiyon gibi diğer durumların ekartasyonu önemlidir. Vaskülit taklit edebilen ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlar Tablo 4’ te özetlenmiştir (2).

Tablo 4: Vaskülit taklit edebilen durumlar (2)

Enfeksiyon hastalıkları - Bakteriyal endokardit - Dissemine gonokok enfeksiyonu - Koksidiyodomikozis - Sifiliz - Lyme hastalığı - Kayalık dağlar benekli ateşi - Whipple hastalığı -	İlaç Toksisitesi - Kokain - Levamisol - Amfetaminler - Ergot alkaloidler - Metiserjid - Arsenik
Koagülopatiler/ Trombotik Mikroanjiyopatiler - Antifosfolipid antikor sendromu - Trombotik trombositopenik purpura	Diğer - Sarkoidoz - Ateroembolik hastalık - Antiglomerüler bazal membran (Goodpasture) hastalığı - Amiloidoz - Migren - Fibromusküler displazi - Kalıtsal bağ doku bozuklukları - Segmental arteriyal mediolizis (SAM) - Reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu
Neoplazmlar - Atriyal miksoma - Lenfoma - Karsinomatozis	

AAV' de hastalarda nonspesifik konstitusyonel semptomlara ek olarak organ tutulumuna bağı şikayet ve bulgular tabloya eşlik eder. Laboratuvarda nonspesifik akut faz reaktan artışı ile ANCA pozitifliği görülebilmekte ancak ANCA negatifliği AAV tanısını ekarte etmemekle birlikte yalancı ANCA pozitifliklerinin görülebildiği ya da ANCA pozitifliğinin başka hastalıklar ile de ilişkili olarak da pozitif saptanabileceği, kısacası sensitivite ve spesifisitenin %100 olmadığı, ayırıcı tanıların ekarte edilmesinin de önemli olduğu akılda tutulmalıdır. Yine de vaskülit şüphesi halinde ANCA pozitifliği oldukça değerlidir. Diğer olası tanıların ekarte edilmesi için antinükleer antikorlar, kompleman düzeyleri, kriyoglobulin, hepatit serolojik testleri, antiglomerüler bazal membran antikorları, kan ve doku kültürleri gibi tetkikler istenmelidir. Ayrıca tutulumundan şüphe edilen sistem için gerekli test ve görüntülemelerin yapılması tanıya yardımcı olacaktır (2, 3).

Hastalarda AAV destekleyici öykü, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının yanında mümkün olduğunda tutulum saptanan sistemden doku biyopsisi yapılması tanının doğrulanması için önemli bir basamaktır (1-3).

AAV için çeşitli sınıflama kriterleri gündeme gelmiştir. 1990 yılında Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) tarafından sınıflandırma kriterleri belirlenmiş, ardından 2012 yılında Chapel Hill Konsensus Konferansı' nda (CHCC) uzman görüşü konsensusuna dayalı olarak vaskülit isimlendirme ve tanımlamaları yapılmıştır (6-8). CHCC 2012 sınıflandırması uyarınca AAV alt gruplarının tanımı Tablo 5' te verilmiştir.

Tablo 5: CHCC 2012 sınıflandırması uyarınca AAV alt gruplarının tanımı (6-8)

	Tanımlamalar
ANCA-ilişkili vaskülitler (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).
Mikroskopik polianjitis (MPA)	Çok az veya hiç immün birikimi olmayan, nekrotizan vaskülit histolojik bulgudur. Küçük çapta damar tutulumu görülür (kapiller, venüller, arteriyoller ve küçük arterler). Küçük veya orta boy arterleri etkileyebilen nekrotizan arterit görülebilir. Nekrotizan glomerülonefrit oldukça sık görülür. Pulmoner kapillerit sıktır. Granülomatöz inflamasyon görülmez.
Granülomlu polianjitis (GPA)	Üst ve alt solunum yollarını tutan nekrotizan granülomatöz iltihap mevcuttur. Baskın olarak küçük damar (kapiller, venüller, arteriyoller ve küçük arterler) tutulumuyla karakterize nekrotizan vaskülit görülür. Nekrotizan glomerülonefrit sıktır.
Eozinofilik granülomlu polianjitis (EGPA)	Sıklıkla solunum yollarının etkilendiği eozinofillerden zengin, nekrotizan granülomatöz inflamasyon ve küçük ve orta boy damarları etkileyen nekrotizan vaskülit görülmektedir. Astım ve eozinofili ile ilişkilidir. ANCA pozitifliği, glomerülonefrit varlığında daha sıktır.

AAV ve diğer vaskülitlerin etiyopatogenezi, klinik bulgularının anlaşılmasında ve görüntüleme yöntemlerinde görülen gelişmelerle birlikte sistemik vaskülitler için yeni tanı ve sınıflandırma kriterleri oluşturmak üzere 2011 yılında Oxford Üniversitesi ile Amerikan Vaskülit Birliği '*Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis* (DVASC)' adında çok merkezli bir çalışma başlatmış ve Aralık 2017' de hasta alımı sonlandırılmıştır. Bu çalışma sonucunda AAV için oluşturulan ancak henüz resmi olarak yayınlanmamış olan sınıflandırma kriterleri ise Tablo 6' da gösterilmiştir (3).

Tablo 6: DVASC Sınıflama Kriterleri (3)

Bu kriterler, AAV tanısı konulduktan sonra uygulanabilir.

Granüloamatöz Polianjitis		Mikroskopik Polianjitis		Eozinofilik Granüloamatöz Polianjitis	
Kanlı nazal akıntı, ülserler, krutlanma, konjesyon veya tıkanıklık veya septal defekt/perforasyon	+3	Pausi-immün glomerülo nefrit	+3	Obstrüktif havayolu hastalığı	+3
Kıkırdak tutulumu*	+2	Kanlı nazal akıntı, ülserler, krutlanma, konjesyon veya tıkanıklık veya septal defekt/perforasyon	-3	Nazal polip	+3
İletim veya sensörinöral işitme kaybı	+1	p-ANCA veya MPO antikor pozitifliği	+6	Mononöritis multiplaks veya motor nöropati varlığı	+1
Pausi-immün glomerülo nefrit	+1	Akciğer görüntülemesinde fibrozis veya interstisyel akciğer hastalığı saptanması	+3	Eozinofil sayısı $\geq 1000/\text{mm}^3$	+5
c-ANCA veya PR-3 antikor pozitifliği	+5	c-ANCA veya PR-3 antikor pozitifliği	-1	Ekstravasküler eozinofilik predominant enflamasyon/kemik iliğinde eozinofil varlığı	+2
p-ANCA veya MPO antikor pozitifliği	-1	Eozinofil sayısı $\geq 1000/\text{mm}^3$	-4	c-ANCA veya PR-3 antikor pozitifliği	-3
Eozinofil sayısı $\geq 1000/\text{mm}^3$	-4			Mikroskopik hematüri	-1
Biyopside granüloma, ekstravasküler granüloamatöz enflamasyon veya dev hücre görülmesi	+2				
Akciğer görüntülemesinde nodül, kitle veya kavitasyon görülmesi	+2				
Nazal/paranasal görüntülemelerde enflamasyon, konsolidasyon veya efüzyon görülmesi	+1				
Skorun ≥ 5 olması durumunda GPA olarak sınıflandırılabilir.		Skorun ≥ 6 olması durumunda MPA olarak sınıflandırılabilir.		Skorun ≥ 5 olması durumunda EGPA olarak sınıflandırılabilir.	
Sensitivite %93, spesifisite %94		Sensitivite %87, spesifisite %96		Sensitivite %88, spesifisite %98	

*Kıkırdak tutulumu: İnflame kulak veya burun kıkırdağı veya seste kalınlaşma/stridor, endobronşiyal tutulum veya seker burun deformitesi

1990 ACR AAV sınıflandırma kriterleri retrospektif olarak toplanan veriler sonucunda oluşturulmuş; ayrıca sınıflandırma için yalnızca karşılanan kriterlerin sayısı esas alınmıştır (56). Buna ek olarak 1990 yılından günümüze tetkik imkan ve kullanımı yaygınlaşmıştır (56). Bu nedenlerle 2022’ de, ACR/EULAR tarafından AAV sınıflandırma kriterlerinin revize edilmesine gerek duyulmuştur (56-58). Sınıflandırmanın oluşturulmasında prospektif olarak elde edilen veriler kullanılmış, kriterlere karşılık puanlar belirlenerek daha diskriminatif olan kriterlerin sınıflandırmada daha fazla etkiye sahip olması sağlanmış ve böylece daha gelişmiş ve geçerli bir sınıflandırma sistemi ortaya konulmuştur (56-58). ACR/EULAR GPA, MPA ve EGPA sınıflandırma kriterleri tablo 7, 8 ve 9’ da gösterilmiştir. Bu sınıflandırmanın küçük – orta damar vaskülit tanısı konulmuş hastalara uygulanması ve öncesinde vaskülit taklit eden durumların ekarte edilmiş olması gerektiği vurgulanmıştır (56-58).

Tablo 7: ACR/EULAR 2022 GPA sınıflandırma kriterleri (56)

KLİNİK KRİTERLER	
Burun tutulumu; kanlı akıntı, ülserler, krutlanma, konjesyon, tıkanıklık, veya septal defekt/perforasyon	+3
Kıkırdak tutulumu (kulak veya burun kıkırdaklarında inflamasyon, boğuk ses ya da stridor, endobronşiyal tutulum, veya semer burun deformitesi)	+2
İletim veya sensörinöral tip işitme kaybı	+1
LABORATUVAR, GÖRÜNTÜLEME VE BİYOPSİ KRİTERLERİ	
Sitoplazmik antinötrofil sitoplazmik antikor (cANCA) veya antiproteinaz 3 (anti-PR3) antikor test pozitifliği	+5
Toraks görüntülemesinde pulmoner nodül, kitle veya kavitasyon	+2
Biyopside granülom, ekstrasvasküler granümatöz inflamasyon veya dev hücreler	+2
Biyopside pauci-immün glomerulonefrit	+1
Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (pANCA) veya antimyeloperoksidaz (anti-MPO) antikor test pozitifliği	-1
Kan eozinofil sayısı $\geq 1 \times 10^9$ /litre	-4
GPA sınıflandırması için toplam skor ≥ 5 olması gerekmektedir.	

Tablo 8: ACR/EULAR 2022 MPA sınıflandırma kriterleri (57)

KLİNİK KRİTERLER	
Burun tutulumu; kanlı akıntı, ülserler, krutlanma, konjesyon, tıkanıklık, veya septal defekt/perforasyon	-3
LABORATUVAR, GÖRÜNTÜLEME VE BİYOPSİ KRİTERLERİ	
Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (pANCA) veya antimyeloperoksidaz (anti-MPO) antikor test pozitifliği	+6
Toraks görüntülemesinde fibrozis ya da interstisyel akciğer hastalığı	+3
Biyopside pauci-immün glomerulonefrit	+3
Sitoplazmik antinötrofil sitoplazmik antikor (cANCA) veya antiproteinaz 3 (anti-PR3) antikor test pozitifliği	-1
Kan eozinofil sayısı $\geq 1 \times 10^9$ /litre	-4
MPA sınıflandırması için toplam skor ≥ 5 olması gerekmektedir.	

Tablo 9: ACR/EULAR 2022 EGPA sınıflandırma kriterleri (58)

KLİNİK KRİTERLER	
Obstruktif havayolu hastalığı	+3
Nazal polipler	+3
Mononöritis multipleks	+1
LABORATUVAR VE BİYOPSİ KRİTERLERİ	
Kan eozinofil sayısı $\geq 1 \times 10^9$ /litre	+5
Biyopside ekstrasvasküler eozinofil-baskın inflamasyon	+2
Sitoplazmik antinötrofil sitoplazmik antikor (cANCA) veya antiproteinaz 3 (anti-PR3) antikor test pozitifliği	-3
Hematüri	-1
EGPA sınıflandırması için toplam skor ≥ 6 olması gerekmektedir.	

2.2.6 Hastalık Aktivitesi ve Hasarın Değerlendirilmesi

AAV' de hastalığın değerlendirilmesinde hastalık aktivitesi, hasar, prognoz ve fonksiyon veya yaşam kalitesinin değerlendirilmesi gerekmektedir (1). Bunlar için oluşturulmuş geçerliliği kabul edilmiş yöntemler arasında Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) ve Beş Faktör Skoru (The Five Factor Score, FFS) bulunmaktadır. BVAS biri genel, sekizi doku spesifik ve biri açık olmak üzere on sistemin değerlendirildiği bir sistem olup hastalık aktivitesi, remisyon, tedaviye yanıt ve hastalık alevlenmesini değerlendiren çalışmalarda kullanılabilmektedir. Skorlamada yalnızca son dört hafta içinde yeni gelişen ya da kötüleşen bulgular göz önüne alınmaktadır ve skorun 0 olması remisyon olarak değerlendirilirken, ≥ 1 aktif ya da refrakter hastalık olarak kabul edilmektedir (1, 59). FFS ise mevcut 1996 versiyonu GPA değerlendirmesinde geçerli kabul edilmemekte ve 2009 versiyonunu ile ilgili yeterli geçerlilik çalışması bulunmadığından daha az sıklıkla kullanılmaktadır (1). 2009 versiyonu serum kreatinin, yaş (>65), kardiyomiyopati, gastrointestinal tutulum ve EGPA ve GPA için kulak, burun ve boğaz tutulumu yokluğunun değerlendirilmesine dayanan bir sistemdir (60).

Hastalığın kendisine ya da tedaviye bağlı olarak gelişen kronik hasarın değerlendirilmesinde ise kas-iskeler, göz, kulak-burun-boğaz, pulmoner, kardiyovasküler, periferel damar, gastrointestinal, renal ve nöropsikiyatrik ve diğer sistemlerin skorlandığı Vaskülit Hasar İndeksi (Vasculitis Damage Index, VDI) kullanılmaktadır (61).

2.2.7 Tedavi

Etkili tedavilerin ortaya konulmasından önce AAV tanılı hastalarda özellikle renal yetmezlik ve solunum yetmezliğine bağlı olarak iki yıllık mortalite oranı yaklaşık %93 olarak bildirilmekteydi. 1948 yılında glukokortikoidlerin ve 1960' ta siklofosfamidin kullanılmaya başlanması ve etkili antihipertansif ajanlar ile renal replasman tedavilerinin yardımcı olarak tedaviye eklenmesi ile birlikte sağkalımda birinci yılda %90 ve onuncu yılda %75' e kadar uzama sağlanmıştır. Son zamanlarda

ise yan etkilerin azaltılması amacıyla yeni biyolojik tedaviler gündeme gelmiştir (2, 62).

Tedavinin gecikmesi halinde hastalık morbidite ve mortalite açısından ciddi olumsuz sonuçlar doğurabileceğinden, AAV tanısı konulduğunda hastalık aktivite ve hasarı değerlendirilerek tedavi stratejisinin ivedilikle belirlenmesi gerekmektedir. Bununla birlikte tedavi öncesinde hastalarda eşlik eden enfeksiyonlar ya da enfeksiyon riskinin ve ayrıca glukokortikoidlere bağlı olarak ağırlaşabilecek diyabetes mellitus, psikiyatrik hastalıklar ve osteoporoz varlığının değerlendirilmesi ve tedavi seçiminde göz önünde bulundurulması ve gerekli önlemlerin alınması önemlidir (1, 2, 62).

Genel olarak tedavi yaklaşımı ilk olarak hastalık remisyonun sağlanması ve sonrasında da remisyonun devamının sağlanmasına yönelik olarak belirlenmelidir. Hastalık remisyonunun üç ay içinde sağlanması hedeflenmelidir. Daha geç remisyon, erken relaps ya da refrakter hastalığın daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle özellikle pulmoner ve/veya renal tutulum varlığında biyopsi sonucu beklenmesi gibi nedenlerle tedavinin ertelenmesi önerilmemektedir (1-3, 63). İdame tedavisine ise ne kadar süreyle devam edilmesi gerektiği konusunda net veriler olmamakla birlikte mevcut kılavuzlarda en az 24 aylık tedavi önerilmektedir (62, 64).

İndüksiyon tedavisinde ilk olarak glukokortikoidler ve hastalığın şiddetine göre diğer immünsupresif ve immünmodülatör tedavi seçenekleri ile kombinasyonu tercih edilmektedir. AAV tanısı muhtemel olarak düşünüldüğünde 1 mg/kg/gün dozunda oral prednizon ya da eşdeğerinde glukokortikoid tedavisi hızlı bir etki göstermektedir. Ağır hastalık tutulumu durumunda ise başlangıç tedavi olarak alışlagelmiş şekilde toplam 1-3 gr intravenöz metilprednizolon kullanılmakta ancak yararları ve yan etkileri üzerine yeterli çalışma bulunmamaktadır. Remisyon indüksiyonu için güncel standart yaklaşımda, ciddi seyirli hastalık durumunda, glukokortikoidlerle kombine olarak siklofosfamid ya da rituksimab kullanımı tercih edilmektedir. Rituksimab etkinliğini destekleyen çalışmaların artmasıyla birlikte özellikle çocuklar, fertilitenin korunmasının önemli olduğu hastalar, PR3-ANCA pozitifliği ya da relaps durumlarında remisyon indüksiyonu için rituksimab kullanımı

artmıştır ancak diğer durumlarda siklofosfamid etkinliğinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (1).

Remisyon indüksiyonunda siklofosfamid 15 mg/kg dozunda başlangıçta iki haftada bir ve üç kez bu şekilde verilmesinin ardından remisyon sağlanmasından üç ay sonrasına kadar üç haftada bir intravenöz olarak uygulanmaktadır. Ayrıca intravenöz tedavi yerine üç ardışık gün verilen 5 mg/kg/gün dozunda oral kullanımı da tercih edilebilmektedir (1, 2, 62, 65).

Remisyon indüksiyonu amacıyla kullanılan bir diğer tedavi seçeneği olan Rituximab ise 375 mg/m² dozunda haftada bir kez dört hafta boyunca önerilmekle birlikte genellikle iki hafta arayla 2 kez 1000 mg dozda kullanılmaktadır (62, 65).

Daha hafif şiddetli hastalık durumlarında siklofosfamid/rituksimab tedavilerine alternatif olarak metotreksat, mikofenolat mofetil gibi immünsupresif ajanların kullanımı da remisyon indüksiyonunda etkili olabilmekte ancak relaps ve ağır hasar gelişmesi özellikle PR3-ANCA pozitifliği durumunda daha sık olarak görülmektedir. Bu tedaviler hayatı ya da organ hasarı tehdidi yaratan tutulumu olmayan hastalarda tercih edilebilmektedir (1, 66).

Remisyon indüksiyonunda tedaviye intravenöz immünglobulin ya da özellikle alveolar hemoraji varlığında plazma değişimi tedavileri de eklenebilmektedir (1).

İndüksiyon tedavisinde Abatasept kullanımına yönelik umut verici çalışmalar da mevcut olup ABROGATE yürütülmekte olan adındaki çalışmanın tedavideki rolünün belirlenmesinde yol gösterici olacağı beklenmektedir (62).

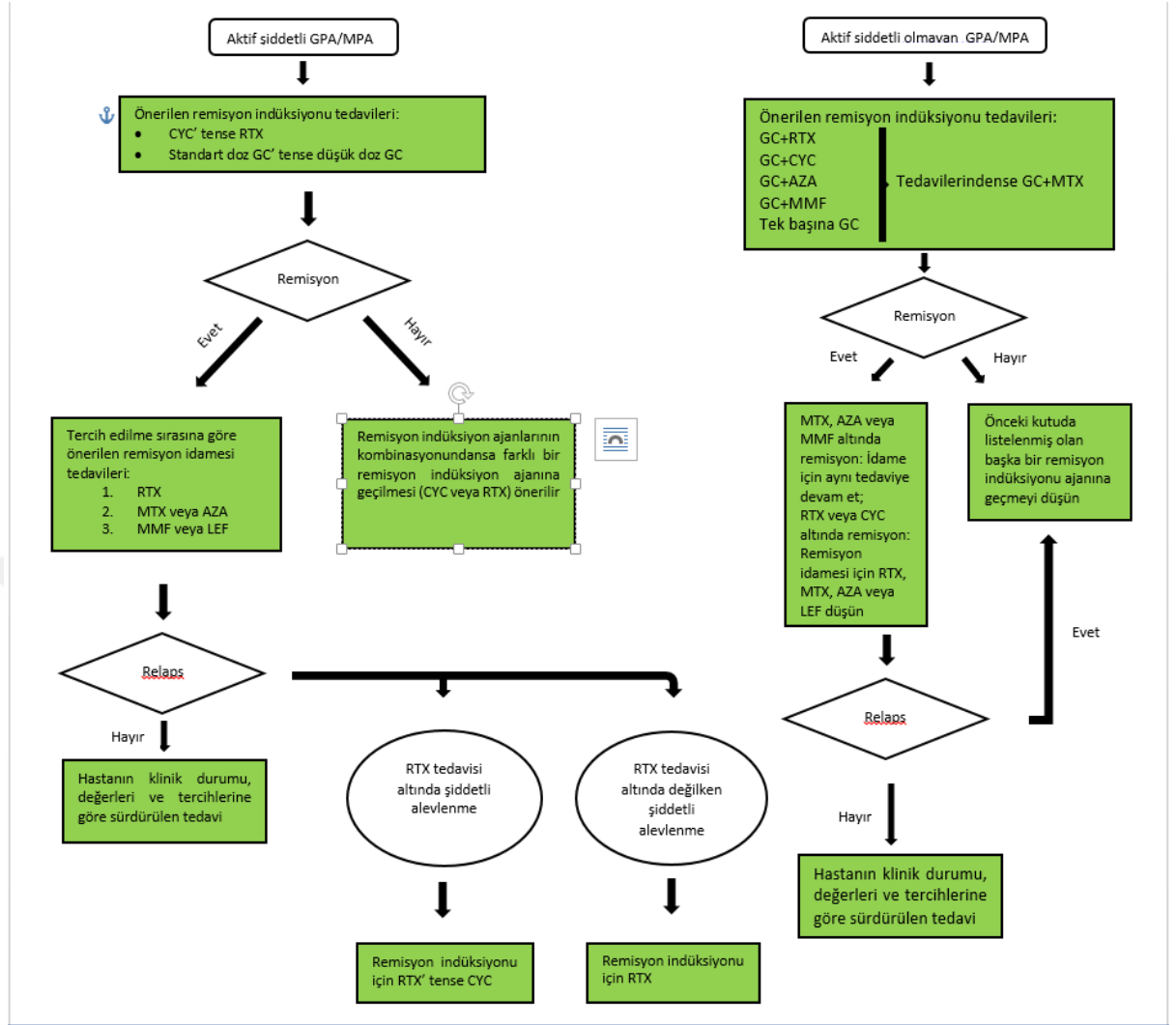
Relapsların önlenmesi, komorbidite ve ilaç toksisitesi risklerinin minimize edilmesi ve kronik böbrek hastalığı gibi organ hasarı sonuçlarıyla mücadele edilmesinin amaçlandığı remisyon idamesi tedavisinde ise rituksimab, azatiyopürin, mikofenolat mofetil, metotreksat, tek başlarına ya da düşük doz oral kortikosteroidler (≤ 10 mg/gün) ile birlikte kullanılabilir (1, 62).

Hastanın takiplerinde relaps düşünülmesi durumunda tanının gözden geçirilmesi ve vaskülit taklit eden durumların ekartasyonu ayrıca hastanın tedaviye uyumunun sorgulanması önerilmektedir. Relaps hastalıkta tedavi yaklaşımı ise

başlangıç tedavisi ile benzerdir. Ancak relaps tedavisinde Rituksimab' a yanıtın daha iyi olduğunu gösteren klinik çalışmalar mevcuttur (67-69).

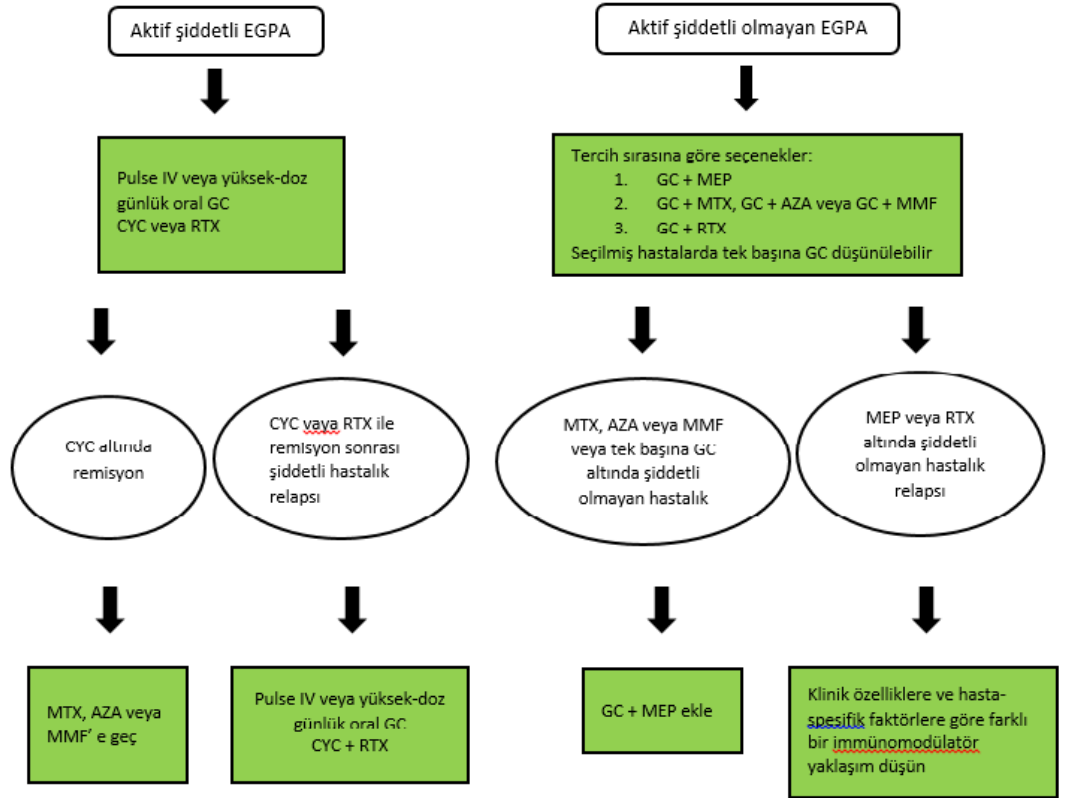
EGPA' nın ağır tutulum izlenen durumlarında tedavi yaklaşımı GPA ve MPA' dakine benzer şekilde iken bu hastalarda astıma bağlı bulguların uygun tedavisi de önem arz etmektedir (1). IL-5 monoklonal antikoru olan mepolizumabın hava yolları ve alerjik semptomlar üzerinde etkileri gösterilmiştir ve gelecekte bir terapötik seçenek olabileceği düşünülmektedir. Özellikle astım ve sinonazal tutulumu olan EGPA hastalarında remisyon idamesi, relaps sıklığının azaltılması ve glukokortikoid ihtiyacının azaltılması açısından olumlu sonuçlar sağladığını gösteren klinik çalışmalar mevcuttur (69-71).

Son olarak 2021 yılında ACR ve Vasculitis Foundation (Vaskülit Cemiyeti, VF) tarafından hastalık aktivitelerini tanımlayan ve bu durumlara uygun tedavi önerilerinin yer aldığı bir kılavuz yayımlanmıştır (72). Bu kılavuzda, hastalık durumu aktif hastalık, şiddetli hastalık, şiddetli olmayan hastalık, remisyon, refrakter hastalık ve relaps başlıkları ile tanımlanmış ve bu gruplara yönelik tedavi önerileri belirtilmiştir. GPA, MPA ve EGPA' ya bağlı olarak yeni gelişen, persistan veya kötüleşen klinik belirti ve/veya bulguların görüldüğü durum 'aktif hastalık'; hayatı veya organı tehdit eden tabloya yol açan vaskülit 'şiddetli hastalık'; hayatı veya organı tehdit edici tabloya yol açmayan vaskülit 'şiddetli olmayan hastalık'; bağışıklık baskılayıcı tedavi altında veya bağışıklık baskılayıcı tedavi olmaksızın GPA, MPA veya EGPA' ya bağlı klinik belirti ve bulguların görülmediği durum 'remisyon'; uygun bağışıklık baskılayıcı tedaviye rağmen persistan aktif hastalık tablosu 'refrakter hastalık' ve bir remisyon periyodunu takiben gelişen rekürens 'relaps' olarak tanımlanmıştır. Buna göre önerilen tedaviler Şekil 3 ve Şekil 4' te özetlenmiştir (72).



Şekil 3: ACR 2021 GPA ve MPA tedavi önerileri (72)

CYC: Siklofosfamid, RTX: Rituksimab, GC: Glukokortikoid, MTX: Methotreksat, LEF: Leflunomid, AZA: Azatiopürin, MMF: Mikomofetil fenolat



Şekil 4: ACR 2021 EGPA tedavi önerileri (72)

CYC: Siklofosfamid, RTX: Rituksimab, GC: Glukokortikoid, MTX: Methotreksat, MEP: M, AZA: Azatiopürin, MMF: Mikomofetil fenolat

Tedavi sırasında ve sonrasında hastalar hastalık aktivitesi ya da relaps, ilaç toksisitesi ve komorbiditeler açısından yakından takip edilmelidir. Hastalık aktivitesini ve böbrek fonksiyonunu değerlendirmek üzere düzenli olarak serum kreatinin düzeyi ölçülmeli ve hematüri veya proteinüri açısından idrar analizi yapılmalıdır. Rituksimab tedavisi sonrası düşük bazal IgG düzeyleri artmış immünyetmezlik riski ile ilişkili olduğundan, tedavi sonrasında periyodik olarak kontrol edilmeli ve tekrarlayan doz kararında göz önünde bulundurulmalı; gerekirse intravenöz immünglobulin (IVIG) verilmesi düşünülmelidir. Hastaların organ tutulumuna göre örneğin trakeobronşiyal tutulum varlığında bronkoskopi ile tekrar değerlendirme, akciğer tutulumunda görüntüleme kontrolü ya da kardiyak tutulum durumunda kardiyak görüntüleme ile takip gibi ek tetkik ve takipler hasta bazında planlanmalıdır (1).

2.2.8 Prognoz

Son yıllarda tanı yöntemlerinin yaygınlaşması ve tedavi seçeneklerinin artması ile AAV için bildirilen 5 yıllık sağkalım oranları %70- %80 olarak bildirilmektedir (73). Ayrıntılı analizlerde tanı anında ölüm ileri yaş, yüksek hastalık aktivite skoru (BVAS) ve ileri düzeyde bozulmuş böbrek fonksiyonu ile ilişkili bulunurken ilk bir yılda mortalitenin en sık sebepleri enfeksiyonlar (%48) ve aktif vaskülit (%19) olarak saptanmıştır. İlk bir yıl sonrasında ise %26 oranda kardiyovasküler olaylar, %22 maligniteler ve %20 enfeksiyonların mortalite sebebi olduğu belirlenmiştir (73).

Güncel tedavi yaklaşımı ile AAV hastalarının yaklaşık %70 ila %92' sinde remisyon sağlanabildiği gösterilmiştir (74). Remisyon sağlanması sonrasında ise %11 ila %57 oranında relaps izlendiği bildirilirken, %43 ila %89 oranında remisyon sonrasında hiç relaps görülmeyebileceği saptanmıştır. Relaps görülen hastalarda şiddetli, ciddi organ hasarı ile seyreden tablo görülebilmektedir. Aynı zamanda relaps durumunda çoğunlukla tedaviye yanıt alındığı gösterilmiştir (75, 76). Ancak relaps riskinin azaltılması için idame tedavilere uzun süre devam edilmesi tercih edilebilmekte, bu durum belki de hiç relaps görülmeyecek hastalar için tedavi yan etkileri nedeniyle olumsuz bir durum oluşturmaktadır. Bu nedenle relaps riskinin arttığı durumların belirlenmesi önemlidir. Bu konuda yapılmış çalışmalarda PR3-ANCA pozitifliği, üst ve alt solunum yolu tutulumunun relaps riskini arttırdığı sonucuna varılmış ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (77).

AAV mortalite riskinin yanında son dönem organ hasarı oluşumuna neden olarak ciddi morbiditelere de neden olmaktadır. Tedavi başarısının artmasıyla remisyon sağlanan hastalarda, hastalığın kendisi ya da verilen tedavilerin yan etkileri, kronik olarak organ fonksiyonlarını ve hastaların yaşam kalitesini oldukça olumsuz şekilde etkileyebilmektedir (1).

Sonuç olarak AAV, farkındalık, tecrübe ve tedavi yöntemlerinin de artmasıyla akut mortal bir tablo oluşturmaktan daha sık olarak kronikleşen, hastaların uzun süre ilaç kullanmasını ve yakın takibini gerektiren ve bir yandan tedavide kullanılan ilaçların yan etkilerinin de sıklıkla izlenebildiği, hafif belirtilerle

gidebildiği gibi çeşitli düzeylerde kalıcı organ hasarlarına yol açabilen, relapsların görülebildiği, remisyonda dahi hastaların iyilik halini ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen bir kronik hastalık grubudur.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamıza, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Romatoloji Kliniği' nde tanı alıp, Temmuz 2021 ve Ocak 2022 tarihleri arasında romatoloji polikliniğimizde takiplerine devam edilen AAV tanısı mevcut, random olarak seçilen 27 kadın 36 erkek olmak üzere toplam 63 hasta dahil edilmiştir.

Araştırmamız, retrospektif, kesitsel, tek merkezli ve klinik bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

Amacımız AAV tanısı olan hastaların akciğer tutulumlarına bağlı gelişen toraks BT görüntülemelerinde izlenen bulguların ortaya konularak değerlendirilmesidir. İkincil olarak, bu bulguların hastaların tanı anındaki demografik (yaş, cinsiyet), klinik ve laboratuvar özellikleriyle olası ilişkilerinin saptanması amaçlanmıştır.

Araştırma için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı' ndan 07.06.2021 tarih ve 2021-11-32 numaralı kararı ile izin alınmıştır (Ek-1).

Araştırmamıza 18 yaşın üzerinde olup romatoloji kliniğimizde AAV tanısı almış olan hastalar dahil edilmiştir. Bu hastalar arasında poliklinik takibine gelmeyen ve/veya tetkik sonuçlarına ulaşamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların AAV fenotipleri (GPA, MPA veya EGPA), cinsiyetleri ve tanı anındaki yaş bilgileri, klinik değerlendirmeleri (konstitusyonel semptom, solunum sistemi şikayetleri ya da AAV ekstrapulmoner tutulumu ile ilişkili olabilecek semptomlar, göz muayene sonuçları gibi), laboratuvar (hemogram, c-reaktif protein, sedimentasyon, ferritin, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, albümin, PR3-ANCA, MPO-ANCA, anti nükleer antikor, romatoid faktör, C3 ve C4 kompleman düzeyleri, tam idrar tetkikleri, spot idrarda albümin/kreatinin ve protein/kreatinin oranları, 24 saatlik idrarda protein ve albümin miktarı), histopatolojik inceleme sonuçları (cilt ya da böbrek biyopsisi, bronkoskopik biyopsi gibi), görüntüleme raporları (kraniyal, paranazal, boyun, batin toraks BT

görüntülemeleri, kraniyal MR görüntüleme, ekokardiyografi, gastroskopi, kolonoskopi, EMG incelemeleri gibi) ve verilen tedavilerin bilgisi retrospektif olarak hastanemiz dijital kayıt sisteminden elde edilmiştir. Retrospektif olarak elde edilen veriler kullanılarak hastaların Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (Ek-2) değerleri hesaplanmıştır.

Hastalar değerlendirilirken akciğer tutulum şiddeti masif alveolar hemoraji ve/veya solunum yetmezliği görülüp görülmemesine göre ve renal tutulum şiddeti geçici veya kalıcı olarak hemodiyaliz ihtiyacı ve/veya $>500 \mu\text{mol/L}$ kreatinin düzeyi olup olmasına göre hafif ve ağır tutulum olarak sınıflanmıştır. Ayrıca hastaların ANCA titreleri negatif, düşük pozitif (20-100 U/ml), yüksek pozitif (101-300 U/ml) ve çok yüksek pozitif ($>300 \text{ U/ml}$) olarak sınıflandırılmıştır.

Kaydedilen veriler ile hastaların akciğer tutulum sıklığı ve şiddeti ve toraks BT görüntüleme bulgularının özellikleri analiz edilmiş ve bunların hastaların diğer klinik özellikleri ile karşılaştırmaları yapılmıştır. Analizler için SPSS Statistics 26 (IBM SPSS for Windows, ver. 26) programı kullanılmıştır.

3.1 İstatistiksel Analizler

Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (n, %), sürekli değişkenler içinse normal dağılım varlığına göre ortalama-standart sapma ($\text{ort} \pm \text{SS}$) ya da ortanca (en küçük değer-en büyük değer) olarak sunulmuştur. Normal dağılımın olup olmasına histogramlar ve Shapiro-Wilk testine göre karar verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ya da Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında, değişkenlerde normal dağılım olmadığı için Wilcoxon sıra toplamı testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan sürekli değişkenler üç grup arasında karşılaştırılırken Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Analizler için R versiyon 3.6.1 kullanılmıştır.

4. BULGULAR

T. C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Kliniği'nde tanı alarak Temmuz 2021 ve Ocak 2022 tarihleri arasında poliklinik takiplerine devam edilen AAV tanılı toplamda 63 hasta, bilgilerine retrospektif olarak hastanemiz hasta kayıt sisteminden ulaşılarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların cinsiyet dağılımı %42.9' u (n= 27) kadın ve %57.1' i (n= 36) erkek şeklindedir. Hastaların %65.1' inin (n= 47) GPA, %27' sinin (n=17) MPA ve %7.94' ünün (n =5) EGPA tanısı almış olduğu görülmüştür. Tanı anındaki medyan yaş 54.0 [23.0;82.0], ortalama yaşları ise 53.8 (± 14.1) olarak hesaplanmıştır.

Hastaların tamamının MPO-ANCA ve PR3-ANCA değerlerine ulaşılmıştır. Hastaların %42.9' unda MPO-ANCA ve %47.6' sında PR3-ANCA pozitif (>20 U/ml) iken, %6.4' ünde her ikisinin de pozitif olduğu görülmüştür. Hastaların %15.9' unun ise MPO-ANCA ve PR3-ANCA titreleri negatif olarak sonuçlanmıştır (seronegatif) (Tablo 1).

Hastaların %95.2' sinin konstitusyonel semptomlar mevcuttu. Sistem tutulumları açısından incelendiğinde; hastalığın cilt tutulumunun hastaların %33.3, göz tutulumunun %23.8, üst solunum yolu tutulumunun %65.1, artrit- eklem tutulumunun %33.3, kardiyak tutulumun %71.2, gastrointestinal sistem tutulumunun %3.2, santral sinir sistemi tutulumunun %23.8, akciğer tutulumunun %98.4 ve renal tutulumun ise %84.1' inde mevcut olduğu saptanmıştır.

Hastaların tanı anındaki median BVAS değeri 13 [2.00; 28.0] ve ortalama BVAS değerleri 13.1 (± 5.30) olarak hesaplanmıştır. Cinsiyet, AAV fenotipi, ANCA pozitifliği, pozitif olan ANCA türü ve ANCA titresini düzeylerine göre sınıflandırılan hastalar grupları arasında BVAS ortalama ve ortanca değerleri karşılaştırılmış, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hastaların tanı anındaki demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri Tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo 10: Hastaların tanı anındaki demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri

ÖZELLİK		DEĞER
Cinsiyet:		
- K : E (n : n) (% : %)		27 : 36 (% 42.9) : (% 57.1)
Tanı anındaki yaş:		
mean (SS)		53.8 (±14.1)
median (IQR)		54.0 [23.0;82.0]
Tanı:		
- GPA, n (%)		41 (% 65.1)
- MPA, n (%)		17 (% 27)
- EGPA, n (%)		5 (% 7.94)
Pozitif saptanan ANCA türü:		
- PR3-ANCA, n (%)		30 (% 47.6)
- MPO-ANCA, n (%)		27 (% 42.9)
- Seroloji negatif, n (%)		10 (% 15.87)
Tanı anındaki laboratuvar sonuçları		
- CRP, mg/dl,	median (IQR) mean (SS)	6.20 [0.00; 53.0], 9.27 (±9.93)
- Sedimentasyon 1 saat, mm,	median (IQR) mean (SS)	70.0 [1.00; 140], 64.3 (±33.1)
- Kreatinin, mg/dl,	median (IQR) mean (SS)	1.47 [0.40; 11.4], 2.52 (±2.37)
- Lökosit, /mm ³ ,	median (IQR) mean (SS)	11230 [4080; 39290] 12688 (±6929)

- Hemoglobin, g/dl,	median (IQR)	10.4 [5.8; 15.4]
	mean (SS)	10.5 (± 2.21)
- MCV, fl,	median (IQR)	85 [72; 97]
	mean (SS)	85 (± 6.3)
- Platelet, /mm ³ ,	median (IQR)	351000 [33300; 1000000]
	mean (SS)	380687 (± 162535)
- Ferritin, ng/ml,	median (IQR)	320 [9; 2283]
	mean (SS)	435 (± 453)
- Albumin, g/dl,	median (IQR)	3.3 [2; 4.9]
	mean (SS)	3.3 (± 0.67)
- Ejeksiyon fraksiyonu, %,	median (IQR)	60 [30; 65]
	mean (SS)	58 (± 9)
Organ/Sistem Tutulumları:		
- Konstitusyonel,	n (%)	60 (% 95.2)
- Cilt,	n (%)	21 (% 33.3)
- Göz,	n (%)	15 (% 23.8)
- Eklem,	n (%)	21 (% 33.3)
- Üst solunum yolu,	n (%)	41 (% 65.1)
- Gastrointestinal,	n (%)	2 (% 3.2)
- Santral sinir sistemi,	n (%)	15 (% 23.8)
- Renal,	n (%)	53 (% 84.1)
- Akciğer,	n (%)	62 (% 98.4)
BVAS:		
mean (SS)		13.1 (± 5.30)
median (IQR)		13 [2.00; 28.0]

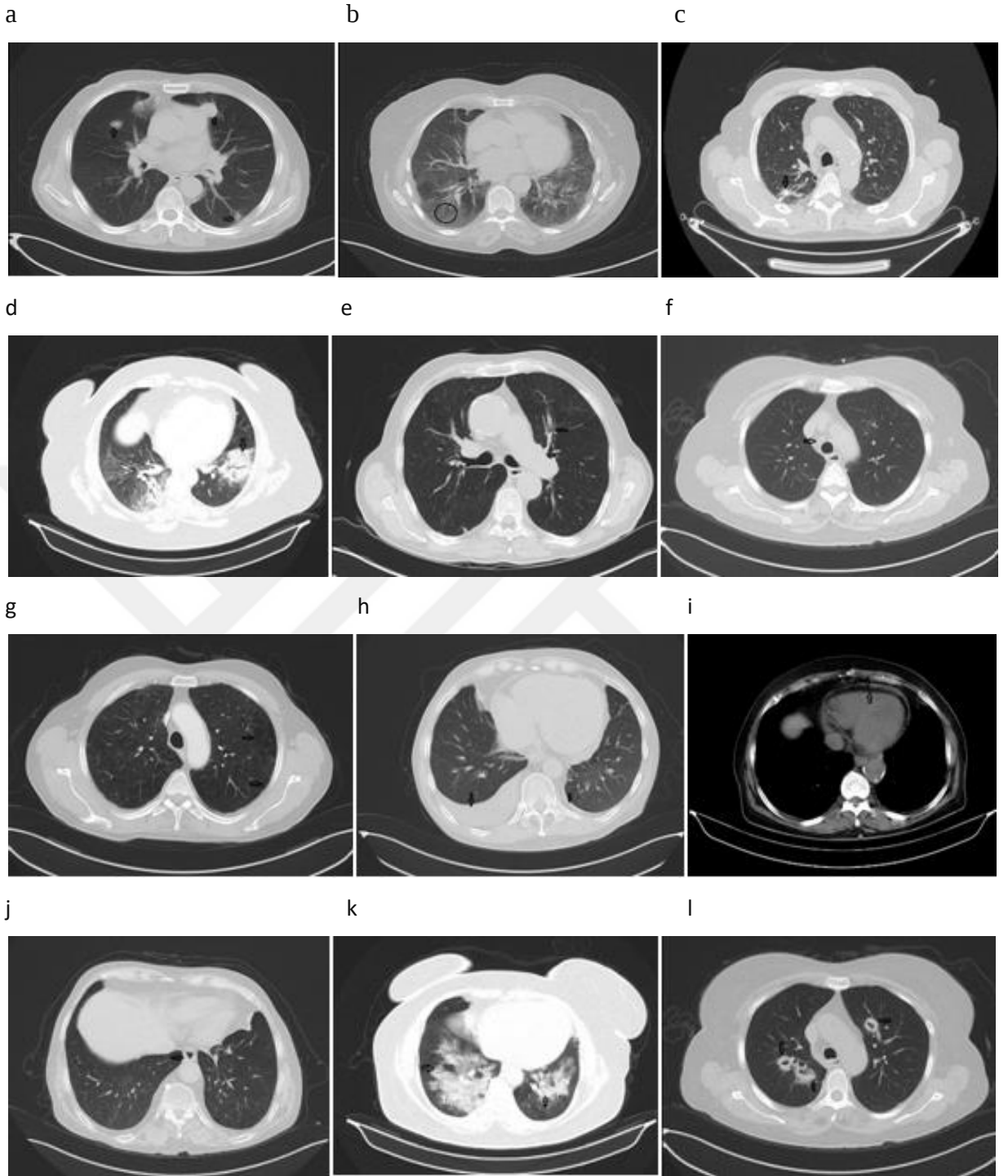
Hastaların %79.4' ünün kliniğe başvuruları sırasında pulmoner semptomları olduğu not edilmişti. Hastaların %98.4' ünün toraks BT görüntülemelerine ve raporlarına ulaşılmıştır. Toraks BT görüntülemelerinden yalnızca biri (%1.6) tamamen normal olarak raporlanmış olup diğerlerinin tümünde (n= 61, %98.4) bir ya da daha fazla AAV tanısı ile ilişkili olabilecek patolojik bulgu saptandığı görülmüştür. Akciğer tutulumu saptanmamış olan 1 hastanın tanısının ise MPA olduğu görülmüştür.

Nodüler opasite, akciğer tutulumu olan 62 hastanın %82.3' ünde (n= 51) saptanmış ve en sık izlenen akciğer tutulum şekli olduğu görülmüştür. Nodüler opasiteler hastaların %14.5' inde unilateral ve %67.7' sinde bilateral izlenmiştir. Nodüler opasitelerden sonra izlenen en sık akciğer tutulum şekilleri sırasıyla; peribronkovasküler nodül %67.7, buzlu cam %61.3, skar %56.5, konsolidasyon %48.4, atelektazi %43.5, interstisyel pnömoni %37.1, lenfadenomegali (>10 mm) %33.9, amfizem %33.5, %6.46 unilateral ve %25.8 bilateral olmak üzere plevral efüzyon %32.3, kaviter nodül %27.4, bronşektazi %22.6, bal peteği %20.96, retikülasyon %17.7, pulmoner venöz konjesyon %14.5, perikardiyal efüzyon %12.9, pulmoner hemoraji %9.68, peribronşiyal stenoz %8.06 ve santral hava yolu hastalığı %8.06 oranlarında izlenmiştir. Hastaların toraks BT görüntülemesi ile saptanan akciğer tutulum şekilleri ve sıklıkları Tablo 11' de özetlenmiştir. Bazı hastalara ait görüntüler ise Şekil 5' te gösterilmiştir.

Tablo 11: Hastaların toraks BT görüntülemesi ile saptanan akciğer tutulum şekilleri ve sıklıkları

Akciğer tutulum şekli **Etkilenen hasta sayısı, N (%)** **Değerlendirilen hasta sayısı, N**

<i>Konsolidasyon</i>	30 (% 48.4)	62
<i>Buzlu cam</i>	38 (%61.3)	62
-Periferik	- 9 (% 14.5)	
-Santral	- 13 (% 21.0)	
-Diffüz	- 16 (% 25.8)	
<i>Retikülasyon</i>	11 (% 17.7)	62
<i>Bal peteği</i>	13 (% 20.96)	62
<i>Atelektazi</i>	27 (% 43.5)	62
<i>Nodüler opasite</i>	51 (% 82.3)	62
-Unilateral	- 9 (% 14.5)	
-Bilateral	- 42 (% 67.7)	
<i>Kaviter nodül</i>	17 (% 27.4)	62
<i>Bronşektazi</i>	14 (% 22.6)	62
-Kistik	- 10 (% 16.1)	
-Silindirik	- 2 (% 3.23)	
-Silindirik ve kistik	- 2 (% 3.23)	
<i>Peribronşiyal stenoz</i>	5 (% 8.06)	62
<i>Santral hava yolu hastalığı</i>	5 (% 8.06)	62
<i>Amfizem</i>	22 (%35.5)	62
>Amfizem tipi		
-Paraseptal	- 5 (% 9.68)	
-Sentrilobular	- 11 (% 17.7)	
-Paraseptal ve sentrilobular	- 5 (% 8.06)	
-Amfizem grade		
-Grade 1 (<%5-25)	- 10 (% 16.1)	
-Grade 2 (%26-50)	- 4 (% 6.45)	
-Grade 3 (%51-75)	- 4 (% 6.45)	
-Grade 4 (>%75)	- 4 (% 6.45)	
<i>İnterstisyel pnömoni</i>	23 (% 37.1)	62
<i>Pulmoner hemoraji</i>	6 (% 9.68)	62
<i>Skar</i>	35 (% 56.5)	62
<i>Peribronkovasküler nodül</i>	42 (% 67.7)	62
<i>Pulmoner venöz konjesyon</i>	9 (% 14.5)	62
<i>Plevral efüzyon</i>	20 (% 32.3)	62
-Unilateral	- 4 (% 6.46)	
-Bilateral	- 16 (% 25.8)	
<i>Perikardiyal efüzyon</i>	8 (% 12.9)	62
<i>Lenfadenomegali (>10 mm)</i>	21 (% 33.9)	62



Şekil 5: Hastalara ait akciğer BT görüntüleme bulgularından bazıları: (a) multipl nodüler lezyonlar, (b) buzlu cam görünümü, (c) skar, (d) konsolidasyon, (e) atelektazi, (f) lenfadenomegali (>10 mm), (g) amfizem, (h) plevral efüzyon, (i) perikardiyal efüzyon, (j) trakea içinde mukus tıkaçı, (k) alveolar hemoraji, (l) kaviter lezyon

Akciğer tutulumu, tanıları GPA, MPA ve EGPA olarak sınıflandırılmış hastalarda ayrı şekilde incelendiğinde, ağır akciğer tutulumunun (masif alveolar hemoraji ve/veya solunum yetmezliği) en sık (%33.3 oranda) MPA tanılı hastalarda görüldüğü saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.058$). 41 GPA, 17 MPA ve 5 EGPA tanılı hastanın sırasıyla 4 (%9.76), 5 (%33.3) ve 1' inde (%20) ağır akciğer tutulumu olduğu görülmüştür. Toraks BT bulgularına göre akciğer tutulum türü açısından incelendiğinde, GPA tanılı olanlarda konsolidasyon, kaviter nodül, bronşektazi, peribronşiyal stenoz, amfizem ve skar şeklinde tutulumun, MPA tanılı olanlarda bal peteği, atelektazi, interstisyel pnömoni, pulmoner venöz konjesyon ve plevral efüzyon şeklinde ve EGPA tanılı hastalarda buzlu cam görünümü, retikülasyon, nodüler opasite, santral hava yolu hastalığı, peribronkovasküler nodül, pulmoner hemoraji, perikardiyal efüzyon ve lenfadenopati ($>10\text{mm}$) şeklinde tutulumun sıklığının diğerlerine kıyasla daha fazla olduğu saptanmıştır.

Toraks BT bulguları açısından hastalar tanılarına göre gruplanarak kıyaslandığında konsolidasyon şeklinde tutulum sıklığının GPA > MPA > EGPA ($p=0.178$), buzlu cam şeklinde tutulum sıklığının EGPA > MPA > GPA ($p=0.201$), retikülasyon şeklinde tutulum sıklığının EGPA > GPA > MPA ($p=0.071$), bal peteği şeklinde tutulum sıklığının MPA > EGPA > GPA ($p=0.001$), atelektazi şeklinde tutulum sıklığının MPA > GPA > EGPA ($p=0.847$), nodüler opasite şeklinde tutulum sıklığının EGPA > GPA > MPA ($p=0.094$), bilateral nodüler opasite şeklinde tutulum sıklığının EGPA > GPA > MPA ($p=0.064$) kaviter nodül şeklinde tutulum sıklığının GPA > MPA > EGPA ($p=0.013$), bronşektazi şeklinde tutulum sıklığının GPA > MPA > EGPA ($p=0.255$), peribronşiyal stenoz şeklinde tutulum sıklığının GPA > MPA > EGPA ($p=1$), santral hava yolu hastalığı şeklinde tutulum sıklığının EGPA > GPA > MPA ($p=0.304$), amfizem şeklinde tutulum sıklığının GPA > MPA > EGPA ($p=0.439$), interstisyel pnömoni şeklinde tutulum sıklığının MPA > EGPA > GPA ($p=0.181$), pulmoner hemoraji şeklinde tutulum sıklığının EGPA > MPA > GPA ($p=0.140$), skar görülme sıklığının GPA > EGPA > MPA ($p=0.232$), peribronkovasküler nodül şeklinde tutulum sıklığının EGPA > GPA > MPA ($p=0.555$), pulmoner venöz konjesyon şeklinde tutulum sıklığının MPA > GPA > EGPA ($p=0.342$), plevral efüzyon sıklığının MPA > GPA > EGPA ($p=0.325$),

perikardiyal efüzyon sıklığının EGPA > MPA > GPA (p= 0.071) ve lenfadenomegali (>10 mm) şeklinde tutulum sıklığının EGPA > GPA > MPA (p= 0.470) olarak sıralandığı görülmüş ancak bunlardan yalnızca bal peteği görünümü ve kaviter nodül şeklinde tutulumun istatistiksel açıdan anlamlı olarak AAV alt tipi ile ilişkili olduğu görülmüştür (Tablo 12). Tanılarına göre izlenen en sık akciğer tutulum şekilleri ise GPA tanılı hastalarda nodüler opasite (%87.8), MPA ve EGPA tanılı hastalarda nodüler opasite (sırasıyla %62.5 ve %100) ve buzlu cam (sırasıyla %62.5 ve %100) olarak görülmüştür. Hastaların toraks BT görüntülemelerinde izlenen bulguların, hastaların tanılarına göre görülme sıklıkları Tablo 12’ de özetlenmiştir.

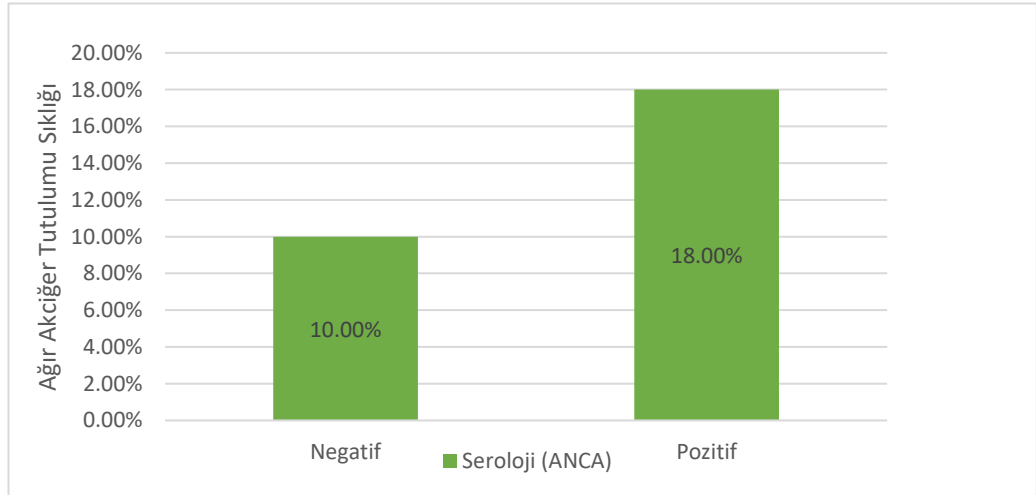
Tablo 12: Hastaların toraks BT görüntülemelerinde izlenen bulgular ve hastaların tanılarına göre görülme sıklıkları

AAV alt tipi Bulgu	GPA (N= 41)	MPA (N=16)	EGPA (N=5)	Tüm Hastalar (N= 62)	p değeri
Konsolidasyon	23 (%56.1)	6 (%37.5)	1 (%20)	30 (%48.4)	0.178
Buzlu cam	23 (%56.1)	10 (%62.5)	5 (%100)	38 (%61.3)	0.201
Retikülasyon	6 (%14.6)	2 (%12.5)	3 (%60.0)	11 (%17.7)	0.071
Bal peteği	4 (%9.76)	8 (%50)	1 (%20)	13 (%20.96)	0.001*
Atelektazi	17 (%41.5)	8 (%50)	2 (%40.0)	27 (%43.5)	0.847
Nodüler opasite	36 (%87.8)	10 (%62.5)	5 (%100)	51 (%82.3)	0.094
- Unilateral	8 (%19.5)	0 (%0.00)	1 (%20.0)	9 (%14.5)	0.064
- Bilateral	28 (%68.3)	10 (%62.5)	4 (%80.0)	42 (%67.7)	0.064
Kaviter nodül	16 (%39.0)	1 (%6.25)	0 (%0.00)	17 (%27.4)	0.013*
Bronşektazi	12 (%29.3)	2 (%12.5)	0 (%0.00)	14 (%22.6)	0.255
Peribronşiyal stenoz	4 (%9.76)	0 (%0.00)	1 (%20.0)	5 (%8.06)	1.000
Santral hava yolu hastalığı	4 (%9.76)	0 (%0.00)	1 (%20)	5 (%8.06)	0.304
Amfizem	17 (%41.5)	4 (%25.0)	1 (%20.0)	22 (%35.5)	0.439
İnterstisyel pnömoni	12 (%29.3)	9 (%56.2)	2 (%40.0)	23 (%37.1)	0.181
Pulmoner hemoraji	2 (%4.88)	3 (%18.8)	1 (%20.0)	6 (%9.68)	0.140
Skar	26 (%63.4)	6 (%37.5)	3 (%60.0)	35 (%56.5)	0.232

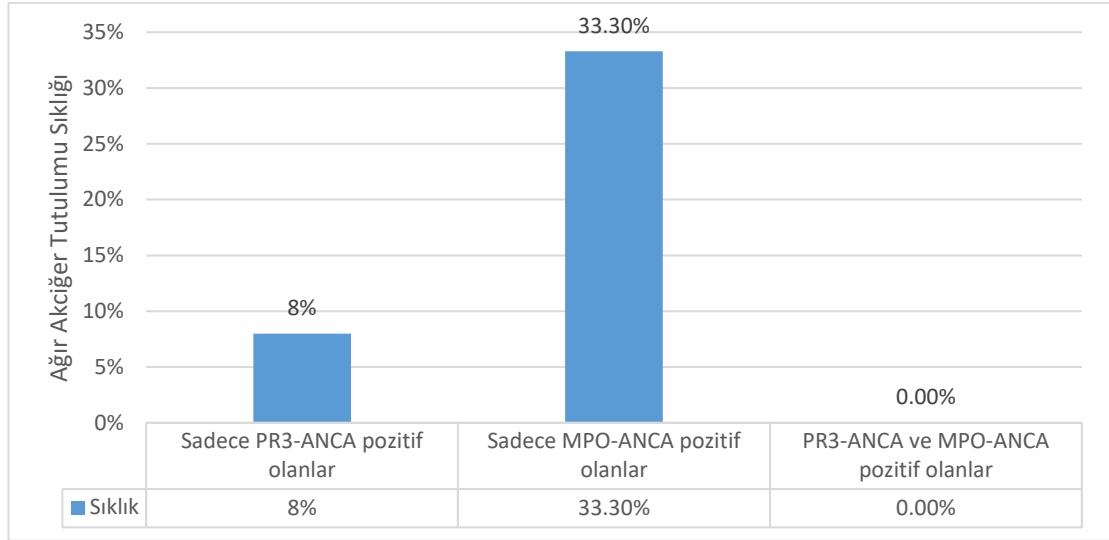
Peribronkovasküler nodül	29 (%70.7)	9 (%56.2)	4 (%80.0)	42 (%67.7)	0.555
Pulmoner venöz konjesyon	5 (%12.2)	4 (%25.0)	0 (%0.00)	9 (%14.5)	0.342
Plevral efüzyon	14 (%34.1)	6 (%37.5)	0 (%0.00)	20 (%32.3)	0.325
Perikardiyal efüzyon	3 (%7.32)	3 (%18.8)	2 (%40.0)	8 (%12.9)	0.071
Lenfadenomegali (>10 mm)	13 (%31.7)	5 (%31.2)	3 (%60.0)	21 (%33.9)	0.470

*: $p < 0.05$. Bal peteği görünümü ve kaviter nodül şeklinde tutulum sıklıklarının istatistiksel açıdan anlamlı olarak AAV alt tipi ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Hastaların MPO-ANCA ve/veya PR3- ANCA pozitifliği (seroloji pozitif) ile hastalık akciğer tutulum özellikleri arasındaki ilişki incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmamakla birlikte seroloji pozitif hastalarda ağır akciğer tutulumu sıklığının seronegatiflere kıyasla yaklaşık iki kat artmış olduğu bulunmuştur ($p = 0.47$) (Şekil 6). Seropozitif hastalarda ise, sadece MPO-ANCA pozitif olanlarda ağır akciğer tutulumu sıklığı diğerlerine göre daha yüksek saptanmış ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.053$) (Şekil 7).



Şekil 6: PR3-ANCA ve/veya MPO-ANCA pozitif ile seronegatif hastaların ağır akciğer tutulumu sıklıklarının karşılaştırılması: Seroloji pozitif hastalarda ağır akciğer tutulumu sıklığı, seronegatiflerdekine kıyasla artmış bulunmuştur ($p = 0.47$)



Şekil 7: Pozitif olan ANCA türüne göre ağır akciğer tutulumu sıklıklarının karşılaştırılması: MPO-ANCA pozitif olan hastalarda ağır akciğer tutulumu sıklığı, PR3-ANCA pozitif ve her iki otoantikoru pozitif olanlara kıyasla daha yüksek saptanmıştır. ($p=0.053$)

Hastalar benzer şekilde MPO-ANCA pozitifliği açısından sınıflandırılarak kıyaslandığında, MPO-ANCA pozitif olan hastalarda negatif olanlara kıyasla ağır akciğer tutulum sıklığında anlamlı fark izlenmemiştir ($p= 0.073$). Akciğer tutulum şekilleri incelendiğinde ise bal peteği ve pulmoner hemoraji şeklinde akciğer tutulumu sıklıkları istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış saptanmıştır (sırasıyla $p= 0.005$ ve $p= 0.042$) (Tablo 13 ve Tablo 14).

Tablo 13: MPO ANCA pozitifliğinin bal peteği şeklinde akciğer tutulumu sıklığı ile ilişkisi

MPO-ANCA pozitif olan hastalarda bal peteği şeklinde akciğer tutulumu sıklığı artmıştır ($p= 0.005$).

MPO-ANCA	Bal peteği	Hafif N (%)	Ağır N (%)	p değeri
Negatif		33 (%91.7)	3 (%8.3)	0.040
Pozitif		18 (%72)	7 (%28)	

Tablo 14: MPO ANCA pozitifliğinin pulmoner hemoraji sıklığı ile ilişkisi
MPO-ANCA pozitif olan hastalarda pulmoner hemoraji görülme sıklığı artmıştır ($p= 0.042$).

Pulmoner hemoraji	Yok N (%)	Var N (%)	p değeri
MPO-ANCA			
Negatif	35 (%97.2)	1 (%2.8)	0.042
Pozitif	21 (%80.8)	5 (%19.2)	

PR3-ANCA pozitif hastalar negatif olan hastalar ile kıyaslandığında, ağır akciğer tutulumu sıklığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.051$). Akciğer görüntüleme bulgularından kaviter lezyon varlığı sıklığı ise PR3-ANCA pozitif olanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış bulunmuştur ($p= 0.001$) (Tablo 15). Bal peteği, interstisyel pnömoni ve pulmoner hemoraji görülme sıklıkları ise anlamlı oranda daha az bulunmuştur (sırasıyla $p= 0.031$, $p= 0.007$ ve $p= 0.003$).

Tablo 15: PR3-ANCA pozitifliğinin kaviter lezyon şeklinde akciğer tutulumu sıklığı ile ilişkisi: PR3-ANCA pozitif olan hastalarda kaviter lezyon şeklinde akciğer tutulumu sıklığı artmıştır ($p= 0.001$).

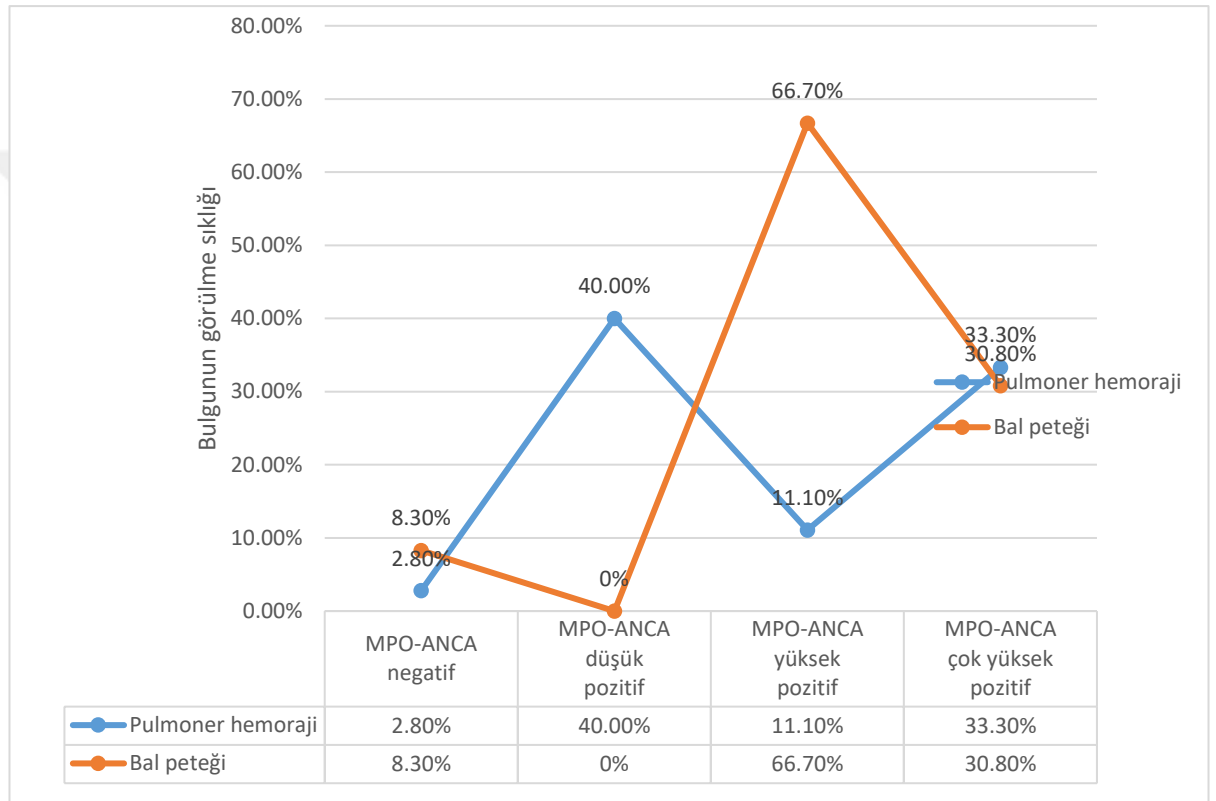
Kaviter lezyon	Yok N (%)	Var N (%)	p değeri
PR3-ANCA			
Negatif	29 (%90.6)	3 (%9.4)	0.001
Pozitif	16 (%53.3)	14 (%46.7)	

Sadece PR3-ANCA pozitif hastalar ile sadece MPO-ANCA pozitif hastalar kıyaslandığında ağır akciğer tutulumu sıklığı MPO-ANCA pozitif hasta grubunda artmış bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0.061$). Sadece PR3-ANCA pozitif grupta kaviter nodül ve bronşektazi; sadece MPO-ANCA pozitif grupta ise bal peteği görünümü ve pulmoner hemoraji sıklığı diğer gruba göre anlamlı olarak artmış bulunmuştur ($p<0.05$). Konsolidasyon, peribronşiyal stenoz, santral hava yolu hastalığı PR3-ANCA; buzlu cam, interstisyel pnömoni, retikülasyon ve perikardiyal efüzyon sıklıkları ise MPO-ANCA pozitif hastalarda daha yüksek bulunmuş ancak aradaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır. Hastaların saptanan akciğer görüntüleme bulgularının pozitif ANCA türlerine göre dağılımı Tablo 16’ da verilmiştir.

Tablo 16: Hastaların saptanan akciğer görüntüleme bulgularının pozitif ANCA türlerine göre dağılımı *: $p < 0.05$

ANCA türü Bulgu	Sadece PR3-ANCA pozitif (N= 26)	Sadece MPO- ANCA pozitif (N=22)	Tüm Seroloji Pozitif Hastalar (N= 48)	p değeri
Konsolidasyon	16 (% 61.5)	9 (% 40.9)	25 (% 52.1)	0.154
Buzlu cam	14 (% 53.8)	17 (% 77.3)	31 (% 64.6)	0.091
Retikülasyon	4 (% 15.4)	6 (% 27.3)	10 (% 20.8)	0.478
Bal peteği	2 (% 7.7)	10 (% 43.5)	12 (% 24.5)	0.004*
Atelektazi	8 (% 30.8)	12 (% 54.5)	20 (% 41.7)	0.096
Nodüler opasite	23 (% 88.5)	16 (% 72.7)	39 (% 81.3)	0.267
- Unilateral	6 (% 23.1)	1 (% 4.5)	7 (% 14.6)	0.092
- Bilateral	17 (% 65.4)	15 (% 68.2)	32 (% 66.7)	0.092
Kaviter nodül	11 (% 42.3)	2 (% 9.1)	13 (% 27.1)	0.010*
Bronşektazi	9 (% 34.6)	2 (% 9.1)	11 (% 22.9)	0.045*
Peribronşiyal stenoz	3 (% 11.5)	1 (% 4.5)	4 (% 8.3)	0.614
Santral hava yolu hastalığı	2 (% 7.7)	1 (% 4.5)	3 (% 6.3)	1.000
Amfizem	12 (% 46.2)	7 (% 31.8)	19 (% 39.6)	0.312
İnterstisyel pnömoni	6 (% 23.1)	11 (% 50)	17 (% 35.4)	0.052
Pulmoner hemoraji	0 (% 0.00)	5 (% 22.7)	5 (% 10.4)	0.015*
Skar	18 (% 69.2)	10 (% 45.5)	28 (% 58.3)	0.096
Peribronkovasküler nodül	19 (% 73.1)	14 (% 63.6)	33 (% 68.8)	0.482
Pulmoner venöz konjesyon	4 (% 15.4)	4 (% 18.2)	8 (% 16.7)	1.000
Plevral efüzyon	9 (% 34.6)	8 (% 6.4)	17 (% 35.4)	0.900
Perikardiyal efüzyon	2 (% 7.7)	4 (% 18.2)	6 (% 12.5)	0.392
Lenfadenomegali (>10 mm)	10 (% 38.5)	8 (% 36.4)	18 (% 37.5)	0.881

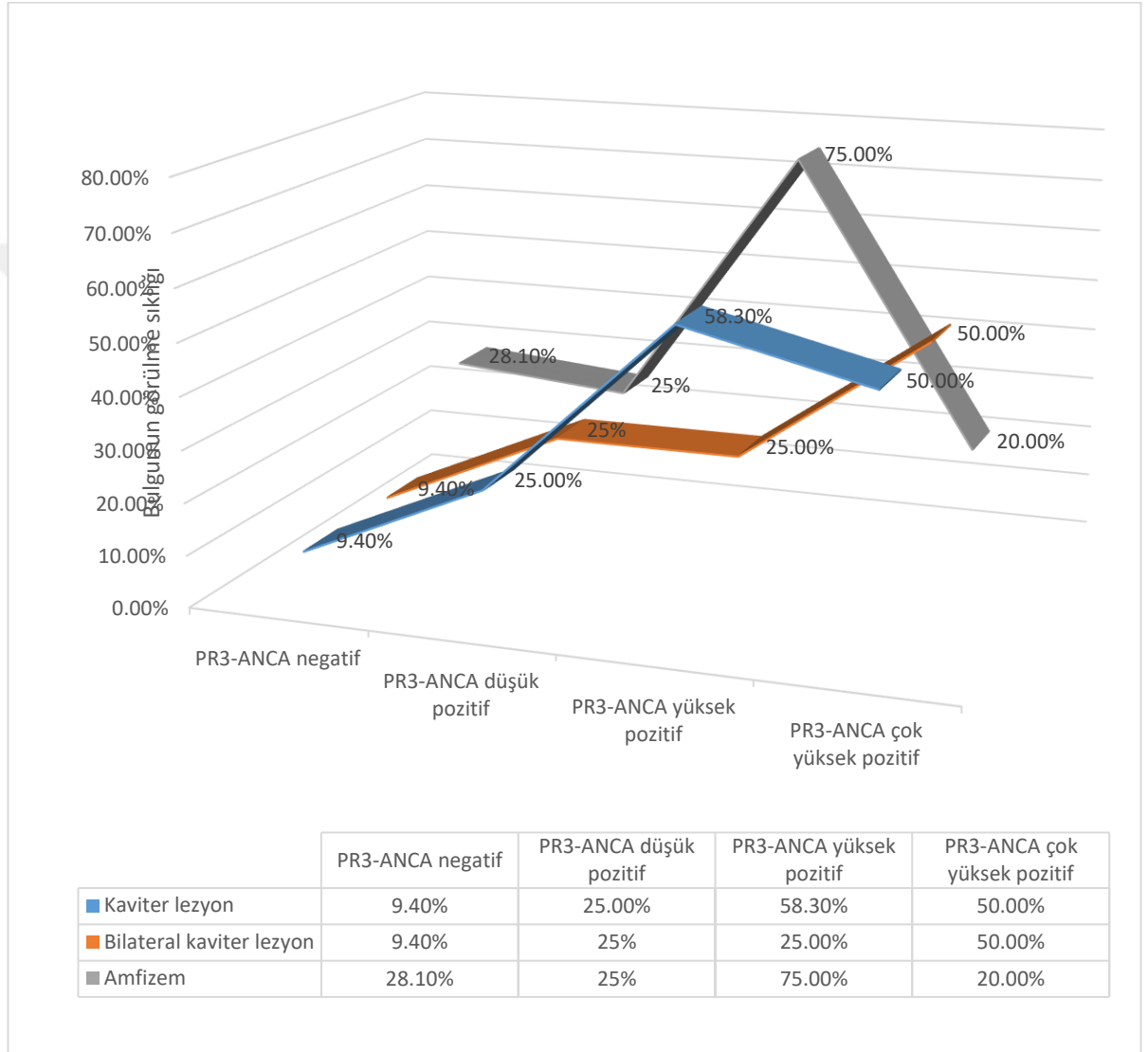
MPO-ANCA titreleri negatif (<20 U/ml), düşük pozitif (20-100 U/ml), yüksek pozitif (100-300 U/ml) ve çok yüksek pozitif (>300 U/ml) olarak kategorize edilerek gruplar kendi aralarında kıyaslandığında, pulmoner hemoraji görülme sıklığının MPO-ANCA titresi düşük pozitif olan hastalarda ve bal peteği görülme sıklıklarının ise MPO-ANCA titresi yüksek pozitif olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p= 0.048$ ve $p= 0.001$) (Şekil 8).



Şekil 8: Pulmoner hemoraji ve bal peteği bulgularının görülme sıklığının MPO-ANCA titresi ile ilişkisi: MPO-ANCA titresi ile pulmoner hemoraji veya bal peteği bulgularının sıklıkları arasında korelasyon izlenmemiştir ancak titresi düşük pozitif olan hastalarda pulmoner hemoraji ve yüksek pozitif olanlarda bal peteği görülme sıklıklarının istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p= 0.048$ ve $p= 0.001$).

PR3-ANCA titreleri negatif (<20 U/ml), düşük pozitif (20-100 U/ml), yüksek pozitif (100-300 U/ml) ve çok yüksek pozitif (>300 U/ml) olarak kategorize edilip kıyaslandığında ise kaviter lezyon ve amfizem şeklinde tutulum sıklığı, PR3-ANCA

titreleri yüksek pozitif olan kişilerde anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (sırasıyla $p= 0.003$ ve $p=0.016$). Bilateral kaviter lezyon görülme sıklığının ise bu gruplarda titre ile orantılı olarak artarak en sık PR3-ANCA titresi çok yüksek pozitif olan grupta görüldüğü saptanmıştır ($p= 0.001$) (Şekil 9).



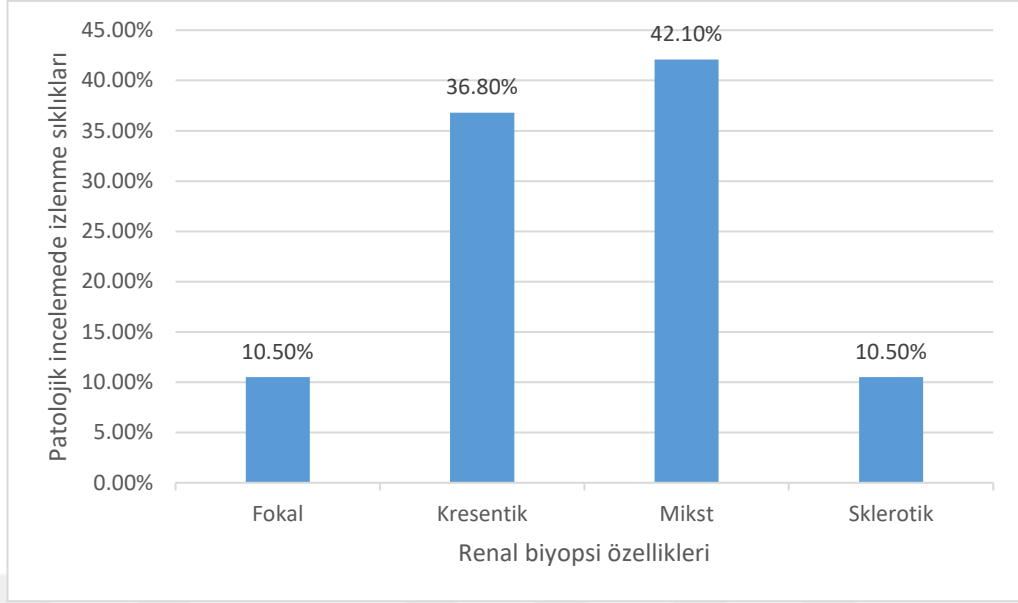
Şekil 9: Amfizem, kaviter lezyon ve bilateral kaviter lezyon bulgularının görülme sıklığının PR3-ANCA titresi ile ilişkisi: *Bilateral kaviter lezyon görülme sıklığının PR3-ANCA titresi ile korele şekilde artışı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p= 0.010$).*

MPO-ANCA ve PR3-ANCA titrelerinin kategorizasyonu ile yapılan bu analizlerde, gruplar arasında akciğer tutulum şiddeti ile akciğer tutulum şekilleri açısından belirtilenler dışında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastalarda hafif akciğer tutulumu olanlarda BVAS skoru ortalaması 12.8 (± 0.73), ağır akciğer tutulumu olanlarda ise 15.8 (± 1.38) olarak hesaplanmış olup akciğer tutulum şiddeti ile BVAS skoru arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p = 0.04$).

Hastaların %84.1' inde ($n = 53$) hastalığın renal tutulumu olduğu saptanmıştır. Renal tutulum bulguları incelendiğinde, %82.5 ($n = 52$) oranında proteinüri, %66.7 oranında ($n = 42$) hematüri izlendiği görülmüştür. Hastaların %60.3' ünde ($n = 38$) ise kreatinin artışı saptanmıştır. Hastalarda %31.7 sıklıkla hafif düzeyde kreatinin artışı (125-249 mmol/L) saptanmış olup, hastaların %23.8' inde orta düzeyde (250-499 mmol/L) ve %15.9' unda ise çok yüksek düzeyde (≥ 500 mmol/L) bulunmuştur. Renal tutulum saptanmış olan 53 hastanın %20.7' sinde ($n = 11$) ağır tutulum bulguları izlendiği saptanmıştır. Bu oran tüm hastalar arasında %17.5 olarak hesaplanmıştır. Tüm hastalar arasında geçici olarak ya da kalıcı şekilde hemodiyaliz ihtiyacı gelişme sıklığı %11.1 olarak hesaplanmıştır.

Böbrek tutulumu olan hastaların 39' unun renal biyopsi patolojik incelemesi sonucuna ulaşılabilmiş, bunlardan biri nondiagnostik olarak sonuçlanmış olduğundan incelemeye dahil edilememiştir. Biyopsi sonuçlarına göre fokal, kresentik, sklerotik ve mikst bulgular şeklinde sınıflandırma yapıldığında, 38 hastanın %10.5' inde fokal ve %10.5' inde sklerotik glomerulonefrit izlenirken, %36.8 sıklıkla kresentik ve %42.1 sıklıkla ise mikst glomerulonefrit bulguları izlendiği saptanmıştır (Şekil 10).



Şekil 10: Renal biyopsi özelliklerinin dağılımı: *Hastaların büyük çoğunluğunda kresentik ve mikst özellikte glomerulonefrit izlenmiştir.*

Böbrek tutulumu, hastalar tanılarına göre sınıflandırılarak incelendiğinde, tutulum sıklığı %90.2 oranla en fazla GPA tanılı hastalarda görülmüş ve MPA tanılı hastalarda sıklık %82.4, EGPA tanılı hastalarda ise %40 olarak saptanmıştır. Tanı ile renal tutulum sıklığı arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0.025$). Ağır renal tutulum sıklığı ise, MPA tanılı hastalarda %29.4 olup diğerlerinden anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0.016$).

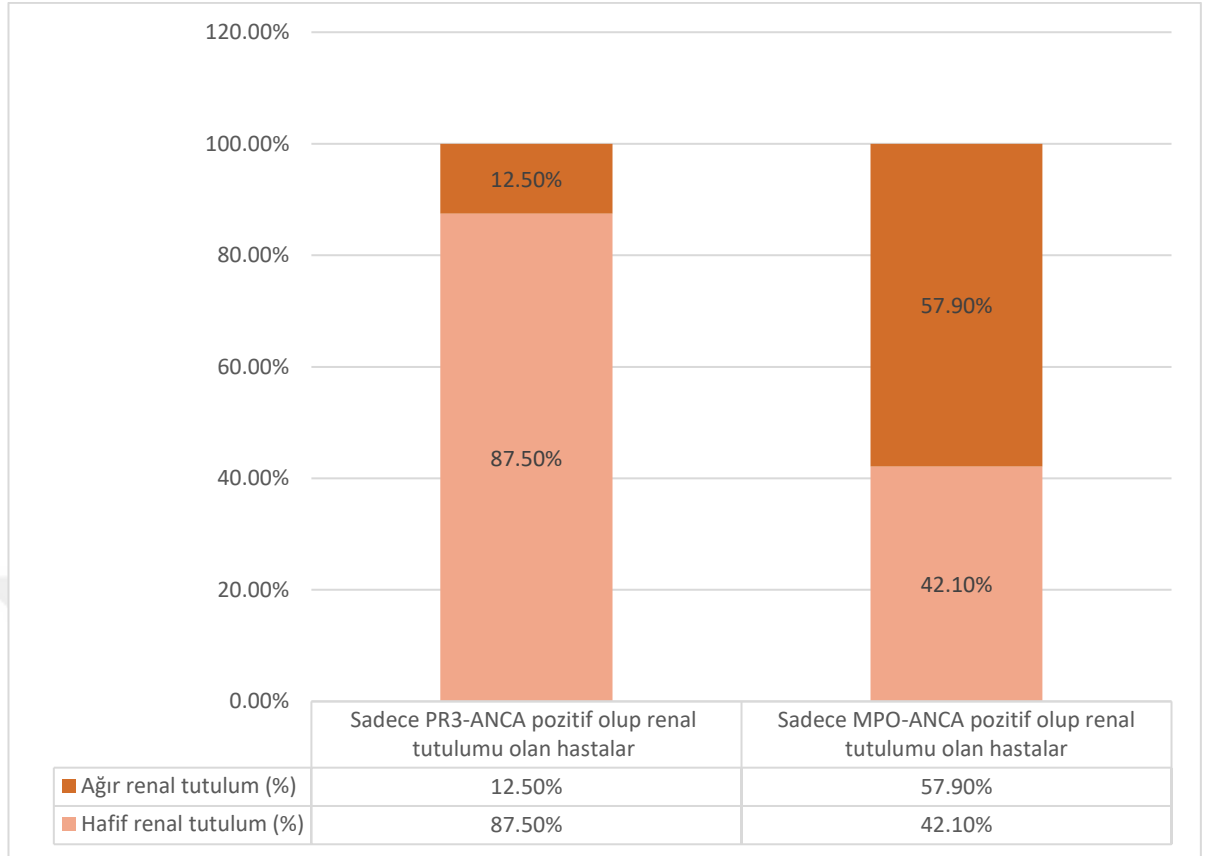
Hastalar PR3-ANCA ve/veya MPO-ANCA pozitifliklerine göre sınıflandırıldığında ise seronegatif hastaların %30' unda renal tutulum gözlenmemiş ve kalan %70' inin tamamında tutulumun hafif şiddetli olduğu görülmüştür. PR3-ANCA ve/veya MPO-ANCA pozitif olan hastalarda ise renal tutulum sıklığı %86.8, ağır renal tutulum sıklığı %26.8 olarak bulunmuştur. Ancak seronegatifler ile seropozitifler bu şekilde kıyaslandığında, renal tutulum varlığı ve de ağır renal tutulum görülme sıklıkları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.189$ ve $p=0.340$).

Renal tutulum sıklığı %92.3 oranla en yüksek sadece PR3-ANCA pozitifliği olanlarda bulunmuştur ($p=0.382$). Bunların %87.5' inde tutulum şiddetinin hafif olduğu, ağır tutulumun bu hastaların %12.5' inde görüldüğü saptanmış; sadece

MPO-ANCA pozitiflerde ise renal tutulum sıklığı %82.6 iken bunların %57.9’ unda hafif, %42.1’ inde ağır tutulum olduğu görülmüştür. Bu iki hasta grubu kıyaslandığında, ANCA türü ile renal tutulum sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p= 0.40$). ANCA türü ile renal tutulum şiddeti arasında izlenen ilişki ise istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p= 0.038$). Hastaların renal tutulum özellikleri ve bu özelliklerin ANCA pozitifliklerine göre dağılımı Tablo 17’ de özetlenmiştir. ANCA türüne göre renal tutulum özellikleri ise Şekil 11’ de gösterilmiştir.

Tablo 17: Hastaların renal tutulum özelliklerinin ANCA pozitifliklerine göre dağılımı: PR3-ANCA pozitifliği olan hastalarda diğer serolojik profillere kıyasla renal tutulum sıklığı; MPO-ANCA pozitifliği olanlarda ise ağır renal tutulum sıklığı artmış bulunmuştur.

Renal tutulum özellikleri	Tutulum yok N (%)	Hafif tutulum N (%)	Ağır tutulum N (%)
Seroloji			
Negatif	3 (%30)	7 (%70)	0 (%0)
Sadece PR3-ANCA pozitif	2 (%7.7)	21 (%80.8)	3 (%11.5)
Sadece MPO-ANCA pozitif	4 (%17.4)	11 (%47.8)	8 (%34.8)
Hem PR3-ANCA hem de MPO-ANCA pozitif	1 (%25)	3 (%75)	0 (%0)
Toplam	10 (%15.9)	42 (%66.7)	11 (%17.5)



Şekil 11: Pozitif olan ANCA türüne göre renal tutulum özellikleri: *Renal tutulumu olan sadece MPO-ANCA pozitif olan hastalarda, sadece PR3-ANCA pozitif olanlara kıyasla ağır renal tutulum görülme sıklığı artmış bulunmuştur ($p=0.038$).*

Renal biyopsi özelliklerine bakıldığında, fokal glomerulonefrit görülme oranı en fazla seronegatif hastalarda (%33.3) ve sklerotik tutulumun görülme oranı en fazla MPO-ANCA pozitif olan hastalarda (%50) saptanmıştır. Hastaların antikor pozitifliklerine göre izlenen böbrek biyopsi bulgularının sıklıkları Tablo 18’ de verilmiştir. Benzer şekilde, kreatinin düzeylerine göre normal, hafif yüksek, orta yüksek ve çok yüksek olmak üzere sınıflandırma yapıldığında, çok yüksek kreatinin düzeyinin %30.4 oranla en fazla MPO-ANCA pozitif olanlarda görüldüğü saptanmıştır. Ancak bu bulguların anlamlılığı, hasta sayısının yeterli olmaması nedeniyle değerlendirilememiştir.

Tablo 18: PR3- ve/veya MPO-ANCA pozitifliklerine göre böbrek biyopsisi bulgularının sıklıkları

	Fokal	Kresentik	Mikst	Sklerotik	Toplam
PR3- ve MPO-ANCA negatif, n (%)	2 (%33.3)	2 (%33.3)	2 (%33.3)	0 (%0.0)	6
Sadece PR3-ANCA pozitif, n (%)	2 (%12.5)	8 (%50)	6 (%37.5)	0 (%0.0)	16
Sadece MPO-ANCA pozitif, n (%)	0 (%0.0)	3 (%21.4)	8 (%57.1)	3 (%21.4)	14
Hem PR3- hem de MPO-ANCA pozitif, n (%)	0 (%0.0)	1 (%50)	0 (%0.0)	1 (%50)	2
Toplam, n (%)	4 (%10.5)	14 (%36.8)	16 (%42.1)	4 (10.5)	38

Akciğer tutulum şiddeti ile böbrek tutulum sıklığı ve şiddeti arasındaki olası ilişki değerlendirilmiş ve ağır akciğer tutulumu olanlarda renal tutulum sıklığı artmış görülmekle birlikte her ikisi için de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p= 1$). Bunun yanısıra, pulmonorenal tutulumu olan hastalar incelendiğinde, akciğer tutulumu ağır olan tüm hastaların renal biyopsi sonuçları mikst (%71.4) ve sklerotik (%28.6) şeklinde kötü prognoza sahip renal tutuluma işaret ederken, akciğer tutulumu hafif olanlarda mikst renal tutulum sıklığı %36.7 ve sklerotik renal tutulum sıklığı yalnızca %6.7 olarak hesaplanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı gösterilmemiştir. Plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon ve pulmoner venöz konjesyon bulguları izlenen hastalarda ağır renal tutulum sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olarak artmış bulunmuştur (sırasıyla $p= 0.006$, $p= 0.014$, $p= 0.009$).

Hastaların akciğer ve ekstrapulmoner tutulumlarının varlığı arasındaki olası ilişki incelendiğinde buzlu cam şeklinde akciğer tutulumu olan hastalarda kardiyak tutulum sıklığı (%41.7' ye %68.4); kaviter nodül şeklinde akciğer tutulumu olan hastalarda üst solunum yolları tutulum sıklığı (%55.6' ya %88.2); amfizem şeklinde akciğer tutulumu olan hastalarda üst solunum yollarının tutulum sıklığı (%55' e %81.8); peribronkovasküler nodül şeklinde akciğer tutulumu olan hastalarda santral

sinir sistemi tutulumu sıklığı (%0.00' a %38.1); lenfadenomegali (>10 mm) şeklinde akciğer tutulumu olan hastalarda göz tutulumu (%14.6' ya %42.9) ve kardiyak tutulum (%48.8' e %76.2) sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı oranda artmış bulunmuştur ve aradaki farklar istatistiksel açıdan anlamlı saptanmıştır (sırasıyla p= 0.038, p= 0.016, p= 0.035, p= 0.001, p= 0.014 ve p=0.038) (Tablo 19).

Tablo 19: Akciğer tutulum şekillerinin ekstrapulmoner tutulum sıklıkları ile ilişkisi

Akciğer Tutulum Şekli	Sıklığı Artmış Ekstrapulmoner Tutulum	p değeri
Buzlu cam -----	Kardiyovasküler sistem	0.038
Kaviter nodül -----	Üst solunum yolları	0.016
Amfizem -----	Üst solunum yolları	0.035
Peribronkovasküler nodül -----	Santral sinir sistemi	0.001
Lenfadenomegali (>10 mm) – Göz		0.014
Lenfadenomegali (>10 mm) --	Kardiyovasküler sistem	0.038

Diğer akciğer tutulum şekilleri ile renal tutulum şiddeti ve diğer ekstrapulmoner tutulumların varlığı arası ilişkiler incelendiğinde ise anlamlı bir bulgu saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

ANCA ilişkili vaskülitler, nadir bir hastalık grubu olmasına karşın tüm sistemleri etkileyebildiğinden ve nonspesifik bulgularla prezente olabildiğinden birçok klinik tabloda ayırıcı tanıda yer almaktadır. Özellikle enfeksiyon ve malignitelerle sıkça karışabilmektedir. Mevcut hastalığa bağlı morbidite ve mortalite riskinin artmaması için ayırıcı tanıda akılda tutulması, bulguların daha iyi ayırt edilebilmesi ve AAV durumunda prognozun öngörülerek doğru zamanda doğru tedavilerin başlanması büyük önem taşımaktadır.

Literatürde AAV hastalarının ortalama tanı alma yaşı 6. ve 7. dekat olarak bildirilmiştir (2, 23, 78, 79). Çalışmamızda da hastaların tanı anındaki yaş ortalamaları bununla uyumlu şekilde 53.4 saptanmıştır. Hastalık prevelansı, cinsiyetler arasında farklılık göstermemektedir (1, 2, 26).

AAV' de, tanının konulmasında önem arz eden ve birçok çalışmada hastalık patogenezinde rol aldığı gösterilen ve AAV için sensitivitesi %92 ve spesifitesi %99 olarak saptanmış olan anti-nötrofil sitoplazmik antikor pozitifliği oranı, literatürde %90-95 olarak bildirilmiştir (1, 80). Ancak yapılan çalışmalarda EGPA' da bu oranın %40 civarında olduğu gösterilmiştir (80, 81). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda ANCA pozitifliği oranı %84.1 olarak saptanmıştır.

AAV' de halsizlik, ateş, kilo kaybı, kas-eklem ağrıları gibi nonspesifik bulgular sıklıkla klinik tabloda dikkat çekmektedir (2). Çalışmamızda hastalarda konstitusyonel semptom varlığı %95.1 oranında saptanmıştır. Bu bulguların yanında, etkilenen sistemlerle ilişkili çok çeşitli şikayet ve semptomlar görülmektedir. Sistem sorgulamalarının ayrıntılı şekilde yapılması ve şüphe halinde değerlendirme için gerekli laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine başvurulması, prognoz saptanması ve hastalık takip ve tedavisinin doğru şekilde planlanması açısından büyük önem arz etmektedir (82).

Tüm AAV alt tiplerinde tüm sistemler etkilenebilmekte olsa da, etkilenme sıklıkları arasında farklılıklar mevcuttur. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, renal tutulum en sık MPA; cilt, kardiyak tutulum ve santral sinir sistemi tutulumu sıklığı en fazla EGPA ve göz, üst solunum yolları ve gastrointestinal sistem

tutulmaları ise en sık GPA tanılı hastalarda görülmüştür. Gastrointestinal sistem tutulum sıklığı ise literatürden farklı olarak en fazla EGPA değil GPA' da saptanmıştır (1). Çalışmamızda EGPA tanılı hasta sayısının az olması veya gastrointestinal sistem tutulumunun AAV' de sık olarak karşımıza çıkmaması farklı oranların bildirilmesini açıklayabilir. Pulmoner tutulum sıklığı literatürde en sık olarak EGPA ve GPA' da bildirilirken, çalışmamızda hasta sayısının tanılarına göre dağılımının homojen olmayışı ve dahil edilen hastaların ikisi hariç tümünde pulmoner tutulum olması nedeniyle hastaların tanılarına göre akciğer tutulum sıklığı kıyaslaması yapılamamıştır (1).

AAV' de solunum sistemi oldukça sık etkilenmekte ve akciğer tutulumu baskın olarak görülmektedir. Literatürde AAV' de akciğer tutulum oranının MPA' da %60-80, GPA' da %20-60 ve EGPA' da %34-76 oranları arasında olduğu bildirilmiştir (41). Akciğer tutulumunun uzun dönemde prognoz ve relaps oranları üzerinde olumsuz etkisi olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir (83-85).

AAV' de akciğer tutulumu klinik, radyolojik ve histolojik açıdan oldukça heterojen özelliklere sahiptir; hemoptizi gibi klinik semptomlardan görüntülemeye saptanan nonspesifik değişikliklere kadar farklı tablolarla karşımıza gelebilmektedir (78, 86). Akciğer tutulumunun değerlendirilmesi için ana yöntem akciğer BT görüntülemedir (86, 87). Daha önce yapılan çalışmalarda, AAV tanılı hastalarda anormal akciğer BT görüntüleme bulgusu saptanma oranı %52-97 aralığında bildirilmiştir (87). Bu oranı %69-82 aralığında bildiren çalışmalar da mevcuttur (46, 88). Henüz tedavi almamış 150 MPA tanılı hastanın retrospektif olarak değerlendirmeye alındığı bir çalışmada, toraks BT görüntülemesinde en az bir patolojik bulgu saptanma oranı %97 olarak saptanmıştır (89). GPA tanılı 57 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada ise benzer şekilde, hastaların %92'sinin akciğer BT görüntülemelerinde en az bir anormal bulgu saptanmıştır (44). Çalışmamızda, anormal akciğer BT bulguları oranı %98.4 olarak saptandı. Diğer çalışmalara kıyasla yüksek bir sonuç olmasının nedeni radyolojik yorumların retrospektif olarak kayıtlı raporlardan alınmasına bağlı olarak hastalıkla ilişkili olmayan bulguların dışlanamamış olması olabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda belirtilen akciğer tutulum oranı ile toraks BT görüntülemelerinde anormal bulgu saptanma oranı arasındaki fark, çalışmalarda hastalık ile ilişkili olmayan bulguların dışlanamamış olmasından

kaynaklanabileceği gibi, AAV tanılı hastalarda solunum semptomu olmadan da akciğer tutulumu olabileceğine ve hastaların akciğer tutulumu açısından görüntüleme ile taranmasının ve romatologların yanısıra multidisipliner olarak göğüs hastalıkları ve radyoloji uzmanları tarafından da değerlendirilmesinin önemine işaret ediyor olabilir. İngiliz Romatoloji Derneği (The British Society for Rheumatology, BSR) kılavuzunda da pulmoner tutulumun araştırılmasının önemine değinilmiştir (82). Ancak yapılan retrospektif çalışmalarda AAV tanılı hastaların azımsanamayacak oranda bir kısmının akciğer görüntülemelerinin olmadığı görülmektedir (78).

AAV' de akciğer BT görüntülemelerinde saptanan bulguların çok geniş bir yelpazede olduğu bilinmektedir. Bunlar; diffüz alveolar hemoraji, interstisyel akciğer hastalığı ve havayolu hastalıkları başlıkları altında ya da alveolar hemoraji, nodül, granülom, kavitasyon, kitle, tomurcuklanmış ağaç görünümü, buzlu cam opasitesi, bal peteği görünümü, retikülasyon, abse, konsolidasyon, fibrosis, bronşiektazi, bronşiyal duvarda kalınlaşma, bronşiyal stenoz, atelektazi, amfizem, lenfadenopati ve efüzyon gibi tanımlanan bulgular olarak ele alınmıştır (26, 41, 42, 44, 78, 79, 86-88, 90, 91). Ancak literatür incelendiğinde, bu bulgu ve başlıklar üzerinde herhangi bir konsensus oluşmadığı görülmektedir. Bunun için AAV' de akciğer bulgularının ele alındığı daha fazla derleme çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, AAV tanılı hastaların akciğer BT görüntülemelerinde sıkça (%32-%83) izlenen bulgular nodül, buzlu cam, skar, konsolidasyon, atelektazi, interstisyel pnömoni, lenfadenomegali (>10 mm), amfizem olarak saptandı. Plevral efüzyon, kaviter nodül, bronşiektazi, bal peteği görünümü de %20 ila %33 oranlarında izlendi. Retikülasyon, pulmoner venöz konjesyon, pulmoner hemoraji, peribronşiyal stenoz ve santral hava yolu hastalığı ise izlenen diğer akciğer görüntüleme bulguları oldu.

Akciğer görüntüleme bulgularının görülme sıklıklarının, AAV alt tipine ve antikor türüne göre değişiklikler gösterdiği daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (26, 41, 79, 86, 91). Çalışmamızda biz de hastalarımızın akciğer BT görüntülemelerinde mevcut bulgularını ve tek merkezli olarak bu bulguların sıklıklarını ve hastaların tanıları, antikor pozitiflikleri, diğer sistem tutulumları gibi özellikleri ile aralarındaki olası ilişkileri inceledik.

Daha önce yapılan çalışmalarda, AAV’ de en sık saptanan anormal BT görüntüleme bulgusu, nodüler opasite olarak bildirilmiştir (26, 46, 47). Çalışmamızın sonuçları da bu bilgiyi desteklemekte olup incelenen toraks BT görüntülerinin %82.3’ inde nodüler lezyon izlendiği saptanmıştır. Nodüler opasite, AAV’ de izlenen diğer görüntüleme bulguları gibi oldukça nonspesifik bir bulgudur. AAV’ de nodüler opasite etrafında oluşan buzlu cam görünümü pulmoner hemoraji ile ilişkili olabilir; nodüllerde kavitasyon gelişebilir; özellikle >2 cm boyutlarındaki nodüller enfekte olabilir -tedavi sırasında verilen bağışıklık baskılayıcı tedaviler de bu durumu tetikleyebilir (42, 44, 91). Nodüler lezyonlar AAV grubundan en sık GPA tanılı hastalarda görülür. Bununla birlikte kaviter nodül sıklığı da GPA’lı hastalarda diğer AAV türlerine göre oldukça artmıştır (26, 42, 44, 46, 87). Ayrıca çalışmamızda, daha önce yapılan çalışmalardakine benzer şekilde, nodüler opasite ve kaviter nodül sıklığı PR3-ANCA pozitif hastalarda, MPO-ANCA pozitif hastalara kıyasla artmış olarak saptanmıştır (26, 44).

AAV’ de akciğer BT görüntüleme bulgularının değerlendirildiği geniş örnekleme sahip bir çalışmada, AAV’ de nodüllerden sonra en sık izlenen akciğer BT görüntüleme bulgusu bronşektaziler ve buzlu cam opasiteleri olarak bildirilmiştir (26). Çalışmamızda da buzlu cam görünümü hastaların %61.3’ ünde saptanmış ve akciğer BT görüntülemelerinde nodüllerden sonra görülen ikinci en sık anormal bulgu olarak saptanmıştır. Bununla birlikte konsolidasyon, bal peteği görünümü, interstisyel pnömoni, retikülasyon, bronşektazi de daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, hastalarımızda sık görülen anormal akciğer görüntüleme bulgularıdır. AAV tanılı 366 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada interstisyel akciğer hastalığı bulguları hastaların %55.7’ sinde bildirilmiştir (87).

İnterstisyel akciğer hastalığı bulguları izlenme sıklığı, literatürde MPA tanılı hastalarda baskın şekilde artmış olarak bildirilmektedir (41, 26, 46, 79, 86, 88, 90, 91). Daha önce yapılan çalışmalarda GPA’ da %23 oranda bildirilirken, MPA tanılı hastalarda %45’ e kadar görüldüğü raporlanmıştır (83, 91-93). Sık olarak MPA ve EGPA tanılı hastalarda saptanan MPO-ANCA pozitifliğinde de bu oran, benzer şekilde artmış bulunmuştur (91). 2016 yılında 150 MPA tanılı hastanın akciğer görüntülemelerinin değerlendirildiği bir çalışmada interstisyel akciğer hastalığı bulguları hastaların %66’ sında görüldüğü bildirilmiştir (89). Ayrıca MPO-ANCA

pozitifliğinin ve MPA tanısının Avrupa' ya kıyasla daha sık görüldüğü Japonya' da yürütülen bir çalışmada, AAV tanılı hastalarda interstisyel akciğer hastalığı sıklığının da diğer bölgelere kıyasla artmış olduğu gösterilmiş ve bunun AAV' de interstisyel akciğer tutulumunun MPA alt tipi ve MPO-ANCA türü ile ilişkili olduğunu desteklediği öne sürülmüştür (88). Çalışmamızda da interstisyel akciğer hastalığı bulguları MPA tanılı olanlarda ve ayrıca MPO-ANCA pozitif olan hasta grubunda artmış sıklıkta bulunmuştur.

Bir diğer yandan, idiopatik pulmoner fibrozis (IPF) genel popülasyonda nadir görülen bir hastalık olup daha önce yapılan çalışmalarda bu hastalarda tanı anında ya da takiplerinde MPO-ANCA pozitifliği gelişebildiği ve bunlardan bir kısmının daha sonra MPA tanısı aldığı gösterilmiştir. Bu oran farklı çalışmalarda farklı değerlerde, %4-%36 aralığında bildirilmiştir ve idiopatik pulmoner fibrozisin bu şekilde MPO-ANCA pozitifliğinden ve MPA tanısından önce ortaya çıkması patogeneizde neden sonuç ilişkisi konusunda şüphelere yol açmıştır (81, 94, 95). Bu konuda 1990' da ortaya konulan, 1994' te Japonya' da yapılan bir çalışma ile doğrulanan, günümüze kadar yapılmış çalışmalarca da desteklenen, AAV' nin, özellikle MPO-ANCA pozitifliği ve MPA tanısının interstisyel akciğer hastalığı bulgularıyla ilişkili olduğudur ve neden sonuç ilişkilerinin araştırılması üzerine yapılan çalışmalar henüz yeterli değildir (95). Bu konuda aydınlatma sağlayacak çalışmalar, interstisyel akciğer hastalığı bulguları olan hasta grupları için daha iyi tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinin önünü açacaktır (83).

2016' da MPA tanılı 150 hastanın akciğer BT görüntülemelerinde saptanan anormal bulguların tedaviye yanıtlarının incelendiği çok merkezli bir çalışmada, IPF paterninin hayatta kalma oranı üzerinde bağımsız bir değişken olarak etkili olduğu bulunmuştur (89). AAV' de interstisyel akciğer hastalığının değerlendirildiği bir başka çalışmada da interstisyel akciğer hastalığının hastalık prognozu ve hasta yaşam kalitesi üzerinde etkisi olduğundan bahsedilmiş ve hastalık aktivite skorlarında interstisyel akciğer hastalığı varlığının bir kriter olmamasının, bu skorlama sistemlerinin revize edilmesini gerektirdiği savunulmuştur (83). Çalışmamızda BVAS skoru ortalaması, ağır akciğer tutulumu olanlarda hafif akciğer tutulumu olanlara kıyasla ve interstisyel pnömoni bulgusu izlenenlerde izlenmeyenlere kıyasla daha yüksek saptanmış ve BVAS skoru ile akciğer tutulum şiddeti ve ayrıca

interstisyel pnömoni şeklinde akciğer tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

AAV' de pulmoner kapiller damarlarda oluşan yaygın hasar sonucu alveolar bazal membran bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak, kırmızı kan hücrelerinin pulmoner alveolar boşluğa ekstrasvazasyonu meydana gelir. Bu durum alveolar hemoraji olarak bilinmekte olup GPA' da %7-45 ve MPA' da %10-30 oranlarında, EGPA' da ise nadir olarak gelişebildiği bildirilmiştir (96). Daha öncelerde diffüz alveolar hemoraji sıklıkla pulmonorenal tablo ile seyreden fulminan bir klinik durum olarak bilinirken, yapılan çalışmalarla, AAV' de hafif şiddetli alveolar hemorajinin, fulminan tablodan daha sık görüldüğü ortaya konulmuştur (97). Bazen hastalar retrospektif olarak sorgulandığında, alveolar hemorajiye işaret eden semptomların, alveolar hemoraji tanısı konulmadan önceki 12 aya kadar mevcut olabildiği görülmüştür (98). Ancak alveolar hemoraji ayırıcı tanısı özellikle hafif hemoraji varlığında oldukça zor olabilmektedir. Bu nedenle, hastalarda semptom olmaması halinde dahi, hastaların klinik ve radyolojik olarak alveolar hemoraji açısından dikkatli değerlendirilmesi önemlidir. Bunun yanı sıra, AAV' de solunum yetmezliğinin incelendiği çalışmalarda, bu durumun yüksek sıklıkla diffüz alveolar hemoraji tablosu ile ilişkili olarak geliştiği bulunmuştur (99, 100). Çalışmamızda alveolar hemoraji, hastaların %9.68' inde saptanmıştır. Masif pulmoner hemoraji ve/veya solunum yetmezliği olarak tanımlanan ağır akciğer tutulumu sıklığı ise %15.9 oranında görülmüştür. Bu durum başlangıçta semptomu olmayan hastalarda akciğer BT görüntüleme yorumlarında alveolar hemorajinin gözden kaçabilmesine bağlı olabilir. AAV tanısı olup alveolar hemoraji görülen hastaların incelendiği bir çalışmada, alveolar hemoraji %71.7 sıklıkla başlangıç semptomu olarak görülmüş ancak bunların yaklaşık %30' unda bu duruma işaret eden semptom bulunmadığı bildirilmiştir ve çalışmaya dahil edilen hastaların %91.5' inde hemoglobin seviyesinde düşüş görüldüğü saptanmıştır (96). Bu açıdan hastalarda saptanan aneminin kronik hastalığa bağlı olması dışında hafif şiddette bir alveolar hemorajiye işaret ediyor olabileceği akılda tutulmalı ve anemisi olan hastalar alveolar hemoraji açısından daha dikkatli değerlendirilmelidir. Çalışmamızda alveolar hemoraji görülen ve görülmeyen her iki hasta grubunda da ortalama hemoglobin değerleri düşük saptanmış, ancak alveolar hemoraji olan hastalarda hemoglobin değeri

ortalaması istatistiksel olarak anlamlı saptanmamakla birlikte daha düşük bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, AAV’ de alveolar hemorajinin uzun dönem sonuçları ve mortalite prediktörleri ele alınmış, kısa dönemde en önemli mortalite nedeni alveolar hemorajinin kendisi iken, üç ay sonrasında başlayan enfeksiyonlar bu dönem ve sonrasında en önemli mortalite nedeni olarak bildirilmiştir (96). Tüm bu bilgiler, alveolar hemorajinin AAV’ de çok önemli bir bulgu olduğunu, solunum yetmezliği ile ilişkili olabildiği gibi hafif formlarda da bulunabildiğini, bağışıklık baskılayıcı tedavi başlanırken yarar-zarar oranının değerlendirilmesinin hayati olduğunu akılda tutulmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

AAV’ de akciğer tutulumunun bir başka şekli olan trakeobronşiyal tutulum da akciğer BT görüntülemesi ile saptanabilmektedir. 2016’ da yayımlanan AAV tanılı 150 hastanın akciğer görüntüleme bulgularını inceleyen bir çalışmada, trakeobronşiyal tutulum bulgularının %66 oranında saptandığı, bunlardan en sık olarak bronşiolit, bronşiyal duvarda kalınlaşma ve bronşektazi bulgularının görüldüğü ve hastaların sırasıyla %55, %44 ve %32’ sinde izlendiği bildirilmiştir (89). AAV tanılı 129 hastanın akciğer görüntüleme bulgularının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise trakeobronşiyal tutulum sıklığı %24.8 olarak bulunmuştur (26). 2022 yılında akciğer tutulumu olan 366 AAV tanılı hastayla yapılan bir başka çalışmada ise trakeobronşiyal tutulum %16.7 saptanmış, bu durum bu çalışmada interstisyel akciğer hastalığına sekonder olarak gelişen traksiyon bronşektazilerinin ve diğer komorbiditelere bağlı olduğu bilinen havayolu bozukluklarının dışlanmış olmasına bağlanmıştır. Biz çalışmamızda tüm hastalarda bronşektazi sıklığını %22.6, santral havayolu tutulum sıklığını ise %8.06 olarak saptadık. Sonuç olarak, AAV’ de trakeobronşiyal tutulum sıklığı, farklı çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmiş olmakla birlikte, AAV ile ilişkisi kesin olarak ortaya konulmuştur (26, 42, 44, 46, 79, 88, 95, 101).

Daha önce yapılmış çalışmalarda ve bu çalışmada, trakeobronşiyal tutulum sıklığı AAV alt tiplerinden en sık GPA’ da saptanmış, ayrıca hastalar pozitif olan ANCA türüne sınıflanarak kıyaslandığında PR3-ANCA pozitifliğinde MPO-ANCA pozitifliğine kıyasla artmış olduğu ortaya konulmuştur (26). GPA tanılı hastalarda trakeobronşiyal tutulumun incelendiği çok sayıda çalışmalar oran yaklaşık %40 civarında bulunurken, %73 olarak bildiren bir çalışma da mevcuttur (44, 102). MPA

tanılı hastalarda trakeobronşiyal tutulum %32-%55 arasında bildirilmiştir ve sıklıkla bronşiolit, bronşiyal duvar kalınlaşması ve bronşektazi şeklinde görülmektedir (91). GPA' da ise sıklıkla santral havayolu tutulumu şeklinde görülmektedir (26). Bizim çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalarda bildirilenlerin aksine, bronşektazi görülme sıklığı PR3-ANCA pozitif hastalarda, MPO-ANCA pozitif hastalara kıyasla anlamlı oranda artmış bulunmuştur (26, 78).

AAV tanılı –özellikle GPA tanılı- hastalarda, santral havayolu tutulumu en sık subglottik bölgede görülmektedir (42). Santral havayolu tutulumuna bağlı bronşiyal duvarda konsentrik kalınlaşmalar, hava yolunda stenoza neden olabilmektedir. Ayrıca hava yollarında mukozal ülserasyon gelişerek hastalarda hemoptiziye yol açabilmektedir. Klinikte hastalarda hemoptizi dışında progresif solunum güçlüğü ve stridor semptom ve bulguları gelişebilmektedir (101). Yapılan çalışmalarda, GPA' da subglottik stenoz sıklığı %15-%25 ve trakeal stenoz sıklığı %3-%7 oranlarında bildirilmiştir (103).

Plevral efüzyon akciğer BT görüntülemelerinde izlenen nonspesifik bir bulgu olarak, AAV hastalarında sistemik inflamasyon, kalp yetmezliği ya da böbrek bozukluğuna sekonder olarak gelişebilmektedir. Çalışmamızda hastalarda %32.3 sıklıkla izlendiği görülmüştür ve tanısı MPA olan hastalarda daha sık saptanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda plevral efüzyon sıklığı %19, %26 ve %20 oranlarında bulunmuş, MPA tanılı 85 hasta ile yapılan bir çalışmada ise plevral efüzyon sıklığı %6 olarak bildirilmiştir (26, 30, 89, 91). Bu farklılığın nedeni plevral efüzyonun hastalık ile direkt ilişkiden çok, bahsedilen durumlara sekonder olarak gelişmesi olabilir. Çalışmalarda ayrıca plevral efüzyonun daha yüksek sıklıkla bilateral olarak görüldüğü saptanmıştır (26, 89). Perikardiyal efüzyon da AAV' de, plevral efüzyona benzer şekilde sistemik inflamasyon ya da yüklenme bulgusu olarak görülebilmektedir ve çalışmamızda %12.9 oranında saptanmıştır. Benzer bir çalışmada ise bu oran %5 olarak bildirilmiştir (26).

Çalışmamızda çapı 10 mm üzerinde lenfadenopati görülme sıklığı tüm hastalarda %33.9 saptanmıştır. AAV alt tipi ya da ANCA pozitifliği/türü ile herhangi bir ilişki saptanmayan bu bulgu da AAV tanılı hastaların akciğer BT görüntülemelerinde saptanabilen nonspesifik bulgulardandır. Hastalığın kendisine

bağlı olabileceği gibi, AAV tanılı hastalarda artmış sıklıkta görülen enfeksiyon ya da maligniteler de ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Akciğer görüntüleme bulgularının, hastaların AAV alt tanısına veya pozitif olan ANCA türüne göre sınıflanarak incelendiği çalışmalar literatürde oldukça kısıtlı sayıdadır (26). Bununla birlikte, GPA ve MPA tanılı hasta gruplarında ayrı ayrı yapılmış akciğer BT görüntüleme bulgularının değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur (42, 44, 46, 89, 90, 104). Bu çalışmalarda MPA tanılı hastalarda en sık saptanan akciğer BT görüntüleme bulgusu buzlu cam görünümü olarak bildirilmiştir. GPA tanılı hastalarda ise en sık nodüler lezyonların görüldüğü bilinmektedir (42, 44, 45). Nodüller, yapılan çalışmalarda genel olarak AAV' de de en sık görülen bulgu olarak bildirilmiştir (26, 46). Saptanan nodüllerde kavitasyon sıklığı GPA' da %25-%49 aralığında bulunmaktadır (42, 44, 46). Kavitasyon ayrıca PR3-ANCA pozitifliğinde daha sık olarak bildirilmiştir (26). Bununla birlikte GPA tanılı hastaların akciğer BT görüntülemelerinde buzlu cam %16-%50 aralığında sıklıklarda bildirilmiş ve çoğunlukla hemorajiye sekonder görülen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir (44). MPA tanılı hastalarda nodül görünümü ise 150 MPA tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada %9, bir başka çalışmada %20, MPA ve GPA tanılı hasta gruplarının değerlendirildiği bir çalışmada ise %16 olarak bildirilmiştir (26, 42, 44).

Çalışmamızda MPA tanılı hastalarda, nodül ve buzlu cam opasitelerinin yanında, retikülasyon, bal peteği görünümü, interstisyel pnömoni gibi interstisyel akciğer hastalığı bulguları literatürle uyumlu şekilde sıkça izlenirken; GPA tanılı hastalarda konsolidasyon, amfizem, santral havayolu hastalıkları ve bronşektazi bulguları artmış sıklıkta görülmüştür. Güncel çalışmalarda ise AAV' de santral havayolu hastalığı bulguları GPA tanılı veya PR3-ANCA pozitif hastalarda belirgin olarak daha sık iken bronşektazi bulgularının, tanısı MPA olan veya pozitif ANCA türü MPO-ANCA olan hastalarda daha sık görüldüğüne dair veriler sunulmakta olup bizim çalışmamızın sonuçları bunu desteklememektedir (26, 90). Bu çalışmalarda özellikle MPO-ANCA pozitif GPA tanılı hastalarda bronşektazi sıklığının anlamlı oranda daha sık görüldüğünden bahsedilmekte, bu hasta grubunun farklı bir AAV subgrubu olarak ele alınması önerilmektedir (90).

AAV' de ağır akciğer tutulumu, ciddi solunum yetmezliği, yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkili ve hayatı tehdit edici bir durum olan diffüz alveolar hemoraji sıklığı da MPA tanılı veya MPO-ANCA pozitif hastalarda daha sık bildirilmiştir; çalışmamızın sonuçları da bu bilgiyi desteklemektedir (26, 44).

Hastalar akciğer tutulum şiddeti açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızın sonuçları literatürü destekler şekilde ağır akciğer tutulumu, MPA tanılı veya MPO-ANCA antikor pozitifliği olan hastalarda GPA tanılı ya da PR3-ANCA pozitifliği olan hastalara kıyasla daha sık görülmüştür (26, 44).

Çalışmamızda ayrıca pozitif olan ANCA subtipi titrelerinin akciğer görüntüleme bulguları ile ilişkisi incelenmiştir. Pulmoner hemoraji görülme sıklığının MPO-ANCA titresi düşük pozitif olan hastalarda ve bal peteği görülme sıklıklarının ise MPO-ANCA titresi yüksek pozitif olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kaviter lezyon ve amfizem şeklinde tutulum sıklığı ise, PR3-ANCA titreleri yüksek pozitif olan kişilerde anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Bilateral kaviter lezyon görülme sıklığının ise bu gruplarda titre ile orantılı olarak arttığı ve en sık PR3-ANCA titresi çok yüksek pozitif olan grupta görüldüğü saptanmıştır. Literatürde bilginiz dahilinde bu kıyaslamaların yapıldığı kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak, 2010 yılında pulmonorenal sendromların ele alındığı bir derlemede MPO-ANCA' nın nötrofil aracılı bir alveolar hemoraji ve glomerulonefrite neden olduğundan bahsedilirken, nötrofil adhezyonunun yüksek MPO-ANCA titresi ile daha fazla arttığı belirtilmiştir (105). Ayrıca akciğer görüntülemeleri özelliklerine göre gruplandırılan MPA tanılı 144 hasta ile yapılan bir çalışmada, havayolu hastalığı bulgularının sık görüldüğü grupta MPO-ANCA pozitiflik oranının ve buna ek olarak titrelerinin de daha yüksek olduğu bildirilmiştir (104). Ancak bizim çalışmamızın sonuçları bunu desteklememiştir. Yine de, ANCA subtipi ve titrelerine göre yapılan sınıflandırmalar ile akciğer görüntülemelerinin değerlendirilmesi üzerine daha büyük örneklemeler ile yapılacak çalışmalar, akciğer tutulumunun patofizyolojisiyle ilgili yol gösterici sonuçlar verebilir.

Çalışmamızda ek olarak akciğer tutulum şekillerinin hastalığın ekstrapulmoner tutulum özellikleri ile ilişkileri incelenmiş, buzlu cam ve LAP (>10

mm) bulguları görülen hastalarda kardiyak tutulum artmış bulunmuştur. Bu durum bu bulguların ve kardiyak tutulumun sıklıkla EGPA hastalarında görülmesine bağlı olabilmekle birlikte patofizyolojik açıdan ilgi çekicidir (2, 28). Benzer şekilde, kaviter nodül ve amfizem bulguları izlenen hastalarda üst solunum yolu sıklığı; peribronkovasküler nodül izlenen hastalarda santral sinir sistemi tutulumu ve LAP (>10 cm) izlenen hastalarda göz tutulumu sıklıkları artmış bulunmuştur. Bu çerçevede, bir çalışmada sinir sistemi tutulumu sıklığı, diffüz alveolar hemoraji varlığı ile ters orantılı olarak ilişkili bulunmuştur (90). Çalışmamızda bu bulgu desteklenmemiş olup, bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Retrospektif değerlendirme yapılması nedeniyle hastaların yakınmaları gibi subjektif değerlendirme verilerinin tarafımızca hastadan değil hastane kayıt sisteminden elde edilmiş olması, akciğer görüntüleme bulgularının çoğunlukla histopatolojik inceleme sonuçlarının olmaması ya da bu sonuçlara ulaşılamaması, çalışmamızın sonuçları için kısıtlayıcı olmuştur. Ayrıca örneklem sayısının az olması ve hastalıklara göre hasta sayısı dağılımının homojen olmayışı, çalışmamızın bir başka kısıtlılığıdır. Bir diğeri ise, akciğer BT görüntülemelerinin belli kriterler oluşturularak yeniden yorumlanmamış olup raporlarına retrospektif olarak ulaşılmış olmasıdır. Ayrıca görüntülemeler tanı anında veya hastalık sürecinde yapılmış görüntülemelerdir. Ancak retrospektif yorumların kullanılmış olması aynı zamanda çalışmada bias olma ihtimalini azaltan bir faktördür.

Sonuç olarak, AAV' de akciğer tutulumu sıklıkla görülmekte olup hafif, non-spesifik bulgularla seyredebildiği gibi hayatı tehdit edici durumlara yol açabilmekte ve görülen bulgular çok çeşitli şekillerde olabilmektedir. Bazen tanıya yol gösterici olup, bazense tanıdan yıllar öncesinde gelişmiş olabilmekte, bazen ise hastalık seyrinde hastalığın kendisine, ek organ tutulumlarına ya da verilen tedavilere sekonder olarak gelişebilmektedir. Böylesine geniş bir kapsamı olan akciğer tutulumunun bu hastalarda birçok yönden değerlendirilmesi, şuana kadar patofizyolojisi netleştirilmemiş olan tutulum şekillerinin patofizyolojisinin aydınlatılmasına ve yeni tedavi yöntemlerinin bulunmasına ya da daha spesifik tedavi algoritmalarının oluşturulmasına olanak sağlayacaktır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, AAV tanılı hastaların toraks BT görüntülemelerinde en sık izlenen bulgu nodüler opasite olarak saptanmıştır. Bal peteği şeklinde tutulum sıklığı MPA tanılı hastalarda, kaviter nodül ise GPA tanılı olanlarda anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Ayrıca akciğer tutulum şekillerinin ekstrapulmoner tutulum sıklığı ile ilişkileri ortaya konulmuştur. Buna ek olarak ANCA titreleri kategorize edilerek görülen akciğer görüntüleme bulgularının sıklıkları bu sınıflar arasında kıyaslanmış, bazı farklar görülmesine karşın her kategoriye düşen hasta sayısının yeterli olmaması nedeniyle istatistiksel anlamlılığı değerlendirilememiştir; bu alanda daha büyük örneklemlemlerle ve daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Plevral efüzyon, venöz konjesyon, perikardiyal efüzyon bulguları olan hastalarda renal tutulum sıklığı artmış bulunmuş, bu bulguların genellikle direkt akciğer tutulumundan daha sık olarak renal tutulumun komplikasyonu olarak görüldüğünü düşündürmüştür ($p<0.05$).

AAV birçok hastalığın ayırıcı tanısında yer alan, ciddi morbidite ve mortaliteyle sonuçlanabilen bir hastalık grubu olup sıkça eşlik eden akciğer tutulumuna bağlı gelişen bulguların tanınması önemlidir. Ayrıca tedavisinde ciddi yan etkileri olabilen ajanlar kullanılabildiğinden, prognozu öngörebilmek ve doğru tedavi planını yapabilmek önemlidir. Sonuç olarak AAV akciğer tutulumuna bağlı gelişen akciğer görüntüleme bulgularının daha ayrıntılı şekilde ortaya konulması hastalık patofizyolojisinin aydınlatılması, prognozun belirlenmesi ve tedavi planıyla ilgili gelişmelere katkı sağlayabilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. A. Richard Kitching, Hans-Joachim Anders, Neil Basu: ANCA-associated vasculitis. *Nature Reviews- Disease Primer*, 6:71, 2020.
2. Anthony Fauci. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20th edition, vol.2 pp. 2574-2582.
3. Cemal Bes, Erdoğan Çetinkaya. *Romatizmal Hastalıklarda Akciğer*, 2021.
4. Hoffman GS, Calabrese LH. Vasculitis: determinants of disease patterns. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(8):454-62.
5. C. Ponte, A.F. Agueda, R.A. Luqmani. Clinical features and structured clinical evaluation of vasculitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 1521-6942/© 2018 Published by Elsevier Ltd., Volume 32, Issue 1, February 2018, Pages 31-51.
6. JC Jennette et al: *Arthritis Rheum* 65:1, 2013.
7. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1-11.
8. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman GS, Jayne DR, Jennette JC, et al, for the American College of Rheumatology, the American Society of Nephrology, and the European League Against Rheumatism. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011;63:863-4.
9. Ediz DALKILIÇ, Belkıs Nihan COŞKUN, İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, Türkiye Klinikleri *J Rheumatol-Special Topics*. 2018;11(1):1-3.
10. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DG, Epidemiology of ANCA-associated vasculitis, *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 Aug;36(3):447-61.

11. Gary S. Hoffman, MD; Gail S. Kerr, MD, et al. Wegener's Granulomatosis: An Analysis of 158 Patients. *Annals of Internal Medicine* 1992;116:488-498.
12. Kessenbrock, K. et al. Netting neutrophils in autoimmune small- vessel vasculitis. *Nat. Med.* 15, 623–625 (2009).
13. Lyons, P. A. et al. Genome- wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat. Commun.* 10, 5120 (2019).
14. Sablé- Fourtassou, R. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg- Strauss syndrome. *Ann. Intern. Med.* 143, 632–638 (2005).
15. Sinico, R. A. et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg- Strauss syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 52, 2926–2935 (2005).
16. Alba MA, Jenette JC, Falk RJ. Pathogenesis of ANCA-Associated Pulmonary Vasculitis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39(4):413-24
17. Tadema H, Heeringa P, Kallenberg CG. Bacterial infections in Wegener's granulomatosis: mechanisms potentially involved in autoimmune pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(04):366–371
18. Jagiello, P. et al. New genomic region for Wegener's granulomatosis as revealed by an extended association screen with 202 apoptosis- related genes. *Hum. Genet.* 114, 468–477 (2004)
19. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Phil M, Holle JU, et al., Genetically distinct subsets within ANCA associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012;367:214-23.
20. Merkel PA, Xie G, Monach PA, et al.; Vasculitis Clinical Research Consortium. Identification of functional and expression polymorphisms associated with risk for antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(05):1054–1066
21. Ciavatta DJ, Yang J, Preston GA, et al. Epigenetic basis for aberrant upregulation of autoantigen genes in humans with ANCA vasculitis. *The Journal of clinical investigation.* 2010;120(9):3209-19

22. Kariv, R., Sidi, Y. & Gur, H. Systemic vasculitis presenting as a tumorlike lesion. Four case reports and an analysis of 79 reported cases. *Medicine* 79, 349–359 (2000)
23. Jennette, J. C. & Falk, R. J. Small- vessel vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 337, 1512–1523 (1997)
24. Eular Textbook on Rheumatic Diseases, Vasculitis: Classification, Secondary Forms and Mimics. pp 616-664
25. Eva Reinhold-Keller, Nadja Beuge, Ute Latza, et al. An Interdisciplinary Approach to the Care of Patients with Wegener's Granulomatosis, Long term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* Vol 43, No. 5 , May 2000, pp 1021-1032. 5
26. Aladdin J. Mohammad, Kristian H. Mortensen, Judith Babar, Rona Smith, Rachel B. Jones,
27. Daiki Nakagomi, Pasupathy Sivasothy, and David R.W. Jayne. Pulmonary Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-associated Vasculitis: The Influence of ANCA Subtype
28. Savage CO, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997;349:553-8.
29. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98:76-85.
30. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:421-30.
31. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DG. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM* 2005;98:97-111.
32. Comarond C. Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Autoimmun Rev.* (2013) 12(4):501-505.
33. Tedesco, M., Gallieni, M., Pellegata, F., Cozzolino, M. & Alberici, F. Update on ANCA- associated vasculitis: from biomarkers to therapy. *J. Nephrol.* 32, 871–882 (2019).

34. Dekkema, G. J. et al. Urinary and serum soluble CD25 complements urinary soluble CD163 to detect active renal anti- neutrophil cytoplasmic autoantibodyassociated vasculitis: a cohort study. *Nephrol. Dial. Transpl.* 34, 234–242 (2019).
35. Zheng Y., Zhang Y., Cai M., Lai N., Chen Z., Ding M. Central Nervous System Involvement in ANCA-Associated Vasculitis: What Neurologists Need to Know: Review Article. *Front. Neurol.* (2019) 9:1166.
36. Abdel Razek AA, Alvarez H, Bagg S, Refaat S, Castillo M. Imaging spectrum of CNS vasculitis. *Radiographics* (2014) 34:873–94.
37. Berlis A, Petschner F, Botefur IC, Spreer J. Wegener granuloma in the fourth ventricle. *AJNR Am J Neuroradiol.* (2003) 24:523–5.
38. Yonekawa T, Murai H, Utsuki S, Matsushita T, Masaki K, Isobe N, et al. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2013) 85:732–9.
39. Choi HA, Lee MJ, Chung CS. Characteristics of hypertrophic pachymeningitis in patients with granulomatosis with polyangiitis. *J Neurol.* (2017) 264:724–32.
40. Pakalniskis MG, Berg AD, Policeni BA, Gentry LR, Sato Y, Moritani T, et al. The many faces of granulomatosis with polyangiitis: a review of the head and neck imaging manifestations. *Am J Roentgenol.* (2015) 205:W619–29.
41. Hee-Jin Park, Seung Min Jung, Jason Jungsik Song, Yong Beom Park, Ji-Sun Song, Sang-Won Lee: Comparison of Radiological and Histological Findings of Lung Parenchyma in Patients with Antineutropil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Yonsei Med J* 2019 May; 60(5);454-460.
42. Ananthakrishnan L, Sharma N, Kanne JP. Wegener’s granulomatosis in the chest: high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192:676-82.
43. Ananthakrishnan L, Sharma N, Kanne JP. Wegener’s granulomatosis in the chest: high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192:676-82.

44. Lohrmann C, Uhl M, Kotter E, Burger D, Ghanem N, Langer M. Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and a review of the literature. *Eur J Radiol* 2005;53:471-7.
45. Pretorius ES, Stone JH, Hellman DB, Fishman EK. Wegener's Granulomatosis: CT evolution of pulmonary parenchymal findings in treated disease. *Crit Rev Comput Tomogr* 2004;45:67-85.
46. Guneyli S, Ceylan N, Bayraktaroglu S, Guvenmez S, Aksu K, Kocacelebi K, et al. Imaging findings of pulmonary granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): lesions invading the pulmonary fissure, pleura or diaphragm mimicking malignancy.
47. Papiris SA, Manoussakis MN, Drosos AA, Kontogiannis D, Constantopoulos SH, Moutsopoulos HM. Imaging of thoracic Wegener's granulomatosis: the computed tomographic appearance. *Am J Med* 1992;93:529-36.
48. Colby, TV. Diffuse pulmonary hemorrhage in Wegener's granulomatosis. *Semin Respir Med* 1989; 10:136.
49. Stephen West, Nishkantha Arulkumaran, Phillip W. Ind and Charles D. Pusey; Diffuse Alveolar Haemorrhage in ANCA-associated Vasculitis. *Intern Med*:52:5-13, 2013.
50. Bes C.; Granülomlu Polianjiitis (Wegener Granülomatozu). *Klinik ve Laboratuvar Bulguları. Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics* 2018;11(1):12-6.
51. Churg, A. in *Oxford Textbook of Vasculitis* (eds Ball G. V., Fessler B. J., & Bridges S. L.) Ch. 9, 101-108 (Oxford University Press, 2014).
52. Rahmattulla, C., Bruijn, J. A. & Bajema, I. M. Histopathological classification of antineutrophil cytoplasmic antibody- associated glomerulonephritis: an update. *Curr. Opin. Nephrol. Hyperten.* 23, 224–231 (2014).
53. Berden, A. E. et al. Histopathologic classification of ANCA- associated glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 21, 1628–1636 (2010). A classification system based on glomerular histopathology, which is associated with the outcome of renal disease in AAV.

54. Zhang, S., Yuan, D. & Tan, G. Neurological involvement in primary systemic vasculitis. *Front. Neurol.* 10, 430 (2019).
55. Prayson RA. Skeletal muscle vasculitis exclusive of inflammatory myopathic conditions: a clinicopathologic study of 40 patients. *Hum Pathol.* (2002), 33(10):989. Brimin.
56. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, Khalid S, Hutchings A, Watts RA, Merkel PA, Luqmani RA; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Mar;74(3):393-399.
57. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, Judge A, Hutchings A, Merkel PA, Luqmani RA, Watts RA; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Mar;74(3):400-406.
58. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, Khalid S, Hutchings A, Luqmani RA, Watts RA, Merkel PA; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar;81(3):309-314.
59. Mukhtyar, C. et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann. Rheum. Dis.* 68, 1827–1832 (2009).
60. Roser Solans-Laqué et al. Comparison of the Birmingham Vasculitis Activity Score and the Five-Factor Score to Assess Survival in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis: A Study of 550 Patients From Spain (REVAS Registry). *Arthritis Care & Research* Vol. 72, No. 7, July 2020, pp 1001–1010.
61. Exley, A. R. et al. Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheumatol.* 40, 371–380 (1997).

62. Erten Ş., Antinötrofil Sitoplazmik Antikor İlişkili Vaskülitler: Tedavi ve Prognoz. Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics 2018;11(1):39-48.
63. Gopaluni, S. et al. Effect of disease activity at three and six months after diagnosis on long- term outcomes in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 71, 784–791 (2019).
64. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, et al; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group.. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53 (12):2306-9.
65. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, et al; EUVAS investigators. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term followup. *Ann Rheum Dis* 2012;71(6):955-60.
66. De Groot, K. et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody- associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 52, 2461–2469 (2005).
67. Smith, R., Jayne, D. & Merkel, P. A randomized, controlled trial of rituximab versus azathioprine after induction of remission with rituximab for patients with ANCA- associated vasculitis and relapsing disease (abstract). *Arthritis Rheumatol.* 71 (Suppl. 10) (2019).
68. Stone, J. H. et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 363, 221–232 (2010). A clinical trial that demonstrates that rituximab is at least equivalent to cyclophosphamide in the induction of remission in AAV.
69. Specks, U. et al. Efficacy of remission- induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 369, 417–427 (2013).
70. Wechsler, M. E. et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N. Engl. J. Med.* 376, 1921–1932 (2017). A clinical trial that demonstrates that the anti- IL-5 therapy mepolizumab is an effective treatment for EGPA.

71. Steinfeld, J. et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 143, 2170–2177 (2019).
72. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, Archer AM, Conn DL, Full KA, Grayson PC, Ibarra MF, Imundo LF, Kim S, Merkel PA, Rhee RL, Seo P, Stone JH, Sule S, Sundel RP, Vitobaldi OI, Warner A, Byram K, Dua AB, Husainat N, James KE, Kalot MA, Lin YC, Springer JM, Turgunbaev M, Villa-Forte A, Turner AS, Mustafa RA. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Aug;73(8):1366-1383.
73. Flossmann, O. et al. Long- term patient survival in ANCA- associated vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 70, 488–494 (2011).
74. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 16, Issue 10, October 2001, Pages 2018–2027.
75. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:33-9. [PMID: 8808107].
76. Bacon PA. The spectrum of Wegener's granulomatosis and disease relapse. *N Engl J Med.* 2005;352:330-2. [PMID: 15673799].
77. Hogan SL, Falk RJ, Chin H et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005; 143: 621–631.
78. Greenan K, Vassallo D, Chinnadurai R, Ritchie J, Shepherd K, Green D, Ponnusamy A, Sinha S. Respiratory manifestations of ANCA-associated vasculitis. *Clin Respir J.* 2018 Jan;12(1):57-61.
79. Jean-Paul Makhzoum, Peter C Grayson, Cristina Ponte, Joanna Robson, Ravi Suppiah, Richard A Watts, Raashid Luqmani, Peter A Merkel, Christian Pagnoux, for the DCVAS Collaborators, Pulmonary involvement

in primary systemic vasculitides, *Rheumatology*, Volume 61, Issue 1, January 2022, Pages 319–330.

80. FijoŁek J, Wiatr E. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) - their role in pathogenesis, diagnosis, and treatment monitoring of ANCA-associated vasculitis. *Cent Eur J Immunol*. 2020;45(2):218-227.
81. Ando, M., Miyazaki, E., Ishii, T., Mukai, Y., Yamasue, M., Fujisaki, H., ... Kumamoto, T. (2013). Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangiitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*, 107(4), 608–615.
82. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, Luqmani R, Mills J, Mooney J, Venning M, Watts RA; BSR and BHRP Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHRP guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec;53(12):2306-9.
83. Hervier B, Pagnoux C, Agard C, Haroche J, Amoura Z, Guillevin L, et al; French Vasculitis Study Group. Pulmonary fibrosis associated with ANCA-positive vasculitides. Retrospective study of 12 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009;68:404-7.
84. Travis WD, Leslie KO, Beasley MB. Pulmonary vasculitis and pulmonary hemorrhage. In: Leslie KO, Wick MR. *Practical pulmonary pathology: a diagnostic approach*. Philadelphia (PA): Elsevier;2018. p.365-400.
85. Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, Toya SP, Boki KA, Zormpala A, et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur Respir J* 2010;36:116-21.
86. Palmucci, S.; Inì, C.; Cosentino, S.; Fanzone, L.; Di Pietro, S.; Di Mari, A.; Galioto, F.; Tiralongo, F.; Vignigni, G.; Toscano, S.; et al. Pulmonary Vasculitides: A Radiological Review Emphasizing Parenchymal HRCT Features. *Diagnostics* 2021, 11, 2318.
87. Zhou, P., Li, Z., Gao, L. *et al.* Pulmonary involvement of ANCA-associated vasculitis in adult Chinese patients. *BMC Pulm Med* **22**, 35 (2022).

88. Ando Y, Okada F, Matsumoto S, Mori H. Thoracic manifestation of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-related disease. CT findings in 51 patients. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:710-6.
89. Yamagata M, Ikeda K, Tsushima K, Iesato K, Abe M, Ito T, et al. Prevalence and Responsiveness to Treatment of Lung Abnormalities on Chest Computed Tomography in Patients With Microscopic Polyangiitis: A Multicenter, Longitudinal, Retrospective Study of One Hundred Fifty Consecutive Hospital-Based Japanese Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Mar;68(3):713-23.
90. Kida T, Tanaka T, Yokota I, Tamagaki K, Sagawa T, Kadoya M, Yamada T, Fujioka K, Wada M, Kohno M, Hiraoka N, Omoto A, Fukuda W, Kawahito Y. Association between preexisting lung involvements and the risk of diffuse alveolar hemorrhage in patients with microscopic polyangiitis: A multi-center retrospective cohort study.
91. Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, Cassone G, Faverio P, Cavazza A, Sverzellati N, Salvarani C, Luppi F. Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Mar-Apr;38 Suppl 124(2):221-231.
92. Arulkumaran N, Periselneris N, Gaskin G, Strickland N, Ind PW, Pusey CD, Salama AD. Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis: a retrospective observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Nov;50(11):2035-43.
93. Comarmond C, Crestani B, Tazi A, Hervier B, Adam-Marchand S, Nunes H, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Nov;93(24):340-349.
94. Hiromura K, Nojima Y, Kitahara T, et al. Four cases of antimyeloperoxidase antibody-related rapidly progressive glomerulonephritis during the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Nephrol* 2000;53:384e9.

95. Sebastiani M, Luppi F, Sambataro G, Castillo Villegas D, Cerri S, Tomietto P, Cassone G, Bocchino M, Atienza-Mateo B, Cameli P, Moya Alvarado P, Faverio P, Bargagli E, Vancheri C, Gonzalez-Gay MA, Clini E, Salvarani C, Manfredi A. Interstitial Lung Disease and Anti-Myeloperoxidase Antibodies: Not a Simple Association. *J Clin Med*. 2021 Jun 9;10(12):2548.
96. Quartuccio L, Bond M, Isola M, Monti S, Felicetti M, Furini F, et al. Italian Study Group on Lung Involvement in Rheumatic Diseases and the Italian Vasculitis Study Group. Alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis: Long-term outcome and mortality predictors. *J Autoimmun*. 2020 Mar;108:102397.
97. Casian, A., & Jayne, D. (2011). Management of Alveolar Hemorrhage in Lung Vasculitides. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 32(03), 335–345.
98. Lauque D, Cadranel J, Lazor R, Pourrat J, Ronco P, Guillemin L, Cordier JF. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Medicine (Baltimore)*. 2000 Jul;79(4):222-33.
99. Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO, Tryfon S, Fervenza FC, Ytterberg SR, Specks U. Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jun;68(6):1467-76.
100. ter Maaten JC, Franssen CF, Gans RO, van Schijndel RJ, Hoorntje SJ. Respiratory failure in ANCA-associated vasculitis. *Chest*. 1996 Aug;110(2):357-62.
101. Polychronopoulos VS, Prakash UB, Golbin JM, Edell ES, Specks U. Airway involvement in Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 Nov;33(4):755-75, vi.
102. Lee KS, Kim TS, Fujimoto K, Moriya H, Watanabe H, Tateishi U, Ashizawa K, Johkoh T, Kim EA, Kwon OJ. Thoracic manifestation of

Wegener's granulomatosis: CT findings in 30 patients. *Eur Radiol.* 2003 Jan;13(1):43-51.

103. Zycinska, K. *et al.* (2013). Subglottic and Tracheal Stenosis due to Wegener's Granulomatosis. In: Pokorski, M. (eds) *Respiratory Regulation - Clinical Advances. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 755. Springer, Dordrecht.

104. Suzuki A, Sakamoto S, Kurosaki A, Kurihara Y, Satoh K, Usui Y, et al. Chest High-Resolution CT Findings of Microscopic Polyangiitis: A Japanese First Nationwide Prospective Cohort Study. *AJR Am J Roentgenol.* 2019 Jul;213(1):104-114.

105. Richard W. Lee, David P. D'Cruz. Review Pulmonary renal vasculitis syndromes. *Elsevier Autoimmunity Reviews* 9 (2010) 657–660.