



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**TAKAYASU ARTERİTİNDE SERUM KALPROTEKTİN
DÜZEYLERİNİN HASTALIK BULGULARI VE
AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Derya KILINÇ ÖZLÜ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Fatih YILDIZ

KAHRAMANMARAŞ-2021



T.C.

KAHRAMANMARAŞ ST İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**TAKAYASU ARTERİTİNDE SERUM KALPROTEKTİN
DÜZEYLERİNİN HASTALIK BULGULARI VE
AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Derya KILINÇ ÖZLÜ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Fatih YILDIZ

KAHRAMANMARAŞ-2021

TEŞEKKÜRLER

Çalışmamın konusunun belirlenmesinde, yürütülmesinde, sonuçlandırılmasında ve uzmanlık eğitimimde yardımını, bilgisini, deneyimini ve sabrını esirgemeyen tez danışmanım hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatih YILDIZ'a;

Eğitimim süresince; bilgi, tecrübesi, hoşgörüsü, disipliniyle fikir ve tecrübelerinden faydalandığım, zor zamanlarımda koruyan kollayan desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN'e,

Asistanlık eğitimimde emeği olan sayın hocalarım; Prof. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN, Prof. Dr. Özkan GÜNGÖR, Doç. Dr. Orçun ALTUNÖREN, Doç. Dr. Ertuğrul ERKEN, Doç. Dr. Dilek TÜZÜN, Dr. Öğrt. Üy. Kadir GİŞİ, Dr. Öğrt. Üy. Murat İSPİROĞLU, Doç. Dr. Gökmen AKTAŞ, Dr. Öğrt. Üy. Murat ŞAHİN'e;

Serum KLP düzeyinin çalışılmasında katkılarından dolayı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Muhammed SEYİTHANOĞLU'na;

Tezimin istatistiginin yapılmasında yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Adem DOĞANER'e';

Tezime desteklerini esirgemeyen başta Dr. Serdal GÖK, Dr. Okay IŞIKTAŞ, Dr. Mahmut ARMAĞAN, Stj. Dr. Hatice GÜVEN, İpek EMİNOĞLU olmak üzere asistanlığım süresince beraber çalıştığım tüm arkadaşlarıma;

Minik Mustafa'larım, dünyama anlam katan güzelliklerim, en büyük destekçilerim, kızlarım Fatma Erva ÖZLÜ ve Elif Feyza ÖZLÜ'ye;

Şairleri ile ünlü şehirde kaybettiğim şiirim, her şeyim, eşim MUSTAFA ÖZLÜ'ye

Sonsuz teşekkürler

Dr. Derya KILINÇ ÖZLÜ
2021

TAKAYASU ARTERİTİNDE SERUM KALPROTEKTİN DÜZEYLERİNİN HASTALIK BULGULARI VE AKTİVASYONLA İLİŞKİSİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Derya KILINÇ ÖZLÜ

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

EKİM 2021

ÖZET

Amaç: Takayasu arteriti (TAK) aorta, onun ana dalları ve pulmoner arterleri etkileyen kronik granülamatöz büyük damar vaskülitidir. Spesifik semptomların ve laboratuvar biyo-belirteçlerinin azlığı, hastalığın tanısında ve takibinde aktivasyonu belirlemede zorluklara yol açar. Aktivasyonu belirlemedeki güçlükler ve subklinik inflamasyon veya yapısal hasar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Serum Kalprotektin (KLP) düzeyi ile birçok inflamatuvar hastalık arasında ilişki gösterilmiştir. Yapılan az sayısa çalışmada büyük damar vaskülitlerinde hastalık aktivasyonu göstermede veriler sınırlıdır. Bu çalışmada TAK'lı hastalarda serum KLP düzeyinin hastalık bulguları ve aktivasyonu ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Hastalar ve Metod: Bu kesitsel çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim dalında takipli ACR 1990 TAK kriterlerini karşılayan 28 hasta ve kontrol grubu olarak 26 İBH hastası ve 26 sağlıklı birey toplam 80 kişi alındı. Hastaların demografik özellikleri hastane dosya sisteminden alınarak kaydedildi. Ülseratif kolit (ÜK) hastalarında klinik aktivite Truelove-Witts, Crohn hastalarında (CH) klinik aktive indeksi CDAİ kullanıldı. TAK hastaları Doktor Global Değerlendirmesine (PGA) göre Aktif/İnaktif/Persintan olarak gruplandırıldı. Hastaların son vizitlerindeki: Kerr ve ITAS 2010 aktivite skorları hesaplanarak kaydedildi. Hastalardan rutin kontrol tetkikleri (CRP, ESR ve Hemogram) için venöz kan alınırken, KLP çalışılması amaçlı 2cc daha kan alındı, santrifüje edilip serum izole edildikten sonra serum örnekleri çalışma gününe kadar -80°C de saklandı. Serum KLP tayini için "Human calprotectin ELISA Kit" kiti kullanılarak çalışıldı.

Bulgular: TAK hastalarının cinsiyet dağılımı: Kadın/Erkek; 26/2 (%92,9/7,1) idi. Hastaların yaş ortalaması $40,96 \pm 12,93$ ve ortalama hastalık süreleri ise $7,00 \pm 4,62$ yıldır. İBH ve Kontrol grup yaş ortalaması sırasıyla $38,92 \pm 13,54$ ve $37,85 \pm 9,48$ idi. KLP ortanca değeri; TAK’da 22,10(20,15-23,81), İBH’da 19,60(18,20-21,02) ve kontrol grubunda 20,30(18,99-22,52) saptanıldı. TAK hastalarının KLP düzeyi İBH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,013$). TAK ve İBH KLP düzeyleri ile kontrol grubunun KLP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanılmadı ($p>0,05$). Kerr kriterlerine ve ITAS 2010’a göre Aktif/İnaktif hastaların, PGA’ya göre Aktif/İnaktif/Persistan hastalarının Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). KLP düzeyi ile hiçbir parametre arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Serum KLP düzeyi TAK’li hastalarda İBH ve kontrol grubuna göre yüksekti ancak kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. KLP düzeyi ile biyolojik belirteçler (CRP, ESR ve WBC), PGA, Kerr kriterleri ve ITAS 2010 arasında ilişki saptanılmadı. Anjiyografik sınıflandırılan TAK tipleri arasında WBC, ESR, CRP ve KLP düzeyleri arasında fark yoktu. KLP düzeyi İBH aktivasyonunu göstermede WBC, CRP-ESR ile birlikte anlamlı olarak yükselmektedir. TAK hastalık aktivitesini değerlendirilmesinde daha iyi yöntemler geliştirmeye ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Aktivasyon, Takayasu Arteriti, Kalprotektin, ITAS2010, Kerr, PGA

Sayfa sayısı: 124

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Fatih YILDIZ

THE RELATIONSHIP OF SERUM CALPROTECTIN LEVELS WITH DISEASE FINDINGS AND ACTIVATION IN TAKAYASU ARTERITIS

(Medical Speciality Thessis)

Dr. Derya KILINÇ ÖZLÜ, MD.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE

OCTOBER 2021

ABSTRACT

Objective: Takayasu arteritis (TAK) is a chronic granulomatous large vessel vasculitis affecting the aorta, its major branches and pulmonary arteries. The scarcity of specific symptoms and laboratory biomarkers leads to difficulties in identifying disease activation, diagnosing and following up of the disease. Difficulties in determining activation, subclinical inflammation and structural damage are the most important causes of morbidity and mortality. A relationship has been shown between serum CLP level and many inflammatory diseases in a few number of studies data are limited in showing disease activation in large vessel vasculitis. In this study, it was aimed to investigate the relationship between serum CLP levels and disease findings and activation in patients with TAK.

Patients and Methods: In this cross-sectional study, 28 patients who were followed up in the Rheumatology Department of Kahramanmaras Sütcü Imam University Faculty of Medicine and met the criteria of ACR 1990 TAK, and 26 IBD patients and 26 healthy individuals as a control group, a total of 80 people were included. Demographic characteristics of the patients were recorded from the hospital file system. In patients with ulcerative colitis (UC) Truelove-Witts clinical activity index, and in patients with Crohn's Disease (CD) CDAI clinical activity index were used. TAK patients were grouped as Active/Inactive/Persistent according to the Physician's Global Assessment (PGA). At the last hospital visit of the patients Kerr and ITAS 2010 activity scores were calculated and recorded. While venous blood was taken from the patients for routine control examinations (CRP, ESR and Hemogram), 2 cc more blood was taken for CLP study. After centrifugation and serum isolation, serum samples were stored at -

80°C until the study day. For the determination of serum CLP, the "Human calprotectin ELISA Kit" kit was used.

Findings: Gender distribution of TAK patients: Female/Male; was 26/2 (92.9/7.1%). The mean age of the patients was 40.96 ± 12.93 years and the mean disease duration was 7.00 ± 4.62 years. The mean age of the IBD group and Control group was 38.92 ± 13.54 and 37.85 ± 9.48 , respectively. CLP median; was 22.10(20.15-23.81) for TAC, 19.60(18.20-21.02) for IBD and 20.30(18.99-22.52) for the control group. CLP level of TAK patients was statistically significantly higher than IBD patients ($p=0.013$). There was no statistically significant difference between CLP level of TA and IBD patients and the CLP levels of the control group ($p>0.05$). The difference between the Leukocyte, ESR, CRP and CLP levels of Active/Inactive patients according to Kerr criteria and ITAS 2010 and Active/Inactive/Persistent patients according to PGA was not statistically significant ($p>0.05$). No correlation was found between CLP level and any parameter.

Conclusion: Serum CLP level was higher in patients with TAK compared to IBD and control groups, but there was no statistically significant difference with the control group. There is no relationship between CLP level biomarkers (CRP, ESR and WBC), PGA, Kerr criteria and ITAS 2010. There was no significant difference between WBC, ESR, CRP and CLP levels among TA types according to angiographic classification. CLP level significantly increases with WBC, CRP-ESR, indicating IBD activation. There is a need to develop better methods for assessing TA disease activity.

Keywords: Activation, Takayasu arteritis, Calprotectin, ITAS2010, Kerr, PGA

Page number: 124

Advisor: Assist. Prof. Dr. Fatih YILDIZ

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜRLER	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Takayasu Arteriti	3
2.1.1.Takayasu Arteriti Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.1.2.Takayasu Arteriti Patogenezi	4
2.1.3.Takayasu Arteriti Klinik Bulguları.....	8
2.1.4.Takayasu Arteriti Tanı Kriterleri,.....	11
2.5.Takayasu Arteriti Laboratuvar Bulguları	13
2.6.Takayasu Arteriti Görüntüleme Yöntemleri.....	13
2.1.6.1.Konvansiyonel Dijital Subtraksiyon Anjiyografisi	14
2.1.6.2.Ultrasonografi.....	14
2.1.6.3.Manyetik Rezonans Görüntüleme	15
2.1.6.4.Bilgisayarlı Tomografi	16
2.1.6.5.18F-FDG-PET	17
2.1.7.Takayasu Arteriti Tedavisi	17
2.1.8.Takayasu Arteriti Prognozu.....	22
2.2 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Genel Bilgiler	24
2.2.1 Tanım.....	24
2.2.2 Epidemiyoloji	25
2.2.3 Etiyoloji	25
2.2.3.1 Genetik Faktörler.....	25
2.2.3.2.İmmünolojik faktörler	26
2.2.3.3.Çevresel faktörler	27
2.2.3.4.Mikrobiyal Faktörler	27
2.2.4 Patoloji.....	28

2.2.5 Klinik Özellikler	29
2.2.6 Ekstraintestinal Bulgular	30
2.2.7 Endoskopi	32
2.2.8 Laboratuvar	32
2.2.9. Serolojik Belirteçler	33
2.2.10. Görüntüleme	33
2.2.11. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	34
2.2.12 Tanı	36
2.2.13 Tedavi	36
2.3. Kalprotektin	36
2.3.1. Kalprotektin Tanımı	36
2.3.2. Kalprotektinin Yapısı	37
2.3.3. Kalprotektinin Biyolojisi	37
2.3.4. Kalprotektinin Hücre İçi Fonksiyonları	39
2.3.5. Kalprotektinin Hücre Dışı Fonksiyonları	39
2.3.6. Kalprotektinin Edinilmiş Bağışıklıktaki Rolü	40
2.3.7. Romatizmal Hastalıklarda Kalprotektin	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
4. İSTATİSTİK ANALİZ	48
5. BULGULAR	49
6. TARTIŞMA	60
7. SONUÇ	67
8. KAYNAKLAR	68
9. ŞEKİLLER DİZİNİ	105
10. TABLOLAR DİZİNİ	106
11. EKLER DİZİNİ	107
12. EKLER	108

KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	: Amerikan Romatoloji Derneği
AFR	: Akut Faz Reaktanları
AECA	: Antiendothelial Hücre Antikorları
AAECA	: Anti-Aortik Endotel Hücre Antikorları
ANCA	: Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
AS	: Ankilozan Spondilit
ASCA	: Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antikoru
ATG16L1	: Otofaji İlişkili 16 Benzeri-1
AZA	: Azatiyoprin
BS	: Behçet Sendromu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BVAS	: Birmingham vaskülit aktivite skoru
CARD9	: Caspase Recruitment Domain-Containing Protein 9
CEUS	: Contrast Enhanced Ultrasonography
CDAİ	: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
CRP	: C-Reaktif Protein
CYP	: Siklofosfamid
DAMP	: Hasarla İlişkili Moleküler Kalıplar
DSA	: Konvansiyonel Dijital Subtraksiyon Anjiyografisi
DEI.TAK	: TAK'da hastalık yaygınlık indeksi
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESH	: Erişkin Still Hastalığında
EULAR	: European League Against Rheumatism
EUS	: Endosonografi
FGF	: Fibroblast Growth Factor
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi
GCA	: Dev Hücreli Arterit
HLA	: Human lökosit antijen
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HSP	: Isı Şoku Proteini
IFN	: İnterferon

IS	: İmmunsupresif
ITAS2010	: Hint Takayasu Klinik Aktivite Skoru 2010
IRGM	: İmmünite ilişkili GTPaz M
İBH	: İnflamatuvar <i>Bağırsak Hastalıkları</i>
İgG	: İmmünoglobulin-G
İL	: İnterlökin
JRA	: Poliartiküler Jüvenil Romatoid Artrit
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KLP	: Kalprotektin
KS	: Kortikosteroid
LPS	: Lipopolisakkarit
LEF	: Leflunomid
MDP	: Muramil Dipeptid
MI	: Miyokard <i>İnfarktüsü</i>
MICA	: MHC class I polypeptide-related sequence A
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MMP	: Matriks <i>Metalloproteinazları</i>
MR	: Manyetik Rezonans
MTX	: Metotreksat
NET	: Neutrophil Extracellular Traps)
NIH	: National <i>Institute of Health</i>
NK	: Doğal Öldürücü
OA	: Osteoartrit
PAMP	: Patojenle İlişkili Moleküler Kalıplar
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PDGF	: Platelet- <i>Derived Growth Factor</i>
PGA	: Doktor Global Değerlendirmesine
PTX3	: Pentraxin
PMN	: Polimorfonükleer <i>Lökosit</i>
PMR	: Polimiyalji Romatika
RA	: Romatoid artrit
RTX	: Rituksimab
ROS	: Reactive <i>Oxygen Species</i>
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus

SjS	: Sjögren Sendromunda
SSk	: Sistemik Sklerozun
SUV	: Standart up-take
TAK	: Takayasu Arteriti
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
TNF	: Tümör <i>Nekroz Faktörü</i>
TNFi	: Tümör nekroz faktör inhibitörleri
TCZ	: Tocilizumab
TB	: Tüberküloz
USG	: Ultrasonografi
ÜK	: Ülseratif kolit
VEGF	: Vascular <i>Endothelial Growth Factor</i>
WBC	: Beyaz Kan Hücreleri
18FFDG-PET:	18F Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Takayasu arteriti (TAK) aorta, onun ana dalları ve pulmoner arterleri etkileyen kronik granülamatöz büyük damar vaskülitidir. İnflamatuvar süreç başlangıç olarak arteriyel duvar kalınlaşmasına sonra stenoz, oklüzyon, dilatasyon ve anevrizma oluşumuna sebep olur. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı veya aort regürjitasyonu nedeni ile kalp yetersizliği gelişebilir. Geçici iskemik atak, inme, görme kaybı, mezenter iskemisi TAK hastalığının diğer iskemik klinik bulgularıdır. Spesifik semptomların ve laboratuvar biyo-belirteçlerinin azlığı, hastalık aktivitesini ve ilerlemesini değerlendirmedeki zorluklar, hastalığın başlangıçta sıklıkla tanınmamasını ve aktivitesinin sıklıkla hafife alınmasını sağlar. Hastalık seyri genellikle kalıcı olarak aktiftir ve sessiz hasar artışına ve uzun sürede önemli morbidite ve mortaliteye izin verir. Bununla birlikte, erken tanı ve bütünleştirici yönetim ilkeleri daha iyi sağkalım oranlarına yol açmıştır (1).

Kalprotektin (KLP) antimikrobiyal özelliklere sahip proteinlerden biridir. KLP'nin esas olarak dolaşımda ve inflamasyonlu dokularda aktifleştirilmiş monositler ve nötrofiller tarafından üretilen iki protein-S100A8 ve S100A9 tarafından oluşturulan bir heterodimerdir. KLP inflamasyon sürecindeki etkisi gösterilmiştir ve romatizmal hastalıkların patogenezi, tanı ve izlenmesindeki rolü son yıllarda büyük ilgi görmüştür. Oda sıcaklığında stabil olan KLP birçok otoimmün bozuklukta hastalık aktivitesinin takibi için aday bir biyobelirteçtir. TNF-a inhibitörleri dahil olmak üzere birtakım immünomodülatörlerin KLP ekspresyonunu azaltabildiğine dair kanıtlar vardır. S100A8 ve S100A9, fare modellerinde; otoimmün bozukluklarda tedavi hedefi olarak potansiyel bir role sahiptir, çünkü bu proteinlerin doğrudan veya dolaylı blokajı hastalık sürecinin düzelmesine neden olmaktadır (2). Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda, fekal KLP bağırsak inflamasyonun doğru bir belirteci olduğu ve İBH (inflamatuvar barsak hastalıkları) klinik remisyon ve hastalık nüksünü tahmin etmek için yararlı bir araç olduğu göstermiştir. Serum KLP düzeyi ile birçok inflamatuvar hastalıklar (romatizmal ve romatizmal olmayan) arasında ilişki gösterilmiştir. KLP inflamatuvar bir makır olarak çeşitli hastalıklarda akut faz reaktanı (AFR) gibi kabul edilmektedir. Bu nedenle hastalık aktivasyonu göstergesi olabilir. TAK çeşitli klinik aktivite indeksleri (ITAS-Kerr) vardır. Biz bu kesitsel çalışmada serum KLP düzeyleri ile aktivite indeksleri arasında ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Kontrol grubu olarak İBH ve sağlıklı gönüllülerin alınması inflamatuvar iki hastalık ve sağlıklı kişiler arasındaki farklı

incelendik. Bu çalışmamızda, TAK'lı hastalarda serum KLP düzeyleri hastalık bulguları ve aktivasyonu ile olası ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Takayasu Arteriti

2.1.1.Takayasu Arteriti Tanımı ve Epidemiyolojisi

Takayasu arteriti (TAK), kronik, granümatöz darlık, oklüzyon ve bazen aort ve ana dallarının özellikle subklavyan, internal ve *common* karotis arterlerinin anevrizması ile karakterize, büyük damar vaskülitidir. Aortik ark sendromu, nabızsızlık hastalığı, idiyopatik aortit, stenozan aortit, aortoarterit ve tıkalı tromboarteriopati olarak da bilinir. Japon oftalmolog Mikito Takayasu'dan tarafından ilk 1908 yılında bir hastanın retinasındaki arterio-venöz anomalileri tanımlanmıştır (3). Buna atfen isimlendirilmiştir. 1951 yılında Schimizo ve Sano tarafından TAK klinik bulguları özetlenmiş, 1952 yılında Cacamise ve Whitman tarafından TAK tanımı belirtilmiştir. TAK, başlıca aorta ve dallarını tutmakla birlikte, pulmoner arterler dahil diğer büyük damarların yanı sıra orta büyüklükteki koroner arterler de etkilenebilir (4,5). İnflamasyon ve endotel hasarı genellikle duvar kalınlaşmasına, trombüs oluşumuna, stenotik ve tıkalı lezyonlara yol açar. Muskularis ve elastik tabakaların harabiyeti dilatasyon ve anevrizmalara neden olur. Bu lezyonlar sıklıkla iskemiye sekonder organ disfonksiyonu ile sonuçlanır. Klinik tablo tutulan artere ve inflamasyonun şiddetine göre değişir. TAK genellikle başlangıçta sinsi bir seyir izler, ancak akut görme kaybı, inme gibi ani atipik veya katastrofik hastalık ile ortaya çıkabilir (6,7). Spesifik laboratuvar testleri, biyobelirteçler ve otoantikorlar olmadığından tanıda önemli gecikmeler yaşanmaktadır (4,8). TAK, yaşlı hastalarda da görülebilmekte beraber, genellikle 40 yaşın altındaki genç kadınlarda daha sık görülür (9). TAK'da etnik köken sadece sıklığı için önemli bir faktör değil, aynı zamanda hastalığın ciddiyet ve prognozu içinde önemlidir (10). Amerikan Romatoloji Derneği (ACR), Takayasu çalışma grubunun bildirdiğine göre dünyada prevalansı 2.6-6.4/milyondur, insidansı ise 2,6/milyon/yıl/kişi dir. Güneydoğu Asya, Meksika, Türkiye ve Afrika'da daha sık görülmektedir (11,12). Türkiye'deki insidansı 3.4/milyon/yıl/kişi olarak bildirilmiştir (13). Türkiye'de Behçet hastalığından sonra yetişkin popülasyonda görülen ikinci en sık sistemik vaskülit olduğu tahmin edilmektedir. Birlik ve ark. yaptığı araştırmaya göre TAK prevalansı ve görülme sıklığı en fazla il, Türkiye'nin üçüncü büyük metropolü İzmir ve bölge olarak Ege bölgesi yer almaktadır. Yıllık prevalansı toplamda 12,8/milyon olarak tahmin edilmiştir ve TAK insidansı 1,11/milyon olarak

hesaplanmıştır (14). Türkiye'nin kuzeybatı kesiminde TAK yıllık insidans ve prevalansı batıdaki ülkelerden daha yüksektir ancak Doğu Asya verilerine benzerdir (12).

2.1.2.Takayasu Arteriti Patogenezi

TAK etiyolojisi hala tam olarak anlaşılmamıştır ancak hastalık patogenezinin genetik katkı esas olarak HLA (Human lökosit antijen) kompleksi ile ilişkisi tarafından desteklenmektedir. HLA ilişkileri hastaların etnik kökenine göre çok çeşitli ve farklıdır. Japon ve diğer popülasyonlarda HLA-B52 ile en güçlü ilişki kurulmuştur (15-17). HLA-B52 pozitif ve negatif TAK hastaları arasındaki klinik durumun karşılaştırılmasında, HLA-B52'nin pozitif hastalar önemli ölçüde daha şiddetli inflamasyona sahip oldukları; aktivitenin kontrolü için daha fazla steroide ihtiyaç duydukları bildirilmiştir (18). Ek olarak, HLA-B39 pozitif TAK hastaları da analiz edilmiş ve önemli ölçüde daha fazla renal arter tutulumuna sahip oldukları gösterilmiştir (19). HLA-A2,-A9 ve B35 Araplarda ve HLA-DR4 ile ilişkiler Kuzey Amerikalı hastalarda bulunmuştur (20-26). Ziver ve ark tarafından Türkiye'de 330 TAK hastası ile yapılan bir çalışmada TAK'li hastaları HLA-B*51 ve HLA-B*52 varlığı açısından taranmış; HLA-B*51'in TAK ile ilişkisi bulunamazken TAK'de HLA-B*52'nin güçlü bir ilişkisi gösterilmiştir (26). HLA-B/MHC class I polypeptide-related sequence A(MICA)'daki belirli polimorfizmler (rs12524487 ve rs9366782), bir Çin popülasyonunda TAK'da iskemik beyin hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir (27). Hintli hastalarla yapılan bir çalışma, *Tümör nekroz faktörü-alfa-308*(TNF- α -308)'deki G alelinin TAK hastalarında kontrollere göre daha yaygın olduğunu, A alelinin ise çalışma deneklerinde hastalığı olan Batılı bireylere göre nispeten daha az yaygın olduğunu bulunmuştur (28). Deniz ve ark tarafından, Anne ve kızında TAK tanısı konulan iki ailesel olgu bildirilmiştir. Litatürde bildirilen benzer olgular ailesel yatkınlığı desteklemektedir (29).

Kuzey Avrupa ve Türk etnik kökenine sahip 449 hastayı içeren bir çalışmada, HLA sınıf I ve sınıf II bölgelerinde (HLA-B/MICA ve HLA-DQB1/HLA-DRB1) ve bir genetik FCGR2A/FCGR3A ve interleukin-12B(İL-12B) dahil diğer lokuslarla ilişkili sonuçlar çıkmıştır (30). Çinli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada benzer ilişkiler bulunmuştur (31). Terao ve ark. İL12B ve HLA-B'ye yakın polimorfizmler bildirmişlerdir (32). Ek olarak, İL-17F genindeki (rs763780) bir varyantın TAK gelişimine karşı koruyucu olduğu bulunmuştur (33).

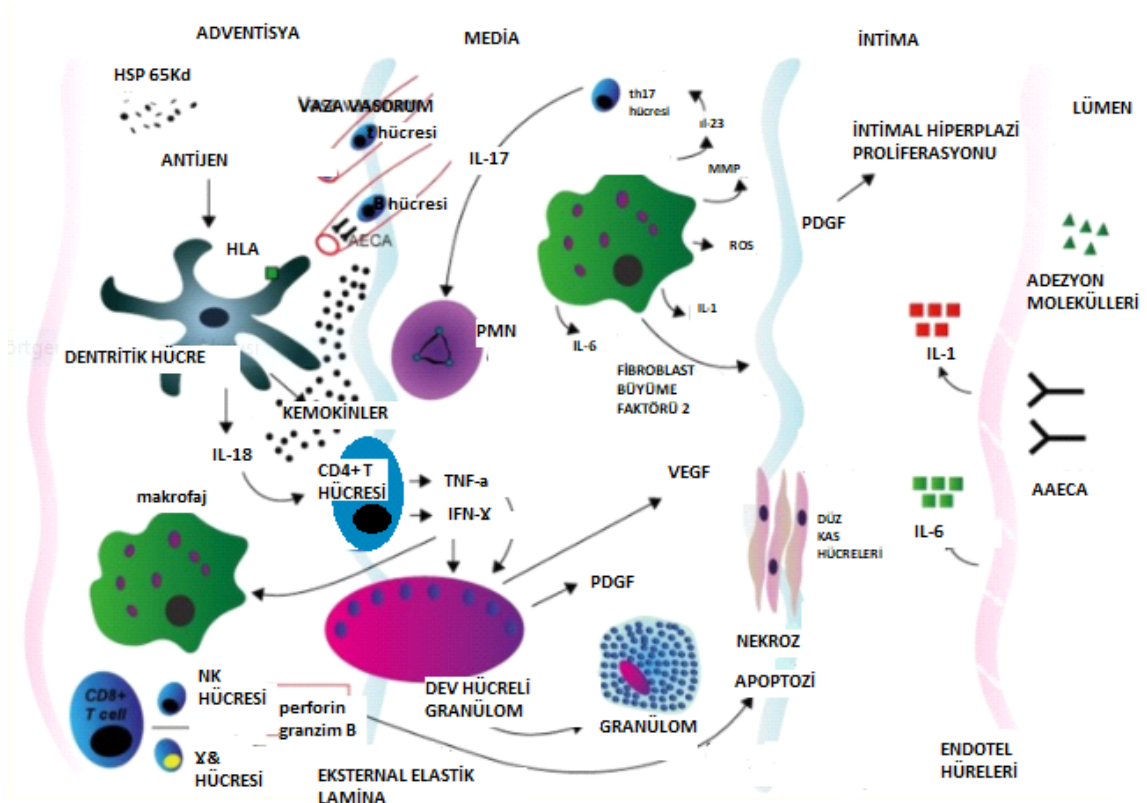
Birkaç araştırmacı tarafından enfeksiyonun TAK'da patojenik bir rolü olduğu varsayılmıştır ancak destekleyici kanıtlar belirsiz veya sonuçsuz kalmıştır. HIV (Human Immunodeficiency Virus) hastalarında TAK bildirilmiştir (34). Watanabe ve ark, influenza aşılamasından sonra her iki karotis arterinde geçici bir arterit geliştiren bir hasta bildirmiştir (35). Hepatit B aşılama sonrası TAK vakası tanımlanmıştır (36). Benzer şekilde TAK'da tüberkülozun (TB) rolü hala tartışmalıdır (37). Brezilya'da TAK hastası olan 71 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, 23 hasta (%32) TB şüphesi veya tanısı konarak TB için tedavi almıştır (38). Meksika'dan bir vaka-kontrol çalışması, TAK hastalarının aort dokusunda M. tuberculosis ile ilişkili IS6110 ve HupBgen dizilerinin varlığını bildirmiştir. Yazarlar, arterit gelişiminde TB'nin patogenetik rolüne dikkat çektiler (39). Mikobakteriyel 65-kDa ısı şoku proteini (HSP) ile insan 65-kDa HSP arasında moleküler benzerlik sonucu çapraz reaksiyon ortaya çıkarabilir ve otoimmün yanıtı yol açabilir denmektedir (40). Birkaç yazar, TAK hastalarında mikobakteriyel 65-kDa HSP'ye ve insan HSP'sine reaktif T hücrelerinin ve ayrıca mikobakteriyel ve insan 65-kDa HSP'ye yönelik serum İmmünoglobulin-G (İgG) antikorlarının varlığını bildirmiştir. Ayrıca TAK hastalarından aort biyopsilerinde 65-kDa HSP orta tabakadan ve vasa vazorumdan izole edilmiştir (40,41). Düşük TB prevalansına sahip ülkelerde TB ve TAK arasındaki ilişki çok daha zayıf görünmektedir (43).

Chauhan tarafından, TAK hastalarında 60-65 kDa HSP'ye yönelik dolaşımdaki anti-aortik endotel hücre antikorlarını (AAECA'lar) gösterilmiştir (42). Bu çalışmada, AAECA-pozitif TAK hastalarından alınan serumlarda, bu otoantikorların potansiyel bir patojenik rolünü düşündürecek şekilde, aortik endotelyal hücreler tarafından adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını indüklediği görülmüştür. 1990'lardan bu yana, antiendothelial hücre antikorları (AECA) olan yüksek sayıda TAK'lı hasta bildirilmiştir (43).

TAK patogenezinde muhtemelen farklı immünolojik mekanizmalar rol oynamaktadır. (Şekil-1) TAK'da hem hücresel hem de humoral immün mekanizmalar inflamasyona ve doku hasarına yol açar (44). Hem dolaşımdaki anti-endotelyal hücre antikorları (AECA) hem de inflamasyonlu damarlardaki otoantikor üreten B hücresi infiltrasyonları, humoral bağışıklığın bir rolüne dikkat çekmektedir (42, 45, 46). AECA tarafından kompleman ve hücre aracılı sitotoksiste, aktif hastalığı olan hastalarda gösterilmiştir (47).

Hoyer ve ark. aktif hastalığı olan hastalarda plazmoblastlarda önemli bir artış bulmuştur. Bu B hücrelerinin hastalık patogenezinde önemli bir rol oynadığını ve TAK'da anti-B hücre tedavilerinin kullanımını desteklemektedir (48). CD8-pozitif T hücrelerinin etkilenen damarlardaki inflamatuvar infiltrasyonların ana bileşenleri olduğu, perforin ve granzim-B salınımı yoluyla damar hasarına neden olduğu ileri sürülmüştür (45). TAK hastalarında hastalığın aktif fazları sırasında dolaşan ve doku infiltre eden $\gamma\delta$ -T hücreleri hücrelerinin arttığı bildirilmiştir (49,50). Şimdiye kadar tanınmayan bir uyararla aktive edilen dendritik hücrelerin T hücrelerini damar duvarına topladığı öne sürülmüştür. İnterferon (IFN)- γ ve TNF- α gibi farklı sitokinler granülom oluşumuna neden olur. Eş zamanlı olarak, sitotoksik T hücreleri, $\gamma\delta$ -T hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler tarafından salgılanan perforin, media ve intima katmanlardaki hücre hasarına ve nekroza neden olurlar (51-53). Proinflamatuvar sitokinler muhtemelen patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (54) TAK'lı hastalarda serum IFN- α , TNF- α , İL-6), İL-8, İL-17A ve İL-18 seviyeleri yükselir (55-59). Özellikle, İL-6, İL-12 ve İL-18'in serum seviyeleri hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterirken, TAK hastalarının aort dokusunda yüksek İL-6 ekspresyonu bildirilmiştir (56, 60, 61). Misra ve ark sağlıklı kontrollere kıyasla TAK hastalarında Th17 hücrelerinde önemli bir artış ve serum İL-17 ve İL-23 seviyeleri yükselme olduğunu bildirmişlerdir (62).

TAK'da biyopsi komplikasyonları nedeniyle önerilmez. TAK da biyopsi olağan dışı durumda eksize edilmiş bir segmentin potansiyel biyopsisi olabilir veya otopsi sırasında elde edilen materyalden yapılmış olabilir. İnflamasyon, vasa vazorum çevresindeki ve medio-adventisal kavşaktaki alanları hedef alır. Mononükleer hücre infiltrasyonu yaygındır ve dev hücreli granüloamatöz reaksiyon mevcuttur. İntimada reaktif fibroz ve artmış nekrozda mevcut olabilir (63).



Şekil 1: Takayasu arteritinin immünoopatogenezi. Aort duvarındaki olası mekanizmaları gösteren şematik şekil.

Spesifik HLA moleküllerini eksprese eden adventitia'daki dendritik hücreler, şimdiye kadar tanınmayan bir uyararla aktive edilir. Aort dokusunda 65 kDa HSP ekspresyonu dendritik hücre aktivasyonunda rol oynayabilir. Bu hücreler proinflatuar sitokinleri (İL-18 gibi) sentezler ve salgılar. Dendritik hücrelerle etkileşimden sonra, Th1 fenotipli CD4-pozitif T hücreleri, IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinleri salgılar. Makrofajların farklılaşmasına ve fonksiyon artışına neden olur. Ayrıca çok çekirdekli dev hücrelerin birleşerek granülom oluşumunu teşvik eder. Uyarılmış bir Th17 fenotipine sahip T hücreleri, damar duvarında nötrofilleri çeken ve aktive eden İL-17 salgılar. Makrofajlar, İL-1 ve İL-6, MMP(Matriks metalloproteinazları) ve ROS(*Reactive oxygen species*), VEGF(*vascular endothelial growth factor*) FGF(*Fibroblast Growth Factor*) ve PDGF (*platelet-derived growth factor*) salgılar sonuçta intimal proliferasyon neden olurlar. Bunlar aort duvarındaki yapısal hasara katkıda bulunur. IFN- γ , TNF- α , İL-6, İL-8, İL-17A ve İL-18 muhtemelen damar duvarı hasarında ve TAK'nın sistemik özelliklerinde neden olurlar. CD8 pozitif T hücreleri, $\gamma\delta$ T hücreleri ve NK hücreler, düz kas hücrelerinin apoptozuna ve nekrozuna ve intima tabakasında hasara katkıda bulunan

perforin ve granzim-B salgılar. AAECa ayrıca endotelyal hücrelerin aktivasyonu ve kompleman ve hücre aracılı sitotoksitenin indüksiyonu yoluyla patogeneizde rol oynayabilir. (Şekil 1) Media ve adventisyada dejeneratif değışiklikler intimal fibrozelüler hiperplazi, sonunda kas tabakasının zayıflamasına, anevrizma oluşumuna, vasküler stenoza ve trombüs oluşumuna yol açar (63).

2.1.3.Takayasu Arteriti Klinik Bulguları

Genellikle TAK'ın üç fazla tanınır.

İlk fazda (nabızsızlık öncesi evre): nonspesifik konstitüsyonel inflamatuvar semptomlar görülür. Yorgunluk, kilo kaybı, nedeni bilinmeyen ateş, halsizlik, artralji, miyalji ve anemi erken dönemde sık görülen bulgulardır.

İkinci fazda: büyük arterlerde duvar inflamasyonu başlar, boyun ağrısı olarak algılanan karotidine neden olur ve bazen göğüs ve sırt ağrısı eklenir. Karotidinia en klasik belirtisidir.

Üçüncü faz (Fibrotik faz): ekstremiteler arasında kan basıncı farkına (genellikle bu fark 10 mmHg'den fazladır) bağlı olarak nabızlar azalmış veya alınamaz. Arteriyel yetmezliğe bağlı alt ve üst extremitte kladikasyo, abdominal ağrı, kardiyak anjina, kalp yetmezliği ve baş dönmesi görülebilmektedir. Klinik olarak üfürümler ve iskemi bulguları ön plandadır.

TAK ayrıca birbiriyle örtüşen iki aşamaya bölünebilir. Erken sistemik faz; sistemik belirtiler ve vasküler inflamasyon var iken, haftalar veya yıllar sonra meydana gelen geç okluziv faz; iskemik semptomlarla karakterizedir (64-66). Grayson ve ark TAK diğer sistemik vaskülitlerle karşılaştırıldığında seyri sırasında yeni ortaya çıkan, ciddi iskemik, vasküler belirtiler oldukça yaygın olduğunu bildirmişlerdir (67).

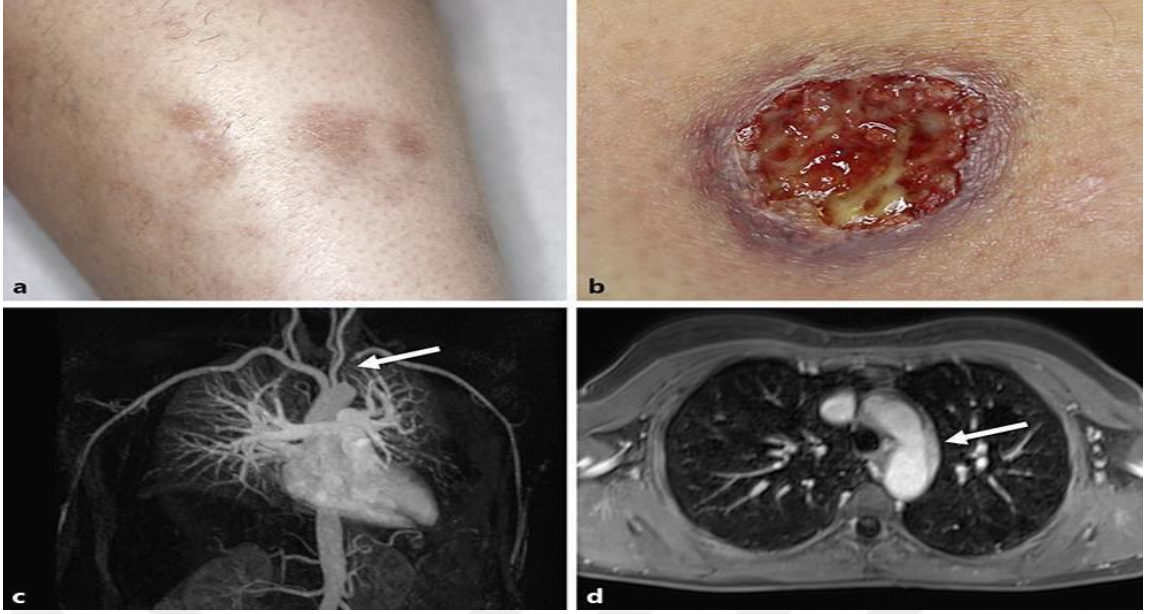
TAK vakalarının yaklaşık %10'unda koroner arter tutulumu görülür. Koroner arter tutulumu 3 farklı morfolojik türe ayrılabilir: 1; koronerlerin stenozu veya oklüzyonu 2; diffüz veya fokal koroner arterit 3; koroner anevrizma oluşumu (69,70). Lezyonların çoğu tıkanmaya yol açabilecek lümen daralmasına neden olur. Koroner anevrizmalar oldukça nadirdir. Koroner anevrizmalar sıklıkla kan akışının durmasına neden olur ve duvar trombüsü ve MI ile sonuçlanır. TAK'ın ilk belirtisi nadirde olsa semptomatik KAH olabilir (71).

TAK'da şiddetli hipertansiyon aortun atipik koarktasyonu, vasküler kompliansdaki kayıp, aortite bağlı aort kapak yetersizliği veya renal arter stenozu nedeniyle olabilir. Malign hipertansiyon şeklinde seyredebilir. Stenoz ve tıkanıklık, TAK'da renal arterlerde en çok bildirilen anormalliklerdir; renovasküler hipertansiyon ve iskemik nefropati en sık görülen klinik bulgulardır. 1984-2009 döneminde 126 TAK deneklerinden oluşan bir Amerika Birleşik Devletleri kohortunun retrospektif incelenmesinde, 41 hastanın 24'ünde yeni başlangıçlı hipertansiyon ile böbrek arter değişiklikleri saptanmıştır (%58) (72).

Serebral arterlerdeki tromboz inme, senkop, konvülsiyon, baş dönesi, baş ağrısı, hemipleji geçici iskemik atak ve ani körlüğe neden olabilir (65,66,68). Vizüel semptomlar şiddetli hastalığın geç bir bulgusu olarak görülebilir.

Gastrointestinal semptomlar TAK'de daha az sıklıkta görülür. Genellikle yemek sırasında mezenterik iskemiye sekonder abdominal akut veya kronik ağrı ve nadir olarak portal hipertansiyon bildirilmiştir (73). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında (İBH) TAK nadiren bildirilmiştir. Her iki hastalığın da aynı hastada ortaya çıkma ihtimalinin 10 milyar kişide 1 olduğu tahmin edilmektedir (6). 1976'dan beri literatürde bu iki hastalığın bir arada bulunduğu yaklaşık 150 vaka bildirilmiştir ve bu durum iki hastalık arasında patofizyolojik bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir (7-9). Brezilya'da 2009 yılında Konopka ve ark. yaptığı bir çalışmada CH olan beyaz bir kadının BT anjiyografisi ile TAK tanısı doğrulanan eş zamanlı İBH ve TAK tanıları olan ilk vakayı tanımlamışlardır. Sy ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada TAK'ı; İBH ile ilgili en sık görülen vaskülit olarak tanımladı (76). TAK mezenterik iskemiye yol açabileceğinden dolayı semptomlar ve endoskopik bulgular kafa karıştırıcı olabilir. Bu nedenle TAK hastalarında İBH teşhisi zordur (76). TAK ve İBH olgu raporlarında ve küçük vaka serilerinde nadiren eşlik eden kronik inflamatuvar granülomatöz bozukluklardır.(78)

TAK cilt tutulumları: livedo retikularis, purpura, eritem nodosum, pyoderma gangrenosum (Şekil 2) subkutanöz ödem, ürtikerdir. TAK ciddi seyreden vakalar da ekstremiteler arterlerinin tıkanması, iskemik ülserasyonlara yol açabilir ve gangrene kadar ilerleyebilir (79,80). Eritema nodozum, beyaz ırk beyaz popülasyonlarda TAK'ta en sık görülen deri lezyonu olarak bildirilmiştir (68,81).



Şekil 2: TAK’da cilt tutulumları

Her iki alt ekstremitede eritema nodozumu (a) ve pyoderma gangrenozum (b) olan 43 yaşındaki beyaz popülasyondan olan bir kadın hastanın cilt lezyonları. Aynı hastanın MR anjiyografisinde sol subklavyan arter proksimal oklüzyonu (c) ve aortik arkta duvarda kalınlaşma (d) saptandı. Hasta büyük damar vaskülit-TAK olarak kabul edilmiştir (82).

Pulmoner arter tutulumu TAK’da nadirdir. Dispne, göğüs ağrısı, aralıklı hemoptizi, plevral efüzyon ve pulmoner hipertansiyon görülür. Dispne aynı zamanda aort yetmezliği, malign hipertansiyon, angina veya kalp yetmezliği gibi kardiyak nedenlerden olabilir (83). 238 TAK hasta ile yapılan bir çalışmada İBH, ankilozan spondilit (AS), Behçet sendromu (BS), deri-mukoza lezyonlarının varlığı, inflamatuvar göz hastalığı ve sırt ağrısı, otoimmün veya başka herhangi bir inflamatuvar hastalık tanısı araştırılmıştır. Hastaların %6’sında İBH, %8’inde AS, %5’inde BS olduğu gösterilmiştir. Bunlar dışında hastaların on üçünde (%6,5) sistemik veya lokalize otoimmün hastalık ve 9 hastada (%4,5) çeşitli inflamatuvar hastalık varlığı tespit edilmiştir. Eşlik eden bir hastalığı olmayan 139 hasta arasında 49 hastada inflamatuvar bel ağrısı (%35) en sık görülen özellik iken, bunu tekrarlayan oral ülser %14, eritema nodozum %12, artrit %9, papülopüstüler lezyonlar %6 ve üveit/sklerit %4 oranında saptanmıştır. Sadece 64 hastada (%32) eşlik eden herhangi bir hastalık/durum veya spesifik klinik özellik yok olduğu bildirilmiştir (84).

2.1.4.Takayasu Arteriti Tanı Kriterleri,

TAK'da arterlerde inflamasyona bağı olarak daralma, obstrüksiyon, dilatasyon ve anevrizma gelişebilir; hastalığın ilerleyen evrelerinde iskemik semptomlar görülebilir. Hastalık uzun süre asemptomatik seyredebilir ve hastaların ilk klinik bulguları konstitüsyonel semptomlarla kısıtlı olabilir (85). Bu nedenle TAK'ın erken tanısı zordur. Çoğu hasta semptomların genellikle arteriyel yetersizliklere sekonder olduğu "nabızsız" faz belirtileri ortaya çıkana kadar tedavi aramaz. Bunlar arasında renovasküler darlıkta hipertansiyon, karotis arter tıkanıklığında görülen nörolojik belirtiler veya stenoza sekonder üst ekstremitte iskemisinde görüldüğü gibi üst ekstremitte kladikasyo sayılabilir. Bu nedenle, gecikmiş tanı oldukça yaygındır. Klinik uygulamadaki en büyük sorunlardan biri TAK için hastalığa özgü testlerin olmamasıdır (86).

TAK tanısında 1988 yılında İshikawa kriterleri yayınlanmıştır. 1990 yılında ACR, TAK tanılı 63 hasta ve TAK dışı vaskülit tanısı almış 744 hastaya dayanarak tanı kriterleri önermiştir (Tablo 1). Sharma ve ark. 1995 yılında İshikawa tanı kriterlerini revize ederek önermiştir. Tanıda kriterlerin birbirine kanıtlanmış üstünlüğü bulunamamıştır.

Tablo 1: Takayasu Arteriti Sınıflama Kriterleri* (87)(ACR, 1990)* (87)

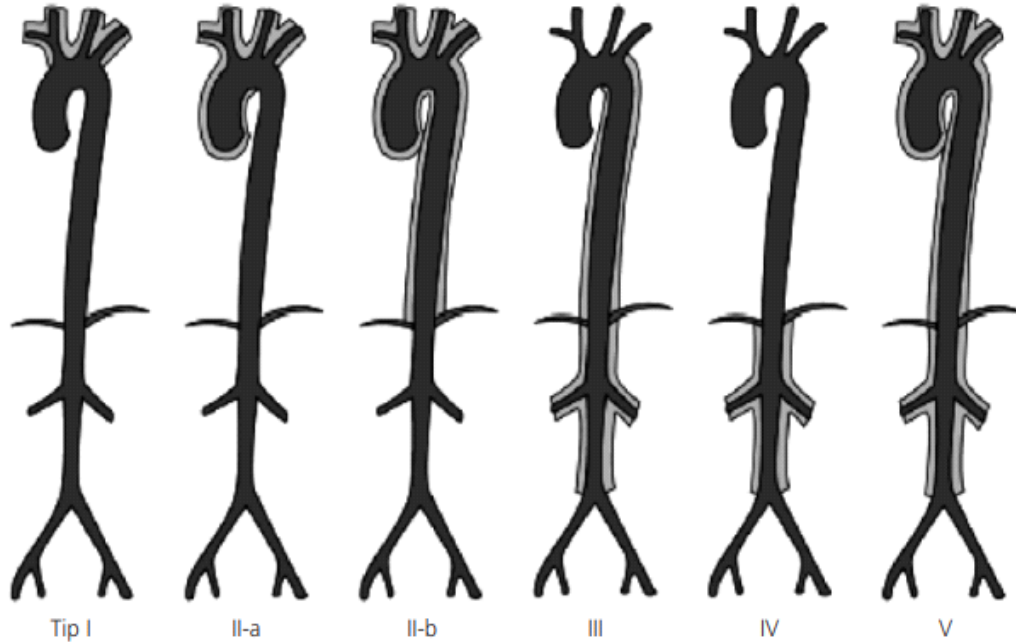
Kriterler	Açıklama
1. Hastalık başlangıç yaşı ≤ 40	Takayasu arteriti ile ilgili semptom veya bulguların ≤ 40 yaşta ortaya çıkması
2. Ekstremitelerde kladikasyo	Bir veya daha fazla ekstremitenin kaslarında, özellikle de üst ekstremitelerde, kullanım halinde yorgunluk veya rahatsızlığın oluşması veya kötüleşmesi
3. Azalmış brakiyal arter nabızı	Bir veya her iki brakiyal arter nabız pulsasyonunun azalması
4.> 10 mmHg kan basıncı fark	Her iki koldan ölçülen arteriyel kan basıncı arasında 10 mmHg dan fazla fark olası
5. Subklavyen arter veya aorta üzerinde üfürüm	Oskültasyonla bir veya her iki subklavian arter veya abdominal aortada üfürüm duyulması
6. Arteriografik anormallikler	Arterioskleroz, fibromusküler displazi veya benzer nedenlere bağı olmaksızın, tüm aorta, onun primer dalları veya proksimal üst veya alt ekstremitelerde büyük arterlerdeki arteriyografik daralma veya tıkanma; değişiklikler genelde fokal veya segmentaldir

*Tanı için 3 veya daha fazla kriter karşılanmalıdır. 3 veya fazla kriterin duyarlılığı %90,5, özgüllüğü %97,8.

Arteriyel tutulumun yaygınlığı esas alınarak TAK hastalığı çeşitli tiplere ayrılabilir. TAK tiplendirmesi için kullanılan anjiyografik sınıflandırmalar içinde, 1994'te tanımlanan sınıflandırma genel kabul görmektedir (Şekil 3). Bu sınıflandırmaya göre TAK olguları tip I'den tip V'e kadar değişen farklı gruplara ayrılabilir (Tablo 2) Bu sınıflandırmada pulmoner arterler yoktur. Çok merkezli Türk Takayasu Çalışma Grubu verilerine göre, ülkemizde en yaygın tutulum tip V olup (%51), bunu tip-I tutulum (%32) izlemektedir (86).

Tablo 2: Takayasu Arteriti Anjiyografik Sınıflandırma

Anjiyografik Sınıflandırma	
Tip I	Aortik ark ve dalları
Tip IIa	Çıkan aorta + aortik ark dalları
Tip IIb	Çıkan + inen aorta (çöliak üstü)
Tip III	İnen aorta (ana arterler çıkışı sonrası, femorale dek)
Tip IV	Abdominal aorta (çöliak altı)
Tip V	Tüm aorta (çıkan+inen)



Şekil 3: Takayasu arteritinin anjiyografik sınıflandırılması (88).

2.5.Takayasu Arteriti Laboratuvar Bulguları

TAK hastalarında aktif dönemlerinde yoğun immunsupresif tedavi gerekli olduğu için yakın izlem büyük önem taşır. Ancak günümüzde aktif hastalığı belirlemede altın standart bir yöntem bulunmamaktadır. İnflamasyon belirteçleri olan eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları (AFR) aktif hastalıkta artabilir ama hastalık aktivitesi ile bire bir korelasyon göstermez (89).

Yapılan bir meta-analizde; Pentraxin (PTX3)'ün NIH (*National Institute of Health*) kriterine göre aktif ve pasif TAK arasında ayırım yapmak için CRP'den daha doğru olduğu kanıtlanmıştır. Nedenleri; Birincisi, PTX3 lokal inflamasyon bölgelerinde CRP esas olarak karaciğerde üretilirken PTX3 vasküler endoteller, makrofajlar, nötrofiller gibi hücrelerden proinflamatuvar sinyallere yanıt olarak lokal olarak üretilir. Bunun aksine CRP, sistemik inflamasyonun yükünü gösterir. Bu ayrıca PTX3 seviyelerinin TAK'da CRP'ye bağlı olmamasının da nedeni olabilir (90-93). İkinci olarak, PTX3 seviyesi enfektif veya inflamatuvar uyarana yanıt olarak CRP'den önce artar: PTX3'ün pik zamanı 6-8 saattir, CRP ise 24-30 saattir (94). İmmunsupresif tedavi altında bile PTX-3 düzeyinin hastalık aktivitesini yansıttığı bu çalışmada saptanmıştır.

2.6.Takayasu Arteriti Görüntüleme Yöntemleri

Vasküler görüntüleme yöntemlerinin kullanılması TAK'da hem hastalığın tanısında hem de hastalık aktivitesinin izlenmesinde gereklidir. Klinik semptomlar çoğu zaman vasküler inflamasyonu göstermede yetersizdir. Görüntüleme yöntemleriyle aktif olduğu gözlenen, klinisyen tarafından da aktif kabul edilen fakat Hint Takayasu Klinik Aktivite Skoru-ITAS2010 ve Akut faz yanıtı ITAS (ITAS.A) ile skorlamada inaktif olarak saptanabilen azımsanmayacak sayıda hasta vardır (98). Çeşitli histopatolojik çalışmalarda klinik olarak remisyonunda olduğu düşünülen TAK hastalarının %40'tan fazlasında aslında aktif arteriti olduğu gösterilmiştir (95-97). Doku biyopsisi imkanının çok kısıtlı olduğu bu hastalıkta görüntüleme yöntemleri aktif hastaya karar vermede klinisyene çoğu zaman tek başına da en önemli ipucunu vermektedir. Romatologlar arasındaki görüş birliği; bir TAK hastasının izlemi sırasında herhangi bir görüntüleme yöntemi ile ortaya konulmuş yeni damar tutulumu, klinik bulgulara veya AFR değerlerine bakılmaksızın aktif hastalığın göstergesidir. TAK takibinde hangi görüntüleme yönteminin seçileceği tartışmalı bir konudur. Geçmişte tanıda altın

standart olarak kullanılmakta olan konvansiyonel dijital subtraksiyon anjiyografisi (DSA) günümüzde yerini manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi ve 18F florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (18FFDG-PET) tekniklerine bırakmıştır (99). B-mod/renkli Doppler ultrasonografi (USG) hem DSA ile iyi korele olması hem de aort gibi derinde yer alan damarlar dışında, TAK'ın etkilediği tüm arterleri yüksek duyarlılık ve özgüllük ile değerlendirme kapasitesine sahip olması bakımından kıymetli bir diğer tekniktir (100).

2.1.6.1.Konvansiyonel Dijital Subtraksiyon Anjiyografisi

DSA damar lümenini değerlendirmede en iyi rezolüsyonlu yöntem olmasına rağmen damar duvarındaki değişikliklere duyarlı bir teknik değildir. Bu nedenle TAK'da DSA ile erken evre damar duvar kalınlaşmasını ve ödemi tespit etmek mümkün değildir. DSA akut mural stenozlarla, kronik transmural fibrozise sekonder uzun segment stenozları ayırt etmekte yetersiz kalır (101). Yöntemin avantajları; rezolüsyonunun çok iyi olması, eş zamanlı anjiyoplasti ve stent gibi tedavi uygulamalarına, yine eş zamanlı intravasküler arteriyel kan basıncının ölçülmesine ve koroner değerlendirmeye de olanak tanınmasıdır. Kontrast madde yükünün fazla olması yönünden renal fonksiyonların dikkatli izlemine gerektirmesi, yüksek radyasyon içermesi ve invazif bir yöntem olması en büyük dezavantajlarıdır.

2.1.6.2.Ultrasonografi

B-mod/renkli Doppler USG güvenli, hızlı ve TAK tanısında yeri olduğu gibi hastalık aktivitesinin monitorizasyonunda da yeri vardır. Non invazif bir tekniktir. Tek vizitte birçok damarın değerlendirilmesine ve zaman içerisindeki değişimleri görmek adına seri takiplere imkan sağlar. Karotid arterler gibi uygun alanlarda darlık gibi geç dönem lezyonları tespit etmede duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir (102,103). Ancak esas üstünlüğü aktif lezyonların ayırt edilmesindeki başarısındandır. TAK hastalarında Doppler USG ile yapılan değerlendirmede, kronik lezyonlardan ve aterosklerozdan farklı olarak TAK'da homojen hipoekoik sirkumferansiyel mural kalınlık artışı olması (vaskülitik patern) TAK için oldukça spesifik bir bulgu olarak belirtilmiştir (104,105).

USG'nin bir üstünlüğü de TAK'da erken tanıda yer alabilecek bir görüntüleme yöntemi olmasıdır. TAK hastalarında USG, DSA ile iyi uyum göstermiştir (106). Ayrıca henüz DSA'da anjiyografik bulgular ortaya çıkmamışken, sadece konstitüsyonel semptomlar ve AFR'lerde yükseklik ile değerlendirilmiş erken evre TAK hastalarında

Doppler USG’de arkus aortanın ekstrakranial dallarında tipik homojen sirkumferensiyel duvar kalınlaşması gösterilmiştir (107).

TAK gibi erken yaşta özellikle de doğurgan çağıdaki kadın hastaları etkileyen bir hastalıkta USG’de kontrast madde kullanılmayışı ve radyasyon içermeyişi tekniğin majör avantajlarıdır ve takipte tekrarlayıcı uygulamalara olanak sağlar. USG’nin dezavantajı torasik aorta gibi derin arterlerin ve abdominal aortanın bazı dalları gibi organlarla çevrili arterlerin USG ile değerlendirilmesinin kısıtlı olmasıdır (108).

Yeni geliştirilen kontrast madde eşliğinde çekilen USG (CEUS) tekniğinde karotid arterlerde neovaskülarizasyonun gösterilebilmesinin, özellikle TAK’ın en erken evresindeki aktivitenin göstergesi olabileceğini belirten çalışmalar vardır (109,110). CEUS’ta neovaskülarizasyonun varlığı bu hastalarda damarı besleyen vaza vazorumların inflamasyonu ve proliferasyonuna bağlanmakta olup araştırmacılar tarafından inflamatuvar hücrelerin bölgeye ulaştığı hastalığın en erken evresine denk geldiği şeklinde yorumlanmıştır. PET’teki inflamasyon ile CEUS’daki neovaskülarizasyonun uyumunu değerlendiren bir çalışmada aralarındaki korelasyonun iyi düzeyde olduğu tespit edilmiş olup, CEUS, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde uygun bir tetkik olarak önerilmiştir. Ancak halen CEUS hakkındaki veriler kısıtlıdır (111).

2.1.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MR noninvazif, radyasyon içermeyen bir görüntüleme yöntemi olmasıyla zaman içerisinde DSA’nın yerini almıştır. Büyük damar vaskülitlerinde klinik pratikte görüntülemenin kullanılması açısından yayınlanan son European League Against Rheumatism (EULAR) önerileri kılavuzunda, TAK’da mural inflamasyon ve luminal değişiklikleri göstermede kontrastlı MR’ın ilk seçilecek görüntüleme tekniği olabileceği belirtilmiştir. PET, BT ve USG kullanımının MR’a alternatif diğer teknikler olacağı belirtilmiştir (112). Teknik düzeyde dikkat edilecek nokta, sadece anjiyografi görüntülerinin değil; eş zamanlı kontrastlı MR görüntülerinin damar duvarındaki kalınlık artışı ve ödemin değerlendirilebilmesi için gerekli olmasıdır.

TAK’da aktif-inaktif lezyonların ayırt edilmesinde, MR için çok yüksek duyarlılık (%100) ve özgüllük (%89) düzeyleri bildirilmiştir (113,114). DSA ile uyumu araştıran çalışmalarda patolojik damarları ayırmada DSA ile %90’ın üzerinde uyum içerisinde olduğu gösterilmiştir (115). Yapılan çalışmada, MR ile tespit edilmiş olan

ödem ve damar duvar kalınlık artışının, PET ile tespit edilen aktivite alanları ile korele olduğu ve aktif hastalığı gösterdiğini doğrularken; stenoz, anevrizma ve oklüzyon alanlarında PET aktivitesi izlenmediğini göstermiştir. Aktivite değerlendirmesindeki bu yüksek uyum nedeni ile ulaşılabilirliği düşük bir tetkik olan PET yerine MR görüntülemelerinin kullanılabileceği yorumu getirilmiştir (116). Ayrıca MR’da inflamasyonun ve hastalık aktivasyonunun göstergesi olan arter damar duvarında ödem bulgusunun tedavi ile gerilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (112,117). MR’ın dezavantajları, ulaşılabilirliğin USG ve BT’ye göre görece az olması, zaman alıcı ve maliyetli olması, böbrek fonksiyonları açısından gadolinyumun olası yan etki riskleri içermesi, metalik aygıt ve pacemakerı olan hastalara uygulanamayışıdır.

2.1.6.4.Bilgisayarlı Tomografi

TAK aktivitesini değerlendirmek için BT genellikle anjiyografi protokolünde çekilmektedir. BT de tıpkı MR gibi hem damar lümenini hem de damar duvarını görüntüleme imkanı verir. İyodize kontrast ile alınan çekimlerde hem erken hem geç fazlarda görüntüler alınır. TAK’da BT görüntülerinde arter yapısında en içte hiperplazik hale gelmiş olan intima tabakasına denk gelen bir halka izlenir. İntimanın dışında inflame haldeki media-adventisya tabakalarında vaso vasorumların neoanjiyogenezi nedeni ile genişlemiş görünen ve kontrast tutan ikinci bir halka izlenir. Geç fazda gözlenen bu bulgu çift halka (double ring) görünümü olarak değerlendirilmektedir (118).

TAK hastalarında BT tekniği damar duvarındaki patolojinin aterosklerozdan ayırt edilmesi açısından da yararlıdır (119). Yapılan bir çalışmada arter duvarında sıklıkla ateroskleroza bağlı görülen kalsifikasyonların TAK’da da bulunabileceğini ve bunların görünüm olarak aterosklerozdaki lezyonlardan farklı olduğunu bildirmiştir (sirkumferensiyal kalsifikasyonlar).

Tanı ve izlemde DSA ile belirgin korelasyonu olduğu tespit edilmesinin ardından noninvazif olması yönünden tercih edilmeye başlanmıştır (120). Aktivite izleminde AFR’yle ve klinik bulgularla iyi korelasyonu olduğu izlenmiştir. MR’a göre avantajı daha ulaşılabilir olması ve çekim sürelerinin daha kısa olmasıdır. Koroner damarları görüntülemeye daha başarılıdır. Ancak iyotlu kontrast madde içermesi nedeni ile nefrotoksisite riski yüksektir. İçerdiği yüksek radyasyon tekrarlayıcı tarzda kullanımını kısıtlamaktadır (105,119,121-123).

2.1.6.5.18F-FDG-PET

PET'in TAK aktivite değerlendirmesinde kullanımı, inflame arterlerin duvarındaki anormal metabolik aktivitenin tespit edilmesi esasına dayanır. PET uygulanması ve yorumlanması karaciğer standart up-take (SUV) değerleri ile kıyaslanarak yapılmaktadır. Son EULAR önerilerinde, PET'in BT eşliğinde yapılması; değerlendirmesinde 'kalitatif görsel değerlendirme' tekniğinin uygulanması, eğer sonuç net değilse karaciğer ile kıyaslamalı değerlendirme yapılması (evre 0-3) önerilerek standardizasyon sağlanmaya çalışılmıştır. (112). Ancak kalitatif yöntemin uzman görüşüne bağlı olması teknik bir kısıtlılıktır. Karaciğer değerleri ile kıyaslamada ise TAK'da kortikosteroid (KS) kullanılması ya da hepatosteatoz varlığı yanlış yorumlamalara sebep olabilir. Yedi çalışmayı içeren bir meta-analizde; TAK'da hastalık aktivitesini değerlendirmede PET'in duyarlılığı %87 ve özgüllüğü %73 tespit edilmiştir (124). TAK hastalarında PET'teki radyolojik aktivite ile klinik aktivasyon arasında uyum izlenirken; bazı çalışmalar klinik olarak sessiz hastalarda da PET'te aktivasyon olabileceğini göstermektedir. PET'in damar duvar kalınlık artışının dahi olmadığı (<4 mm) arter alanlarında aktivasyonu gösterdiği belirtilmiştir. Bu özelliğinin hastaların erken evre pre-stenotik dönemde tanınmasına ve takipte relapsların hızlı fark edilmesine kolaylık sağlayabileceği vurgulanmıştır. PET tetkikin en önemli dezavantajı ulaşılabilirliğinin çok düşük olması ve maliyetidir. Radyasyon içermesi tekrarı azaltmaktadır (125-127).

2.1.7.Takayasu Arteriti Tedavisi

Birçok hastalığın tedavisinde olduğu gibi, TAK tedavisinde de hasta eğitimi ve hasta-doktor işbirliği oldukça önemlidir. Hastalığın doğası ve kronik seyri hastaya anlatılmalıdır. TAK görece nadir görülen bir vaskülit olduğu için, bu hastalıkla ilgili yapılmış plasebo kontrollü, randomize bir çalışma yoktur. Az sayıdaki mevcut çalışmaların çoğu, kısıtlı sayıda hasta üzerinde yapılmış açık çalışmalardır. Bu nedenle, TAK tedavisi ile ilgili elimizdeki verilerin kanıt düzeyleri düşük, açık çalışma ve olgu serisi verileri olduğu akılda tutulmalıdır.

Standart tedavide ilk akla gelen KS ve konvansiyonel immunsupresif (IS) ajanlardır. Aktif hastalık varlığında tedavide ilk yüksek doz KS (günde 1 mg/kg prednizolon veya bunun eşdeğerleri) tercih edilmektedir. Genel olarak, toplam günlük dozun üçte ikisi sabahın erken saatlerinde ve dozun geri kalanı akşam verilir. Yüksek

dozlu KS'ye yanıt genellikle olumludur. Belirti ve biyomarkerlarda düzelme hızına bağlı olarak haftalar-aylar içerisinde kademeli olarak doz azaltılır. KS dozunun azaltılma sürecinde genelde hastalık aktivitesi nüks eder. Ayrıca uzun vadeli KS ile tedavi yan etkileri nedeniyle birçok hekim, ilk KS tedavisi ile birlikte veya KS dozu azaltılırken konvansiyonel IS ajanları başlatma eğilimindedir (128,129,130).

Metotreksat (MTX) TAK'da konvansiyonel IS olarak kullanılan ajanlardan biridir. MTX romatolojide yaygın olarak kullanılan ucuz, kolay elde edilebilir ve nispeten güvenli birçok doktorun seçimi olan folik asit antağoniști, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eden bir ajandır. Ancak, MTX ile ilgili veriler TAK'da kullanımı sınırlıdır (131,132). MTX, 15 mg/gün dozunda başlanıp haftalık 5 mg artırılarak en fazla 25 mg/gün'e kadar artırılabilir.

Azatiyoprin (AZA), TAK tedavisinde yaygın olarak kullanılan başka bir IS ajanıdır. Hindistan'da yapılan bir çalışmada, TAK tanısıyla takipli 65 hastaya IS ajanı olarak 1 yıllık KS tedavisine ek günde 2 mg/kg/gün AZA verilmiş. Birinci yılın sonunda akut faz yanıtlarında istatistiksel anlamlı düşme saptanmış ve anjiyografik olarak yeni damar lezyonu saptanmamıştır. AZA 50 mg/gün dozunda başlanıp tolere edilirse 1,5-2 mg/kg/gün dozuna çıkılabilir (133,134).

Siklofosfamid (CYP) çok güçlü ve etkili bir IS ajanıdır. TAK'da, CYP genellikle şiddetli veya hayati durumlarda kullanılır. CYP aslında yaşamsal organ tutulumu varlığında birçok sistemik vaskülitin tedavisinde başarıyla kullanılan, fakat oldukça toksik bir IS ajandır. Literatürde sunulan ve CYP verilmiş TAK olgu sunumlarına göz atıldığında, daha çok anevrizma geliştirmiş, retinal arter ya da miyokardiyal tutulumu saptanmış, ağır seyirli TAK hastalarında kullanıldığı görülmektedir (135).

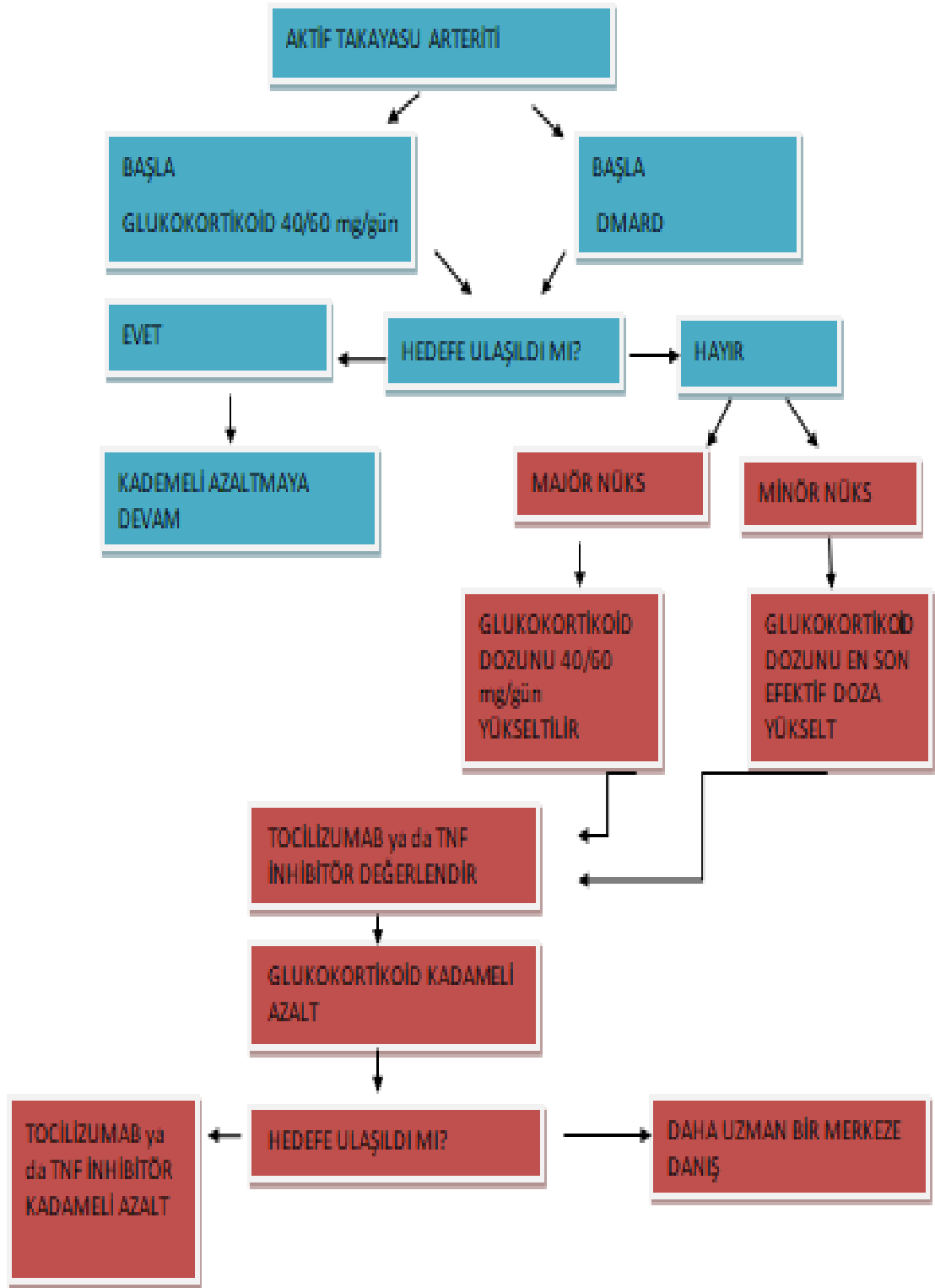
Mikofenolat mofetil (MMF), TAK'da gelecek vaad eden bir ajandır. Yapılan bir çalışmada; KS ve MTX'e dirençli TA üç hasta 1 yıl boyunca MMF (en az 2 g/gün) tedavisi verilmiş. Bu hastalarda olumlu klinik ve radyolojik yanıt alındığı bildirilmiştir (136). Başka bir çalışmada; tedaviye dirençli TAK'lı 10 hastaya ortalama 23 aylık bir süre boyunca MMF verildiğinde akut faz proteinlerinde azalma gözlenmiştir (137). Goel ve ark. 9,6±6,4 ay MMF kullanan 21 Hintli TA hastasının verilerini bildirmiştir (138). Bunların arasında 10 hasta KS ve AZA tedavisine dirençliydi. MMF kullanan hastaların hastalık aktivitesinde iyileşme gösterilmiş ve KS gereksinimi azaldığı bildirilmiştir. Tek advers olay, bir hastada deri döküntüsü olarak bildirilmektedir.

Leflunomid (LEF) TA tedavisindeki yeri olgu sunumlarıyla sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada 15 TAK'lı hastaya günlük 20 mg LEF verilen hastaların yanıtları, Kerr kriterleri ve ITAS2010'a göre değerlendirilip olumlu bir klinik yanıt alındığı gösterilmiştir (139).

Tümör nekroz faktör inhibitörleri (TNFi): TAK'da TNF- α 'nın vasküler ekspresyonu fazladır. TNFi ajanları TAK tedavisi için denenen ilk biyolojik ajanlardır. TNFi ajanları alan TAK tanılı 120 hastanın analiz edildiğinde, İnfliksimumab en yaygın kullanılan ajan (%80) iken kalan hastalar ya etanersept ya da adalimumab kullandığı görülmüştür (140).

İL-6'nın patogeneizde kritik bir rolü olduğu göz önüne alındığında bir İL-6 reseptör inhibitörü olan tocilizumab (TCZ) TAK tedavisi için ümit verici ajandır (44,141). TCZ'nin TAK'daki klinik etkinliği ilk olarak Nishimoto ve arkadaşları tarafından 2008'de bildirildi. (142) Bu ilk vakanın ardından birçok çalışmada nükseden ve refrakter hastalığı olan TAK hastalarında TCZ'nin yararlı etkileri bildirilmiştir (143-144). Bildirilen hastaların çoğu 4 haftada bir 8 mg/kg TCZ dozu ile tedavi edilirken, az sayıda hasta 4 haftada 4 mg/kg ile veya her 3 haftada bir hafta 8 mg/kg TCZ ile tedavi edildi. Geriye dönük bir analizde TCZ kullanılarak tedavi edilen TAK'lı 44 hastada klinik, biyolojik ve radyolojik olarak etkili olduğu bildirildi. TCZ aynı zamanda TNFi ajanlarına dirençli TAK hastalarında hayat kurtarıcı tedavi olarak da etkili olabilir (145).

Rituksimab (RTX) kimerik bir anti-CD20 monoklonal antikordur; dirençli hastalarda TAK tedavisine ilişkin vaka raporları literatürde vardır. RTX genel olarak romatoid artrit için oluşturulan protokole göre kullanılır. (0 ve 15. günlerde 1000 mg) (147). Pazzola ve ark. RTX ile tedavi edilen yedi TAK hastasının sonuçları rapor etti. Bu hastalar içerisinde; 6 hastanın refrakter hastalığı vardı; 1 yeni tanı tedavi almamış TAK hastası vardı. Tedavi almamış olan hasta KS tedavisini reddederek birinci basamak IS ajanı olarak tek başına RTX aldı. Araştırmalar, RTX'in birinci basamaktan ziyade tedaviye dirençli TAK hastalarında ikinci veya üçüncü basamak biyolojik tedavi olarak bir role sahip olabileceği sonucuna varmıştır (146).



Şekil 4: 2018 EULAR Takayasu Arteriti Tedavi Yönetimi Tavsiyesi *

*2018 EULAR TAK Tedavi Yönetimi Tavsiyelerinden adapte edilmiştir (148).

TAK tedavisinde kan basıncı kontrolü önemlidir. Kan basıncı izlemi, arter daralması olmayan bir ekstremiteden yapılmalıdır; aksi takdirde yanıltıcı sonuçlar ortaya çıkabilir. Güvenilir ölçüm yapamayan hastalarda hipertansif retinopati bir uyarı işareti olarak araştırılmalıdır. Tedaviye dirençli hipertansiyon varlığında renovasküler hipertansiyon olasılığı düşünülmelidir. TAK tedavisi sırasında hastalığın tedavisinde yaygın kullanılan KS'lerin yol açabildiği hiperglisemi, hiperlipidemi, ateroskleroz, osteoporoz ve benzeri yan etkilere karşı da önlem alınmalı, bunlara yönelik uygun tedaviler verilmelidir. Sistemik lupus eritematozusa (SLE) benzer şekilde, TAK'da da ateroskleroz risk ve eğilimi vardır. Seyahi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada TAK grubunda karotis intima-media kalınlıkları hem sağlıklı kontrollerden hem de SLE grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada, TA olgularındaki aterosklerotik plak sıklığının da en az SLE olguları kadar yüksek olduğu bildirilmiştir (149).

TAK tedavisi gebelerde gebe olmayan hastalar benzerdir. Temel tedavi KS olup uzun süredir steroid tedavisi altındaki gebelerde doz artışı gerekebilir.

Sistemik vaskülitlerde “tedaviye direnç” kavramı, belirli bir sistemik vaskülit için geçerli olan standart indüksiyon tedavisiyle remisyona girmeyen olguları ifade etmektedir (150). EULAR özellikle klinik araştırmalarda kullanılmak üzere, anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitif sistemik vaskülitler için, “tedaviye direnç” kriterleri tanımlamıştır. TAK için EULAR tarafından yapılmış benzer bir tanılama yoktur. Fakat “Türk Takayasu Çalışma Grubu” tarafından benimsenen, “Tedaviye Dirençli Takayasu Arteriti” tanımlaması vardır. Buna göre, aşağıdaki koşullardan en az birisinin olması durumunda tedaviye direnç söz konusudur (151).

1. En az altı ay süreyle MTX, LEF, AZA, CYP, MMF, siklosporin A veya benzeri herhangi bir klasik IS ajanının kullanılmasına rağmen, günlük prednizolon dozunun altı ay sonunda günlük 7,5 mg'ın altına inilememesi.

2. En az altı ay süreli IS tedaviye rağmen, anjiyografik veya klinik progresyon (yeni anlamlı darlık, yeni invaziv radyolojik veya cerrahi girişim gereksinimi) gelişmesi.

3. Yılda üçten fazla hastalık atağı.

4. Hastalık aktivitesine bağlı “mortalite”.

TAK'in kronik evrelerinde tıbbi tedavi ile geri döndürülemeyen lezyonlarda endovasküler müdahaleler veya cerrahi denenebilir. TAK'da cerrahi tedavi endikasyonları Tablo 4'de verilmiştir. Etkilenen herhangi bir organ veya ekstremitede stenoz veya oklüzyona bağlı şiddetli iskemi (şiddetli renal arter darlığının neden olduğu hipertansiyon, serebrovasküler iskemi, koroner arter iskemisi veya ekstremitelerde kladikasyon) cerrahi ile revaskülarizasyon veya balon anjiyoplasti dahil endovasküler müdahaleler yardımcı olabilir. TAK'da balon anjiyoplasti veya stent uygulaması şeklinde endovasküler tedavi; cerrahi girişimin uygun olmadığı semptomatik, distal organ iskemisinin bulunduğu, özellikle kısa segmenti tutan, kritik damar oklüzyonlarında uygundur. Genel bir kural olarak endovasküler girişim ve ameliyat hastalık aktif iken yapılmamalıdır. Bu tür girişimlerin, iyi bir tıbbi tedaviyle damar duvarında inflamasyon baskılandıktan sonra yapılması girişimin başarı şansını artıracaktır. (151,153)

Tablo 4: TAK'da cerrahi tedavi endikasyonları

1-Serebrovasküler veya koroner arter iskemisi
2-3 veya daha fazla serebral damarda kritik stenoz varlığı
3-Günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan ekstremitelerde kladikasyonu
4-Ciddi renal arter stenozuna bağlı hipertansiyon
5-İlerleyici anevrizma genişlemesi (dissekan veya rüptür riskinin yüksek olması)
6-Ciddi aort yetmezliği ya da aort koarktasyonu
Cerrahi girişimler hem TAK nedeniyle gelişen komplikasyonları azaltır hem de uzun dönem surveyi uzatır.

2.1.8.Takayasu Arteriti Prognozu

Prognoz; vaskülitin dağılımı, yerleşim ve komplikasyonuna bağlıdır. Hipertansiyon, retinopati, ağır aort yetmezliği ve anevrizma varlığı kötü prognoz işaretleridir. Zamanında tanı konması ve gerekli tedavinin uygulanması prognozu olumlu etkiler. Kuzey Amerika verileri, sağkalım oranını %94 üstünde vermesine karşın, diğer serilerdeki 5 yıllık sağ kalım oranı %0-35 arasında değişmektedir (154). TAK'da ölüm nedeni, genellikle anevrizma rüptürü, miyokard enfarktüsü, kalp ve böbrek yetmezliği

veya serebrovasküler olay gibi vasküler nedenlidir. 2.1.9.Takayasu Arteriti Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

TAK da aktif hastalığın basit tanımlaması ilk olarak Kerr ve ark. tarafından konstitüsyonel semptomlar, yeni üfürüm, yüksek akut faz yanıtı ve yeni anjiyografik bulgulardan iki tanesinin bulunması şeklinde tanımlanmıştır (Tablo-5). Bu tanımlama TAK çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (155).

Tablo 5:Takayasu Arteritinde Aktif Hastalığın Basit Tanımlaması (Kerr kriterleri)

1. Başka bir nedenle açıklanamayan sistemik semptomlar; ateş, myalji, artralji
2. Yüksek akut faz yanıtı
3. Vasküler iskemi veya inflamasyon bulguları; kladikasyo, nabızlarda azalma/kaybolma, üfürüm, vasküler ağrı (karotidini), üst ve/veya alt ekstremitelerde kan basıncında asimetri gibi
4. Tipik anjiyografik özellikler
Yeni gelişen ya da kötüleşen 2 veya daha fazla semptomun varlığı aktif hastalığı göstermektedir

Birmingham vaskülit aktivite skoru (BVAS) aktif vaskülit bulgularını tek sayfalık bir formda toplayan bir aktivite ölçütüdür (156). Bütün vaskülitler için oluşturulsa da sıklıkla ANCA ilişkili vaskülitlerin tedavi çalışmalarında kullanılmıştır. BVAS küçük ve orta çapta damar vaskülitlerinde valide edilmiştir. Ancak, BVAS’da değerlendirilen 11 organ sisteminin çoğu TAK’da tutulmaz. Bu nedenle, TAK’da hastalığın genel özelliklerinden ziyade büyük damar hastalığına ilişkin bulgulara ağırlık veren bir ölçüt olarak TAK’da hastalık yaygınlık indeksi (Disease extent index-DEI. TAK) geliştirilmiştir. DEI. TAK’da hastanın değerlendirildiği andan geriye dönük olarak son 3 ay içindeki klinik değişiklikler değerlendirmenin temelini oluşturmaktadır (157). DEI. TAK, BVAS’tan türetilmiş bir ölçüt olduğundan çoğu ögesi küçük damar vaskülitleriyle ilişkilidir. Bu öğelerin çoğu TAK’da tutulmaz veya değişikliğe uğramaz. Dahası ölçütün “ayırt etme yeteneği” yüksek değildir. DEI. TAK (-) hasta grubunda; hastaların %31’i doktor global değerlendirmesine (PGA) göre “aktif/persistan” hastalık grubunda değerlendirilmiştir. Aktif veya persistan hastalığı olan hastalar inaktiflere kıyasla daha yüksek DEI. TAK skoruna sahip olsa da PGA ve DEI. TAK arasında uyum orta derecededir (%68). Ayrıca DEI.TAK’ın hastalık aktivitesi ve hastalıkla ilişkili

hasarı ayırt ettirip ettirmediği de net değildir (158, 159). 2010 yılında DEI. TAK'ın yeni versiyonu olan Hint Takayasu Klinik Aktivite Skoru-ITAS2010 (Indian Takayasu's Clinical Activity Score, ITAS2010) oluşturulmuştur. ITAS sadece 6 organ sistemine sahip ve ağırlıklı olarak vasküler öğeleri skorlayan (0-2) bir aktivite ölçütüdür. Akut faz yanıtı ITAS (ITAS. A) hesaplanırken öncelikle ITAS2010 hesaplanır ve sonra akut faz yanıtı değerleri belli aralıklar içinde 1-3 puan olarak skorlanıp ITAS2010 skoruna eklenir. Aktif hastalık tanımı, ITAS2010 için > 1 puan, ITAS-A içinse >4 puandır. ITAS2010 için araştırmacılar arası uyum PGA'dan daha iyi bulunmuştur (0.97 vs 0.82) (159). Değerlendirme sırasında son 3 ay içinde yeni başlayan semptom ve bulgular işaretlenir.

Türk Takayasu Çalışma Gurubunun 144 hasta ile yaptığı kesitsel ITAS2010 değerlendirilmesinde, PGA ve ITAS2010 arası uyum %66,4 olarak saptanmıştır. Kerr aktivitesi ve ITAS2010 arası uyum %82,8 bulunmuştur. Takipte radyolojik progresyonu tespit edilen 15 hastanın 14'ünde; ITAS2010 inaktif olarak bulunmuştur. Sonuç olarak ITAS2010 takipte aktivite için ayırt ettirici gibi gözükse de PGA ile arası uyum çok iyi değildir. Progresyonu olan bir grup hastayı kaçırdığından dolayı radyolojik komponent gerekliliğini düşündürmektedir (160)

Yıldız F tarafından yapılan 43 TA hastasının alındığı bir çalışmada; Akut faz yanıtları, PGA ve Kerr kriteri aktivite göstermede birbiri ile uyumlu bulunmuştur (161). Sonuç olarak TAK'de hastalık aktivitesinin ölçümünde yaygın kabul edilmiş, valide edilmiş bir ölçüt yoktur.

2.2 İnflamatuar Bağırsak Hastalığı Genel Bilgiler

2.2.1 Tanım

İBH genetik olarak yatkın kişilerde, nedeni ve mekanizması tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, remisyon ve alevlenme dönemleriyle karakterize inflamatuvar bir hastalık grubudur. ÜK ve CH olmak üzere iki önemli hastalığı içermektedir (162). ÜK ile CH arasındaki ayrım, büyük oranda etkilenen bölgelerin dağılımına ve hastalığın bu bölgelerdeki morfolojik sonuçlarına bağlıdır. ÜK kolon ve rektumda sınırlıdır ve sadece mukoza ve submukozayı etkiler. Diğer taraftan, bölgesel enterit olarak da adlandırılan (ileum tutulumunun sık olması nedeniyle) CH gastrointestinal kanal boyunca herhangi

bir bölgeyi tutabilir ve sıklıkla transmuraldır. ÜK'nin aksine, CH genellikle apse, fistül ve strüktür gibi komplikasyonlarla ilişkilidir (163).

2.2.2 Epidemiyoloji

İBH'nin insidansı coğrafik bölgelere göre farklılıklar gösterir. CH ve ÜK'nin her ikisinin de insidansları Avrupa, İngiltere ve Kuzey Amerika'da en yüksektir. Kuzey Amerika'da insidans ÜK için yılda 2.2-14.3/100.000 iken, CH'de 3.1-14.6/100.000'dir. İBH İsrail, Avustralya ve Güney Afrika dışındaki diğer bölgelerde nadirdir. En yüksek mortalite, hastalığın ilk yıllarında ve uzun süren hastalıkta kolon kanseri nedeni ile olmaktadır. Bir İsveç toplum tabanlı çalışmada CH ve ÜK için standardize edilmiş mortalite oranları sırasıyla 1.51 ve 1.37'dir. ÜK ve CH'nin başlangıcı 15-30 yaşları arasında pik yapmaktadır; 60-80 yaşları arasında da 2. bir pik görülmektedir. Erkek/kadın oranı ÜK için 1:1, CH için 1.1-1.8:1 olup; ÜK ve CH'nin sıklığı ABD, Avrupa ve Güney Afrika'daki Yahudilerde 2-4 kat artmıştır. İBH prevalansı kentsel alanlarda kırsal alanlara göre daha yüksektir ve yüksek sosyoekonomik sınıflarda düşük sosyoekonomik sınıflara göre daha yüksek prevalans vardır (164). Ülkemizde daha önce yapılmış çalışmalarda ÜK için insidans 0.74-4.4/105 arasında değişirken, CH için 2.2/105 olarak rapor edilmiştir. Prevalans oranları ise ÜK için 3.27-4.9/105 arasında bildirilirken, CH için 1.18/105 olarak rapor edilmiştir (165).

2.2.3 Etiyoloji

İBH'nin etiyojisi büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, son araştırmalar; genetik yatkınlığının, dış ortamının, bağırsak mikrobiyal florasının ve immün yanıtlarının hepsinin İBH patogeneğinde etkili olduğunu ve işlevsel olarak entegre olduğunu göstermiştir (166-168).

2.2.3.1 Genetik Faktörler

Etkilenen ailelerde yapılan moleküler bağlantı analizleri, CH'da NOD2'nin bir duyarlılık geni olduğunu göstermiştir. NOD2 geni, başlangıçta hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilerden peptidoglikanda bulunan korunmuş bir motif olan muramil dipeptid (MDP) tanıyan hücre içi reseptör olarak tanımlanan bir proteini kodlar (169). NOD2 bakteriyel peptidoglikan MDP tarafından aktive edilir. MDP stimülasyonu, bakteriyel replikasyonu ve antijen sunumunu kontrol eden otofajiyi indükler ve hem doğal hem de adaptif immün yanıtları modüle eder (170-172). NOD2,

T hücre yanıtının düzenlenmesi gibi MDP'den bağımsız farklı yollara da katılır (173). Genetik analizler, İBH'de immün yanıtlarda otofajinin vazgeçilmez bir rol oynadığını göstermiştir. Otofaji, hücrel homeostazı sürdürme mekanizmalarından biridir ve hücre içi mikroorganizmalara karşı konak savunması için çok önemli kabul edilir. NOD2'yle birlikte, CH ile ilişkili diğer iki önemli gen, otofagozom yolağının bir parçası olan ve intrasellüler bakterilere karşı konak hücre yanıtında kritik öneme sahip ATG16L1 (otofaji ilişkili 16 benzeri-1) ile yine otofajide ve intrasellüler bakterilerin yok edilmesinde etkin IRGM (immünite ilişkili GTPaz M) iki gen bildirmiştir (174,175). ATG16L1 tüm otofaji formları için gereklidir ve kodlama mutasyonu artmış CH riski ile ilişkilidir. Normal olarak, otofaji, bakterisidal etkiler ve endojen antijenlerin sunulmasıyla indüklenir ve bu süreçler, NOD2 veya ATG16L1 de mutasyonlu hastalarda bozulur. Bu genlerin hiçbiri ÜK ile ilişkili değildir (171). İBH'de genetik faktörlerin rol oynadığını gösteren en önemli çalışmalar ikiz çalışmalarıdır. Bu ikiz çalışmalarında ortaya çıkan sonuç, genetik faktörlerin CH'de ÜK'den daha fazla rol oynadığı yönündedir. İBH'li hastaların birinci derece akrabalarında %15 oranında İBH görülebilmektedir (176). CARD9 (Caspase recruitment domain-containing protein 9) viral, bakteriyel ve mantar motiflerini tanıyan birçok doğuştan gelen bağışıklık reseptörlerinden gelen sinyalleri entegre eden İBH ile ilgili bir adaptör proteindir. Bu tür nodal noktalarda kusurların İBH'ye önemli yatkınlıklar oluşturması makul görünmektedir (177).

2.2.3.2. İmmünolojik faktörler

T helper hücrelerinin Th1 tipi yönünde polarizasyonu CH'de iyi bilinen bir özelliktir. İBH ile İL23R geni arasında önemli bir ilişki yakın zamanda tanımlanmıştır (178). İL23R geni, Th17 hücrelerinin oluşumunda rol oynayan bir peptid olan pro-inflamatuvar sitokin İL-23 için reseptörün bir alt birimini kodlar. Th17 ve İL-23 yolu, hem ÜK hem de CH'de tanımlanmış olan duyarlılık gen lokusları İL-23R, İL-12B, JAK2 ve STAT3 ile İBH'nin patogenezinde belirlenmiştir (179,180). İL-12 ve İL-23'ün p40 alt birimini kodlayan İL12B'deki varyantlar, İBH ve diğer bağışıklık bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. İL-10 geni ve İL-10R genindeki polimorfizmler ÜK (CH ile değil) bağlantılı bulunmuştur (181)

2.2.3.3.Çevresel faktörler

Sigara, diyet, uyuşturucu, coğrafya, sosyal ve stres olmak üzere çok sayıda çevresel faktör İBH için risk faktörü olarak kabul edilir. (182) Bunlar arasında sigara, İBH için en çok araştırılan ve çoğaltılan çevresel teşvik edici unsurdur. ÜK ile sigara içme arasındaki ilk ilişki 1982'de tanımladığından beri, sonraki çalışmalar, daha düşük relaps oranı ile ÜK gelişimi üzerindeki sigara içmenin koruyucu etkisini doğrulamıştır. ÜK üzerindeki etkisinin aksine sigara, CH riskini artırır. Sigaranın etkileri nikotin ve karbon monoksit de dahil olmak üzere çeşitli maddelerin etkilerinin toplamıdır ve cinsiyet, genetik, hastalık yeri ve aktivitesi, sigara dozu ve nikotin konsantrasyonu ile modüle edilir (183). Nikotin kolonik hareketi azaltmaktadır. Özellikle ÜK'de nikotinin Th2 fonksiyonu üzerine inhibitör etki gösterdiği, bunun yanında CH'de ise Th1 hücreleri üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (184,185).

D vitamininin İBH gibi çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Leslie ve ark. İBH teşhisi konulan hastalarda D vitamini eksikliğinin yaygın olduğunu bulmuş ve düşük D vitamininin İBH riskinin artmasına katkıda bulunduğuna işaret etmiştir (186). CH ve ÜK'nin patogeneğinde stresin rol oynadığı uzun süredir öne sürülmüştür. Son ekolojik ve epidemiyolojik kanıtlarla, hava kirliliğinin CH ve ÜK riskine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde artan CH ve ÜK insidansı, sanayileşmenin gelişmesine paraleldir (187).

2.2.3.4.Mikrobiyal Faktörler

Tüm insan bağırsak mikrobiyomu yaklaşık 1150 bakteri türünden oluşur ve her bir konakçı kabaca 160 türe sahiptir (188). Bağırsak mikrobiyomu yaşamın ilk 2 haftası içinde kurulur ve daha sonra genellikle dikkate değer ölçüde stabil kalır. Bağırsak mikrobiyomunun sadece %20-%30'unu kültürlemek mümkün olsa da, mikrobiyomdaki değişiklikler ile İBH arasındaki ilişki kurulmuştur (189). Birçok çalışmada CH ve ÜK'deki bağırsak florası incelenmiş ve İBH hastalarında dışkı mikrobiyomunda sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde azalmış bir biyolojik çeşitlilik olduğu bulunmuştur (190). Yapılan araştırmalar da İBH hastalarında mikrobiyotanın sağlıklı bireydekinden kararsız olduğu bulunmuştur (191). Sağlıklı bağırsakta Firmicutes ve Bacteroidetes filumları baskındır ve epitelyal metabolik substratların üretimine katkıda bulunurlar. Buna karşılık İBH'de göreceli bir Firmicutes ve Bacteroidetes eksikliği saptanmış ve

CH'de mikrobiyotayı enterobakterilerin temsil ettiği; ÜK'de Clostridium spp'de bir azalma ve Escherichia coli'de bir artış bildirilmiştir (192).

Sağlıklı kolonda, iki katmanından oluşan sürekli bir mukus tabakası vardır: dış kısım, bakteri büyümesi için iyi olan gevşek bir şekilde yapışan bir katmandır; iç kısım ise normalde steril olan sıkıca yapışan bir tabakadır. İBH'de, özellikle CH'de, kolonik yapışık mukus tabakası ile ilişkili bakterilerde belirgin bir artış vardır (193). Epitel bariyerinin moleküler detayları ve bütünlüğü için çok önemli olan sıkı bağlantıların yapısı karakterize edilmiştir. İBH hastalarında ve bazı birinci derece akrabalarında anormal bağırsak geçirgenliği gözlenmiştir (194). Kusurlu epitel bariyeri ve artmış bağırsak geçirgenliği İBH hastalarında uzun süredir gözlenmiştir (195). Bağırsak bakterileri ve besin antijenlerinin mukozal yüzeyde karşılaştığı ilk fiziksel engel, bağırsak epitelini kaplayan mukoza tabakası ile temsil edilir. Mukusun bakteriyel geçiş ve bağırsak iltihabının önlenmesindeki önemi birçok çalışma tarafından kanıtlanmıştır (196). Bakteri istilasına karşı ikinci savunma hattı, enterositlerden, goblet hücreleri ve Paneth hücreleri gibi özel epitel hücrelerinden oluşan bağırsak epitelinden oluşur. Epitel hücreleri, bakterilere karşı fiziksel bir bariyer oluşturma yanı sıra, bir dizi antimikrobiyal peptit salgılayabilir. CH'li hastalarda antimikrobiyal peptitlerin hatalı ekspresyonu gözlenmiştir (197).

2.2.4 Patoloji

Aktif İBH hastalarında mikroskopik değerlendirmesinde nötrofiller, makrofajlar, dendritik hücreler ve doğal öldürücü T hücreleri karışımının lamina propriayı belirgin infiltrasyonunu vardır. ÜK'de histopatoloji kriptik apseler ve mukozal ülser oluşumu ile karakterize olup sadece mukoza ve submukoza tutulumunu ile sınırlıdır. Biyopsi numunelerinde kript distorsiyonu, kript apseleri ile birlikte nötrofilik infiltratlar görülür. Granülomlar ülseratif kolitte görülmez. ÜK'de inflamasyon kesintisizdir ve genellikle rektumu tutar. ÜK'nin bir başka özelliği de psödopoliplerin varlığıdır. CH'de inflamasyon transmuraldır ve sıklıkla fokaldır. CH'de inflamasyon lenfositik infiltrat ile karakterizedir. İnflamasyon ilerledikçe, bağırsak duvarının tüm katmanlarını tutan kazeifiye olmayan granülomlar oluşur. CH granülom oluşumu çok yaygındır hatta bağırsak dışındada olabilirler (karaciğer, periton, mezenter ve lenf nodları gibi) ancak granülom yokluğu tanıyı dışlamaz. Granülom varlığı klinikle birlikte tanıya yardımcı olur (198).

2.2.5 Klinik Özellikler

İBH kliniği hastalığın tutulum yerine ve hastalık tipine göre değişiklik gösterir. ÜK en sık ishal ve gaytada kan ile kendini gösteren kolon mukozasını etkileyen kronik bir hastalıktır. Hastaların %15 kadarı başlangıçta ciddi hastalıkla başvurabilir (199). Semptomlar acil dışkılama ihtiyacı, inkontinans, yorgunluk, bağırsak hareketlerinde artış, mukus, gece dışkılama ihtiyacı ve karın ağrısını (krampları) içerir. CH'ye göre karın ağrısı daha az olma eğilimindedir (200). Şiddetli hastalıkta ateş ve kilo kaybı da mevcut olabilir. ÜK kolon tutulumunun derecesine göre sınıflandırılır (201). Klinik prezentasyon, hastalığın yaygınlığına göre değişebilir. Proktitli hastalar genellikle ya dışkı ile karışmış ya da normal veya sert dışkının yüzeyine sıvanmış şekilde taze kan ya da kanlı mukus çıkarırlar. Hastalık çoğunlukla rektumla sınırlı kalır, ancak hastaların %10-40'ında inflamasyon proksimale ilerler ve hastaların yaklaşık %20'si kolektomiye giderler (202,203). Proktosigmoidit (sol-terafı kolit); ÜK hastalarının %40'ını kapsar. Sol alt kadran ağrısı daha sıktır. Proktit veya proktosigmoiditi olanlarda proksimal transit yavaştır bu da distal hastalığı olanlarda sıklıkla görülen konstipasyonu açıklar. Tüm kolon hastalığı durumunda pankolitten söz edilebilir. Tutulan barsak da geçişin hızlanması nedeniyle inflamasyonda kolon motilitesi değişir. İshal sıklıkla noktürnal ve/veya postprandiyaldir. Hastaların karın ağrısı, kilo kaybı yaşamaları olasıdır, ayrıca ekstraintestinal semptomlar ve anemi (en sık rastlanan demir eksikliği anemisi) hastalığın yandaş bulgularıdır (204). Daha çok pankolit hastalarında görülen toksik megakolon, ÜK'nin en ağır klinik formudur. Bu hastalarda ateş, halsizlik, ağır kramplar, karın ağrısı, hepatik timpanizm ve karında hassasiyet olabilir (205). Tedavi ile hastaların çoğunun belirtileri kısa süre içinde azalsa da tedavi kesilirse %90 oranında semptomlar tekrarlar. Genel olarak hastaların %10'undan azı hastalığın ilk senesinde ameliyat ihtiyacı duyar. Günümüzde de hastalığın ağırlığını tanımlayan kriterler ilk olarak Truelove-Witts tarafından tanımlanmıştır (206). Medikal tedavi ile hastaların %90'ından fazlası sosyal hayata engelsiz devam eder. Hastaların bir kısmı hastalıklarının bir döneminde cerrahi ihtiyacı duyabilirler. Mortalite oranı ise toplum ile aynıdır (208).

CH'de tanı sırasında hastaların %60'ında ağrı ve kilo kaybı izlenirken en sık semptom kronik ishaldir. Hastalar genellikle kronik hastalık semptomları ile başvururken, aniden başlayan şiddetli karın ağrısı, bağırsak tıkanıklığı ya da kanama ile gelebilirler. Karın ağrısı CH'de ÜK'den daha sık görülür bunun nedeni ise CH'de

transmural bağırsak tutulumuna bağlı olarak seroza ve peritonda yerleşik ağrı reseptörlerinin uyarılmasıdır. Karın ağrısı ve postprandiyal ağrı en sık görülen semptom iken bunlara diyare, rektal kanama, nokturnal bağırsak hareketleri, ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı sıklıkla eşlik eder (209). Kilo kaybı (tipik olarak vücut ağırlığının %10-20'si kadar), diyare, anoreksi ve yeme korkusu nedeni ile ortaya çıkar. Ağrı genellikle kolik şeklindedir, defekasyon öncesi başlar ve defekasyonla hafifler. CH çoğunlukla terminal ileum ve çekumu tutar. Ancak yayılım şekli değişken olabilir. Hastalığın başlangıç şekli tutulum yerine, yaygınlığına, şiddetine ve hastalığın bağırsak ve bağırsak dışı komplikasyonlarına bağlıdır (210). İntestinal strüktürlerin kısmi ya da tam bağırsak tıkanmasına yol açması nedeniyle bulantı kusma olabilir. Transmural hastalıkta peri anal bölgede skin tag ya da perirektal apse/fistül şeklinde olması hastaların ancak %10'unda bulunur (211). Aynı şekilde sağ alt kadranda inflamatuvar kitle olarak da görülebilir (212). Kitlenin genişlemesi sağ üreterin obstrüksiyonuna veya kendini dizüri ve ateşle gösteren mesane inflamasyonuna neden olabilir. İleoçekal bölgenin şiddetli inflamasyonu lokalize duvar incilmesi ile birlikte mikroporforasyon ve komşu bağırsak, cilt ya da mesaneye fistül oluşumuna veya mezenterde bir abse kavitesine yol açabilir. Enterovezikal fistüller tipik olarak dizüri veya tekrarlayan mesane enfeksiyonları ya da daha az sıklıkla pnömotüri veya fekalüri şeklinde görülürler. Enterokutanöz fistüller doku katmanlarını izleyerek en zayıf yerden genellikle de abdominal cerrahi skarlar yoluyla drene olurlar. Enterovajinal fistüller nadirdir ve disparoni ya da fekalöz veya kötü kokulu, sıklıkla ağırlı vajinal akıntıya neden olurlar. Ödem, bağırsak duvarının kalınlaşması ve kitle içindeki barsak duvarının fibrozisi, daralmış intestinal lümenin radyografik olarak 'ip belirtisi (*string sign*)' görünümünden sorumludur (213). Hastalığın erken yaşta başlaması, ilk tanıda perianal hastalığın ve endoskopide şiddetli hastalığın varlığı, steroid gereksinimi ve serolojik testlerin (ASCA: *Saccharomyces Cerevisiae* Antikoru, OmpC) pozitifliği kötü prognoz işaretleridir (214).

2.2.6 Ekstraintestinal Bulgular

İBH'nin ekstraintestinal bulgular o kadar yaygındır ki, hastalık gastrointestinal sistemle sınırlı olmayan sistemik bir bozukluk olarak görülmelidir (215). Ekstraintestinal bulgular İBH'li hastaların morbiditesine yol açan hemen hemen her organ sistemini içerebilir (216). CH'li hastalarda ÜK'lilere göre daha sık ortaya çıktıkları bildirilmiştir (217). Bir ekstraintestinal bulgunun varlığının başka bir ekstraintestinal bulgu gelişme

olasılığını artırdığı göz önüne alındığında, bir hasta aynı anda birkaç ekstraintestinal bulgudan etkilenebilir. İBH'nin en sık görülen ekstraintestinal bulgu, hastaların %40'ına kadar etkileyen kas-iskelet sistemidir (218,219). İBH'li hastalarda periferik artropati tipik olarak, ÜK'li hastaların %5-10'unu ve CH'li hastaların %10-20'sini etkileyen seronegatif bir artropatidir. Eksenel artropatiler, CH'li hastaların %5-22'sini ve ÜK'li hastaların %2-6'larını etkileyen AS ve izole sakroileit içerir. AS ve İBH arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişkinin bir kısmının ortak bir genetik ilişkiden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (220). AS'li hastaların birinci derece yakınlarının İBH geliştirme olasılığı üç kat daha fazladır. İBH'li hastalarda daha sık kemik mineral yoğunluğunda azalma ve kemik kırıkları gelişir (221). İBH'de düşük kemik mineral yoğunluğunun nedeninin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir (222). KS kullanımının kontrollü olduğunda İBH'nin majör osteoporotik kırıklara yol açma riskinin azaldığını tespit eden iki Avrupa çalışması mevcuttur (221). İBH'de gözlenen en yaygın kutanöz belirtiler eritema nodosum ve pyoderma gangrenosumdur. Daha az yaygın mukokütanöz belirtiler sedef hastalığı, Sweet sendrom ve oral aft stomatittir. Eritema nodosum CH'li hastalarda daha sık görülür (215). İBH'li hastalarda en sık görülen oküler lezyon episklerittir. Daha az yaygın belirtiler arasında sklerit ve üveit bulunur. İBH'li hastaların %50'si hepatobiliyer bulgular yaşar (220). Bu belirtiler primer sklerozan kolanjit, granülomatöz hepatit, otoimmün hepatit ve hepatik steatozudur. Primer sklerozan kolanjitli hastaların %50-75'inde İBH vardır. İBH ve primer sklerozan kolanjitli hastalarda kolon kanseri riski artmıştır. Ek olarak, ekstraintestinal komplikasyonlar kolelitiazis, hepatik apse, ilaca bağlı hepatotoksisite ve hepatosplenik T hücreli lenfoma içerir (215,220,222). İBH'li hastaları etkileyen renal komplikasyonlar arasında nefrolitiazis, enteroveziküler fistül, periveziküler apse, kalkülüs dışı obstrüktif üropati ve ilaca bağlı böbrek komplikasyonlarıdır (220). İBH'ya eşlik eden hematolojik bulgular arasında venöz ve arteriyel tromboembolizmler ve anemi (kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi ve B12 vitamini veya folat eksikliğinden megaloblastik anemi) sayılabilir. Daha çok CH olmak üzere, uzun süreli İBH hastalarında sekonder veya reaktif amiloidozis gelişebilir. Amiloid materyal sistemik olarak birikir ve diyare, konstipasyon ve renal yetmezliğe neden olabilir. Pankreatit İBH'nin nadir bir ekstraintestinal belirtisidir. Endokardit, myokardit, plöroperikardit ve interstisyel akciğer hastalığı gibi kardiyopulmoner belirtiler oldukça sıktır. CH ve ÜK'de benzer oranlarda olmak üzere, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler olay ve mezenterik iskemi riski, özellikle de kadınlarda oldukça yüksektir (223).

2.2.7 Endoskopi

Endoskopi, diğer etiyolojileri dışlamak, tanı koymak, CH ve ÜK arasında ayrım yapmak, hastalık aktivitesini, tedaviye yanıtı izlemek, komplikasyonları değerlendirmek için gereklidir. İBH'den şüphelenildiğinde ileum ve rektum olmak üzere beş bölgeden iki biyopsi örneği alınması önerilir (224). Biyopsi örnekleri hem etkilenen hem de normal görünen mukozadan elde edilmelidir (225). Endoskopik ve histolojik özelliklerin kombinasyonu, İBH tanısında, CH ve ÜK'nin ayrımında ve benzer sunumlara sahip diğer hastalıkların dışlanmasında (örneğin, ilaca bağlı kolit, enfeksiyöz kolit, iskemik kolit ve divertikülozis ile ilişkili segmental kolit) yardımcı olur. ÜK'de klasik olarak tanımlanan endoskopik bulgular ödem, vaskülarite kaybı, eritem, mukozal granülarite ve frajilite, erozyonlar, ülserler ve psödopolipleri içerir. Tedavi görmemiş hastalarda bu bulgular tipik olarak rektumdan başlar ve normal görünen mukozaya kademeli bir geçişle kesintisiz bir şekilde proksimale uzanır (226). ÜK'nin klasik bulgularının çoğu CH'de de görülebilirken, CH'yi ÜK'den ayırmaya yardımcı olabilecek üç ana endoskopik bulgu aftöz ülserlerin varlığı, kaldırım taşı görünümü ve "skip" lezyonlarıdır (227) Terminal ileumun izole tutulumu CH'yi yüksek oranda düşündürse de, pankolitli ÜK hastalarında "*backwash ileitis*" ortaya çıkabilir (228). CH'li hastaların %16'sında üst gastrointestinal sistem tutulumu ortaya çıkabilse de CH olduğundan şüphelenilen erişkin hastalarda rutin endoskopi önerilmemektedir (229). İlk olarak 2001 yılında onaylanan, kablosuz video kapsül endoskopi, ince bağırsağı görüntülemek için güvenli ve etkili bir teknolojik araçtır. Video kapsül endoskopi deki tipik CH bulguları arasında eritem, erozyonlar, ülserasyonlar ve strüktür sayılabilir (230). İBH'li hastalarda kolorektal kanser gelişme riski genel popülasyona göre artmıştır (231). Bu nedenle tanı konulduktan sekiz yıl sonra kolon tutulumu olan ÜK ve CH'li hastalarda displaziyi saptamak için kolonoskopi önerilmiştir (232). EUS (Endosonografi), en sık perianal CH'nin değerlendirilmesinde İBH yönetiminde rol almıştır. Geleneksel olarak fistül şüphesiyle değerlendirmede anestezi altında cerrahi muayene veya MR kullanılmıştır. Bununla birlikte, EUS'nin perianal fistülün değerlendirilmesi için MR ve anestezi altında cerrahi muayene ile eşdeğer olduğu bulunmuştur (233).

2.2.8 Laboratuvar

İBH'de hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için birçok biyobelirteç çalışılmıştır. Yaygın olarak bulunan serum laboratuvar tahlilleri arasında CRP, ESR, lökositler,

trombositler, ferritin, haptoglobin, a-1-antitripsin, seruloplazmin, plazminojen, kompleman faktörleri ve fibrinojen bulunur (234). Daha şiddetli hastalıktaki bulgular hipoalbuminemi, anemi ve lökositozdur. Kronik inflamasyon, akut veya kronik kan kaybı, malnutrisyon, kemik iliği supresyonu (tedavide kullanılan ilaçlara bağlı) hemoliz veya vitamin eksikliği sonucunda anemi tablosu gelişebilir (235). Daha deneysel serum tahlilleri arasında a-1-asit glikoprotein, İL-6, sialik asit ve serum amiloid A bulunur. İnflamasyonu saptamak için dışkı tahlilleri arasında fekal KLP, laktoferrin, polimorfonükleer elastaz, miyeloperoksidaz, metalloproteinaz-9 ve neopterin bulunur (236). Bu testlerden CRP ve fekal KLP, İBH'de hastalık izleme için klinik uygulamada en yaygın olarak benimsenenlerdir. Fekal KLP intestinal inflamasyonun saptanması ve izlenmesinde kullanılabilecek basit, invaziv olmayan ve tekrarlanabilir bir testtir (237). Hatta bazı yazarlar fekal KLP'nin "bağırsağın ESR veya CRP'si olarak değerlendirmişlerdir (238). Fekal KLP İBH 'de endoskopik bulgularla CRP'den daha iyi korelasyon göstermektedir (239). İBH'li hastalar (hem ÜK hem de CH) üzerinde yapılan bir çalışmada serum KLP düzeylerinin fekal KLP düzeyleri ile doğrudan ilişkili olduğu ve İBH tanısında CRP ve albümin ile karşılaştırıldığında daha güçlü olduğu gösterilmiştir (240).

2.2.9. Serolojik Belirteçler

İBH'deki antikor belirteçleri otoantikorlar ve mikroorganizmalara karşı olan mikrobiyal antikorlar olmak üzere iki gruba ayrılabilir: pANCA ÜK vakalarının %60-70'inde, CH vakalarının %10-15'inde ve İBH olmayan kolit vakalarının %5'inden azında saptanır (241,242). Ayrıca, pANCA-pozitif CH olan hastalar, ÜK'ye benzeyen bir klinik fenotip sergilerler (243). Anti-Saccharomyces cerevisia antikor (ASCA) Saccharomyces cerevisia 'ye karşı oluşan en çok bilinen bir anti-glikan antikordur. Bu antikorların CH'de yaklaşık %60 oranında pozitif saptanmaktadır. İBH tanısı için tek bir ideal serolojik antikor mevcut değildir ve çeşitli belirteçlerin kombinasyonlarının kullanılması denenmiştir. Hâlihazırda CH veya ÜK tanısı almış hastalarda, pANCA-negatif/ASCA-pozitif sonucunun prediktif değeri CH için %95 iken, pANCA-pozitif/ASCA-negatif sonucunun prediktif değeri ÜK için %90 olmuştur (241,244).

2.2.10. Görüntüleme

Düz grafi ÜK 'de özellikle toksik megakolon tanısında önemlidir (245). Ayrıca direk grafi ile serbest hava ve bağırsak obstrüksiyonu da değerlendirilebilir (246). Bağırsak

hastalığını karakterize etmek için baryumlu grafi istenebilir. Baryumlu grafide "kurşun boru" görünümü ÜK'yi gösterirken; rektumun korunması CH'ye işaret eder. Ödeme bağlı olarak parmakla basılmış görünüm "*thumbprinting*" mukozal inflamasyonun göstergesidir. Ayrıca baryum çalışmaları ileumda CH'ye işaret eden skip lezyonları ve strüktür formasyonu gösterilebilir (247,246).

Ultrason, BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) İBH tanısında ve komplikasyonları göstermede yararlıdır. MRG ile rektal fistülleri değerlendirilebilir. Perforasyon veya bağırsak tıkanıklığını değerlendirmek için yaygın olarak BT kullanılır. BT enterografisi, darlıkların değerlendirilmesinde veya ameliyat planlamasında yardımcı olabilir (246,248,249).

2.2.11. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

İnflamatuvar aktiviteye karar vermek, hastalığa yaklaşımda ve tedaviyi şekillendirmede önemlidir. Bu nedenle yapılan çalışmalarda ideal bir hastalık belirteci bulunmaya çalışılmıştır. Son yıllarda hastalık aktivitesini ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için noninvaziv kolay ve hızlı yapılabilen laboratuvar belirteçleri arayışına girilmiştir. Optimal belirteç; hastalığa spesifik olmalı, hastalık aktivitesini doğru yansıtmalı, klinik uygulamada kolay uygulanabilir olmalı ve relaps riski olan hastaları belirleyebilmelidir. Birçok klinik aktivite göstergesi ve noninvaziv belirteç bu amaçla kullanılmış, fakat bunlar hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde yalnızca indirekt bulgular vermişlerdir (250,251). İBH'de hastalık aktivitesinin belirlenmesi prognoz ve tedavi kararında önem taşır. Aktivitenin belirlenmesi amacı ile çok sayıda klinik ve endoskopik indeks tanımlanmıştır. Bu indeksler içerisinde ÜK için yaygın kullanım bulan klinik indeksler; Truelove-Witts (Tablo 6) ve Rachmilewitz klinik kolit aktivite indeksidir. CH'da ise tüm dünyada kabul edilen klinik indeks Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAİ)'dir (Tablo 7). Endoskopik indeksler içerisinde; ÜK için endoskopik Mayo Skoru ve CH için Simple *endoscopic score for Crohn's disease* yaygın kullanım alanı bulmuş indekslerdir (252-256).

Tablo 6: Truelove-Witts ile Hastalık Şiddetinin Sınıflaması.

Truelove-Witts	Hafif	Orta	Ağır
Rektal kanama/gün	<4	≥4	≥6
Nabız	<90 vuru/dk	≤90 vuru/dk	>90 vuru/dk
Ateş	<37.5 °C	≤37.8 °C	>37.8 °C
Hemogloblin	>11.5 g/dL	≥10.5 g/dL	<10.5 g/dL
ESR	<20 mm/s	≤30 mm/s	>30 mm/s
CRP	Normal	≤30 mg/L	>30 mg/L

Tablo 7. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAİ)

DEĞİŞKEN	TANIMLAMA	SKORLAMA	ÇARPAN
Günlük sıvı dışkılama hızı	7 günün toplamı		X2
Karın ağrısı	Son 7 günün ortalaması	0=hiç, 1=hafif, 2=orta, 3=ciddi	X5
Genel iyilik hali	Son 7 günün ortalaması	0=iyi 1=iyinin biraz altı, 2=kötü, 3=çok kötü, 4=berbat	X7
Ekstraintestinal komplikasyonlar	Komplikasyon sayısı	Artrit, artralji, iritis, üveit, eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, aftöz stomatit, anal fissür/ fistül/abse,>37,8 oC ateş	X20
Antidiareyik ilaçlar		0=hayır, 1=evet	X30
Abdominal kitle		0=yok, 2=olası, 5= kesin	X10
Hemotokrit	Beklenen-uygun hemotokrit değeri	Erkek: 47-mevcut Kadın: 42-mevcut	X6
Vücut ağırlığı	İdeal/mevcut	[1 -(ideal/mevcut)]: 100	X1

2.2.12 Tanı

İBH belirlenmesi ve ayırıcı tanısında anamnez özellikleri, serolojik çalışmaları da içeren laboratuvar çalışmaları, endoskopi-kolonoskopi, biyopsi, kesitsel görüntüleme ve bunların toplamında oluşan klinik tablodan yararlanılmaktadır (257).

2.2.13 Tedavi

İBH'de tedavide amaç hem ÜK hem de CH için remisyonun sağlanması sürdürülmesi ve gelişebilecek komplikasyonların engellenesidir. İBH tedavisi hafif, orta ve şiddetli hastalığın yönetimi olarak ayrılır. Eskiden daha şiddetli hastalık için ayrılmış İS ve biyolojik ajanlar artık daha erken kullanılmaktadır. ÜK tedavisi büyük ölçüde hastalığın şiddetine ve ekstraintestinal belirtilerin varlığına bağlıdır. Rektumla sınırlı hafif ila orta şiddette hastalığı olanlar için mesalamin gibi aminosalisilat ajanlar temel tercihtir. Mesalamine refrakter orta dereceli hastalığı olan hastalar için oral KS veya infliximab gibi immünomodülatörler bir seçenek olabilir (258-260). İBH'de alevlenmeler genellikle KS tedavisi ile yönetilir. Steroidler remisyon idamesinde kullanılmazlar. CH tedavisi, tutulan gastrointestinal kısma, fistül ve strüktür varlığına veya ve herhangi ekstraintestinal komplikasyona bağlıdır. Hafif ila orta CH'de oral mesalamin, tiyopürinler (merkaptopurinler, AZA), MTX ve KS gibi immünomodülatörler ile tedavi edilebilir. Orta ila şiddetli CH'de tedavi immünomodülatörlerin ve biyolojik ajanların (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab) kombinasyonu veya tek başına biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (261). İBH' de cerrahi tedavi obstrüksiyon masif gastrointestinal kanama, perforasyon veya medikal tedaviye yanıtızsız toksik megakolon gibi ciddi komplikasyonları olan hastalarda endikedir (262).

2.3.Kalprotektin

2.3.1.Kalprotektin Tanımı

İmmünomodülatör, antimikrobiyal ve antiproliferatif özellikleri olan KLP S100A8 ve S100A9 proteinleri tarafından oluşturulan S100 protein ailesinin heterodimer yapıda bir üyesidir. Esas olarak çok çeşitli fizyolojik ve patolojik tepkilere aracılık eden aktive edilmiş veya hasar görmüş hücreler ve aktive monositler ve nötrofiller tarafından hücre dışı salınır (263). Bu proteinler monositlerin ve nötrofillerin sitozolik protein içeriğinin yarısını temsil ederler. KLP başlangıçta majör lökosit proteini L1 ve 27E10 olarak adlandırıldı. Daha sonra S100A8 ve S100A9'un kombinasyonu olarak tanımlandı.

Ayrıca bu kombinasyon miyeloid ilişkili proteinler-8 ve -9 (MRP-8 ve MRP-9); göç inhibitör faktörüne bağlı protein 8 ve 14, kalgranulin A ve B, alarminler olarak da adlandırılmıştır (264,265).

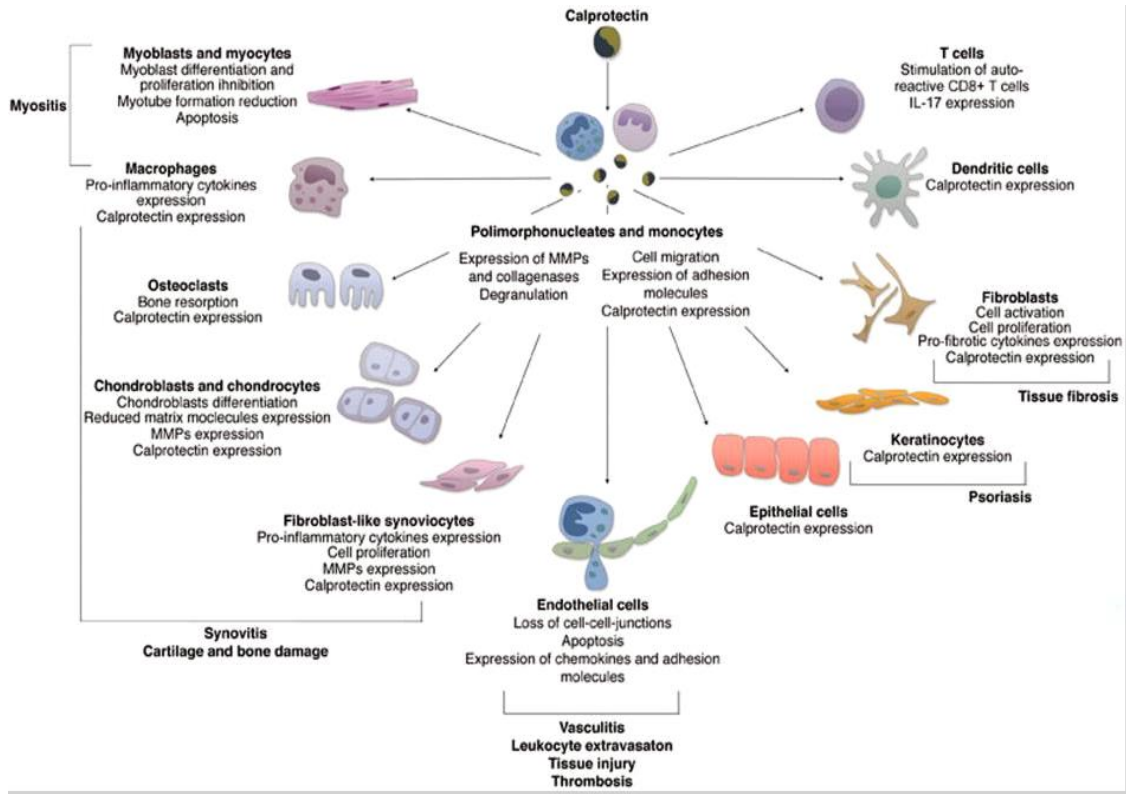
S100A8 ve S100A9'un inflammatuar süreçteki etkisi yaklaşık 20 yıl önce gösterilmiştir (266,267). Ancak romatizmal hastalıkların patogenezindeki rolü son yıllarda büyük ilgi kazanmıştır. Gelen kanıtlar KLP'nin kanser gelişimi, obezite, demans ve aterosklerotik plak oluşumunda da rol oynayabileceği gösterilmiştir (269-272). Oda sıcaklığında stabil olan KLP inflammatuar hastalıklarda aday biyobelirteçtir. Dışkıdaki KLP seviyeleri inflammatuar bağırsak hastalıklarının takibinde rutin olarak ölçülmektedir (271). Sağlıklı deneklerde serum düzeyleri genellikle 1µg/ml'nin altında rapor edilirken inflamasyon sırasında 100 kat artabilir (272).

2.3.2.Kalprotektinin Yapısı

S100A8 ve S100A9 proteinleri S100 protein ailesine aittir ve merkezi bir menteşe bölgesi ile bağlanan iki a-sarmalından oluşan yapı ortak bir helix-loop-helix motif yapısına sahiptir (273). Her monomer iki Ca²⁺iyonunu ve Zn²⁺ gibi diğer iki değerlikli metal iyonlarını bağlayabilir. S100 protein ailesinin iyon bağlama özellikleri, oligomerizasyonu ve dolayısıyla işlevlerini modüle eder. (274-276) S100A8 ve S100A9 proteinleri homodimer, heterodimer (S100A8/A9) veya heterotetramerler şeklinde bulunabilir. Heterodimer formu en stabil formdur ve proteinin biyolojik etkileşimlerinin çoğundan sorumludur (277) S100A8 ve S100A9 ayrı ayrı ifade edilir ancak, S100A8'in turnoverı S100A9'dan daha yüksektir. S100A9-Knockout farelerde olduğu gibi bağlayıcı ortağının yokluğunda S100A8 serum düzeyleri neredeyse tespit edilemez (278).

2.3.3.Kalprotektinin Biyolojisi

S100A8 ve S100A9 proteinleri patojenle ilişkili moleküler kalıplar (PAMP) ve hasarla ilişkili moleküler kalıpların (DAMP) aktivasyonlarından sonra klasik bir şekilde granülositler, monositler ve makrofajların erken farklılaşma aşamasında salgılanırlar (279). Spesifik koşullar altında, diğer hücre serilerinde (endotel hücreleri, keratinositler, osteoklastlar, kondrositler ve fibroblast benzeri sinoviyositler gibi KLP'yi eksprese edebilirler (280-284). KLP'nin romatizmal hastalıkların patogenezinde rol oynayan hücreler üzerindeki etkileri şekil'5 de verilmiştir (285).



Şekil 5: Kalprotektinin Romatizmal Hastalıkların Patogenezinde Rol Oynayan Hücreler Üzerindeki Etkileri

Bağışıklık sürecinde KLP'nin kesin işlevi henüz çözülememiştir (285). Hücre iskeletinin düzenlenmesi, lökosit göçü ve enfeksiyonlara konağın yanıtında çok önemli olan inflamasyonun amplifikasyonu gibi bazı major fonksiyonları tanımlanmıştır. KLP ayrıca bakteriler için metal besin maddesi olan Mn^{2+} ve Zn^{2+} 'nın şelasyonuna bağlı olarak doğrudan bir antimikrobiyal etkiye sahiptir (286). Çinkoyu bağlar ve ayırır, böylece Zn^{+2} bağımlı enzimleri ve mikrobiyal büyümeyi inhibe eder. Çinko bağımlı enzimlerden oluşan MMP, anjiyogenez ve yara iyileşmesi gibi birçok normal biyolojik süreçte, aynı zamanda enflamasyon, kanser ve doku tahribatı gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynar. Sonuç olarak KLP bu enzimleri inhibe ederek, vücuttaki birçok önemli süreci düzenleyebilir (287). KLP, doğal immun yanıtın bir parçasıdır. TLR (Toll Like Receptor) ailesinden TLR2 ve TLR4'ün PAMP'lar dışında belli endojen molekülleri de ligand olarak tanıyabildikleri gösterilmiştir. Bu ligandlar DAMP ve inflame dokudaki diğer moleküller de yer almaktadır. KLP TLR'nin endojen ligandı olan bir DAMP olarak tanınır (278) TLR4 PAMP'lar ve DAMP'lar ile etkileşime girdikten sonra sinyalini iletir. KLP, lipopolisakkarit (LPS) gibi patojenden türetilen faktörlere yanıtı aracılık eder ve enfeksiyonlarda meydana gelen inflamatuvar süreç

katkıda bulunur. TNF- α 'nın inflamatuvar yolağında yer alır ve TNF- α gibi LPS toksisitesi için çok önemlidir (288). Tüm DAMP molekülleri gibi KLP, fagositlerin homeostazında çift role sahiptir. Sabit durumda, hücre iskeletinin düzenlenmesine katkıda bulunur ve fagositler aktive edildiğinde de bir tehlike sinyali olarak salınır.

2.3.4.Kalprotektinin Hücre İçi Fonksiyonları

S100A9 nötrofiller ve monositlerin en büyük kalsiyum bağlayıcı proteinidir. Kalsiyum mevcudiyetinde, S100A8 ve S100A9 heterotetramerler oluşturarak hücre membranına yer değiştirirler böylelikle tübülün polimerizasyonunda, mikrotübüllerin demetlenmesinde ve tübülün filamanlarının stabilizasyonunda rol oynarlar. KLP hücre göçünde hücre iskeletini düzenler. S100A9-knockout farelerindeki granülosit göçünü azalttığına dair kanıtlar, KLP'nin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesinde bir rolü olduğu fikrini desteklediği bildirilmiştir (274,275).

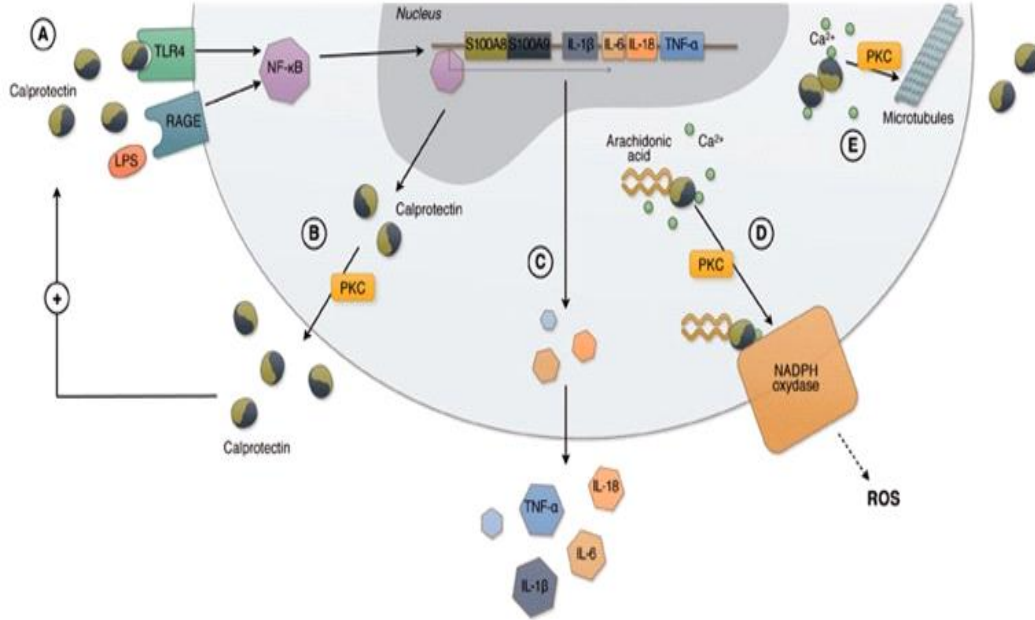
KLP, PAMP'ler veya DAMP'ler tarafından oluşturulan bir sinyalden sonra granülositler ve diğer hücreler tarafından salgılanır. Çoğunlukla golgi ile ilişkili olmayan protein kinaz C aktivasyonu gereken bir yol ile salınır (275,279,289). Bir başka mekanizma, NET'lerin (neutrophil extracellular traps) kromatine bağlanması ile KLP'nin salınmasıdır (290). Protein, doku hasarı meydana geldikten sonra nekrotik hücrelerden de pasif olarak salgılanabilir (275,279).

2.3.5.Kalprotektinin Hücre Dışı Fonksiyonları

S100A8 ve S100A9 protein konformasyonuna göre reseptörlerine farklı afinite ile bağlanırlar. KLP heterodimeri TLR4 ve ileri glikolizillenmiş son ürün reseptörü (RAGE) gibi farklı hücre yüzeyi proteinlerine doğrudan ya da heparan sülfat proteoglikan, karboksillenmiş N-glikan veya karboksilatlı glikanlar aracılığıyla bağlanırlar (278,291,292).

TLR4 ana KLP reseptörüdür (293). Sinyal transdüksiyon kaskadına MyD88 ve NF- κ B aracılık eder, bunlar çekirdeğe geçerek İL-23, kemokin-8, TNF- α , İL-1 β , İL-6, İL-18 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu teşvik ederler (Şekil-6). KLP ayrıca RAGE bağlanarak MAPK ve NF- κ B içeren inflamatuvar sinyal yollarını aktive etmektedir (294). NF- κ B aktivasyonunu takiben S100A8 ve S100A9'un ekspresyonu artar, böylece S100A8 ve S100A9 üretiminden sorumlu hücrelerin otokrin ve parakrin

uyarımı yoluyla inflamasyonu artıran pozitif feed back döngüsü oluşturulur (278,293,290).



Şekil 6: Kalprotektinin Fonksiyonları

KLP'nin önemli bir işlevi, lökosit kemotaksisinin ve doku infiltrasyonunun düzenlenmesidir (290). KLP, lökositler üzerindeki integrin reseptörlerinin ekspresyonunu indükler ve böylece bunların fibrinojen, fibronektin ve endotel hücrelerine yapışmasını artırır (290,295). KLP, endotelde proinflamatuvar ve trombojenik bir tepkiye neden olur (296,297). KLP salınımı, hücre-hücre temaslarının kaybına yol açar endotelin geçirgenliğini değiştirir (298). Damar permeabilitesinin artması ve endotel hasarı, ekstrasvazasyon ve mikrotrombüslerin oluşumunu kolaylaştırır. Vasküler ve doku hasarından sorumlu olan endotel hücre apoptozuna, nekrozuna neden olur (296).

2.3.6.Kalprotektinin Edinilmiş Bağışıklıktaki Rolü

Son kanıtlar, otoreaktif CD8+T hücrelerinin hem murin hem de insan otoimmün bozukluklarında doku hasarına önemli ölçüde katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Otoimmünite ile ilgili fare deneylerinde, S100A8 ve S100A9'un yokluğu, otoreaktif CD8+ T hücreleri tarafından IL-17 üretiminin azalmasına ve daha düşük otoantikor üretimine neden olmuştur (297). Dendritik hücrelerde KLP aşırı ekspresyonu, bozulmuş

bir T hücresi proliferasyonu ile ilişkilidir (298). Chih-Ru ve ark tarafından yapılan bir çalışmada, KLP'nin düzenleyici T hücrelerinde ifade edilen CD69'un endojen ligandı olduğunu gösterilmiştir. KLP ve CD69 arasındaki etkileşim, CD4+T hücrelerinin düzenleyici T hücreler lehine farklılaşmasına yardımcı olur, böylece T hücresi yanıtının şiddetlenmesini engeller. Ayrıca KLP, sitokin üretimini düzenler, özellikle antiinflamatuvar bir sitokin olan TGF- β ekspresyonunu destekler (299).

2.3.7.Romatizmal Hastalıklarda Kalprotektin

KLP düzeyleri romatoid artrit (RA) hastalarının serumunda, sağlıklı gönüllülerin, osteoartrit (OA) spondiloartrit, SLE ve psödogut hastaları ile karşılaştırıldığında daha yüksektir (300,303,304). RA'de sinoviyal sıvıda yüksek düzeyde KLP saptanmıştır. KLP RA'yı OA ve diğer artritlerden ayırt edebilir (300,305-307). RA hastalarının sinoviyal sıvısında kontrol grubunda saptanamamış olan S100A9 varlığı ortaya konulmuştur (308). RA belirteçleri ile yapılan birçok çalışmada KLP serum seviyeleri şiddetli hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (301-303,306,307).

KS'lerin KLP serum seviyeleri üzerinde tartışmalı bir etkisi gözlenmiştir. Etkili KS tedavisi, otoimmün hastalıklarda KLP serum düzeylerini düşürür (309). Bununla birlikte, Klingberg ve ark. KS uygulamasından sonra beyaz kan hücrelerinin (WBC) sayısındaki artışla birlikte KLP düzeylerinde artış bildirmişlerdir. RA'da KS'lerin monositlerde, dentritik hücrelerde ve sinoviyal makrofajlarda S100A8 ekspresyonunu indükleyebildiğine dair kanıtlar vardır. KS'ler bu nedenle dolaşımdaki PMN'lerde de KLP ekspresyonunu teşvik edebilir (309,310).

Inciarte-Mundo ve ark tarafından yapılan bir çalışmada remisyonadaki RA ve psöriatik artrit (PSA) hastalarında USG değerlendirmesinde KLP'nin sinovit ile ilişkili olduğunu göstermiştir. KLP serum seviyeleri, CRP ve ESR ile karşılaştırıldığında en yüksek ayırt etme kapasitesine sahip olduğu gösterildi ve sinovit varlığı için 1.66 $\mu\text{g/ml}$ 'lik bir kesimde de tespit edildi (311). KLP'nin, radyografik skorlarla korele olduğu gösterilen tek biyobelirteç ve bazal KLP'nin radyografik hasarı öngörebileceğine dair bazı kanıtlar vardır (301,302,312).

KLP sadece eklemlerde değil, aynı zamanda gastrointestinal mukoza gibi diğer inflamme dokulardan da salgılanır. SpA (spondiloartrit) hastalarının %50 kadarı subklinik bağırsak inflamasyonu saptanmıştır (313). Dolaşımdaki mukozal katkıya bağlı KLP

düzeylerindeki artış SpA hastalığı aktivitesi ile orta düzeyde korelasyonu açıklayabilir (314).

KLP hem aksiyal hem de periferik SpA'da TNF- α -inhibitörleri ve sekukinumab ile etkili tedavi sonrası hızla azaldığı ve yüksek duyarlı CRP'den bile daha iyi performans gösterdiği için hastalık izlemede yararlı bir biyobelirteç olarak önerilmiştir (315,316). Bazal KLP'nin, Alman hastalarda yapılan kohort çalışmasında aksiyal SpA'da radyografik spinal ilerlemenin bağımsız bir prediktörü olduğu da bulunmuştur (316).

PSA (psöriatik artrit) hastalarında S100A8, S100A9 serum seviyeleri sağlıklı kontrollere göre artmıştır. Psoriasisde KLP ciltte keratinositler tarafından da üretilir (281). KLP serum seviyeleri cilt tutulumunun derecesi ile ilişkilidir (317). Bununla birlikte, dolaşımdaki yüksek KLP seviyeleri, PSA hastalarında psoriasis hastalarına kıyasla daha yüksek olduğundan, cilt tutulumundan çok artiküler tutulumla ilişkili görünmektedir. Artriti olan hastalarda KLP'deki artıştan monosit/makrofaj sisteminin aktivasyonu sorumlu olabilir (318,319). SpA'da olduğu gibi, PSA'da KLP tipik olarak sinoviyal dokudaki perivasküler alanlarda lokalizedir (319). Bu tür bir dağılım, RA'de gözlenmeyen PSA'da bulunan belirgin sinoviyal makrovasküler değişikliklerle ilişkili olabilir (320). Kane ve ark. PSA hastalarda KLP daha önce SpA'da da bildirilen tedaviye yanıtın hassas ve özgün bir gösterge olduğunu raporladılar (319).

Erişkin still hastalığında (ESH), KLP ile ilgili iki çalışma mevcuttur. Guo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, serum KLP seviyeleri ESH, kontrollere ve RA, SLE ve Sjögren sendromu (SjS) dahil diğer otoimmün bozukluklara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla tanısal biyobelirteç olarak KLP kullanımını desteklemektedir. Her iki çalışmada da KLP, ESH laboratuvar biyobelirteçleri, özellikle ferritin ve daha az ölçüde lökosit sayısı, CRP, karaciğer enzimleri ile pozitif bir korelasyona sahip olduğunu gösterilmiştir. Hemogloblin ile negatif bir korelasyon bulunmuştur. KLP ayrıca hastalık aktivite skorları ve tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmiştir (319,321).

Holzinger ve ark yaptığı çalışmada, aktif Gut hastalarında KLP serum düzeyleri ≥ 2000 ng/ml bulunmuştur. Serum ve sinoviyal sıvıda KLP arasında bir korelasyon gözlemlendi. Sinoviyal sıvıda, KLP seviyeleri RA, SpA, PSA ve OA ile karşılaştırıldığında gutta önemli ölçüde daha yüksekti ancak kalsiyum pirofosfat hastalığında gözlenenlere

benzerdi (322). KLP, gutta akut fazda yüksek olması ve sonrasında non steroidal antienflamatuar ilaçlar ve betametazon ile tedavi sonrasında düşmesi hastalık aktivasyonu ile korelasyon göstermektedir. Potansiyel bir KLP üretim kaynağı, gut hastalarının tofuslerde bulunan S100A8 ve S100A9 pozitif hücreler olabilir. Bu nedenle KLP, klinik uygulamada serumda stabil olmayan ve bu nedenle kullanıma uygun olmayan İL-1 β 'dan daha iyi bir gut biyobelirteci gibi görünmektedir (322-324).

OA'da kıkırdak hasarında KLP'nin rol oynadığına dair birçok kanıt vardır (325). OA hastalarının serumunda sağlıklı kontrollere kıyasla, özellikle erken OA'da orta derecede bir KLP artışı gözlenmiştir (326,327). Vogl ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, yüksek KLP serum seviyeleri de kıkırdak hasarının öngörücüsü olduğu söylenmektedir (326).

SLE'li hastalar, sağlıklı bireylere ve SjS hastalara kıyasla daha yüksek KLP seviyelerine sahiptir (328,329). Serum KLP seviyesi hastalık aktivitesi ve özellikle SLE aktivite indeksi skoru ile ilişkili olduğu bulunmuştur (266,329). KLP serum seviyeleri inaktif hastalığı olanlarda sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek bulunmuş ve Systemic Lupus International Collaborating Clinics)/ACR hasar indeksi ile korele bulunmuştur (330). Bu ilişki, subklinik inflamasyonun kalıcılığının hastalığın ilerlemesinden sorumlu olabileceği fikrini desteklemektedir (331). SLE'nin böbrek ve cilt tutulumunda KLP salınımı artar. Glomerülonefritli SLE hastalarında, özellikle proliferatif lezyonlarda, böbrekte ve keratinositlerin üretildiği epidermis tabakasında KLP bulunur (267,332).

KLP SLE'deki bazı klinik belirtilerle ilişkili görünmektedir. Haga ve arkadaşları KLP'nin yüksek serum seviyelerini artritis ve pozitif anti-ds DNA antikoru ile ilişkili buldu (266). Tyden ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Akut miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olayları olan SLE hastalarında (muhtemelen KLP'nin RAGE ve TLR4 yoluyla aterosklerozun başlaması ve ilerlemesi yolundaki rolüyle) KLP'nin serum seviyeleri yüksek bulundu. Ancak, KLP endotelin trombojenik yanıtında rol oynamasına rağmen venöz tromboembolizmi olan hastalarda KLP'nin serum seviyeleri artmadı (330). Damar inflamasyonu ek bir KLP kaynağı olabilir (88). KLP'nin SLE'de etkili bir tedavi hedefi olabileceğine dair kanıtlar vardır. SLE tedavisi için KLP'nin RAGE ve TLR4 ile etkileşimini inhibe eden S100A9'u bağlayan Quinoline-3-Carboxamides için çalışmalar mevcuttur. Kinoline-3 karboksitlerin S100A9'a özgü bağlanması, bu bileşik sınıfının immünomodülatör aktivitesini açıklar

ve S100A9'u insan otoimmün hastalıklarının tedavisi için yeni bir hedef olarak tanımlar (291).

SjS hastalarının tükürüğünde KLP, sağlıklı bireylerden daha yüksek konsantrasyonda bulunmuştur (303,333-335). Fekal KLP seviyeleri normal deneklere göre SjS hastalarında daha yüksek bulunmuştur (336). Bir KLP'nin reseptörü olan RAGE'nin, SjS hastalarının dudak/minor tükürük bezlerindeki miyoepitelyal hücreler tarafından aşırı eksprese edildiğine dair kanıt, KLP lokal inflamasyon gelişimindeki etkisini doğrulamaktadır (337). Tükürük bezlerindeki KLP'nin ekspresyonu ile lenfositik odak skoru arasında korelasyon saptanmıştır. Tükürükteki KLP seviyeleri lokal inflamatuvar aktivitesinin umut verici bir belirteci olabilir (334).

KLP, Sistemik sklerozun (SSk) erken evrelerinde mononükleer hücrelerinden yüksek oranda eksprese edilirler. KLP reseptörleri, TLR4 ve RAGE, fibroblastların yüzeyinde yüksek oranda eksprese edilir (338,339). RAGE, akciğer fibrozunun gelişiminde rol oynar ve fibroblast hücre yüzeyindeki ekspresyonu, SSk şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Hastalık aktivitesi ile net bir korelasyon bulunmamasına rağmen, KLP serum seviyeleri, akciğer fibrozu, böbrek tutulumu olan (sadece S100A8), miyozit, miyalji (sadece S100A9), artrit ve artralji dahil olmak üzere SSk'nin spesifik ve şiddetli belirtileriyle ilişkili görünmektedir (340,341).

Xu ve ark. anti-Sc170, anti-histon veya anti-U1RNP antikorları ile diffüz SSc'de yüksek S100A8 ve S100A9 serum seviyeleri bildirdi (338). Van Bon ve ark. yüksek S100A8 serum seviyeleri ile şiddetli hastalığın bir belirteci olan anti-Sc170 arasındaki ilişkiyi doğruladı (342). SSc hastalarının gastrointestinal mukozasında KLP üretimi de gösterilmiştir. Diğer otoimmün bozukluklarla karşılaştırıldığında SSc hastalarının dışkıında KLP artmış ve sindirim semptomlarının şiddeti ile korelasyon gösterilmiştir (336,343). Akciğer tutulumu olmayan hastalar ve sağlıklı kontrollere kıyasla, akciğer tutulumu olan SSk hastalarının bronkoalveolar lavajında daha yüksek KLP ve S100A9 konsantrasyonları KLP serum seviyeleri ile akciğer fibrozu arasındaki ilişkiyi desteklenmiştir (344,345). Bununla birlikte, bu sonuç diğer yazarlar tarafından doğrulanmamıştır (343). Ayrıca, bronkoalveolar lavajdaki yüksek KLP konsantrasyonları, yüksek çözünürlüklü BT ile yaygın fibroz ile ilişkilendirilmiş ve bronkoalveolar lavaj eozinofil sayımı ile korelasyon gösterilmiştir (345).

KLP'nin patojenetik rolü, inflamatuvar vasküler lezyonlarda önemli bir azalma gösteren S100A9-knockout fareler ile deneysel bir vaskülit modeli tarafından onaylanmıştır (346).

KLP, karaciğerde sentezlenmeyen ancak dolaşımdaki ve inflame dokulardaki aktive PMN'ler tarafından üretilen bir akut faz proteini olarak kabul edilir. İL-6, TNF-a ve İL-1 β gibi sitokinlerin aksine, KLP nispeten stabildir ve serumda kolayca ölçülebilir. Bu da bu proteini inflamatuvar hastalıklarda aday bir biyobelirteç yapar (347). Bu çalışmada KLP'nin hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve takibinde yararlı bir biyobelirteç olup olmadığı araştırılması amaçlandı. İnflamatuvar aktivite; CRP, ESR, Lökosit sayısı ve Kerr kriterleri, PGA ile ITAS2010 klinik aktivite puanları ile serum KLP düzeylerinin ile karşılaştırılması amaçlandı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel çalışmaya 2020-2021 yılları arası Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Romatoloji Bilim Dalında takipli ardışık 28 TAK hastası ve kontrol grubu olarak Gastroenteroloji Bilim Dalı'ndan İBH tanılı 26 hasta ve 26 sağlıklı birey olmak üzere toplam 80 birey alındı. Bu çalışma uygulanan gereç ve yöntemler Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapıldı. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır. (Karar no: 25 ve tarih: 10.06.2020). Çalışmaya alınan tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu onamı alındı. Çalışma grubu 3'e ayrıldı. Birinci grup TAK hastaları ile aktif grup olarak 2. İBH hastaları ve kontrol grubu ise 3. grup sağlıklı bireyler idi.

Birinci gruba: 2020-2021 Temmuz tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Romatoloji Bilim Dalı'na başvuran TAK (>6 ay) tanısı ile takipli olan, TAK dışında romatolojik tanısı olmayan, ACR 1990 TAK kriterlerini karşılayan, 28 hasta çalışmaya dahil edildi.

İkinci gruba 2020-2021 Temmuz tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji Bilim Dalı'na başvuran klinik, endoskopik, radyolojik ve histopatolojik olarak kesinleşmiş İBH(ÜK/CH) tanılı, ek olarak romatolojik hastalığı olmayan 26 hasta alındı.

Üçüncü gruba 2020-2021 Temmuz tarihleri arasında herhangi bir hastalık tanısı veya semptomu olmayan sağlıklı 18 yaş üstü gönüllü katılım formunu dolduran 26 kişi kontrol grubu olarak alındı.

18 yaş altı ve yeni tanılı (<6 ay) olan TAK hastaları ve İBH dışında KLP düzeyini etkileyecek aktif ve kronik enfeksiyonlar, malignitesi olan ve ek inflamatuvar hastalığı (AS, TAK+İBH, FMF vb) olan hastalar çalışmaya alınmadı. Kesitsel olarak planladığımız çalışmamızda, katılmayı kabul etmeyen hasta ve kontrol grubu katılımcısı bulunmamaktadır.

ÜK için klinik aktivite indeksi Truelove-Witts ve CH için klinik aktive indeksi CDAİ kullanılarak hesaplandı. TAK hastalarında Doktor Global Değerlendirmesine (PGA) göre Aktif/İnaktif/Persintan olarak değerlendirildi. Hastaların son kontrolündeki: Kerr ve ITAS 2010 aktivite skorları kaydedildi. Hastaların rutin kan testleri (Lökosit, hemoglobin, trombosit değerleri) ile inflamatuvar belirteçler olan CRP ve ESR değerleri,

takipleri sırasında tetkik edilmiş olan BTA ve/veya MRA ve/veya Doppler ultrasonografileri hastane veri tabanındaki kontrol muayene kayıtlardan elde edilmiştir.

Çalışmamızda hastaların rutin takipleri için istenilen tetkiklerden tam kan sayımı Sysmex XN 3000 otomatik hemogram cihazı ile CRP testi *Beckman Coulter* marka *Image 800 immunochemistry System* ölçüm cihazı ile, ESR VISION-C (YHLO) cihazı ile ölçülmüştür.

Hastalardan kontrol tetkikleri için kan alınırken eş zamanlı alınan venöz kan, santrifüje edilip serum izole edildikten sonra serum örnekleri çalışma gününe kadar -80°C de saklandı. Yeterli sayıda serum örneği elde edilince Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Mikrobiyoloji bölümünde uzman bir doktor eşliğinde örnekler çalışıldı. Serum KLP tayini için "Human calprotectin ELISA Kit" kiti kullanıldı.

4. İSTATİSTİK ANALİZ

Verilerin değerlendirilmesi için değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile gerçekleştirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde 2 grup arasındaki karşılaştırmalar Independent samples t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir. 3 veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında normal dağılım veriler için Anova testi uygulanmıştır. 3 veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H testi uygulanmıştır. Kruskal Wallis h testi için post-hoc testlerinden Dunn testi ile ikili karşılaştırmalar gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki dağılımsal ilişki Chi square test ve Fisher exact test ile incelenmiştir. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistik parametreleri olarak Mean±Standard deviation ve Median (Quartile %25 ve Quartile %75) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS Statistics 22 ve R 3.3.2 yazılımından yararlanılmıştır.

5. BULGULAR

Bu kesitsel çalışmaya ardışık 28 TAK ve 26 İBH hastası ve 26 sağlıklı birey olmak üzere toplam 80 kişi alındı. Birinci gruptaki TAK hastalarının cinsiyet dağılımı: Kadın/Erkek; 26/2(%92,9/7,1)'idi. Hastaların yaş ortalaması $40,96 \pm 12,93$ ve ortalama hastalık süreleri ise $7,00 \pm 4,62$ yıldır. Anjiyografik sınıflamaya göre TAK dağılımı; en sık Tip-1 (%46,4), daha sonra sırasıyla Tip-2 (%32,1), Tip55 (%14,3) ve Tip-4 (%7,1) idi. Tip-3 hastası yoktu. Kliniğimizde takip edilen 28 TAK hastasının 20'sinde (%71,4) KS kullanımı olup, İS bir ajanla kombine tedavi almaktaydı. Tek başına KS kullanan hasta yoktu. TAK tedavisinde kullanılan İS tedaviler sırasıyla; MTX, AZA, LEF, İnflksimab, Adalimumab, Tosilizumab ve Tofasitinib idi. TAK hastalarının birinde bypass olmak üzere 9 girişim öyküsü (bypass-stent) bulunmaktaydı. TAK hastalarının genel demografik ve klinik özellikleri Tablo-8'de verilmiştir.

Tablo 8: TAK hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Parametreler	Değerler
Cinsiyet (Kadın/Erkek), n (%)	26(92,9)/2(7,1)
*Yaş (yıl),Ort+SS	$40,96 \pm 12,93$
*Hastalık süresi (yıl) Ort+SS	$7,00 \pm 4,62$
Anjiyografik tutulum tipleri, n (%)	
• Tip 1	13(46,4)
• Tip 2a	5(17,8)
• Tip 2b	4(14,3)
• Tip 3	0(0)
• Tip 4	2(7,1)
• Tip 5	4(14,3)
Kullanılan ilaçlar: n(%)	
• MTX	16(57,1)
• KS	20(71,4)
• AZA	4 (14,3)
• LEF	4(14,3)
• Tofasitinib	1(3,6)
• Tosilizumab	8(28,6)
• İnflksimima	3(10,7)
• Adalimumab	1(3,6)
• Tüm Biyolojik ilaçlar	13(46,4)
Tansiyon Farkı Olan Hasta, n (%)	22(78,6)
Girişim (Stent/Bypass), n (%)	9(31,1)
Üfürümü olan Hasta, n (%)	17(60,7)

*Ort: Ortalama+ SS: Standart sapma

TAK hastaları PGA göre Aktif/İnaktif/Persistan olarak değerlendirildi. PGA'ya göre aktif %21,4, inaktif %42,9 ve persistan %35,7 hasta vardı. Hastaların değerlendirildiği son vizitlerdeki: Kerr ve ITAS 2010 aktivite skorları hesaplandı. TAK

hastalarında Kerr kriterlerine göre değerlendirilen hastaların %75'i 0-1 puan inaktif, %25'i 2-4 puan olarak aktif olarak belirlendi. ITAS 2010'a göre ortancası 2(0-4) olarak kaydedildi. PGA, Kerr kriterleri ve ITAS 2010'a göre sonuçları Tablo-9 de verilmiştir.

Tablo 9: TAK hastalarında PGA, Kerr Kriterleri ve ITAS 2010'a göre sonuçları

PGA	n(%)
• Aktif	6 (21,4)
• İnaktif	12(42,9)
• Persistan	10(35,7)
Kerr Kriteri;	n (%)
0	10(35,7)
1	11(39,3)
2	3(10,7)
3	3(10,7)
4	1(3,6)
ITAS 2010*	2(0-4)

* Median(Q1-Q3)

Çalışmamız kontrol grubu olarak ikinci grup İBH tanılı 26 hasta dahil edildi. Hastalarımızın 20 (%76,9) ÜK ve 6 (%23,1) CH yaş ortalaması 38,92'yıl idi. Cinsiyet dağılımı Kadın/Erkek n(%), 14(53,8)/12(46,2)'dir ve İBH'ya eşlik eden ek hastalıkları bulunmamaktadır. Hastalarımızın tedavilerinde en sık kullanılan ilaç, Mesalazin (%96,2) olup 2. Sırada AZA (%38,5) kullanılmaktaydı. Dört (%15,4) İBH hastası aktivasyon nedeniyle KS kullanılmaktaydı. İBH hastalarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 10 de verilmiştir.

Tablo 10: İBH Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Cinsiyet (Kadın/erkek) n,(%)	14(53,8)/12(46,2)
*Yaş (yıl), Ort+SS	38,92 ±13,54
*Hastalık süresi (yıl), Ort +SS	4,81±2,99
ÜK hasta sayısı, n(%)	20(76,9)
CH hasta sayısı, n (%)	6(23,1)
Tedavide kullanılan ilaçlar	n(%)
• KS	4 (15,4)
• AZA	10 (38,5)
• Mesalazin	25(96,2)
• İnfliksimumab	2(7,7)
• Adalimumab	5(19,2)
• Biyolojik ilaçlar	6(23,1)

*Ort: Ortalama+SS: Standart sapma

ÜK hastalarının Truelove-Witts aktivite skoruna göre sınıflandırıldığı da başvuru da ciddi şiddet de 4 (%20,0) , orta şiddette 5 (%25,0) ve hafif şiddet de 11(%55,0) hasta olduğu görüldü. CH hastalarının CDAI aktivite skoruna göre hesaplandığı da ortancası 196(48-258) bulunuldu. İBH hastaları Truelove-Witts ve CDAI aktivite skorlarına göre %50'si aktif ve %50'si remisyonda idi. İBH hastalarının hastalık aktivite şiddeti değerleri Tablo-11'de verilmiştir.

Tablo 11: İBH Hastalık Aktivite Şiddeti

Ülseratif Kolit (Truelove-Witts)	n	(%)
• Ciddi	4	(20)
• Orta	5	(25)
• Hafif	11	(55)
Crohn Hastalığı (CDAI)*	196(48-258)	

*Median(Q1-Q3)

Üçüncü grup ise kontrol grubu olarak herhangi bir hastalığı ve semptomu olmayan sağlıklı bireylerden oluşmaktadır. Yirmi altı hastanın (13 Kadın) yaş ortalaması 37,85 yıl idi.

Hastaların son vizitlerinde rutin bakılan CRP, WBC, ESR ile eş zamanlı alınan venöz kandan çalışılan serum KLP düzeyleri kaydedildi. TAK hastalarını WBC ortancası; 8675 (6815-9580) olup İBH ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı

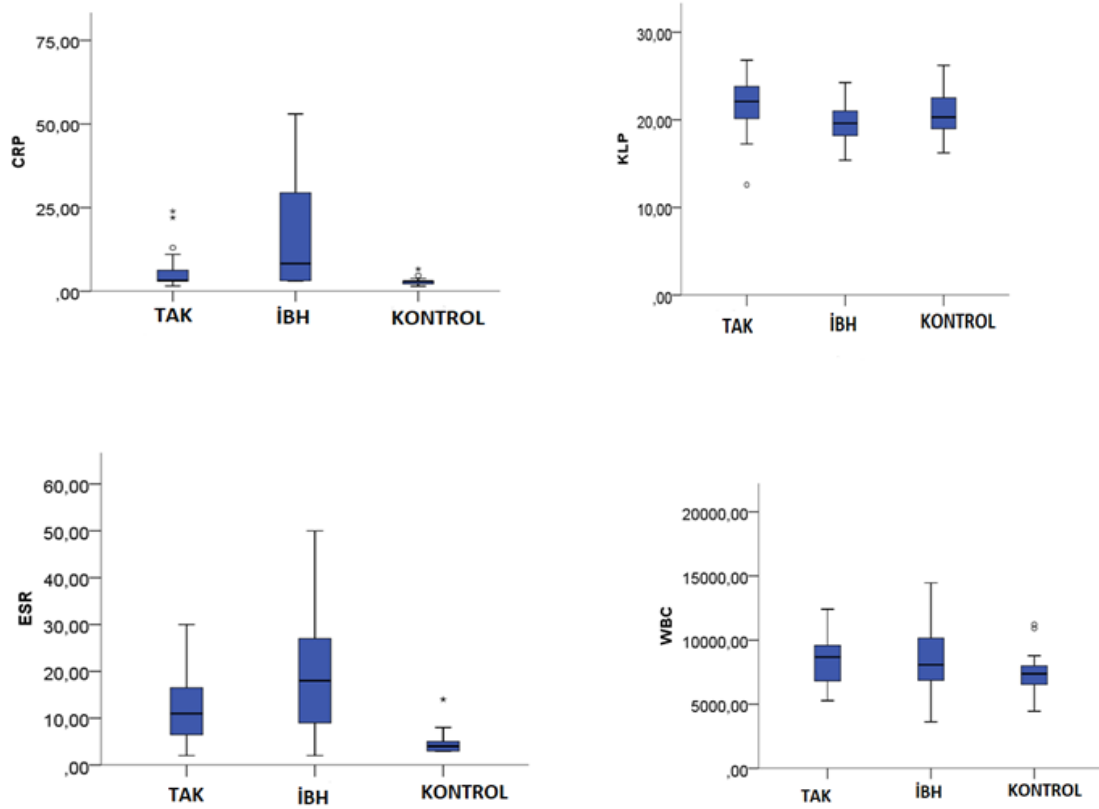
farkı yoktu ($p=0,127$). ESR, TAK ortancası 11(6,5-16,5), İBH ortancası 18(9-27), Kontrol grubunun ortancası 4(3-5) olup, TAK ve İBH hastalarının ESR ortancaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$). TAK ve İBH hastalarının ESR'leri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p\geq 0,05$). CRP, TAK ortancası 3,14(2,98-6,24), İBH ortancası 8,26 (3,14-29,40) ve kontrol grubu ortancası 2,98(2,18-2,98) olup TAK ve İBH hastalarının CRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). TAK ve İBH grubu CRP düzeyleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p\geq 0,05$). KLP ortancası TAK için 22,10(20,15-23,81) olup İBH için 19,60(18,20-21,02)'di buna göre KLP düzeyi TAK hastalarının İBH'ya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,013$). TAK ve İBH KLP düzeyleri ile kontrol grubunun KLP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p\geq 0,05$). TAK, İBH ve kontrol grubunun Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri Tablo-12 ve Şekil 7'de verilmiştir.

Tablo 12: TAK, İBH ve kontrol grubunun Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri

Parametreler*	TAK	İBH	Kontrol	P değeri
WBC	8675(6815-9580)	8075(6870-1015)	7370(6540-7990)	0,127
ESR (mm/saat)	11,(6,50-16,50) ^c	18(9-27) ^c	4(3-5) ^{a,b}	<0,001*
CRP(mg/L),(0-5)	3,14(2,98-6,24) ^c	8,26(3,14-29,40) ^c	2,98(2,18-2,98) ^{a,b}	<0,001*
KLP (ng/ml)	22,10(20,15-23,81) ^b	19,60(18,20-21,02) ^a	20,30(18,99-22,52)	0,013*

Median(Q1-Q3),Kruskal Wallis H test; a:0.05; gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı;

^aTAK grubuna göre anlamlı; ^bİBH grubuna göre anlamlı; ^cKontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 7: TAK, İBH ve kontrol grubunun Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri

Anjiyografik sınıflandırmaya göre TAK tipleri arasında WBC, ESR, CRP ve KLP düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0,05$). Anjiyografik sınıflandırmaya göre TAK tipleri arasında WBC, ESR, CRP ve KLP düzeyleri Tablo-13’da verilmiştir.

Tablo 13: Anjiyografik Sınıflandırmaya Göre TAK Tiplerinde Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri

Parametreler*	Anjiyografik sınıflandırmaya göre TAK tipleri				P
	Tip 1	Tip 2	Tip 4	Tip 5	
WBC	8470(7030-9670)	8800(6290-10870)	8070(7010-9130)	8475(7380-9095)	0.977
ESR(mm/s)	13(8-14)	9(6-17)	8(4-12)	16(10-19,5)	0.664
CRP(mg/L)(0-5)	5(3,1-9,79)	3(2,98-3,14)	3,74(2,13-5,34)	12,57(3,06-22,95)	0.281
KLP(ng/ml)	20,91(19,91-24,69)	22,89(20,74-23,69)	22,89(22,35-23,43)	23,26(20,59-23,87)	0.944

*Median(Q1-Q3): Kruskal Wallis h test; İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$

ÜK ve CH Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p \geq 0,05$). ÜK ve CH Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri Tablo-14’de verilmiştir.

Tablo 14: ÜK ve CH hastalarının Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri

Parametreler*	İBH		P
	CH	ÜK	
WBC	9025(7290-12130)	8000(6305-9825)	0.503
ESR(mm/s)	21,00(13-28)	17,50(6,5-26,5)	0.502
CRP(mg/L) (0-5)	31,60(4,27-53)	5,76(3,06-15,75)	0.168
KLP(ng/ml)	19,35(18,86-20,28)	19,78(18,16-22,79)	0.738

*Median(Q1-Q3) Mann Whitney u test; İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$

Aktivite kriteri olarak Kerr ve ITAS-2010 kriterleri göre hastalar değerlendirildi. Kerr kriterlerine göre yeni gelişen ya da kötüleşen 2 veya daha fazla semptomun olan hastalar aktif hasta olarak kabul edildi. ITAS 2010 için >1 puan alan hastalar aktif olarak kabul edildi. Kerr kriterlerine ve ITAS2010’a göre Aktif/İnaktif hastaların Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p \geq 0,005$). Kerr kriterleri ve ITAS 2010’a göre Aktif/İnaktif hastaların Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri Tablo-15 de verilmiştir.

Tablo 15: Kerr ve ITAS 2010’a göre Aktif/İnaktif hastaların Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri

Parametreler*	Kerr kriterleri ve ITAS 2010		P
	İnaktif	Aktif	
WBC	8650(6510-9670)	8700(7460-9490)	0,645
ESR(mm/s)	13(9-22)	10(5-16)	0,249
CRP(mg/L)	3,14(2,98-9,79)	3,14(2,98-5,11)	0,982
KLP(ng/ml)	21,84(19,38-23,43)	22,35(20,39-23,92)	0,504

*Median(Q1-Q3),Mann Whitney U test; İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$

TAK Hastalarının PGA’ya göre Aktif/İnaktif/Persistan hastalarının; Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p \geq 0,05$). PGA’ya göre Aktif/İnaktif/Persistan TAK hastalarının Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri Tablo-16’da verilmiştir.

Tablo 16: TAK Hastalarının PGA'ya göre Aktif/İnaktif/Persistan Hastalarının Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri

Parametreler*	PGA			
	Aktif	İnaktif	Persistan	p
WBC	8295(7030-9490)	8675(6455-10285)	8585(6510-9230)	0,852
ESR(mm/s)	9(7-12)	13(7-20)	12(5-17)	0,616
CRP(mg/L)(0-5)	3,97(2,62-5,34)	4,07(2,99-8,3)	3,14(2,98-5,11)	0,901
KLP(ng/ml)	22,63(20,91-23,43)	21(19,05-23,55)	23,25(19,91-23,92)	0,429

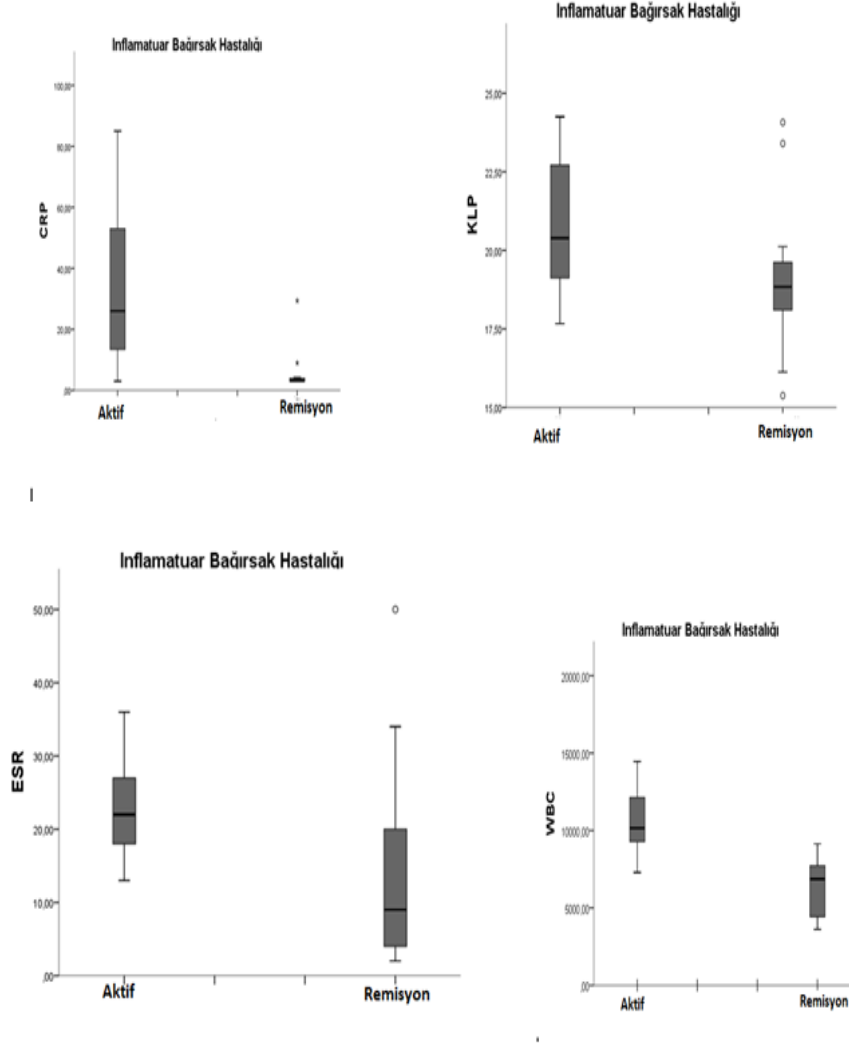
*Median(Q1-Q3), Kruskal Wallis h test; İstatistiksel anlamlılık p<0,05

İBH, Truelove-Witts ve CDAI'ye göre hastalar aktif/remisyon olarak değerlendirildi. Aktif /Remisyonlu hastalarının WBC ortancası, 10150 ve 6870 ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p \leq 0,001$). Aktif hastaların ESR ortancası 22mm/Saat, remisyon hastalarının ortancası 9'du aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Aktif hastaların CRP ortancası 26 mg/L, remisyon hastalarının ortancası 3,14 mg/L idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Aktif hastaların KLP ortancası 20,39 remisyon hastalarının ortancası 18,84'dü istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0,040$). İBH Aktif/Remisyon Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri Tablo-17 ve şekil 8'de verilmiştir.

Tablo 17: İBH Aktif/Remisyon Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri

Parametreler*	İBH		P
	Aktif	Remisyon	
WBC	10150(9280-6870)	6870(4430-7730)	0,001*
ESR(mm/s)	22(18-27)	9(4-20)	0,015*
CRP(mg/L)	26(13,4-53)	3,14(2,98-4)	0,001*
KLP(ng/ml)	20,39(19,12-22,71)	18,84(18,1-19,62)	0,040*

Mann-Whitney u test; a:0.05;* farklılık istatistiksel olarak anlamlı



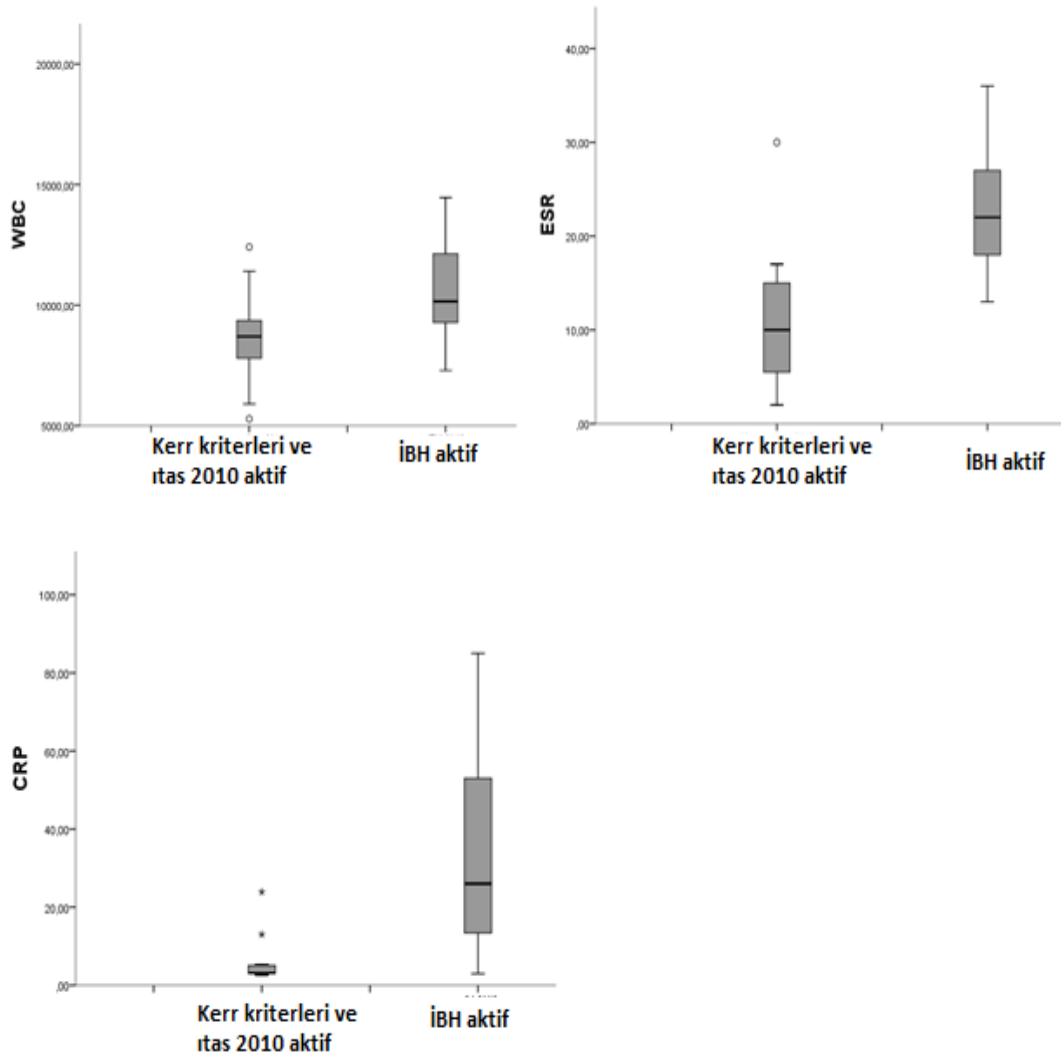
Şekil 8: İBH Remisyon ve Aktivasyondaki Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri

ITAS 2010 ve Kerr kriterlerine göre aktif hasta kabul edilen TAK hastaları ile İBH Truelove-Witts ve CDAI'ye göre aktif olan İBH hastalarının Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri karşılaştırıldı. İki grup arasında; WBC, ESR, CRP düzeyleri İBH daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (sırasıyla $p=0,0027$, $p=0,001$, $p=0,001$). KLP düzeyleri arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,005$). TAK ve İBH aktif hasta gruplarının WBC, ESR, CRP ve KLP düzeyleri karşılaştırma Tablo-18 ve Şekil-9'da verilmiştir.

Tablo 18: TAK ve İBH Aktif Hasta Gruplarının Lökosit, ESR, CRP ve KLP Düzeyleri

Parametreler*	Kerr ve ITAS Aktif	İBH Aktif	p
WBC	8700(7460-9490)	10150(9280-12130)	0,027*
ESR(mm/s)	10(5-16)	22(18-27)	0,001*
CRP(mg/L)	3,14(2,98-5,11)	26(13,4-53)	0,001*
KLP(ng/ml)	22,35(20,39-23,92)	20,39(19,12-22,71)	0,097

Mann-Whitney U test; a:0.05; farklılık istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 9: TAK ve İBH Aktif Hasta Gruplarının Lökosit, ESR, CRP ve KLP Düzeyleri

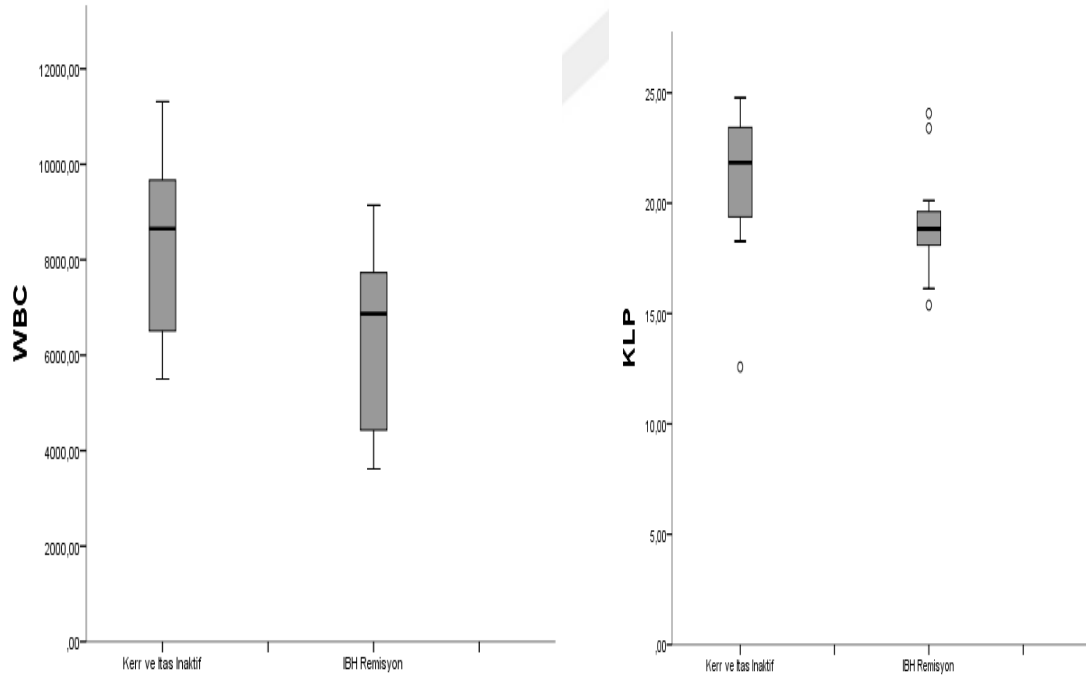
ITAS 2010 ve Kerr kriterlerine göre inaktif hasta olarak kabul edilen TAK hastaları ile İBH Truelove-Witts ve CDAI'ye göre remisyonda olarak değerlendirilen İBH hastalarının Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri karşılaştırıldı. TAK inaktif hastalarının WBC ortancası 8650, İBH remisyon hastalarının WBC ortancası 6870 olup

iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,038$). TAK inaktif ve İBH remisyon ESR ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$). TAK inaktif-hastalarının KLP ortancası 21,84 ve İBH remisyon hastalarının KLP ortancası 18,84 idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,033$). TAK inaktif ve İBH remisyon hasta gruplarının WBC, ESR, CRP ve KLP düzeyleri Tablo-19 ve Şekil 10 da verilmiştir.

Tablo 19:TAK inaktif ve İBH Remisyonadaki hastaların Lökosit ve KLP Düzeyleri

Parametreler*	Kerr ve ITAS: İnaktif	İBH: Remisyon	P
WBC	8650(6510-9670)	6870(4430-7730)	0,038*
ESR(mm/s)	13(9-22)	9(4-20)	0,366
CRP(mg/L)	3,14(2,98-9,79)	3,14(2,98-4)	0,815
KLP(ng/ml)	21,84(19,38-23,43)	18,84(18,1-19,62)	0,033*

Mann-Whitney U test; $p<0,05$; *farklılık istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 10: TAK inaktif ve İBH Remisyonadaki hastaların Lökosit ve KLP Düzeyleri

TAK hastalarının biyolojik ilaç kullanan ve kullanmayan gruplar arasında WBC, ESR, CRP ve KLP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Biyolojik ilaç kullanan/kullanmayan hastalarının verileri Tablo-20’de verilmiştir.

Tablo 20: TAK hastalarında biyolojik ilaçlara göre parametrelerin karşılaştırılması

Biyolojik ilaç kullanımı			
Parametreler*	Var	Yok	P
WBC	8250(7010-9260)	8700(6620-10170)	0,436
ESR(mm/s)	16(7-27)	13(6-20)	0,409
CRP(mg/L)	3,14(2,98-13)	5,11(3,14-13,4)	0,097
KLP(ng/ml)	21,51(19,81-23,69)	20,12(18,84-22,86)	0,160

Mann Whitney u test; İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$

TAK grubunda hastaların biyokimyasal bazı özellikler açısından incelendiğinde CRP ile WBC, ESR arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r:0,308-0,636$ ve $p=0,006-p<0,001$). TAK hastalık aktivite indekslerine göre Kerr kriterleri ve ITAS 2010 birbiri ile korele saptandı ($r:0,91$ ve $p<0,001$). KLP düzeyi ile hiçbir parametre arasında korelasyon saptanmadı. TAK hastalarının laboratuvar ve klinik aktivite kriterlerin korelasyonları Tablo-21’de verilmiştir.

Tablo 21: WBC, ESR, CRP, KLP ile Kerr Kriteri ve ITAS 2010 parametrelerinin korelasyonları

	WBC		ESR		CRP		KLP		Kerr		ITAS	
	r	P	r	p	r	P	r	P	R	p	r	p
WBC	-	-	0,213	0,057	0,308	0,006*	0,11	0,32	0,202	0,304	0,125	0,527
							2	4				
ESR(mm/s)	-	-	-		0,636	p<0,001	0,06	0,55	-	0,508	-	0,259
						*	8	1	0,131		0,221	
CRP(mg/L)	-	-	-	-	-	-	0,06	0,56	-	0,899	-	0,662
							6	3	0,025		0,086	
KLP(ng/ml)	-	-	-	-	-	-	-	-	0,101	0,611	0,022	0,910
Kerr	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,919	P<0,001
												*
ITAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Spearman Correlation test; a:0,05; * Değişkenler arasındaki korelasyon anlamlı

6. TARTIŞMA

Çalışmamıza Temmuz 2020-2021 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Romatoloji Bilim Dalında TAK tanısı (>6ay) ile takipli, inflamatuvar/romatolojik ek hastalığı tanısı olmayan 28 hasta alınarak verileri analiz edildi. Hastaların akut faz yanıtları ile serum KLP düzeyleri çalışıldı. Demografi özellikler kaydedildi. Eşzamanlı PGA, Kerr ve ITAS 2010 kriteri değerlendirildi. Her iki kontrol grubu ile tüm değerler karşılaştırıldı.

Bıçakcıgil ve ark tarafından Türkiye'deki 248 TAK hastasının (221 Kadın, K/E: 8.2/1) alındığı çalışmada; TAK hastalarının hastaların yaş ortalaması 40,1 yıl idi ve anjiyografik sınıflandırmaya göre Tip-5(%50,8) ve Tip-1(%32) en sık tutulum tipleriydi (348). Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması Türkiye'deki TAK hastalarının verilerine benzerdi (40,96 yıl). Hastaların cinsiyet dağılımı daha fazla kadın vardı (22 kadın, 2 erkek, K/E:13/1). Anjiyografik sınıflamaya göre çalışmaya alınan TAK hastalarının dağılımı; Türkiye de en sık Tip-5 dir. Çalışmamızda TAK eşlik eden ek hastalığı olanlar çalışmaya alınmadığından hasta sayısı azlığı veya bölgesel farklılık nedeniyle en sık Tip-1 (%46,4), daha sonra sırasıyla Tip-2 (%32,1), Tip-5 (%14,3) ve Tip-4 (%7,1) görülmüş olabilir.

TAK başta aort ve ana dalları olmak üzere büyük damarları etkileyen granülomatöz inflamatuvar bir hastalıktır. Tanısı, hastalığın erken evresinde sistemik inflamatuvar bulgular spesifik olmadığı için son derece zordur. Genellikle vasküler iskemik komplikasyonların ortaya çıkmasına kadar sinsi bir klinik seyri vardır. Hassas ve spesifik biyo-belirteçlerin veya "altın standart" görüntüleme prosedürünün eksikliği, TAK hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde klinisyenler için zorluk teşkil eder (349).

Klinik uygulamada hastalık aktivitesini belirlemede en yaygın olarak kullanılan laboratuvar parametreleri; ESR ve CRP'dir. CRP, İL-6'ya yanıt olarak doğrudan karaciğer tarafından üretilir. Yükselmiş ESR ise, artan fibrinojen, alfa-1 ve gama-globulin seviyelerinin yanı sıra düşük plazma albümin, anemi ve pek çok durum veya hastalıkla ilişkilidir. Bu tetkikler ucuzdur ve klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. AFR konsantrasyonundaki yükseklik aktif TAK sırasında sık görülürken, bazı çalışmalarda hastaların %10-30'unda normal AFR değerleri gözlenmiştir. ESR ve CRP vaskülit için spesifik değildirler. İL-6 reseptör inhibitörleri

alan hastalarda CRP ve ESR güvenilir değildir. PTX-3 ve osteopontin gibi IL-6'dan bağımsız inflamatuvar biyobelirteçleri tanımlamak için çok çalışma yapılmaktadır. PTX-3, subklinik vasküler inflamasyonun potansiyel biyobelirteci olması avantajdır ve diğer biyobelirteçlerle karşılaştırıldığında daha düşük kullanım alanına sahiptir. İL-6 hedef alan tedavilerin etkinliğine rağmen, hiçbir çalışma serum İL-6'nın TA için tanısal değerini doğrulamamıştır (349). İnflamatuvar aktiviteyi değerlendirmek için spesifik olmayan belirteçler kullanılır (350). Bu durum hastalık aktivitesini değerlendirilmesinde kullanılabilecek ve duyarlılığını yükseltecek yeni biyobelirteçler arama ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Serum KLP düzeyide inflamatuvar hastalıkların çoğunda belirteç olarak araştırılmıştır.

TAK takibinde hangi görüntüleme yönteminin seçileceği tartışmalı bir konudur. Geçmişte tanıda altın standart olarak kullanılmakta olan konvansiyonel DSA günümüzde yerini MR, BT anjiyografi ve 18FFDG-PET tekniklerine bırakmıştır (99). B-mod/renkliDoppler USG hem DSA ile iyi korele olması hem de aort gibi derinde yer alan damarlar dışında, TAK'nın etkilediği tüm arterleri yüksek duyarlılık ve özgüllük ile değerlendirme kapasitesine sahip olması bakımından kıymetli bir diğer tekniktir (100). TAK'da DSA ile erken evre damar duvar kalınlaşmasını ve ödemi tespit etmek mümkün değildir. DSA akut mural stenozlarla, kronik transmural fibroze sekonder uzun segment stenozları ayırt etmekte yetersiz kalır (101). TAK gibi erken yaşta özellikle de doğurgan çağıdaki kadın hastaları etkileyen bir hastalıkta USG'de kontrast madde kullanılmayışı ve radyasyon içermeyişi tekniğin majör avantajlarıdır ve takipte tekrarlayıcı uygulamalara olanak sağlar. USG'nin dezavantajı torasik aorta gibi derin arterlerin ve abdominal aortanın bazı dalları gibi organlarla çevrili arterlerin USG ile değerlendirilmesinin kısıtlı olmasıdır (108). TAK'da aktif-inaktif lezyonların ayırt edilmesinde, MR için çok yüksek duyarlılık (%100) ve özgüllük (%89) düzeyleri bildirilmiştir (113,114). MR'ın dezavantajları, ulaşılabilirliğin USG ve BT'ye göre görece az olması, zaman alıcı ve maliyetli olması, böbrek fonksiyonları açısından gadolinyumun olası yan etki riskleri içermesi, metalik aygıt ve pacemakeri olan hastalara uygulanamayışıdır. BT'nin MR'a göre avantajı daha ulaşılabilir olması ve çekim sürelerinin daha kısa olmasıdır. Ancak kontrast madde içermesi nedeni ile nefrotoksisite riski yüksektir. İçerdiği yüksek radyasyon tekrarlayıcı tarzda kullanımını kısıtlamaktadır (105, 119,121-123). Bu çalışma grubunda PET-BT dışında diğer tetkik

veya tetkikler kullanılarak TAK tanı konulmuştur. Hastalık aktivite kriteri olarak radyolojik değerlendirme ve karşılaştırması yapılmamıştır.

TAK'de aktif hastalığın basit tanımlaması Kerr ve ark. tarafından ilk olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlama halen TAK çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (155). PGA klinisyenlerin tedavi değişikliklerini planlamada ve hastalık aktivitesine karar vermede görüşlerini belirttikleri skordur. 2010 yılında ITAS 2010 oluşturulmuştur. ITAS2010 sadece 6 organ sistemine sahip ve ağırlıklı olarak vasküler öğeleri skorlayan (0-2) bir aktivite ölçütüdür. ITAS2010 takipte aktivite için ayırt ettirici gibi gözükse de PGA ile arası uyum çok iyi değildir. Progresyonu olan bir grup hastayı kaçırdığından dolayı radyolojik komponent gerekliliğini düşündürmektedir (160). Bizim çalışma grubunda tüm hastalara serum KLP düzeyleri alındığı gün PGA-Kerr ve ITAS2010 kriterleri çalışıldı. AFP ve KLP ile korele edildi. TAK hastaların PGA göre aktif hasta 6 ve Kerr kriterine göre aktif 7 hasta ve ITAS2010 göre aktif 15 hasta vardı. Aralarında korelasyon vardı. Bu nedenle Kerr ve ITAS aktif grubu birlikte değerlendirildi. ITAS 2010 aktif gruplarla tam korelasyonu varken. PGA persistan grubunda aktif olarak değerlendirildiği görüldü.

KLP karaciğerde sentezlenmeyen, inflamasyonlu dokuda ve dolaşımdaki aktif PMN'ler tarafından üretilen akut faz proteini olarak kabul edilir. İL-6, TNF- α ve İL-1 β gibi sitokinlerin aksine, KLP serumda nispeten stabil ve kolayca ölçülebilir, bu da bu proteini inflamatuvar hastalıklarda aday bir biyobelirteç haline getirir. Bununla birlikte, çalışmalar arasında KLP seviyelerinin karşılaştırılması mümkün değildir. Klinik çalışmalarda, KLP düzeyleri ticari kitler veya ev yapımı ELISA'lar ile tespit edilmiştir. Her testin 3 ng/ml ve 2.9 μ g/ml arasında değişen pozitif KLP tanımlamak için farklı bir hassasiyeti ve farklı sınırları vardır. KLP konsantrasyonunu ölçmek için standartlaştırılmış bir yöntem gereklidir. Serum KLP seviyesi, çeşitli inflamatuvar koşullarda yükselir ve bazı romatizmal hastalıklarda hastalık aktivitesi ile ilişkilidir.(351)

S100 proteinlerinin, oligoartiküler ve poliartiküler juvenil romatoid artrit (JRA), ÜK, SLE, artrit ve RA gibi çeşitli romatizmal hastalıklarda yararlı biyobelirteçler olduğu gösterilmiştir (351). GCA'da, (Dev hücreli arterit) etkilenen arterlerin adventisya ve medyasında S100A8/S100A9 kompleksleri tanımlanabilirken, S100A12 ekspresyonu, adventisyanın vasa vasorumu çevresinde bulunduğu gösterilmiştir. Sağlıklı kontrollere kıyasla GCA'da serum S100 protein seviyeleri de yüksek saptanmıştır.

Ayrıca, GCA'lı hastalardan alınan temporal arterlerdeki gen ekspresyon profilleri, kontrol grubundaki temporal arterlerdeki gen ekspresyon profili ile karşılaştırıldığında S100A8, S100A9 ve S100A12'nin gen ekspresyonunda önemli bir artış görülmüştür (352). Brun JG ve ark tarafından yapılan çalışmada KLP'nin polimiyalji romatika (PMR) ve GCA'da hastalık aktivitesinin bir ölçüsü olarak yararlı olup olmayacağı araştırıldı. Araştırmada KLP'nin etkilenen arterlerin adventisya ve medyasında bol miktarda eksprese edildiği saptanmıştır. PMR veya GCA'lı 47 hasta ile (33 hastada PMR, 10 hastada GCA dördünde GCA+PMR) prospektif olarak yapılan çalışmada hastalar 3 yıla kadar takip edilmiştir. KLP plazma seviyeleri ile PMR ve GCA'da akut faz parametreleri, ESR ve prednizolon kullanımı ile anlamlı şekilde ilişkili saptanmış, bu da KLP'nin bu koşullarda hastalık aktivitesinin iyi bir ölçüsü olabileceği söylenmiştir (353).

RA'da serum KLP seviyeleri, hastalığı modifiye eden konvansiyonel ve biyolojik antiromatizmal ilaçlara yanıt olarak düştüğü ve KLP serum seviyeleri, klasik inflamatuvar indekslere kıyasla inflamatuvar değişikliklere göre hızlı ve daha belirgin bir yanıt alındığı gösterilmiştir. Bu nedenle tedavi yanıtını değerlendirmek için duyarlı bir biyobelirteç olarak söylenmektedir Bu bulgu, PMN'lerde S100A8 ve S100A9 ekspresyonunun TNF- α inhibitörleri ile tedaviden sonra azaldığına dair kanıtlarla desteklenmektedir. Bizim çalışmamızda TAK hastalarının biyolojik ilaç kullanan ve kullanmayan gruplar arasında WBC, ESR, CRP ve KLP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu nedenle çalışmamız tedavi yanıtını değerlendirmek için serum KLP değerleri duyarlı bir biyobelirteç olduğunu desteklememektedir (352)

Vogl ve ark tarafından yapılan bir çalışmada KLP, optik moleküler görüntüleme ile bir murin artrit modelinde inflamasyonun bir belirteci olarak test edilmiştir. Eklemlerdeki subklinik hastalık aktivitesinin belirlenmesinde hassas olduğu görülmüştür (354).

SpA'da KLP ile ilgili farklı çalışmalar mevcuttur. Bazı yazarlar, SpA hastalarında artmış KLP serum seviyeleri bildirirken; diğer çalışmalarda Ankilozan spondilit (AS) ve kontrol gruplarında benzer seviyeler bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalar, RA ile karşılaştırıldığında SpA hastalarında daha düşük veya benzer KLP serum seviyeleri bulunmuştur (351)

Cypers ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada KLP, sadece aksiyal tutulumu olan hastalarda neredeyse normal seviyelerdeyken, SpA'da periferik tutulumla ilişkili yüksek KLP serum seviyeleri bulunmuştur (355). Ancak bu gözlem, De Rycke ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada doğrulanamamıştır (356). Serum KLP'nin SpA hastalarında CRP, ESR, WBC ve trombosit sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (357). Ancak bizim çalışmamızda KLP düzeyi ile hiçbir parametre (WBC, ESR, CRP, Kerr Kriteri ve ITAS-2010 arasında korelasyon saptanmadı. Bununla birlikte KLP, SpA'da güvenilir bir hastalık aktivitesi biyobelirteci gibi görünmemektedir. KLP ile Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS), Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ve Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) arasında neredeyse hiçbir korelasyon bulunmadı (355,356). Benzer şekilde çalışmamızda da TAK'lı hastaların aktivitelerini değerlendirmek için kullandığımız PGA, Kerr Kriteri ve ITAS-2010 ile serum KLP ilişkisi saptanmadı.

Behçet hastalığı olan 47 hastadan oluşan bir çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla serum KLP düzeyleri daha yüksek bulundu. KLP ayrıca bir hastalık biyobelirteci olarak test edildi, ancak Behçet hastalığı'ndaki hastalık aktivite skorları veya yaşam kalitesi indeksleri ile hiçbir korelasyon bulunamamıştır (358). Vaskülitlerden ANCA ilişkili vaskülit hastalarını içeren iki çalışmada KLP, kontrollere kıyasla ANCA ilişkili vaskülitli hastalarda yüksek serum seviyeleri ile birlikte dolaşımdaki lökositlerin yüzeyinden yüksek oranda eksprese edildiği saptanmıştır. KLP serum seviyeleri hastalık aktivitesiyle korelasyon göstermiş, ancak antinötrofil sitoplazma antikorları (ANCA), CRP veya WBC ile korelasyon göstermemiştir. KLP tedavi sırasında azaldığı, ancak normal aralığa geri dönmediği, bu da subklinik inflamasyonun kalıcılığını düşündürmüştür (359,360). Çalışmamızda da benzer şekilde KLP serum seviyeleri CRP ve WBC ile korelasyon göstermemiştir. Serum KLP düzeyi İBH'ya göre anlamlı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek saptanmıştır. Bu da ANCA ilişkili vaskülit hastalarını içeren iki çalışmada olduğu gibi TAK'da subklinik inflamasyonun açısından anlamlı olabilir.

İBH'de fekal KLP intestinal inflamasyonun saptanması ve izlenmesinde kullanılabilecek basit, invaziv olmayan ve tekrarlanabilir bir testtir (237). Hatta bazı yazarlar fekal KLP'nin "bağırsağın ESR veya CRP'si olarak değerlendirmişlerdir (238). Fekal KLP İBH 'de endoskopik bulgularla CRP'den daha iyi korelasyon göstermektedir

(239). Ancak ne yazıkki maliyetinin çok yüksek olması nedeniyle bu testten istenildiği kadar yararlanılamamaktadır. İBH'li hastalar (hem ÜK hem de CH) üzerinde yapılan bir çalışmada serum KLP düzeylerinin fekal KLP düzeyleri ile doğrudan ilişkili olduğu ve İBH tanısında CRP ve albümin ile karşılaştırıldığında daha güçlü olduğu gösterilmiştir (240). Çalışmamızda İBH'li aktif ve remisyondaki hastalarında Lökosit, ESR, CRP ve serum KLP düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Serum KLP düzeyi aktif hastalarda belirgin şekilde yüksek ve hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda serum KLP düzeyi TAK hastalarının İBH'ya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti, kontrol grubuna göre ise yüksek ancak anlamlı değildi.

Romano M ve ark tarafından 30 hasta ile yapılan yeni bir araştırmada Juvenil idiyopatik artrit hastalarında klinik ve sonografik değerlendirme ile aynı gün serum KLP düzeyi çalışılmıştır. Serum KLP seviyeleri, klinik ya da USG'de aktif bulunan hastaları inaktif hastalığı olanlardan ayırt edememiştir. Aktif hastalık grubunda (14 kişi) sağlıklı kontrol grubuna göre serum KLP düzeylerinde herhangi bir farklılık tespit edilememiştir (361)

TAK'lı hastaların aort duvarındaki inflamasyonlu infiltratında S100 pozitif hücreler belirgin bulunmuştur (362). Springer JM ve ark tarafından yapılan büyük damar vaskülitli hastalarda yapılan çalışmada; TAK hastalarında (16 hasta, kadın/erkek 14/2) ortalama S100A8/S100A9 ve S100A12 düzeyleri (hem aktif hem de inaktif hastalık dahil) sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti. Biyolojik belirteçlerin hiçbirisi (CRP, ESR, S100A8/S100A9 veya S100A12) hastalık aktivitesiyle önemli ölçüde ilişkili bulunmamıştır (353).

TAK aktif ve inaktif hasta grubu WBC-ESR-CRP düzeyleri arasında fark yoktu ve KLP düzeyleri aktif grupta daha yüksekti ancak aradaki fark anlamlı değildi. Bu fark alınan hasta sayısının göreceli düşük olması veya aktif hasta sayısının az olması ile izah edilebilir. İBH hasta grubunda ise bu parametrelerin KLP dışındaki tüm parametreler aktif grupta anlamlı yükseklik saptandı. İBH aktif hasta grubu ve TAK aktif hasta grubu WBC-ESR-CRP düzeyleri anlamlı yüksekti, KLP düzeyleri arasında ise fark saptanmadı.

Bizim çalışmamızda da literatürde yer alan diğer hastalıklarda ve büyük damar vaskülit çalışmalarına benzer şekilde serum KLP düzeyi TAK'lı hastalarda biyolojik belirteçler (CRP, ESR ve WBC), PGA, Kerr kriterleri ve ITAS 2010 ilişkili değildi.



7. SONUÇ

Büyük damar vaskülitlerinde serum KLP düzeyinin çalışıldığı az sayıda çalışma vardır. Bu nedenle kesitsel çalışmamızda serum KLP düzeyinin hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve takibinde yararlı bir biyobelirteç olup olmayacağını araştırdık. Kontrol grubu olarak İBH hastaları ve sağlıklı gönüllüler alındı. İnflamatuvar aktiviteyi biyolojik belirteçler (CRP, ESR ve WBC), Kerr kriterleri, PGA ve ITAS 2010 klinik puanları ile değerlendirdik ve serum KLP düzeyi ile karşılaştırdık.

1.Serum KLP düzeyi TAK'li hastalarda biyolojik belirteçler, PGA, Kerr kriterleri ve ITAS 2010 ilişkili değildi.

2.Biyolojik ilaç ve konvansiyonel DMARD kullanan hastaların serum KLP düzeyini farklı değildi.

3.TAK hastalarında serum KLP düzeyi aktivasyon veya remisyonda farklılık saptanmadı.

4.Anjiyografik sınıflandırmaya göre TAK tipleri arasında biyolojik belirteçler ve KLP düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmedi.

5.Serum KLP düzeyi TAK'li hastalarda İBH hastalarına göre anlamlı olarak yüksekti ancak kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptanmadı.

6.Serum KLP düzeyinin İBH aktivasyonunda biyolojik belirteçler ile birlikte anlamlı olarak arttığı gösterildi.

TAK inflamatuvar aktivitesinin nasıl değerlendirileceği konusunda fikir birliği yoktur. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde daha iyi yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Serum KLP düzeyinin TAK aktivasyonu ve hastalık takibinde kullanımı için daha geniş çaplı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. de Souza AW, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:79-83.
2. Ometto F, Friso L, Astorri D, Botsios C, Raffener B, Punzi L, et al. A. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017 Apr;242(8):859-873.
3. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41: 103-106.
4. Mason JC. Takayasu arteritis--advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol.* 2010 Jul;6(7) :406-15.
5. Grayson PC, Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Tomasson G, Cuthbertson D, Carette S et al. Distribution of arterial lesions in Takayasu's arteritis and giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1329-1334.
6. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 919-929.
7. Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN, Kuemmerle-Deschner JB, Zimmerhackl LB, Gassner I, et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1806-1814.
8. Nazareth R, Mason J. Takayasu arteritis: severe consequences of delayed diagnosis. *QJM* 2010; 104: 797-800.
9. Watts R, Al-Ta'ar A, Mooney J, Scott D, MacGregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:1008-1011.
10. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on Takayasu's arteritis. *Presse Med.* 2015 Jun;44(6 Pt 2):e259-65.
11. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffmann GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu Arteritis patients. *Arthritis Rheum* 2007;56:1000-1007.
12. Eموke Stenová E, Mistecs S, Povinec P. FDG-PET/ CT in large-vessel vasculitis: itsdiagnostic and follow up role. *Rheumatol Int* 2010;3:1111-1114.

13. Saritas F, Donmez S, Direskeneli H, Pamuk ON. The epidemiology of Takayasu arteritis: a hospital-based study from northwestern part of Turkey. *Rheumatol Int* 2016;36:911-916.
14. Birlik M, Kücükayvas Y, Aksu K, Solmaz D, Can G, Taylan A, et al. Epidemiology of Takayasu's arteritis in Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: S33-39.
15. Yoshida M, Kimura A, Katsuragi K, Numano F, Sasazuki T. DNA typing of HLA-B gene in Takayasu's arteritis. *Tissue Antigens* 1993 42:87-90.
16. Soto ME, Vargas-Alarcón G, Cicero-Sabido R, Ramírez E, Alvarez-León E, Reyes PA. Comparison distribution of HLA-B alleles in Mexican patients with Takayasu arteritis and tuberculosis. *Hum Immunol.* (2007) 68:449-53.
17. Terao C, Yoshifuji H, Ohmura K, Murakami K, Kawabata D, Yurugi K, et al. Association of Takayasu arteritis with HLA-B 67:01 and two amino acids in HLA-B protein. *Rheumatology* (2013) 52:1769-74. 10.1093/rheumatology/ket241
18. Takeuchi T, Amano K, Sekine H, Koide J, Abe T. Upregulated expression and function of integrin adhesive receptors in systemic lupus erythematosus patients with vasculitis. *J Clin Invest.* 1993;92(6):3008-3016
19. Takeuchi T, Aoki K, Koide J, Sekine H, Abe T. Systemic lupus erythematosus with necrotizing vasculitis and upregulated expression of VLA-4 antigen. *Clin Rheumatol.* 1995 May;14(3):370-4.
20. Hee-Park M, Bae-Park Y. HLA typing of Takayasu arteritis in Korea. *Heart Vessels* (1992) 7(Suppl.):8-4.
21. Mehra NK, Jaini R, Balamurugan AS, Kanga U, Prabhakaran D, Jain S et al. Immunogenetic analysis of Takayasu arteritis in Indian patients. *Int J Cardiol.* 1998 66(Suppl. 1):S127-32.
22. Khraishi MM, Gladman DD, Dagenais P, Fam AG, Keystone EC. HLA antigens in North American patients with Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1992 May;35(5):573-5.

23. Vargas-Alarcón G, Zu-iga J, Gamboa R, Hernández-Pacheco G, Hesiquio R, Cruz D, et al. DNA sequencing of HLA-B alleles in Mexican patients with Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* (2000) 75:117-22.
24. Kimura A, Ota M, Katsuyama Y, Ohbuchi N, Takahashi M, Kobayashi Y, et al. Mapping of the HLA-linked genes controlling the susceptibility to Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol.* 2000 Aug 31;75 Suppl 1:S105-10; discussion S111-2.
25. Salazar M, Varela A, Ramirez LA, Uribe O, Vasquez G, Egea E et al. Association of HLA-DRB1*1602 and DRB1*1001 with Takayasu arteritis in Colombian mestizos as markers of Amerindian ancestry. *Int J Cardiol.* 2000 75(Suppl. 1):S113-6.
26. Sahin Z, Bıçakcıgil M, Aksu K, Kamali S, Akar S, Onen F, et al. ; Turkish Takayasu Study Group. Takayasu's arteritis is associated with HLA-B*52, but not with HLA-B*51, in Turkey. *Arthritis Res Ther.* 2012 Feb 6;14(1):R27.
27. Wen X, Chen S, Li J, Li Y, Li L, Wu Z, et al. Association between genetic variants in the human leukocyte antigen-B/MICA and Takayasu arteritis in Chinese Han population. *Int J Rheum Dis.* 2018 21:271-7.
28. Sandhya P, Danda S, Danda D, Lonarkar S, Luke SS, Sinha S et al. . Tumour necrosis factor (TNF)- α -308 gene polymorphism in Indian patients with Takayasu's arteritis - A pilot study. *Indian J Med Res.* 2013 137:749-52.
29. Deniz A, Yildiz F, Aktas H, Berk GI, Erken E, Demirtas M. Familial Takayasu arteritis in a mother and daughter. A report of two cases. *Herz.* 2013 Feb;38(1):93-6.
30. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, Keser G, Coit P, Aydin SZ, et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *Am J Hum Genet.* 2013 Aug 8;93(2):298-305.
31. Qin F, Wang H, Song L, Lu XL, Yang LR, Liang EP, et al, Jiang XJ. Single Nucleotide Polymorphism rs10919543 in FCGR2A/FCGR3A Region Confers Susceptibility to Takayasu Arteritis in Chinese Population. *Chin Med J (Engl).* 2016 Apr 5;129(7):854-9.
32. Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, Matsumura T, Ohmura K, Takahashi ,et al. Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and

- HLA-B regions in a Japanese population. *Am J Hum Genet.* 2013 Aug 8;93(2):289-97.
33. Danda D, Goel R, Danda S, Mohan H, Joseph G, Kabeerdoss J, et al. Interleukin-17F and interleukin-6 gene polymorphisms in Asian Indian patients with Takayasu arteritis. *Hum Immunol.* 2017 78:515-20.
 34. Shingadia D, Das L, Klein-Gitelman M, Chadwick E. Takayasu's arteritis in a human immunodeficiency virus-infected adolescent. *Clin Infect Dis.* 1999 Aug;29(2):4589.
 35. Watanabe T. Transient Takayasu Arteritis after influenza vaccinations. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 35:596-7.
 36. Castresana-Isla CJ, Herrera-Martinez G, Vega-Molina J. Erythema nodosum and Takayasu's arteritis after immunization with plasma derived hepatitis B vaccine. *J Rheumatol.* 1993 20:1417-8.
 37. Aeschlimann FA, Eng SWM, Sheikh S, Laxer RM, Hebert D, Noone D, et al. Childhood Takayasu arteritis: disease course and response to therapy. *Arthritis Res Ther.* 2017 19:255.
 38. Clemente G, Hilario MO, Lederman H, Silva CA, Sallum AM, Campos LM, et al. Takayasu arteritis in a Brazilian multicentre study: children with a longer diagnosis delay than adolescents. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 May-Jun;32(3 Suppl 82):S128-33. Epub 2014 Jan 3.
 39. Soto ME, Del Carmen Ávila-Casado M, Huesca-Gómez C, Alarcon GV, Castrejon V, Soto V, et al. Detection of IS6110 and HupB gene sequences of *Mycobacterium tuberculosis* and *bovis* in the aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *BMC Infect Dis.* 2012 Aug 20;12:194.
 40. Kumar Chauhan S, Kumar Tripathy N, Sinha N, Singh M, Nityanand S. Cellular and humoral immune responses to mycobacterial heat shock protein-65 and its human homologue in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Immunol.* 2004 Dec;138(3):547-53
 41. Seko Y, Minota S, Kawasaki A, Shinkai Y, Maeda K, Yagita H, et al. Perforin-secreting killer cell infiltration and expression of a 65-kD heat-shock protein in

- aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *J Clin Invest.* 1994 Feb;93(2):750-8.
42. Chauhan SK, Tripathy NK, Nityanand S. Antigenic targets and pathogenicity of antiaortic endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* (2006) 54:2326-33. 10.1002/art.21921
 43. Gubrandsson B, Molberg O, Garen T, Palm O. Prevalence, incidence, and disease characteristics of Takayasu Arteritis by ethnic background: data from a large, population-based Cohort Resident in Southern Norway. *Arthritis Care Res.* (2017) 69:278-85. 10.1002/acr.22931
 44. Arnaud L, Haroche J, Mathian A, Gorochoy G, Amoura Z. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimmun Rev.* 2011 Nov;11(1):61-7.
 45. Inder SJ, Bobryshev YV, Cherian SM, Wang AY, Lord RS, Masuda K et al. . Immunophenotypic analysis of the aortic wall in Takayasu's arteritis: involvement of lymphocytes, dendritic cells and granulocytes in immuno-inflammatory reactions. *Cardiovasc Surg.* 2000 8:141–8.
 46. Wang H, Ma J, Wu Q, Luo X, Chen Z, Kou L. Circulating B lymphocytes producing autoantibodies to endothelial cells play a role in the pathogenesis of Takayasu arteritis. *J Vasc Surg.* 2011 53:174-80.
 47. Tripathy NK, Upadhyaya S, Sinha N, Nityanand S. Complement and cell mediated cytotoxicity by antiendothelial cell antibodies in Takayasu's arteritis. *J Rheumatol.* 2001 Apr;28(4):805-8
 48. Hoyer BF, Mumtaz IM, Loddenkemper K, Bruns A, Sengler C, Hermann KG et al. Takayasu arteritis is characterized by disturbance of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jan;71(1):75-9.
 49. Chauhan SK, Tripathy NK, Sinha N, Nityanand S. T-cell receptor repertoire of circulating gamma delta T-cells in Takayasu's arteritis. *Clin Immunol.* 2006 Feb-Mar;118(2-3):243-9.
 50. Tripathy NK, Gupta PC, Nityanand S. High TNF-alpha and low IL-2 producing T cells characterize active disease in Takayasu's arteritis. *Clin Immunol.* 2006 Feb-Mar;118(2-3):154-8

51. Inder SJ, Bobryshev YV, Cherian SM, Lord RS, Masuda K, Yutani C. Accumulation of lymphocytes, dendritic cells, and granulocytes in the aortic wall affected by Takayasu's disease. *Angiology*. 2000 Jul;51(7):565-79.
52. Seko Y, Sugishita K, Sato O, Takagi A, Tada Y, Matsuo H, et al. Expression of costimulatory molecules (4-1BBL and Fas) and major histocompatibility class I chain-related A (MICA) in aortic tissue with Takayasu's arteritis. *J Vasc Res*. 2004 Jan-Feb;41(1):84-90.
53. Weyand CM, Goronzy JJ: Medium and large vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 2003;349:160-9. 10.1056/NEJMra022694
54. Noris M. Pathogenesis of Takayasu's arteritis. *J Nephrol*. 2001 Nov-Dec;14(6):506-13
55. Noris M, Daina E, Gamba S, Bonazzola S, Remuzzi G. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation*. 1999 Jul 6;100(1):55-60.
56. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 May;45(5):545-8.
57. Alibaz-Oner F, Yentür SP, Saruhan, Park YB, Lee SK.-Direskeneli G, Direskeneli H. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 33(2 Suppl. 89):S-32-5.
58. Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, Desbois AC, Domont F, Savey L. Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67:1353-60.
59. Kong X, Sun Y, Ma L, Chen H, Wei L, Wu W. The critical role of IL-6 in the pathogenesis of Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. (2016) 34(Suppl. 97):S21-7.
60. Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, Vandenhende MA, Soussan M, Fain O. Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: a case series and updated literature review. *Autoimmun Rev*. (2013) 12:1143-9.

61. Verma DK, Tripathy NK, Verma NS, Tiwari S. Interleukin 12 in Takayasu's arteritis: Plasma concentrations and relationship with disease activity. *J Rheumatol.* (2005) 32:2361-3.
62. Misra DP, Chaurasia S, Misra R. Increased Circulating Th17 Cells, Serum IL-17A, and IL-23 in Takayasu Arteritis. *Autoimmune Dis.* 2016;7841718. 10.1155/2016/7841718
63. Russo RAG, Katsicas MM. Takayasu Arteritis. *Front Pediatr.* 2018 Sep 24;6:265. doi: 10.3389/fped.2018.00265.
64. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 919-929.
65. Vanoli M, Daina E, Salvarani C, Sabbadini M, Rossi C, Bacchiani G, Schieppati A, Baldissera E, Bertolini G. Takayasu's arteritis: a study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 100-107.
66. Park MC, Lee SW, Park YB, Chung N, Lee SK. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 284-292.
67. Grayson PC, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, Koenig CL, et al. New features of disease after diagnosis in 6 forms of systemic vasculitis. *J Rheumatol* 2013; 40: 1905-1912.
68. Sharma B, Jain S, Sagar S. Systemic manifestations of Takayasu arteritis: the expanding spectrum. *Int J Cardiol* 1996; 54: S149-154.
69. Panja M, Sarkar C, Kar AK, Kumar S, Mazumder B, Roy S et al. Coronary artery lesions in Takayasu's arteritis-clinical and angiographic study. *J Assoc Physicians India* 1998;46(8):678-81.
70. Matsubara O, Kuwata T, Nemoto T, Kasuga T, Numano F. Coronary artery lesions in Takayasu arteritis: pathological considerations. *Heart Vessels Suppl* 1992;7:26-31.
71. Lie JT. Pathology of isolated nonclassical and catastrophic manifestations of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1998;66 Suppl 1:S11-21.

72. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Cooper LT, Matteson EL, Warrington KJ. Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US cohort of 126 patients. *Mayo Clin Proc.* 2013 Aug;88(8):822-30
73. Herrera CN, Tomala-Haz JE. Portal hypertension: an uncommon clinical manifestation of Takayasu arteritis in a 9-year-old child. *Open Access Rheumatol.* 2016 Nov 15;8:115-118
74. Kusunoki R, Ishihara S, Sato M, Sumita Y, Mishima Y, Okada M, et al. Rare case of Takayasu's arteritis associated with Crohn's disease. *Intern Med.* 2011;50(15):1581-5.
75. Yassinger S, Adelman R, Cantor D, Halsted CH, Bolt RJ. Association of inflammatory bowel disease and large vascular lesions. *Gastroenterology.* 1976 Nov;71(5):844-6.
76. Sy A, Khalidi N, Dehghan N, Barra L, Carette S, Cuthbertson D, Hoffman GS, et al. Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC); Canadian Vasculitis Network (CanVasc). Vasculitis in patients with inflammatory bowel diseases: A study of 32 patients and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4):475-82.
77. Esatoglu SN, Ok AM, Ucar D, Celik AF, Ugurlu S, Hamuryudan V, Yazici H, Seyahi E. Takayasu's arteritis: associated inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Mar-Apr;38 Suppl 124(2):61-68. Epub 2020 Jan 14.
78. Coexistence of Takayasu's Arteritis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. de Almeida Martins C, Caon AER, Facanali CBG, Sobrado CW, Nahas SC, Pereira RMR, Margalit-Yehuda R, Kopylov U, Queiroz NSF. *Gastroenterol Res Pract.* 2021 Feb 12;2021:8831867. doi: 10.1155/2021/8831867. eCollection 2021.
79. Chaffai M, Hamza M, Bnoui B, Ben Jilani S, Khalfat A. Pyoderma gangrenosum au cours d'une artérite de Takayasu [Pyoderma gangrenosum in Takayasu's arteritis]. *Ann Dermatol Venereol.* 1982;109(9):755-6. French.
80. Ishikawa K, Maetani S. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors. *Circulation.* 1994 Oct;90(4):1855-60.

81. Frances C, Boissic S, Bletry O, Dallot A, Thomas D, Kieffer E et al. Cutaneous manifestations of Takayasu arteritis: a retrospective study of 80 patients. *Dermatologica* 1990;181: 266-272.
82. Loetscher J, Fistarol S, Walker UA. Pyoderma Gangrenosum and Erythema Nodosum Revealing Takayasu's Arteritis. *Case Rep Dermatol*. 2016;8(3):354-357. Published 2016 Dec 7. doi:10.1159/000452829
83. Nakabayashi, K. et al. Pulmonary artery involvement as first manifestation in three cases of Takayasu arteritis. *International journal of cardiology*, 1996. 54: p. S147-S153.
84. Esatoglu SN, Ok AM, Ucar D, Celik AF, Ugurlu S, Hamuryudan V, Yazici H, Seyahi E. Takayasu's arteritis: associated inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Mar-Apr;38 Suppl 124(2):61-68.
85. Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, Ozbalkan Z, Ates A, Karadag O, et al. Takayasu's arteritis in Turkey - clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Jan-Feb;27(1 Suppl 52):S59-64
86. Kim ESH, Beckman J. Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management. *Heart*. 2018;104:558-565.
87. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1129-34.
88. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol*. 1996 Aug;54 Suppl:S155-63.
89. Kerr GS. Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:1041-58.
90. Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, Bozzolo EP, Franchini S, Doglioni C et al. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 2011; 155(7): 425-33.
91. Tombetti E, Di Chio MC, Sartorelli S, Papa M, Salerno A, Bottazzi B et al. Systemic pentraxin-3 levels reflect vascular enhancement and progression in Takayasu arteritis. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16(6): 479

92. Sun Y, Ma LL, Liu H, Hou J, Ding YQ, Yan FH, et al. The value of pentraxin-3 (PTX-3) for evaluating disease status in Takayasu's arteritis (TA). *Fudan Univ J Med Sci.* 2013; 40(4): 390-4, 406. 10.3969/j.issn.1672-8467.2013.04.003
93. Li J, Sun F, Chen Z, Yang Y, Zhao J, Li M, Tian X, Zeng X. The clinical characteristics of Chinese Takayasu's arteritis patients: a retrospective study of 411 patients over 24 years. *Arthritis Res Ther.* 2017 May 25;19(1):107.
94. Garlanda C, Bottazzi B, Magrini E, Inforzato A, Mantovani A. PTX3, a Humoral Pattern Recognition Molecule, in Innate Immunity, Tissue Repair, and Cancer. *Physiol Rev.* 2018; 98(2): 623-39.
95. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994 Jun 1;120(11):919-29.
96. Lagneau P, Michel JB, Vuong PN. Surgical treatment of Takayasu's disease. *Ann Surg* 1987;205:157-66.
97. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(6 Suppl 32):S23-8
98. Alibaz-Oner F, Aydin SZ, Akar S, Aksu K, Kamali S, Yucel E, et al. Assessment of Patients with Takayasu Arteritis in Routine Practice with Indian Takayasu Clinical Activity Score. *J Rheumatol.* 2015 Aug;42(8):1443-7.
99. Direskeneli H. Clinical assessment in Takayasu's arteritis: major challenges and controversies. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35 Suppl 103:189-93.
100. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Chatziioannou SN, Kitas G. The role of multimodality imaging in the evaluation of Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2013;42:401-12.
101. Andrews J, Mason JC. Takayasu's arteritis-recent advances in imaging offer promise. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:6-15.
102. Direskeneli H, Aydin SZ, Merkel PA. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(1Suppl 64):S86-91.

103. Raninen RO, Kupari MM, Pamiilo MS et al. Ultrasonography in the quantification of arterial involvement in Takayasu's arteritis. *Scand J Rheumatol* 2000;29:56-61.
104. Sun Y, Yip PK, Jeng JS, Hwang BS, Lin WH. Ultrasonographic study and long-term follow-up of Takayasu's arteritis. *Stroke* 1996;27:2178-82.
105. Park SH, Chung JW, Lee JW, Han MH, Park JH. Carotid artery involvement in Takayasu's arteritis: evaluation of the activity by ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2001;20:371-8.
106. Sinha D, Mondal S, Nag A, Ghosh A. Development of a colour Doppler ultrasound scoring system in patients of Takayasu's arteritis and its correlation with clinical activity score (ITAS-2010). *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:2196-202.
107. Schmidt WA, Nerenheim A, Seipelt E, Poehls C, GromnicaIhle E. Diagnosis of early Takayasu arteritis with sonography. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:496-502.
108. Buckley A, Southwood T, Culham G, Nadel H, Malleson P, Petty R. The role of ultrasound in evaluation of Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 1991;18:1073-80.
109. Giordana P, Baque-Juston MC, Jeandel PY et al. Contrast enhanced ultrasound of carotid artery wall in Takayasu disease: first evidence of application in diagnosis and monitoring of response to treatment. *Circulation* 2011;124:245-7.
110. Magnoni M, Dagna L, Coli S, Cianflone D, Sabbadini MG, Maseri A. Assessment of Takayasu arteritis activity by carotid contrast-enhanced ultrasound. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4:e1-2.
111. Germano G, Macchioni P, Possemato N et al. Contrast enhanced ultrasound of the carotid artery in patients with large vessel vasculitis: correlation with positron emission tomography findings. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:143-9.
112. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2018;77:636-43.
113. Papa M, De Cobelli F, Baldissera E et al. Takayasu arteritis: intravascular contrast medium for MR angiography in the evaluation of disease activity. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:W279-84.

114. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, Kobayashi Y, Numano F, Shibuya H. Takayasu arteritis: diagnosis with breath-hold contrast-enhanced three-dimensional MR angiography. *J Magn Reson Imaging* 2000;11:481-7.
115. Garg SK, Mohan S, Kumar S. Diagnostic value of 3D contrast enhanced magnetic resonance angiography in Takayasu's arteritis-a comparative study with digital subtraction angiography. *Eur Radiol* 2011;21:1658-66.
116. Quinn KA, Ahlman MA, Malayeri AA et al. Comparison of magnetic resonance angiography and (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in large-vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1165-71.
117. Choe YH, Han BK, Koh EM, Kim DK, Do YS, Lee WR. Takayasu's arteritis: assessment of disease activity with contrast-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175: 505-11.
118. Park JH. Conventional and CT angiographic diagnosis of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1996;54 Suppl:S165-71.
119. Park JH, Chung JW, Im JG, Kim SK, Park YB, Han MC. Takayasu arteritis: evaluation of mural changes in the aorta and pulmonary artery with CT angiography. *Radiology* 1995;196:89-93
120. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, Numano F, Shibuya H. Takayasu arteritis: evaluation of the thoracic aorta with CT angiography. *Radiology* 1998;209:103-9.
121. Khandelwal N, Kalra N, Garg MK, Kang M, Lal A, Jain S, et al. Multidetector CT angiography in Takayasu arteritis. *Eur J Radiol* 2011;77:369-74.
122. Kim SY, Park JH, Chung JW et al. Follow-up CT evaluation of the mural changes in active Takayasu arteritis. *Korean J Radiol* 2007;8:286-94.
123. Park JH, Chung JW, Lee KW, Park YB, Han MC. CT angiography of Takayasu arteritis: comparison with conventional angiography. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8:393-400.
124. Soussan M, Nicolas P, Schramm C, Katsahian S, Pop G, Fain O, et al . Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Apr;94(14):e622.

125. Lee KH, Cho A, Choi YJ, Lee SW, Ha YJ, Jung SJ, et al. The role of (18) F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the assessment of disease activity in patients with takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Mar;64(3):866-75. doi: 10.1002/art.33413. Erratum in: *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1302.
126. Incerti E, Tombetti E, Fallanca F, Baldissera EM, Alongi P, Tombolini E, et al. ¹⁸F-FDG PET reveals unique features of large vessel inflammation in patients with Takayasu's arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jul;44(7):1109-1118.
127. Arnaud L, Haroche J, Malek Z, Archambaud F, Gambotti L, Grimon G, et al. Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in Takayasu arteritis? *Arthritis Rheum*. 2009 Apr;60(4):1193-200.
128. Keser G, Direskeneli H, Aksu K. Management of Takayasu arteritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2013;53: 793-801.
129. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1000-1009.
130. Kotter I, Henes J, Wagner A, Looock J, Gross W. Does glucocorticosteroid-resistant large-vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) exist and how can remission be achieved? A critical review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: S114-129.
131. Mevorach D, Leibowitz G, Brezis M, Raz E. Induction of remission in a patient with Takayasu's arteritis by low dose pulses of methotrexate. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 904.
132. Ozen S, Duzova A, Bakkaloglu A, Bilginer Y, Cil BE, Demircin M, Davin JC, Bakkaloğlu M. Takayasu arteritis in children: preliminary experience with cyclophosphamide induction and corticosteroids followed by methotrexate. *J Pediatr* 2007; 150:72-76.
133. Brunette MG, Bonny Y, Spigelblatt L, Barrette G. Long-term immunosuppressive treatment of a child with Takayasu's arteritis and high IgE immunoglobulins. *Pediatr Nephrol* 1996;10: 67-69.

134. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, Garg N, Nityanand S, Sinha N. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1793-1798.
135. Rodríguez-Hurtado FJ, Sabio JM, Lucena J, et al. Ocular involvement in Takayasu's arteritis: response to cyclophosphamide therapy. *Eur J Med Res* 2002;7:128-30.
136. Daina E, Schieppati A, Remuzzi G. Mycophenolate mofetil for the treatment of Takayasu arteritis: report of three cases. *Ann Intern Med* 1999; 130: 422-426.
137. Shinjo SK, Pereira RM, Tizziani VA, Radu AS, Levy-Neto M. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1871-1875.
138. Goel R, Danda D, Mathew J, Edwin N. Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 329-332.
139. Souza AWS, Agustinelli RDA, Almeida HDC, Oliveira PB, Pinheiro FAG, Oliveira ACD et al. Leflunomide in Takayasu arteritis—A long term observational study. *Rev Bras Reumatol* 2016; 56: 371-375.
140. Clifford A, Hoffman GS. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on use of biologic therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:7-15.
141. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M, Pipitone N, Versari A, Dardani L, et al. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 51: 151-156.
142. Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1197-1200.
143. Goel R, Danda D, Kumar S, Joseph G. Rapid control of disease activity by tocilizumab in 10 'difficult-to-treat' cases of Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis* 2013; 16: 754-761.
144. Bredemeier M, Rocha C, Barbosa M, Pitrez E. One-year clinical and radiological evolution of a patient with refractory Takayasu's arteritis under treatment with tocilizumab. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: S98-S100.

145. Salvarani C, Magnani L, Catanos M, Pipitone N, Versari A, Dardani L, et al. Rescue treatment with tocilizumab for Takayasu arteritis resistant to TNF- α blockers. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: S90-S93.
146. Pazzola G, Muratore F, Pipitone N, Crescentini F, Cacoub P, Boiardi L, et al. Rituximab therapy for Takayasu arteritis: a seven patients experience and a review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jul 1;57(7):1151-1155.
147. Hoyer BF, Mumtaz IM, Loddenkemper K, Bruns A, Sengler C, Hermann KG, et al. Takayasu arteritis is characterised by disturbances of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2012;71: 75-79.
148. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, de Boysson H, Luqmani RA, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):19-30.
149. Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, Balci H, Seyahi N, Yurdakul S, Yazici H. Atherosclerosis in Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Sep;65(9):1202-7.
150. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, Jayne D, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2007 May;66(5):605-17
151. Saruhan-Direskineli G, Hughes T, Aksu K, Keser G, Coit P, et al. Identification of Multiple Genetic Susceptibility Loci in Takayasu arteritis. *The American Journal of Human Genetics* 2013;93:298-305
152. Saadoun D, Lambert M, Mirault T, Resche-Rigon M, Koskas F, Cluzel P et al. Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: a multicenter experience. *Circulation* 2012; 125: 813-819.
153. Ham SW, Kumar SR, Rowe VL, Weaver FA. Disease progression after initial surgical intervention for Takayasu arteritis. *J Vasc Surg* 2011; 54: 1345-1351.
154. Langford CA. Takayasu's arteritis. *Rheumatology* Ed by Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. 3rd edition. Vol 2, Mosby, Philadelphia, 2003, p.1657-1663.

155. Alibaz-Oner F, Aydin SZ, Direskeneli H. Advances in the diagnosis, assessment and outcome of Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(5):541-6.
156. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009;68:1827-1832.
157. Sivakumar MRM, Bacon PA. The Indian perspective of Takayasu arteritis and development of a disease extent index (DEI.Tak) to assess Takayasu arteritis. *Rheumatology* 2005;44:iii6-iii7.
158. Ureten K, Oztürk MA, Onat AM, Oztürk MH, Ozbalkan Z, Güvener M, et al. Takayasu's arteritis: results of a university hospital of 45 patients in Turkey. *Int J Cardiol* 2004;96:259-264.
159. Mishra R, Danda D, Jayaseelan L, Sivakumar R, Lawrence A, Bacon PA. ITAS & DEI.TAK-scores for clinical disease activity and damage extent in Takayasu's aortoarteritis (TA). *Rheumatology* 2008;47:ii:101.
160. Alibaz-Oner F, Aydin SZ, Akar S, Aksu K, Kamali S, Yucel E H. Assessment of patients with Takayasu's arteritis in a routine clinical follow up with Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *J Rheumatol*. 2015;42(8).
161. Fatih Yıldız, Takayasu arteritli hastaların klinik ve demografik özellikleri; Sözlü Sunum Basılı (SS-03). 5.Ankara Romatoloji Yılsonu Buluşması (Online).18-20 Aralık 2020.
162. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12 (Suppl 1):S3-9.
163. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2066-2078
164. Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28:255-281.
165. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Tiftikci A, Parlak E, Dagli U, et al. Members of the Turkish IBD Study Group. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(1):51-7.

166. Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006;12:4807-4812.
167. Kugathasan S, Fiocchi C. Progress in basic inflammatory bowel disease research. *Semin Pediatr Surg*. 2007;16:146-153.
168. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002;347:417-429
169. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutierrez O, Pons F, Crespo J, et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem*. 2003;278:5509-5512.
170. Cooney R, Baker J, Brain O, Danis B, Pichulik T, Allan P, et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med*. 2010;16:90-97.
171. Travassos LH, Carneiro LA, Ramjeet M, Hussey S, Kim YG, Magalhães JG, Yuan L, Soares F, Chea E, Le Bourhis L, et al. Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry. *Nat Immunol*. 2010;11:55-62.
172. Shaw MH, Kamada N, Warner N, Kim YG, Nuñez G. The ever-expanding function of NOD2: autophagy, viral recognition, and T cell activation. *Trends Immunol*. 2011;32:73-79.
173. Sabbah A, Chang TH, Harnack R, Frohlich V, Tominaga K, Dube PH, Xiang Y, Bose S. Activation of innate immune antiviral responses by Nod2. *Nat Immunol*. 2009;10:1073-1080.
174. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet*. 2007;39:596-604.
175. McCarroll SA, Huett A, Kuballa P, Chilewski SD, Landry A, Goyette P, Zody MC, Hall JL, Brant SR, Cho JH, et al. Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease. *Nat Genet*. 2008;40:1107-1112.
176. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988;29:990-996.

177. Hsu YM, Zhang Y, You Y, Wang D, Li H, Duramad O, et al. The adaptor protein CARD9 is required for innate immune responses to intracellular pathogens. *Nat Immunol.* 2007 Feb;8(2):198-205.
178. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science.* 2006;314:1461-1463.
179. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet.* 2011;43:246-252.
180. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut.* 2009;58:1152-1167.
181. Tremelling M, Cummings F, Fisher SA, Mansfield J, Gwilliam R, Keniry A, Nimmo ER, et al. IL23R variation determines susceptibility but not disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2007;132:1657-1664.
182. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004;126:1504-1517.
- 183 Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18:481-496.
184. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:848-859.
185. Madretsma S, Wolters LM, van Dijk JP, et al. In-vivo effect of nicotine on cytokine production by human non-adherent mononuclear cells. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:1017-1020.
186. Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1451-1459.

187. Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:3167-3182.
188. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464:59-65.
189. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308:1635-1638.
190. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, Vandamme P, Vermeire S. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*. 2011;60:631-637.
191. Andoh A, Imaeda H, Aomatsu T, Inatomi O, Bamba S, Sasaki M, Saito Y, Tsujikawa T, Fujiyama Y. Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *J Gastroenterol*. 2011;46:479-486.
192. Martinez C, Antolin M, Santos J, Torrejon A, Casellas F, Borruel N, Guarner F, Malagelada JR. Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:643-648.
193. Johansson ME, Phillipson M, Petersson J, Velcich A, Holm L, Hansson GC. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:15064-15069.
194. Muise AM, et al. Polymorphisms in E-cadherin (CDH1) result in a mis-localised cytoplasmic protein that is associated with Crohn's disease. *Gut*. 2009;58:1121-1127.
195. Salim SY, Söderholm JD. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:362-381.
196. Van der Sluis M, De Koning BA, De Bruijn AC, Velcich A, Meijerink JP, Van Goudoever JB, Büller HA, Dekker J, Van Seuning I, Renes IB, et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology*. 2006;131:117-129.

197. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Mueller O, Herrlinger KR, Fellermann K, Schroeder JM, Stange EF. Inducible and constitutive beta-defensins are differentially expressed in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9:215-223.
198. McDowell C, Farooq U, Haseeb M. Inflammatory Bowel Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 1, 2021.
199. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6:965-90.
200. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007;369:1641-57.
201. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(suppl A):5A-36.
202. Moum B, Ekbom A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1564,
203. Farmer M, Petras RE, Hunt LE, et al. The importance of diagnostic accuracy in colonic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3184.
204. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci* 1993;38:1137.
205. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2363
206. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955;2(4947):1041.
208. Faubion WA, Jr, Loftus EV, Jr, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255.

209. Schwartz DA, Loftus EV, Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875.
210. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004; 126:1518
211. Auvin S, Molinie F, Gower-Rousseau C, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988–1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:49.
212. Loftus EV, Schonfeld P, et al the epidemiology and natural history of Crohns disease in population based patient cohorts from North America, a systemic review. *Aliment pharmacol ther* 2002;16:51-60.
213. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31:307.
214. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699.
215. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1982-92..
216. Roberts, H, Rai, S, Pan, J. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease and the effect of smoking. *Digestion* 2014; 90(2): 122-129.
217. Raymond, S, Gee, M, Anupindi, S. (2016) CT and MRI of rare extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 63(1): e1–e9.
218. Olivieri, I, Cantini, F, Castiglione, F. (2014) Italian expert panel on the management of patients with co-spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Assessments* 13(8): 822-830.
219. Bourikas LA, Papadakis KA. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Dec;15(12):1915-24.
220. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct;10(10):585-95

221. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane SV. ACG Clinical Guideline: Preventive Care in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2017 Feb;112(2):241-258.
222. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011 Apr;7(4):235-41.
223. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Acosta MB, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J of Crohn's and Colitis*. 2016:239–54
224. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, Mitton S, Orchard T, Rutter M, Younge L, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60:571-607.
225. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Standards of Practice Committee, Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2015;81:1101-1121.e1-e13.
226. Waye JD. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 1977;23:150-154.
227. Pera A, Bellando P, Caldera D, Ponti V, Astegiano M, Barletti C, David E, Arrigoni A, Rocca G, Verme G. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology*. 1987;92:181-185.
228. Haskell H, Andrews CW Jr, Reddy SI, Dendrinos K, Farraye FA, Stucchi AF, Becker JM, Odze RD. Pathologic features and clinical significance of “backwash” ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1472-1481.
229. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn’s disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci*. 2012;57:1618-1623.
230. Bourreille A, Ignjatovic A, Aabakken L, Loftus EV Jr, Eliakim R, Pennazio M et al. World Organisation of Digestive Endoscopy (OMED) and the European Crohn’s and Colitis Organisation (ECCO) Role of small-bowel endoscopy in the

- management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus. *Endoscopy*. 2009;41:618-637.
231. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:639-645.
 232. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2010;138:746–774, 774.e1-e4; quiz e12-e13.
 233. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology*. 2001;121:1064-1072.
 234. Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2015;149:1275-1285.e2.
 235. Oldenburg B, Koningsberger JC, Van Berge Henegouwen GP, et al. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:429-38.
 236. Wu F, Guo NJ, Tian H, Marohn M, Gearhart S, Bayless TM, Brant SR, Kwon JH. Peripheral blood microRNAs distinguish active ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:241-250.
 237. Lin WC, Wong JM, Tung CC, Lin CP, Chou JW, Wang HY, Shieh MJ, Chang CH, Liu HH, Wei SC, et al. *World J Gastroenterol*. 2015 Dec 28; 21(48):13566-73.
 238. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Vavricka SR, Bruegger LE, Seibold F. Fecal Calprotectin Correlates More Closely With the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) than CRP, Blood Leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010;105:162-169.
 239. Chang S, Malter L, Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11246-11259.
 240. Kalla R, Kennedy NA, Ventham NT, Boyapati RK, Adams AT, Nimmo ER, et al. Serum Calprotectin: A Novel Diagnostic and Prognostic Marker in Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol*. 2016 Dec;111(12):1796-1805.

241. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut*. 1998;42:788-791.
242. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW, et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2410-2422.
243. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1998;115:822–829.
244. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease.
245. Ambrosini R1, Barchiesi A, Di Mizio V, Di Terlizzi M, Leo L, Filippone A, Canalis L, Fossaceca R, Carriero A. Inflammatory chronic disease of the colon: how to image. *Eur J Radiol*. 2007 Mar;61(3):442-8.
246. McDowell C, Farooq U, Haseeb M. Inflammatory Bowel Disease. [Updated 2021 Jul 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
247. Charron M. Technetium leukocyte imaging in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 1999;1:245.
248. Carrascosa P1, Castiglioni R, Capuñay C, López EM, Carrascosa J. CT colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Abdom Imaging*. 2007 Sep-Oct;32(5):596-601.
249. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: use ful, magic, or unnecessary toys *Gut* 2006;55:426.
250. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989;298:82-6.

251. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. et al. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;24:1625-9.
252. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
253. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, et al. Development of Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439-44.
254. Acciuffi S, Ghosh S, Ferguson A, et al. Strengths and limitations of the Crohn's disease activity index, revealed by an objective gut lavage test of gastrointestinal protein loss. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:321-6.
255. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 1989;30:983-9.
256. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60:505-12.
257. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004; 126:1518
258. McDowell C, Farooq U, Haseeb M. Inflammatory Bowel Disease. [Updated 2020 Jun 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from:
259. Feuerstein JD, Papamichael K, Popejoy S, Nadelson A, Lewandowski JJ, Geissler K, Martinez-Vazquez M, AS. Targeted Physician Education and Standardizing Documentation Improves Documented Reporting with Inflammatory Bowel Disease Quality Measures in a Large Academic and Private Practice. *Dig Dis Sci*. 2018 Jan;63(1):36-45.
260. Nguyen VQ, Mays JL, Lang M, Wu Y, Dassopoulos T, Regueiro M, Moss A, Proctor DD, Sorrentino D. Knowledge Gaps in the Management of Postoperative Crohn's Disease: A US National Survey. *Dig Dis Sci*. 2018 Jan;63(1):53-60.

261. Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, et al. IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Dec;46(11-12):1037-1053.
262. Targan SR. Biology of inflammation in Crohn's disease: mechanisms of action of anti-TNF- α therapy. *Can J Gastroenterol.* 2000 Sep;14 Suppl C:13C-16C.
263. Kotsiou OS, Papagiannis D, Papadopoulou R, Gourgoulisanis KI. Calprotectin in Lung Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 8;22(4):1706.
264. Goebeler M, Roth J, van den Bos C, Ader G, Sorg C. Increase of calcium levels in epithelial cells induces translocation of calcium-binding proteins migration inhibitory factor-related protein 8 (MRP8) and MRP14 to keratin intermediate filaments. *Biochem J* 1995; 309: 419-24.
265. Edgeworth J, Gorman M, Bennett R, Freemont P, Hogg N. Identification of p8,14 as a highly abundant heterodimeric calcium binding protein complex of myeloid cells. *J Biol Chem* 1991; 266: 7706-13.
266. Haga HJ, Brun JG, Berntzen HB, Cervera R, Khamashta M, Hughes GR. Calprotectin in patients with systemic lupus erythematosus: relation to clinical and laboratory parameters of disease activity. *Lupus* 1993; 2: 247-50.
267. Frosch M, Vogl T, Waldherr R, Sorg C, Sunderkoetter C, Roth J. Expression of MRP8 and MRP14 by macrophages is a marker for severe forms of glomerulonephritis. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 198-206.
268. Horvath I, Jia X, Johansson P, Wang C, Moskalenko R, Steinau A et al. .Pro-inflammatory S100A9 protein as a robust biomarker differentiating early stages of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *ACS Chem Neurosci* 2016; 7: 34-9.
269. Markowitz J, Carson WE., III Review of S100A9 biology and its role in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1835: 100-9.
- 270 Ehrchen JM, Sunderkotter C, Foell D, Vogl T, Roth J. The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 557-66.

271. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage. *Gut* 2009; 58: 859-68.
272. Myklebust G, Gran JT. A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: clinical and laboratory manifestations at onset of disease and at the time of diagnosis. *Br J Rheumatol* 1996; 35:1161-8.
273. Marenholz I, Lovering RC, Heizmann CW. An update of the S100 nomenclature. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763: 1282-3.
274. Roth J, Burwinkel F, van den Bos C, Goebeler M, Vollmer E, Sorg C. MRP8 and MRP14, S-100-like proteins associated with myeloid differentiation, are translocated to plasma membrane and intermediate filaments in a calcium-dependent manner. *Blood* 1993; 82: 1875-83.
275. Vogl T, Ludwig S, Goebeler M, Strey A, Thorey IS, Reichelt R et al. MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes. *Blood* 2004;104 4260-8.
276. Foell D, Roth J. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3762-71.
277. Korndorfer IP, Brueckner F, Skerra A. The crystal structure of the human (S100A8/S100A9)₂ heterotetramer, calprotectin, illustrates how conformational changes of interacting alpha- helices can determine specific association of two EF-hand proteins. *J Mol Biol* 2007; 370: 887-98.
278. Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, Leukert N, Ehrhardt C, van Zoelen MA, et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat Med* 2007; 13: 1042-9.
279. Rammes A, Roth J, Goebeler M, Klempt M, Hartmann M, Sorg C. Myeloid-related protein (MRP) 8 and MRP14, calcium-binding proteins of the S100 family, are secreted by activated monocytes via a novel, tubulin-dependent pathway. *J Biol Chem* 1997; 272: 9496-502.
280. Yen T, Harrison CA, Devery JM, Leong S, Iismaa SE, Yoshimura T et al. Induction of the S100 chemotactic protein, CP-10, in murine microvascular endothelial cells by proinflammatory stimuli. *Blood* 1997; 90: 4812-21.

281. Nukui T, Ehama R, Sakaguchi M, Sonogaw H, Katagiri C, Hibino T, et al. S100A8/A9, a key mediator for positive feedback growth stimulation of normal human keratinocytes. *J Cell Biochem* 2008; 104: 453-64.
282. Van Lent PL, Grevers LC, Blom AB, Arntz OJ, van de Loo FA, van der Kraan P et al. Stimulation of chondrocyte-mediated cartilage destruction by S100A8 in experimental murine arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3776-87.
283. Youssef P, Roth J, Frosch M, Costello P, Fitzgerald O, Sorg C, et al. Expression of myeloid related proteins (MRP) 8 and 14 and the MRP8/14 heterodimer in rheumatoid arthritis synovial membrane. *J Rheumatol* 1999; 26: 2523-8.
284. Van Lent PL, Grevers L, Blom AB, Sloetjes A, Mort JS, Vogl T et al. Myeloid-related proteins S100A8/S100A9 regulate joint inflammation and cartilage destruction during antigen-induced arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1750-8.
285. Ometto F, Friso L, Astorri D, et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017;242(8):859-873.
286. Sohnle PG, Hunter MJ, Hahn B, Chazin WJ. Zinc-reversible antimicrobial activity of recombinant calprotectin (migration inhibitory factor-related proteins 8 and 14). *J Infect Dis* 2000; 182: 1272-5.
287. Isaksen B, Fagerhol MK. Calprotectin inhibits matrix metalloproteinases by sequestration of zinc. *Mol Pathol* 2001; 54: 289-9
288. Clark MA, Plank LD, Connolly AB, Streat SJ, Hill AA, Gupt R et al. Effect of a chimeric antibody to tumor necrosis factor-alpha on cytokine and physiologic responses in patients with severe sepsis-a randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1998; 26:1650-9.
289. Kerkhoff C, Klempt M, Sorg C. Novel insights into structure and function of MRP8 (S100A8) and MRP14 (S100A9). *Biochim Biophys Acta* 1998;1448:200-11.
290. Sunahori K, Yamamura M, Yamana J, Takasugi K, Kawashima M, Yamamoto H et al. The S100A8/A9 heterodimer amplifies proinflammatory cytokine production by macrophages via activation of nuclear factor kappa B and p38 mitogen-activated protein kinase in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R69-R69.

291. Bjork P, Bjork A, Vogl T, Stenstrom M, Liberg D, Olsson A, et al. Identification of human S100A9 as a novel target for treatment of autoimmune disease via binding to quinoline-3-carboxamides. *PLoS Biol* 2009; 7: e97-e97.
292. Leclerc E, Fritz G, Vetter SW, Heizmann CW. Binding of S100 proteins to RAGE: an update. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793: 993-1007.
293. Fassl SK, Austermann J, Papantonopoulou O, Riemenschneider M, Xue J, Bertheloot D et al. Transcriptome assessment reveals a dominant role for TLR4 in the activation of human monocytes by the alarmin MRP8. *J Immunol* 2015; 194: 575-83.
294. Ichikawa M, Williams R, Wang L, Vogl T, Srikrishna G. S100A8/A9 activate key genes and pathways in colon tumor progression. *Mol Cancer Res* 2011; 9:133-48.
295. Anceriz N, Vandal K, Tessier PA. S100A9 mediates neutrophil adhesion to fibronectin through activation of beta2 integrins. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 354: 84-9.
296. Robinson MJ, Tessier P, Poulsom R, Hogg N. The S100 family heterodimer, MRP-8/14, binds with high affinity to heparin and heparan sulfate glycosaminoglycans on endothelial cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 3658-65.
297. Summers SA, van der Veen BS, O'Sullivan KM, Gan PY, Ooi JD, Heeringa P et al. . Intrinsic renal cell and leukocyte-derived TLR4 aggravate experimental anti-MPO glomerulonephritis. *Kidney Int* 2010; 78: 1263–74.
298. Viemann D, Strey A, Janning A, Jurk K, Klimmek K, Vogl T et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells. *Blood* 2005; 105: 2955-62.
296. Viemann D, Barczyk K, Vogl T, Fischer U, Sunderkötter C, Schulze-Osthoff K et al. . MRP8/MRP14 impairs endothelial integrity and induces a caspase-dependent and -independent cell death program. *Blood* 2007; 109: 2453-60.
297. Loser K, Vogl T, Voskort M, Lueken A, Kupas V, Nacken W et al. . The toll-like receptor 4 ligands Mrp8 and Mrp14 are crucial in the development of autoreactive CD8+ T cells. *Nat Med* 2010; 16: 713-7.
298. Averill MM, Barnhart S, Becker L, Li X, Heinecke JW, Leboeuf RC et al. S100A9 differentially modifies phenotypic states of neutrophils, macrophages, and

- dendritic cells: implications for atherosclerosis and adipose tissue inflammation. *Circulation* 2011; 123: 1216-26.
299. Chih-Ru L, Tong-You WW, Hsien-Yu T, Ying-Ta W, Pei-Yu W, Shui-Tein C. Glycosylation-dependent interaction between CD69 and S100A8/S100A9 complex is required for regulatory T-cell differentiation. *FASEB J* 2015; 29: 5006-17.
300. Baillet A, Trocme C, Berthier S, Arlotto M, Grange L, Chenau J et al. . Synovial fluid proteomic fingerprint: S100A8, S100A9 and S100A12 proteins discriminate rheumatoid arthritis from other inflammatory joint diseases. *Rheumatology* 2010; 49: 671-82.
301. Hammer HB, Odegard S, Fagerhol MK, Landewé R, van der Heijde D, Uhlig T et al. . Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1093-7.
302. Hammer HB, Ødegård S, Syversen SW, Landewé R, van der Heijde D, Uhlig T et al. . Calprotectin (a major S100 leucocyte protein) predicts 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:150-4.
303. Brun JG, Jonsson R, Haga HJ. Measurement of plasma calprotectin as an indicator of arthritis and disease activity in patients with inflammatory rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1994; 21:7338.
304. Drynda S, Ringel B, Kekow M, Kühne C, Drynda A, Glocker MO et al. Proteome analysis reveals disease-associated marker proteins to differentiate RA patients from other inflammatory joint diseases with the potential to monitor anti-TNFalpha therapy. *Pathol Res Pract* 2004;200:165-71.
305. Uchida T, Fukawa A, Uchida M, Fujita K, Saito K. Application of a novel protein biochip technology for detection and identification of rheumatoid arthritis biomarkers in synovial fluid. *J Proteome Res* 2002;1:495-9
306. de Seny D, Fillet M, Ribbens C, Marée R, Meuwis MA, et al. Monomeric calgranulins measured by SELDI-TOF mass spectrometry and calprotectin measured by ELISA as biomarkers in arthritis. *Clin Chem* 2008; 54: 1066-75.

307. Berntzen HB, Munthe E, Fagerhol MK. A longitudinal study of the leukocyte protein L1 as an indicator of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 16: 1416–20.
308. Sinz A, Bantscheff M, Mikkat S, Ringel B, Drynda S, Kekow J et al. Mass spectrometric proteome analyses of synovial fluids and plasmas from patients suffering from rheumatoid arthritis and comparison to reactive arthritis or osteoarthritis. *Electrophoresis* 2002; 23: 3445-56.
309. Brun JG, Madland TM, Gran JT, Myklebust G. A longitudinal study of calprotectin in patients with polymyalgia rheumatica or temporal arteritis: relation to disease activity. *Scand J Rheumat* 2005; 34: 1258.
310. Hsu K, Passey RJ, Endoh Y, Rahimi F, Youssef P, Yen T et al. Regulation of S100A8 by glucocorticoids. *J Immunol* 2005; 174: 2318-26.
311. Inciarte-Mundo J, Ramirez J, Hernandez MV, Ruiz-Esquide V, Cuervo A, Cabrera-Villalba SR et al. . Calprotectin and TNF through serum levels identify power Doppler ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients in remission or with low disease activity. *Arthritis Res Ther* 2016;18: 160-160.
312. Liao H, Wu J, Kuhn E, Chin W, Chang B, Jones MD et al. Use of mass spectrometry to identify protein biomarkers of disease severity in the synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3792-803.
313. Van Praet L, Jacques P, Van den Bosch F, Elewaut D. The transition of acute to chronic bowel inflammation in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8: 288–95.
314. Cypers H, Varkas G, Beeckman S, Debusschere K, Vogl T, Roth J et al. . Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1357-62.
315. Turina MC, Yeremenko N, Paramarta JE, De Rycke L, Baeten D. Calprotectin (S100A8/9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: 413-413.

316. Turina MC, Sieper J, Yeremenko N, Conrad K, Haibel H, Rudwaleit M et al. Calprotectin serum level is an independent marker for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1746–8.
317. Benoit S, Toksoy A, Ahlmann M, Schmidt M, Sunderkotter C, Foell D et al. Elevated serum levels of calcium-binding S100 proteins A8 and A9 reflect disease activity and abnormal differentiation of keratinocytes in psoriasis. *Br J Dermatol* 2006; 155: 62-6
318. Aochi S, Tsuji K, Sakaguchi M, Huh N, Tsuda T, Yamanishi K et al. Markedly elevated serum levels of calcium-binding S100A8/A9 proteins in psoriatic arthritis are due to activated monocytes/macrophages. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 879-87.
319. Guo Q, Zha X, Li C, Jia Y, Zhu L, Guo J et al. Serum calprotectin a promising diagnostic marker for adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2016; 35:73-9.
320. Reece RJ, Canete JD, Parsons WJ, Emery P, Veale DJ. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1481-4.
321. Jung SY, Park YB, Ha YJ, Lee KH, Lee SK. Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol* 2010; 37: 1029–34.
322. Holzinger D, Frosch M, Kastrup A, Prince FH, Otten MH, Van Suijlekom-Smit LW et al. The Toll-like receptor 4 agonist MRP8/14 protein complex is a sensitive indicator for disease activity and predicts relapses in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 974-80.
323. Dalbeth N, Pool B, Gamble GD, Smith T, Callon KE, McQueen FM et al. Cellular characterization of the gouty tophus: a quantitative analysis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1549-56.
324. Lachmann HJ, Lowe P, Felix SD, Rordorf C, Leslie K, Madhoo S et al. In vivo regulation of interleukin 1 in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. *J Exp Med* 2009; 206: 1029-36.
325. Blom AB, van Lent PL, Libregts S, Holthuysen AE, van der Kraan PM, van Rooijen N, van den Berg WB. Crucial role of macrophages in matrix metallo-

- proteinase-mediated cartilage destruction during experimental osteoarthritis: involvement of matrix metalloproteinase 3. *Arthritis Rheum* 2007; 56:147-57.
326. Van Lent PL, Blom AB, Schelbergen RF, Slöetjes A, Lafeber FP et al. Active involvement of alarmins S100A8 and S100A9 in the regulation of synovial activation and joint destruction during mouse and human osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64:1466-76.
 327. Mahler EAM, Zweers MC, van Lent PL, Blom AB, van den Hoogen FH, van den Berg WB et al. Association between serum levels of the proinflammatory protein S100A8/A9 and clinical and structural characteristics of patients with established knee, hip, and hand osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2015; 44: 56-60.
 328. Kuruto R, Nozawa R, Takeishi K, Aral K, Yokota T, Takasaki Y. Myeloid calcium binding proteins: expression in the differentiated HL-60 cells and detection in sera of patients with connective tissue diseases. *J Biochem* 1990; 108: 650-3.
 329. Soyfoo MS, Roth J, Vogl T, Pochet R, Decaux G. Phagocyte-specific S100A8/A9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36: 2190-4.
 330. Tyden H, Lood C, Gullstrand B, Jönsen A, Nived O, Sturfelt G, et al. Increased serum levels of S100A8/A9 and S100A12 are associated with cardiovascular disease in patients with inactive systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2013;52:2048-55.
 331. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Nalotto L, Ghirardello A et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 2117-22.
 332. Gabrielsen TO, Dale I, Brandtzaeg P, Hoel PS, Fagerhol MK, Larsen TE et al. . Epidermal and dermal distribution of a myelomonocytic antigen (L1) shared by epithelial cells in various inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 173-9.
 333. Cuida M, Halse AK, Johannessen AC, Tynning T, Jonsson R. Indicators of salivary gland inflammation in primary Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci* 1997; 105: 228-233.

334. Nordal HH, Brun JG, Halse AK, Madland TM, Fagerhol MK, Jonsson R. Calprotectin (S100A8/A9), S100A12, and EDTA-resistant S100A12 complexes (ERAC) in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2014; 43: 76-8.
335. Sweet SP, Denbury AN, Challacombe SJ. Salivary calprotectin levels are raised in patients with oral candidiasis or Sjogren's syndrome but decreased by HIV infection. *Oral Microbiol Immunol* 2001; 16: 119-123.
336. Andreasson K, Scheja A, Saxne T, Ohlsson B, Hesselstrand R. Faecal calprotectin: a biomarker of gastrointestinal disease in systemic sclerosis. *J Intern Med* 2011; 270: 507.
337. Katz J, Stavropoulos F, Bhattacharyya I, Stewart C, Perez FM, Caudle RM. Receptor of advanced glycation end product (RAGE) expression in the minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome: a preliminary study. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 174-8.
338. Xu X, Wu WY, Tu WZ, Chu HY, Zhu XX, Liang MR et al. Increased expression of S100A8 and S100A9 in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. A correlation with organ involvement and immunological abnormalities. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1501-10.
339. Nikitorowicz-Buniak J, Shiwen X, Denton CP, Abraham D, Stratton R. Abnormally differentiating keratinocytes in the epidermis of systemic sclerosis patients show enhanced secretion of CCN2 and S100A9. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 2693-702.
340. He M, Kubo H, Ishizawa K, Hegab AE, Yamamoto Y, Yamamoto H et al. The role of the receptor for advanced glycation end-products in lung fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293: L1427-36.
341. Yoshizaki A, Komura K, Iwata Y, Ogawa F, Hara T, Muroi E et al. . Clinical significance of serum HMGB-1 and sRAGE levels in systemic sclerosis: association with disease severity. *J Clin Immunol* 2009; 29: 180-9.
342. Van Bon L, Cossu M, Loof A, Gohar F, Wittkowski Hvan Heerde W et al. Proteomic analysis of plasma identifies the Toll-like receptor agonists S100A8/A9 as a novel possible marker for systemic sclerosis phenotype. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1585-89

343. Marie I, Leroi AM, Menard JF, Levesque H, Quillard M, Ducrotte P. Fecal calprotectin in systemic sclerosis and review of the literature. *Autoimmunity Rev* 2015; 14: 547-54.
344. Fietta A, Bardoni A, Salvini R, Passadore I, Morosini M, Cavagna L et al. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid proteome from systemic sclerosis patients with or without functional, clinical and radiological signs of lung fibrosis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R160–R160.
345. Hesselstrand R, Wildt M, Bozovic G, Andersson-Sjöland A, Andréasson K, Scheia A, et al. Biomarkers from bronchoalveolar lavage fluid in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease relate to severity of lung fibrosis. *Respir Med* 2013; 107: 1079-86.
346. Croce K, Gao H, Wang Y, Mooroka T, Sakuma M, Shi C et al. Myeloid-related protein 8/14 is critical for the biological response to vascular injury. *Circulation* 2009; 120: 427-36.
347. Inciarte-Mundo J, Ruiz-Esquide V, Hernandez MV, Canete JD, Cabrera-Villalba SR, Ramirez J, et al. Calprotectin more accurately discriminates the disease status of rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab than acute phase reactants. *Rheumatology* 2015; 54: 2239-4.
348. Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, Ozbalkan Z, Ates A et al. Takayasu's arteritis in Turkey-clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Jan-Feb;27(1 Suppl 52):S59-64.
349. Tombetti E, Hysa E, Mason JC, Cimmino MA, Camellino D. Blood Biomarkers for Monitoring and Prognosis of Large Vessel Vasculitides. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(3):17.
350. Jiménez D, Soto ME, Martínez-Martínez LA, Hernández-López D, Lerma C, Barragán, et al. Assessment of inflammatory activity in Takayasu's arteritis: performance of clinical scores and common biomarkers versus 18F-FDG PET/CT. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Sep-Oct;39(5):1011-1020.
351. Ometto F, Friso L, Astorri D, Botsios C, Raffeiner B, Punzi L, Doria A. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017 Apr;242(8):859-873.

- 352 Springer JM, Monach P, Cuthbertson D, et al. Serum S100 Proteins as a Marker of Disease Activity in Large Vessel Vasculitis. *J Clin Rheumatol*. 2018;24(7):393-395.
353. Brun JG, Madland TM, Gran JT, Myklebust G. A longitudinal study of calprotectin in patients with polymyalgia rheumatica or temporal arteritis: relation to disease activity. *Scand J Rheumatol*. 2005 Mar-Apr;34(2):125-8.
354. Vogl T, Eisenblätter M, Völler T, Zenker S, Hermann S, van Lent P et al. Alarmin S100A8/S100A9 as a biomarker for molecular imaging of local inflammatory activity. *Nat Commun* 2014; 5: 4593–4593.
355. Cypers H, Varkas G, Beeckman S, Debusschere K, Vogl T, Roth J, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1357-62.
356. De Rycke L, Baeten D, Foell D, Kruithof E, Veys EM, Roth J et al. Differential expression and response to anti-TNF treatment of infiltrating versus resident tissue macrophage subsets in auto-immune arthritis. *J Pathol* 2005; 206: 17-27.
357. Turina MC, Sieper J, Yermenko N, Conrad K, Haibel H, Rudwaleit M, et al. Calprotectin serum level is an independent marker for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1746-8.
358. Oktayoglu P, Mete N, Caglayan M, Bozkurt M, Bozan T, Em S, et al. Elevated serum levels of calprotectin (MRP8/ MRP14) in patients with Behçet's disease and its association with disease activity and quality of life. *Scand J Clin Labor Invest* 2015; 75: 106-12.
359. Pepper RJ, Hamour S, Chavele KM, Todd SK, Rasmussen N, Flint S et al. Leukocyte and serum S100A8/S100A9 expression reflects disease activity in ANCA-associated vasculitis and glomerulonephritis. *Kidney Int* 2013;83:1150-58.
360. Draibe JB, Pepper RJ, Merkel PA, Salama AD, Investigators R-I. Serum calprotectin and disease relapse in ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: S818-S818.

361. Romano M, Gerloni V, De Lucia O, Piskin D, Giani T, Gattinara M, Borghi MO, Bodio C, Mahler M, Meroni PL, Cimaz R. Serum calprotectin (S100A8/9), clinical and ultrasound assessment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Sep-Oct;39(5):1132-1140
362. Inder SJ, Bobryshev YV, Cherian SM, Wang AY, Lord RS, Masuda K, et al. Immunophenotypic analysis of the aortic wall in Takayasu's arteritis: involvement of lymphocytes, dendritic cells and granulocytes in immuno-inflammatory reactions. *Cardiovasc Surg*. 2000 Mar;8(2):141-8.



9. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Takayasu arteritinin immünopatogenezi. Aort duvarındaki olası mekanizmaları gösteren şematik şekil.....	7
Şekil-2: TAK'da cilt tutulumları	10
Şekil 3 : Takayasu arteritinin anjiyografik sınıflandırılması sınıflandırılması (88).....	12
Şekil 4 : 2018 EULAR Takayasu Arteriti Tedavi Yönetimi Tavsiyesi *.....	20
Şekil 5: Kalprotektinin Romatizmal Hastalıkların Patogenezinde Rol Oynayan Hücreler Üzerindeki Etkileri	38
Şekil 6: Kalprotektinin Fonksiyonları	40
Şekil 7: TAK, İBH ve kontrol grubunun Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri.....	53
Şekil-8: İBH Remisyon ve Aktivasyondaki Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri.....	56
Şekil-9: TAK ve İBH Aktif Hasta Gruplarının Lökosit, ESR, CRP ve KLP Düzeyleri	57
Şekil 10 . TAK inaktif ve İBH Remisyondaki hastaların Lökosit ve KLP Düzeyleri....	58

10. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1 : Takayasu Arteriti Sınıflama Kriterleri* (87)(ACR, 1990)* (87).....	11
Tablo 2: Takayasu Arteriti Anjiyografik Sınıflandırma	12
Tablo.4 TAK’da cerrahi tedavi endikasyonları.....	22
Tablo-5: Takayasu Arteritinde Aktif Hastalığın Basit Tanımlaması (Kerr kriterleri) ...	23
Tablo 6. Truelove-Witts ile Hastalık Şiddetinin Sınıflaması.	35
Tablo 7. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAİ).....	35
Tablo-8: TAK hastalarının demografik ve klinik özellikleri	49
Tablo 9: TAK hastalarında PGA, Kerr Kriterleri ve ITAS 2010’a göre sonuçları.....	50
Tablo-10: İBH Demografik ve Klinik Özellikleri	51
Tablo 11 : İBH Hastalarının Hastalık Aktivite Şiddeti.....	51
Tablo 12: TAK, İBH ve kontrol grubunun Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri	52
Tablo-13: Anjiyografik Sınıflandırmaya Göre TAK Tiplerinde Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri	53
Tablo-14: ÜK ve CH hastalarının Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri.....	54
Tablo-15: Kerr ve ITAS 2010’a göre Aktif/İnaktif hastaların Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri	54
Tablo-16: TAK Hastalarının PGA’ya göre Aktif/İnaktif/Persistan Hastalarının Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri.....	55
Tablo-17: İBH Aktif/Remisyon Lökosit, ESR, CRP ve KLP düzeyleri.....	55
Tablo-18: TAK ve İBH Aktif Hasta Gruplarının Lökosit, ESR, CRP ve KLP Düzeyleri	57
Tablo-19: TAK inaktif ve İBH Remisyondaki hastaların Lökosit ve KLP Düzeyleri ...	58
Tablo-20: TAK hastalarında biyolojik ilaçlara göre parametrelerin karşılaştırılması ...	59
Tablo-21: WBC, ESR, CRP, KLP ile Kerr Kriteri ve ITAS 2010 parametrelerinin korelasyonları	59

11. EKLER DİZİNİ

EK-1. Etik Kurul İzin Formu	108
EK-2. İntihal Raporu	110

