

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TAKAYASU ARTERİTİNDE KORONER
ARTER KALSİFİKASYONU

UZMANLIK TEZİ
DR. AYÇA ÜÇGÜL

İSTANBUL – 2008

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TAKAYASU ARTERİTİNDE KORONER
ARTER KALSİFİKASYON**

UZMANLIK TEZİ

DR. AYÇA ÜÇGÜL

Danışman : Prof. Dr. SEBAHATTİN YURDAKUL

İSTANBUL – 2008

Teşekkür

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana ışık tutan Prof. Dr. Hasan Yazıcı başta olmak üzere İç Hastalıkları anabilim dalındaki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin tüm aşamalarında desteğini hiç eksik etmeyen, tüm içtenliği ile bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Sebahattin Yurdakul'a teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışmada bana inanan, tezimin her aşamasında destek olan ve beni aydınlatan Doç. Dr. Emire Seyahi' ye şükranlarımı sunarım.

Tezimin radyolojik değerlendirmelerinde bana yardımcı olan Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Canan Akman'a teşekkür ederim.

Birlikte uyum içinde çalıştığım, bana sevgi dolu bir çalışma ortamı sunan değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren başta annem ve babam olmak üzere aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

EKİM 2008

AYÇA ÜÇGÜL

Dedeme íthafen...

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ

II. GEREÇ VE YÖNTEM

III. BULGULAR

IV. TARTIŞMA VE SONUÇ

V. KAYNAKLAR

VI. ÖZET / SUMMARY

VII. EK

I- GİRİŞ VE AMAÇ

Nabızsızlık hastalığı adıyla da bilinen Takayasu arteriti, büyük kan damarlarını, özellikle de aortu ve aortan çıkan ana arter dallarını etkileyen kronik granülatöz bir inflamatuvar hastalıktır (1-7). Damar inflamasyonu duvarda kalınlaşmaya, fibrozis ve sonucunda daralamaya yol açar. İnflamasyon arteria mediaya zarar vererek anevrizma oluşumuna yol açabilir. Bu arterit türü hakkında yayınlanmış tanımlar 1830'lara kadar dayanmaktadır (6). Takayasu arteriti, batı ülkelerinde nadir görülen bir hastalıktır. Fakat olguların çoğu Japonya, Güney Doğu Asya, Hindistan ve Meksika'dan bildirilmiştir. Takayasu 1990 yılında Japon hükümetinin oluşturduğu tedavisi güç hastalıklar listesine alınmış ve bugüne kadar 5000 hastanın kaydı yapılmıştır (6). Hall ve arkadaşları tarafından Kuzey Amerika'da yapılan bir çalışma, hastalığın insidansının yılda 2.6/milyon olduğunu ortaya koymuştur (3). Takayasu arteriti ilerleyerek yaşamsal organ iskemisine neden olabilecek sistemik bir vaskülopatidir. Bu nedenle yakından izlenmesi önerilmektedir (2-6). Hastalık aktivitesini göstermede akut faz yanıtı yeterli olmamaktadır. Serolojik testlerin normal olmasına rağmen, hastalık aktivitesinin devam ettiği yanı sıra klinik remisyondaki hastaların da neredeyse yarısında akut fazın yüksek olduğu bildirilmektedir (7-8). Bu nedenle kronik dönemde hastalık aktivitesini değerlendirmede vasküler görüntüleme yöntemleri üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Kronik inflamasyonla seyreden otoimmün romatizmal hastalıklarda aterosklerozun hızlandığı bilinmektedir (9-18). Örnek olarak romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozusta (SLE) hem kardiyovasküler hastalıkların hem de subklinik ya da klinik aterosklerozun arttığını gösteren çok sayıda çalışma vardır (9-18). Bununla birlikte, kardiyovasküler hastalıklar SLE'li hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir (13- 14). Miyokard enfarktüsü (MI) sıklığı SLE'li hastalarda normal popülasyona göre 50 kat daha fazla olduğu (13), akut MI nedeniyle ölme oranının % 3-25 arasında değiştiği ve karotiste aterosklerotik plak sıklığının %17- 65 arasında olduğu (15-18) bildirilmiştir. SLE li

hastalarda elektron ışın tomografisi (EBCT) ile koroner arter kalsifikasyonu % 28- 40 oranında bildirilmektedir (19- 24).

Koroner arter hastalığı (KAH) tanısında altın standart konvansiyonel anjiyografidir (25- 26). Konvansiyonel anjiyografinin en önemli avantajları yüksek uzaysal çözünürlüğe sahip olması, balon dilatasyon ve koroner stent uygulama gibi ek işlemlere olanak vermesidir (25- 26). Ancak invazif olması, maliyetinin yüksekliği, olguların sadece üçte birinde ek işlemlere gereksinim olması gibi nedenler farklı görüntüleme yöntemi arayışına sebep olmaktadır. Günümüzde, bilgisayarlı tomografi yöntemi ile koroner damarlarda kalsifikasyon taramak ateroskleroz varlığını araştırmada özgül ve hassas bir yöntem olarak çoğu zaman konvansiyonel koroner anjiyografi yerine geçmektedir (27- 30). EBCT ve son zamanlarda daha sıklıkla kullanılan multidedektör bilgisayarlı tomografi (MDBT) bu alandaki alternatif görüntüleme yöntemleridir. Kesitsel bir inceleme yöntemi olan MDBT yöntemi ile yapılan koroner anjiyografi konvansiyonel anjiyografiden farklı olarak damar lümeni yanı sıra damar duvarının da değerlendirilmesine olanak vermektedir (27- 32). Kalbin sürekli hareketi koroner arterlerin bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesini sınırlayıcı bir unsur olsa da günümüz teknolojisi 4, 8, 16 ve 64 sıra dedektörlü BT'lerin artmış zamansal ve uzaysal çözünürlüğünden faydalanarak görüntüleme kalitesini arttırmaktadır (27- 32).

Koroner arterlerde biriken kalsiyum intimal aterosklerozun göstergesidir (27- 32). Koroner arter kalsiyum miktarı ve dağılımının saptanması, kardiovasküler hastalık riskini önceden belirlemede önemli bir bilgidir. Elde edilen koroner kalsiyum skoru, koroner arterlerde bulunan toplam aterosklerotik plak yükü ile ilişkilidir (31- 32). Koroner kalsiyum skorunun sıfır olması koroner aterosklerozun tamamen yokluğunu göstermese de, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak belirgin obstrüktif koroner lezyon (> % 50 lüminal darlık) bulunma olasılığının hiç olmadığını veya çok düşük (% 2) olduğunu gösterir. Sıfır ila bir arasındaki skorlar yine sıfır kabul edilmektedir. Sonuç olarak koroner arter hastalığı için yüksek bir hassasiyete ve yüksek negatif prediktif değere (\geq % 80) sahiptir ancak nonkalsifiye

unstabil plakların saptanmasında başarısızdır (31- 32). Koroner arter kalsifikasyonları için sıklıkla MDBT kullanılmaktadır. BT koroner arter kalsiyum miktarının belirlenmesinde ve koroner aterosklerozun tespitinde invazif olmayan ve yüksek duyarlılığa sahip bir yöntemdir (27- 30).

Takayasu hastalığının kronik inflamasyonla giden bir hastalık olması sebebiyle bu hastalıkta da aterosklerozun artmış olabileceği düşünülebilir. Postmortem incelemelerde tipik Takayasu arteriti tutulumuna ait bulgular yanında ateroskleroza ait patolojik bulgulara da rastlanmıştır (33- 36). Ayrıca Takayasu arteritli hastaların tanılarında kullanılan görüntüleme yöntemleri hastalığın kendisine ait tutulum ile birlikte ateroskleroza ait değişikliklerin de var olduğunu bildirmektedir (47- 42). Takayasu arteritli hastalarda subklinik aterosklerozun hızlandığı merkezimiz tarafından yapılan bir karotis USG çalışmasında gösterilmiştir (42). Bu çalışmada karotis arterlerde plaklar, Takayasu'lu hastalarda, SLE'dekine benzer oranda ancak sağlıklılara göre artmış olarak saptanmıştır (Takayasu: % 27, SLE: % 18, sağlıklı: % 2) (37). Yine bu çalışmada plaklar çoğunlukla Takayasu'ya bağlı tutulum yerlerinde görülmüştü.

Bu noktadan hareketle, Takayasu'nun daha seyrek olarak (% 10) tuttuğu fakat sistemik aterosklerozun en yoğun tutulum yerlerinden biri olan koroner arterlerde kalsifikasyonun SLE'e oranla daha az olacağını varsayarak, Takayasu arteritli hastaların ve kontrol grubu olarak SLE'lilerin koroner arter kalsifikasyon sıklığı ve düzeylerine araştırdık. Takayasu arteritinde koroner arter kalsifikasyonu şimdiye kadar araştırılmamıştır.

II- GEREÇ VE YÖNTEM

Temmuz 2007 – Temmuz 2008 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniğine başvuran, yaşları 20-55 arasında olan sadece kadın Takayasu arteritli ve SLE'li hastalar çalışmaya alındı. Takayasu tanısı ACR 1990 ACR kriterlerine (Tablo 1) göre (43) SLE tanısı ise revize edilmiş 1982 ACR sınıflama kriterlerine göre kondu (44). Kronik böbrek yetersizliği olanlar (serum kreatinin değeri >1.4 mg/dL) çalışmaya dahil edilmediler.

Hastaların hastalık süreleri, klinik özellikleri, kullandıkları immünsüpresifler ve kortikosteroidlere ait bilgiler hasta dosyalarından elde edildi. Hastalık süreleri belirlenirken tanı tarihleri değil semptomlarının başlangıç tarihi esas olarak alındı.

Tablo 1. Takayasu Arteritinin sınıflandırılması için 1990 ACR kriterleri (43)

Kriter	Tanım
Hastalığın başlangıcındaki yaş ≤40 yaş	Takayasu arteriti ile bağlantılı bulgu veya belirtilerin gelişimi ≤40 yaş
Ekstremitelerde klaudikasyon	1 veya daha fazla ekstremitede, özellikle de üst ekstremitelerde, kullanırken bitkinlik ve kas rahatsızlığının gelişimi veya ağırlaşması
Azalmış brakiyal arter nabızı	1 veya her iki brakiyal arterde nabız zayıflaması
Kan basıncı farkı >10 mm Hg	İki kol arasında sistolik kan basıncında >10 mm Hg fark
Subklavyen arterler veya aortta ses	1 veya her iki subklavyen arterde veya abdominal aortta dinlemede duyulan ses
Arteriyogramda anormallik	Tüm aortta, primer dallarında veya proksimal üst veya alt ekstremitelerde arteriyoskleroz, fibromüsküler displazi veya benzer nedenlerle oluşmamış arteriyografik daralma veya oklüzyon; değişiklikler genellikle fokal veya segmentaldir.

Takayasu arteriti tanısı için 6 kriterden en az 3'ü bulunmalıdır.

Geleneksel aterosklerotik risk faktörlerinin ölçülmesi

Geleneksel aterosklerotik risk faktörleri açısından hastalar standardize bir soru formu ile sorgulandı. Sigara kullanma durumu; aktif olarak içenler, bırakanlar ve hiç içmeyenler olarak 3 grup halinde tanımlandı. Eğer bir seneden daha uzun süreden beri sigara içmiyorsa bırakmış kabul edildi. Ailede erken iskemik kalp hastalığı öyküsü birinci derece akrabalarda erkekler için 55 yaş öncesi, kadınlar için 65 yaş öncesi olan miyokard enfarktüsü, ani ölüm ya da inme olarak tanımlandı. Hastalara istirahatte veya eforda göğüs ağrıları olup olmadığı soruldu. Arteriyel kan basınçları sistolik >140 mmHg ise veya diyastolik > 90 mmHg değerlerinin üzerinde ise ya da hasta antihipertansif kullanıyorsa hipertansiyon var olarak kabul edildi. Üst ekstremitte tansiyonu ölçülemeyen Takayasu hastalarında alt ekstremitte tansiyonları esas alındı. Hem alt hemde üst ekstremitesinde tansiyonu ölçülemeyen hastalar hedef organ hasarları açısından incelendiler. Hipertansif retinopati ve ekokardiyografide hipertansif değişiklikleri olan hastalar hipertansif olarak kabul edildi. Açlık kan şekeri 126 mg/dL' in üzerinde ise ya da hasta hipoglisemik tedavi kullanıyor ise diyabet var olarak kabul edildi. Menopoz durumu hastaya sorularak belirlendi. Hastaların kilo ve boyları ölçülerek vücut kitle indeksi kilo/boy² olarak hesaplandı. Hastaların bel çevresi göbek çevresinden ölçüldü.

Hastalara multi dedektör BT çekildiği hafta fizik muayeneleri yapıldı. Dinlenmiş halde arteriyel kan basınçlarına bakıldı, kilo ve boyları ölçüldü. Hastaların yine BT yapıldığı hafta içinde bir gün aç karna kan glukoz, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, serum kreatinin, hs-CRP düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızları ölçüldü.

Koroner Arter Kalsiyum Ölçme Yöntemi (Kaynak 45-50)

MDBT yöntemi ile görüntüler elektrokardiyografi (EKG) tetiklemesi eşliğinde alınmaktadır. Hasta supin pozisyonunda yatar halde topogram görüntü alındıktan sonra, aort kökünden itibaren tüm kalbi içerisine alacak şekilde ve kalp hareketlerini en aza indirebilmek için diyastol sonu EKG tetiklemesi uygulanarak (inspiryumda RR aralığının % 40 veya 80'i),

yaklaşık 30-40 adet aksiyel kesit alınır. Aksiyel kesitlerin incelenmesinde, kalbe ait dört ana koroner arter (sol ana, sol ön inen, sol sirkumfleks ve sağ koroner arter) tüm traseleri boyunca kalsifiye lezyon varlığı yönünden değerlendirilmektedir. Görüntüler 0,25-0,50 mm² piksel boyutunda elde edilebildiğinden çok küçük miktardaki kalsiyum birikimleri doğru bir şekilde saptanabilir. +130 Hounsfield ünitesi (HU) değerindeki doku dansitelerinin kalsifikasyonla uyumlu olduğu histolojik çalışmalar ile desteklenmektedir (45- 50). Koroner arterdeki kalsifikasyon miktarı Agatston skorlaması (Tablo 2) kullanılarak hesaplanmaktadır. Agatston skorlamasına göre, birbirine komşu 2-3 pikselde 1 mm²'den geniş bir alanda BT dansitesi 130 HU'den fazla olan lezyonlar kalsifikasyon olarak yorumlanmaktadır (45- 50). İşaretlenen her lezyonun alanı ve dansitesi cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak ölçülmektedir. Her kalsifiye lezyon için kalsiyum skoru, lezyon alanı ile lezyon dansitesine göre belirlenen dansite skorunun çarpılması sonucu hesaplanmaktadır. Lezyon dansitesine göre belirlenen dansite skoru; 130-199 HU için 1, 200-299 HU için 2, 300-399 HU için 3 ve ≥ 400 için 4 olarak belirlenir. Dört ana koroner arterin her biri için kalsiyum skoru saptanarak, o hasta için toplam kalsiyum skoru hesaplanmaktadır. MDBT'de parametreler kullanılan sisteme göre değişmektedir. 16 dedektörlü MDBT'de parametreler; 16 x 1,5 mm kesit kolimasyonu, 420 msn rotasyon zamanı, 120 kV tüp voltajı, tarama alanının merkezinde 200-250 msn düzeyinde zamansal çözünürlük ve 1,5 mm aralıklarla 3 mm kesit kalınlığıdır ki bu yaklaşık 80 görüntü elde edilmesine olanak vermektedir. MDBT, EBCT'e oranla daha kısa sürede, daha az hareket artefaktı ile daha kaliteli ve net görüntüler alınmasını sağlamaktadır (45- 50).

Agatston skorlamasına göre (Tablo 2) kalsiyum skoru 1-10 arasında ise ciddi obstrüktif koroner lezyon bulunma olasılığı % 10'un altındadır ve kardiyovasküler risk düşüktür. Kalsiyum skoru 11-100 arasında ise, hafif derecede koroner aterosklerotik hastalık gelişimi vardır ve ciddi obstrüktif koroner lezyon bulunma olasılığı % 20 veya altındadır. Kardiyovasküler risk orta derecededir. Kalsiyum skoru 101- 400 arasında ise, orta derecede

koroner aterosklerotik hastalık gelişimi vardır ve bulunma olasılığı yüksek olan orta dereceli nonobstrüktif koroner lezyonların yanısıra, eşlik eden ciddi obstrüktif koroner lezyon varlığı da muhtemeldir ve kardiyovasküler risk orta-yüksek derecededir. Kalsiyum skoru > 400 ise, şiddetli koroner aterosklerotik hastalık gelişme riski vardır ve en az 1 tane ciddi obstrüktif koroner lezyon bulunma olasılığı % 50'nin üzerindedir. Kardiyovasküler risk yüksek derecededir.

Tablo 2. Koroner Arter Kalsiyum Skorunun Klinik olarak Yorumlanması

Kalsiyum Skoru	Değerlendirme	Klinik Önem	Tavsiyeler
0	Koroner arter hastalığı %95 oranında ekarte edilebilir		
1-10	Minimal kalsifikasyon	Anlamli stenoz beklenmiyor	Koruyucu tıp
11-100	Hafif derecede kalsifikasyon	Koroner arter hastalığı olabilir	Risk faktörleri değerlendirilmeli
101-400	Orta derecede kalsifikasyon	Anlamli stenoz olabilir	Risk faktörleri tedavi edilmeli
> 400	Yaygın kalsifikasyon	Anlamli stenoz Stres EKG testi	Konvansiyonel anjiografi

Çalışmamızda çekimler Siemens Sensation Cardiac (Sensation 16, Siemens, Forchheim, Germany) cihazında gerçekleştirildi. Tarama parametreleri dedektör kolimasyonu 16x0,75 mm, gantri rotasyon süresi 0,42 sn, masa hızı 3 mm/rotasyon, X-ışını tüpü 120 kV ve 400-450 miliamper-sn (mAs) ile ortalama 25 cm field of view (FOV) tarama sahasında ve retrospektif EKG gating yöntemi uygulanarak yapılmıştır. Radyolog (C.A.) çalışmaya alınan hastaların tanılarına kör kaldı. Radyolojik işlem sırasında kontrast madde verilmedi.

Tüm hastalar çalışma için bilgilendirilmiş onay verdiler ve çalışma için Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurul izni alındı.

İstatistiksel hesap

Gruplar arası devamlılık gösteren değerler için Student- t testi, kategorik değerler için ki-kare ya da Fisher exact testi kullanıldı. Öncelikle gruplar arası genel özellikler daha sonra ise kalsifikasyon olan ve olmayanlar arasındaki farklar değerlendirildi. İkili karşılaştırmalarda anlamlı olan parameterler, kalsifikasyon varlığı ile ilişkileri açısından logistik regresyon analizi ile değerlendirildiler. Çalışmada SPSS 11.0 kullanıldı.

III-BULGULAR:

Takayasu ve SLE’li hastaların demografik ve klinik özellikleri ile birlikte aterosklerotik risk faktörleri Tablo 4’te gösterilmektedir.

Takayasu demografik ve klinik özellikler:

Polikliniğe başvuran ya da yatırılarak takip edilen 53 kadın Takayasu hastasından 4’ünün yaşları 55’in üzerinde olduğundan ve bir tanesi de kreatinin değeri > 1.4 mg/dl olduğundan çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya alınan 48 Takayasu hastasının ortalama yaşı 37.7 ± 8.3 yıl, (yaş aralığı: 21-55), ortalama hastalık süresi 10.0 ± 7.7 yıl (yaş aralığı: 1.0-36.0 yıl) idi.

Takayasu hastalarının tutulum yerleri Tablo 3’ te gösterilmiştir. Başlıca tutulum yerleri subklavyan arter (n = 33; 69 %) ve ana karotis arter (n = 27; 56 %)’di. Daha az sıklıkla renal arter (n= 15; 31 %), vertebral arter (n= 14; 29 %) ve abdominal aorta (n = 13; 27 %) tutulmuştu. Takayasu’lu iki hasta koroner arter ostium tıkanıklığına bağlı olarak miyokard infarktüsü geçirmişlerdi. Kırkbir hasta (% 85) steroid kullanırken, 12 hasta (% 25) AZA, 26 hasta (% 54) MTX kullanmakta idi. Altı kişi (%12) statin almaktaydı. Çalışmaya alındıkları zaman 11 hastanın (% 23) hastalığı ile ilgili olarak yakınması yoktu.

Tablo 3. Takayasu arteritli kadın hastanın anjiyografik bulguları

Tutulunun olduğu anatomik bölge, n (%)	<i>n</i> = 48
Subklavyan arter	33 (69)
Sağ subklavyan arter	18 (38)
Sol subklavyan arter	28 (58)
Bilateral subklavyan	13 (27)
Ana karotis arter	27 (56)
Sağ CCA	18 (38)
Sol CCA	22 (46)
Bilateral	11 (23)
Aorta	26 (54)
Çıkan aorta ve aort kökü	5 (11)
Torako-abdominal aorta	8 (16)
Abdominal aorta	13 (27)
Pulmoner arter	3 (6)
Koroner arter	2 (4)
Renal arter	15 (31)
Vertebral arter	14 (29)
İnferior mezenterik arter	1(2)
Aksiller arter	8 (16)
Çölyak aksis	2 (4)
Süperior mezanter arter	5 (11)
Ana ilyak arter	2 (4)

SLE hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Çalışmaya ayrıca 42 kadın SLE'li hasta alındı. Ortalama yaşları 39.6 ± 8.8 yıl, ortalama hastalık süreleri 10.6 ± 4.3 (aralık: 20.0- 52.0 yıl) idi. Yirmi üçünde (% 55) böbrek tutulumu vardı. Onbirinde (% 26) santral sinir sistemi tutulumu, dokuzunda (% 21) ise antifosfolipid sendromu vardı. Bir hasta inferior miyokard infarktüsü geçirmişti, ancak sonradan yapılan koroner anjiyografisi normal bulunmuştu. Çalışma sırasında 42 hastanın 20'si (% 48) SLE açısından remisyonda idi. Otuzaltı hasta (% 86) steroid kullanırken 35 hasta (% 83) antimalaryal ilaç, 15 hasta (% 36) AZA ve 2 hasta (% 5) MTX kullanmaktaydı. Ayrıca 5 hasta (% 12) mikofenolat grubu ilaç kullanıyordu (Tablo 4). Sadece 2 hasta (% 5) statin almaktaydı. Ondört hasta (% 33) hem steroid hem de antimalaryal ilaç alırken 18 hasta (% 43) hem steroid hem antimalaryal hem de immunsupresif tedavi almaktaydı. Üç hasta (% 7) ise steroid ve immunsupresif ilacı beraber almaktaydı.

Aterosklerotik risk faktörleri

Takayasu arteritli on hastanın (% 21) bilateral üst ekstremitesinde arteriyel kan basıncı ölçülemediğinden alt ekstremitte tansiyonları esas alındı. Üç hastanın tansiyonu ise hiçbir ekstremiteden ölçülemedi.

Takayasu arteritli hastaların 36'sında (% 75) hipertansiyon tespit edildi. Üçünde diyabetes mellitus mevcuttu. Ondört hastanın (% 29) sigara içme öyküsü vardı. Onbir hasta (% 23) aktif olarak sigara içiyordu. Üç hasta sigarayı bırakmıştı. Otuzdört hasta (%71) hiç sigara içmemişti. Yedi hasta angina tariflemekteydi. Oniki hasta (% 25) menapoz sonrası idi. Yirmi hastada (% 42) ailede erken kardiyovasküler hastalık hikayesi mevcuttu. Steroid kullanma öyküsü olan 32 hasta (% 67) vardı. Vücut kitle indeksleri ise $25.6 \pm 4.3 \text{ kg/m}^2$ olarak belirlendi. Hastaların bel çevresi ortalama $96.1 \pm 11.6 \text{ cm}$ olarak ölçüldü.

SLE'li hastaların ise 20'sinde (% 48) hipertansiyon saptandı. Benzer şekilde 3'ünde diyabetes mellitus vardı. On hasta angina tarif ediyordu. Onaltı hastada (% 38) sigara öyküsü pozitif. Onbeş hasta (% 23) aktif olarak sigara içiyordu. Bir hasta (% 2) sigarayı bırakmıştı.

Yirmialtı hasta (% 71) hiç sigara içmemişti. Ondört hastada (% 33) aile hikayesi mevcuttu. Onaltı hasta (% 38) menapoz sonrası dönemdeydi. Steroid kullanma öyküsü olan 38 hasta (% 90) vardı. Vücut kitle indeksleri $26.9 \pm 7.0 \text{ kg/m}^2$ idi. Bel çevreleri ortalama $97.0 \pm 16.8 \text{ cm}$ saptandı.

Takayasu ve SLE klinik özellikler ve aterosklerotik risk faktörleri açısından karşılaştırması (Tablo 4)

Takayasu'lu hastalarda SLE'liler ile karşılaştırıldığında ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü daha fazla idi (20/48; %42 , 9/42; %21 $p=0.045$) (Tablo 4). SLE'li hastalarda ise steroid kullanma öyküsü Takayasu hastalarına göre anlamlı olarak daha fazlaydı (32/48; %67, 38/42; %90 $p=0.010$). Ayrıca Takayasu hastalarının sistolik arteriyel kan basınçları SLE'lilere göre daha yüksekti (141.3 ± 27.8 , 130.4 ± 19.6 $p=0.040$). Diğer demografik, klinik özellikler ve aterosklerotik risk faktörleri açısından anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 4. Takayasu ve SLE 'li hastaların demografik, klinik ve aterosklerotik risk faktörleri*

	Takayasu (n = 48)	SLE (n = 42)	<i>p</i>
Yaş, yıl (yaş aralığı)	37.7 ± 8.3 (21-55)	39.6 ± 8.8 (20-52)	0.312
Hastalık süresi, yıl	10.0 ± 7.7	10.6 ± 4.3	0.658
Hipertansiyon n, (%)	36 (75)	20 (48)	0.005
Diyabetes mellitus n, (%)	3 (6)	3 (7)	1,000
Sistolik kan basıncı, mmHg	141.3 ± 27.8	130.4 ± 19.6	0.040
Diyastolik kan basıncı, mmHg	82.8 ± 18.9	86.1 ± 15.0	0.373
Sigara hikayesi n, (%)	14 (29)	16 (38)	0.382
Aktif içenler	11(23)	15(36)	0.244
Bırakanlar	3(6)	1(2)	0.620
Hiç içmeyenler	34(71)	26(62)	0.382

Tablo 4. devam

Ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü n, (%)	20 (42)	9 (21)	0.045
Vücut kitle indeksi, kg/m ²	25.6 ± 4.3	26.9 ± 7.0	0.273
Menopoz sonrası olma n, (%)	12 (25)	16 (38)	0.254
Açlık kan şekeri, mg/dl	89.4 ± 11.4	89.7 ± 15.3	0.910
Total kolesterol, mg/dl	199.9 ± 55.3	193.6 ± 37.4	0.538
HDL, mg/dl	52.3 ± 11.6	48.4 ± 10.3	0.093
LDL, mg/dl	123.1 ± 41.3	116.2 ± 37.4	0.411
Trigliserid, mg/dl	123.9 ± 74.0	125.0 ± 56.2	0.937
ESR, mm/hour	34.1 ± 23.0	31.7 ± 17.5	0.586
Bel çevresi, cm	96.1 ± 11.6	97.0 ± 16.8	0.763
İlaçlar, n (%)			
Kortikosteroidler	41 (85)	36 (85)	1,000
Azatiyoprin	12 (25)	15 (35)	0.386
Metotreksat	26 (54)	2 (5)	0.000
Anti-malaryal	-	35(83)	-
Mikofenolat grubu	-	5 (12)	-
Steroid öyküsü	32(67)	38(90)	0.010

*Devamlılık gösteren tüm değerler ortalama ± SD olarak ifade edilmiştir.

Koroner Arter Kalsifikasyon Sonuçları

Tablo 5 te Takayasu arteritli ve SLE'li hastaların koroner arter kalsifikasyonları gösterilmiştir.

Tablo 5'te görüldüğü gibi, 48 Takayasu'lu hastanın 5'inde (% 10), 42 SLE'li hastanın ise 8'inde (%19) koroner kalsifikasyon gösterilmiştir (P = 0.245). Takayasu'lu hastaların kalsifikasyon değerleri küçükten büyüğe sıralandığında 11, 11.9, 21.9, 134.5, 191.8 idi. SLE'li hastalarda ise bu değerler 2, 5, 8.4, 9.3, 11, 15.5, 55.4, 116 idi. Koroner arter kalsifikasyonu saptanan 6 Takayasu arteritli hastanın 3 tanesinde tek damarda kalsifikasyon saptanırken (2 LAD, 1 RCA), 1'inde iki damarda (LAD+ Lm), 1 hastada ise üç damarda (LAD+Cx+RCA) kalsifikasyon saptanmıştır. Koroner arter kalsifikasyonu saptanan 8 SLE'li hastanın 3 tanesinde tek damarda (LAD,Cx,diagonal), 5 tanesinde ise iki damarda (RCA+Lm, 2 tane LAD+Lm, LAD+Cx, LAD+RCA) kalsifikasyon saptanmıştır.

Tablo 5. Koroner kalsifikasyon sonuçları

Koroner kalsifikasyon olan hasta sayısı (%)	Takayasu, n = 5	SLE, n = 8	
Tek Damar	3	3	
İki damar	1	5	
Üç damar	1	0	
Kalsifikasyon yeri	LAD	3	5
	RCA	3	2
	Diagonal	-	1
	Cx	1	2
	Lm	1	3

Koroner arter kalsifikasyonu pozitif olanların olmayanlara göre karşılaştırılması

Takayasu'lu hastalar arasında koroner arter kalsifikasyonu pozitif ve negatifler karşılaştırıldığında, kalsifikasyon pozitif olanların daha yaşlı ve sistolik tansiyonlarının daha yüksek olduğu gözlemlendi . Benzer şekilde, SLE'li hastalarda da koroner arter kalsifikasyonu pozitif olanların olmayanlara göre daha yaşlı ve daha fazla postmenopozaldı. Bir sonraki aşamada lojistik regresyon analizleri koroner arter kalsifikasyonu oluşumunda yaşın odds ratio değerini bulmaya çalıştık. Bu analizlerin sonunda Takayasu hastaları için yaşta her 1 yıllık artış (OR= 1.19 ; 95 % CI: 1.0-1.4 ; P = 0.033) kalsifikasyon oluşumunda anlamlı bulundu. SLE'li hastalarda ise yaş ve menopoz etkili bulunmasına rağmen lojistik regresyon analizlerinde anlamlı derecede etkin değillerdi (Tablo 6).

Tablo 6. Koroner arter kalsifikasyonu (Ca) pozitif olanlar ile olmayanların klinik yönden ve aterosklerotik risk faktörleri açısından değerlendirilmesi*

	Takayasu arteriti			SLE		<i>p</i>
	Koroner Ca (+) N=5	Koroner Ca (-) N=43	<i>p</i>	Koroner Ca (+) N=8	Koroner Ca (-) N=34	
Yaş, yıl	45 ± 4	37 ± 8	0.030	47 ± 3	38 ± 9	0.012
Hastalık süresi, yıl	9 ± 8	10 ± 8	0.801	12 ± 5	10 ± 4	0.250
Hipertansiyon n, (%)	5(100)	31 (72)	0.312	5 (63)	14 (41)	0.433
Diyabetes mellitus n, (%)	1(20)	2 (5)	0.286	0	3 (9)	1.000
Angina n, (%)	2 (40)	5 (12)	0.148	4 (50)	6 (18)	0.075
MI n, (%)	0	2 (5)	1.000	1(13)	1(3)	0.348
Sistolik kan basıncı, mmHg	168±22	138±27	0.021	130±14	131±21	0.940

Tablo 6. devam

Diyastolik kan basıncı, mmHg	98±8	81±19	0.058	86±11	86±16	0.990
Sigara hikayesi n, (%)	2 (40)	12 (28)	0.621	4 (50)	12	0.454
Aktif içenler	0	11 (26)	0.576	3 (38)	12 (35)	1.000
Bırakanlar	2 (40)	1 (2)	0.025	1 (13)	0	0.190
Hiç içmeyenler	3 (60)	31(72)	0.621	4 (50)	22 (65)	0.454
Ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü n, (%)	3 (60)	17 (40)	0.636	2 (25)	7 (21)	1.000
Vücut kitle indeksi, kg/m ²	27±7	25±4	0.459	26± 4	27± 8	0.717
Açlık kan şekeri,mg/dl	88±8	90±12	0.713	89± 16	90 ±16	0.922
Total kolesterol, mg/dl	224 ± 56	197±55	0.309	206 ± 39	190 ± 37	0.306
HDL, mg/dl	51 ± 10	53±12	0.754	46 ±8	49 ± 11	0.543
LDL, mg/dl	150±48	120±40	0.126	136± 34	112± 37	0.101
Trigliserid, mg/dl	115±48	125±77	0.769	120 ±46	126 ±59	0.791
ESR, mm/hour	29±14	35±24	0.606	33 ±13	31± 19	0.771
CRP	7±2	8±12	0.851	4± 4	6± 6	0.462
Bel çevresi, cm	101±9	96±12	0.311	96 ±8	97±18	0.793
Kortikosteroidler	3 (60)	38 (88)	0.148	8 (100)	28 (82)	0.576
Azatiyoprin	0	15 (35)	0.167	4 (50)	13 (38)	0.694
Metotreksat	4 (80)	22 (51)	0.357	0	1 (3)	1.000
Anti-malaryal	-	-	-	8 (100)	29 (85)	0.564
Mikofenolat grubu	-	-	-	1 (13)	4 (12)	1.000
Steroid öyküsü	2 (40)	30(70)	0.316	8 (100)	30 (88)	0.572

*Devamlılık gösteren değerler ortalama ± SD olarak ifade edildi.

IV-TARTIŞMA ve SONUÇ:

Bu çalışmada Takayasu arteritli hastalarda % 10, SLE'li hastalarda %19 oranında koroner arter kalsifikasyonu saptadık. Koroner kalsifikasyon SLE'li hastalarda Takayasu'ya oranla, öngörümüze uygun olarak, neredeyse 2 kat daha fazla idi ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.245$). Koroner arterlerde kalsifikasyon oluşumu için Takayasu arteritli hastalarda yaş ve sistolik tansiyon yüksekliğinin, SLE'li hastalarda ise yaş ve menapoz sonrası olmanın rol oynadığını gösterdik.

Çalışma başlangıcındaki klinik ve aterosklerotik risk faktörlerine bakıldığı zaman Takayasu arteritli hastaların SLE'lilere göre daha fazla hipertansif ve daha fazla ailede kardiyovasküler öyküsüne sahip olduğu görüldü. Ayrıca Takayasu hastaları daha az steroid kullanmışlardı. Takayasu arteritinde hipertansiyonun sık olduğu bilinmektedir (1-7, 51-53). Farklı ülkelerden bildirilen serilerde hipertansiyon sıklığı % 30 ile 60 arasında değişmektedir: Japonya: % 33, Kore ve ABD: % 40, Türkiye: % 60, Meksika: % 72, Hindistan: % 76 (51-53). Hatta hipertansiyon, ACR tanı kriterleri öncesi bir dönem önerilen Ishikawa klinik tanı kriterleri arasında idi (4). Dokuz kriterden biri olan hipertansiyon brakial 140/ 90 mmHg ve üzerinde veya popliteal 160/90 mmHg ve üzerinde olarak tanımlanmıştı. Takayasu'da hipertansiyonu olan hastaların genellikle ancak yarısında renal arter darlığı gösterilmiştir (1-7, 51-53). Renal arter darlığı dışında, Takayasu arteritinde arteriyel kan basıncının yüksek olmasının birkaç nedeni olabileceği varsayılmaktadır; bunlar a) karotis tutulumuna bağlı baroreseptör iskemisi, b) santral iskemi, c) aort darlığına bağlı iskemi (renal iskemiye benzer) ve d) artmış damar duvar direnci olarak sınıflanabilir (7). Çalışmamızda Takayasu hastalarında % 75 oranında hipertansiyon saptadık. Bu oran daha çok Meksika ve Hint serilerindekine benzemektedir. Ayrıca hastalarımızın % 31'de renal arter tutulumu mevcuttur, ki bu oran yakın zamanda bildirilen Cleveland serisindeki ile uyumludur (53). Hipertansiyon Takayasu arteritinde uzun dönem morbidite ve mortaliteyi belirleyen en önemli unsurlardan

biridir, bu nedenle sebeplerinin açıklığı kavuşturulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda Takayasu hastalarının % 42'sinde ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü vardı. Bu sıklık SLE'dekinin 2 katıdır. Takayasu'lu hastaların bu özelliği daha önce de dikkatimizi çekmişti (42). Ateroskleroz düzeylerini araştırdığımız Behçet sendromu (BS) ya da ankilozan spondilit (AS) hastalarında böyle bir özelliğe rastgelmedik (54). BS ya da AS'de ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü SLE'deki kadar, yani % 15- 20 oranında seyretmiştir. Takayasu hastaları ailede kardiyovasküler olayları hatırlarken diğer hastalardan daha duyarlı olabilirler, ancak bu bias farkın bu kadar fazla olmasını açıklamaya yetmeyebilir. Takayasu hastalarının ailelerinde tanı konulmamış olası Takayasu'lu ya da Takayasu'nun daha hafif dolayısıyla daha zor tanınabilecek bir formu olmuş olabilir. Takayasu arteritinde ailevi olgular nadir de olsa bildirilmiştir ve hatta bir dönem Japon'yada olası HLA ilişkisi üzerinde durulmuştur (55- 60).

Takayasu arteritinin kalsifikasyon yapma eğilimi olduğu bilinmektedir (37- 42, 61- 65). Şimdiye kadar yapılan bilgisayarlı tomografi çalışmalarında Takayasu'lu hastaların aort duvarında % 50 sıklıkla kalsifikasyon olduğu bildirilmektedir. Bu oran yaşı 40'ın üzerindeki hastalarda % 73'lere varmaktadır (61- 65). Kalsifikasyonlar genellikle Takayasu'da görülen tipik duvar kalınlaşması ile beraber seyretmekte, morfolojik olarak aterosklerozdakine benzememektedir ve kötü prognoz habercisi olarak algılanmaktadır. Kalsifikasyonlar anatomik olarak daha çok inen daha az sıklıkla çıkan aortta yerleşmiştir. Kısa zaman önce Kore'de yapılan ve 18 Takayasu hastasının ortalama 55 ay izlendiği ve her hastanın ilk ve son BT'lerinin karşılaştırıldığı çalışmada, vaskülite özgü homojen dairesel tutulumun kalınlığı % 83 (15/18) oranında azalırken, kalsifikasyonun varolan hastalarda arttığı (% 34; 6/10) ya da takipte geliştiği (% 22; 4/18) gözlenmiştir (61). Geniş ölçekli popülasyon çalışmalarında koroner kalsifikasyon varlığı aortadaki kalsifikasyon ile oldukça ilişkili bulunmuştur (66-71).

Takayasu'da bu durumda sistemik aterosklerozda görüldüğü gibi koroner kalsifikasyon sıklığının daha artmış olmasını bekledik fakat sadece % 10 hastada gösterebildik.

Takayasu arteritinde kardiyovasküler komplikasyonlar önemli mortalite nedenlerinden olmasına rağmen doğrudan ya da dolaylı ateroskleroz varlığı nadiren araştırılmıştır (42, 72-76). Biz yakın zaman önce Takayasu arteritli hastaların ve kontrollerin karotis arterlerinde plak sıklığı taramış ve intima-medya kalınlığını ölçmüştük (42). Takayasu hastalarında % 27, SLE hastalarında % 18 ve sağlıklılarda % 2 oranında karotiste plak saptadık ve plakların daha çok vaskülit tutulum yerlerinde bulunduğunu gördük. Arteriyel stiffness (gerginlik) hipertansif hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi belirleyen önemli etkenlerden biridir, ayrıca koroner arter hastalığı riskini öngörmektedir (77- 79). Arteriyel stiffness Takayasu'da şimdiye kadar her ikisi de küçük ölçekli iki çalışmada araştırılmış ve hastalığın tutulum yerlerinde daha fazla arttığı gösterilmiştir (73-74). Başka bir çalışmada ise ekokardiyografi ile koroner arter rezervi araştırılmış ve 15 hastanın 5'inde azalmış olduğu gösterilmiştir (75). Hastaların 3'de anjiyografide darlık, 2'inde dilatasyon saptanmıştır. Otuzsekiz Takayasu hastasının talyum sintigrafisi değerlendirildiğinde yaklaşık yarısında perfüzyon defektleri saptanmış ancak sadece 2'sinde (% 0.5) koroner lezyon saptanmış (76). Takayasu arteritinde koroner arter tutulum oranları % 9-10 oranları arasında bildirilmektedir (1-7, 51, 72). Bu oranlar postmortem çalışmalarda biraz daha artmış bulunmuştur. Koroner arter tutulumu genellikle ostiumda ya da proksimal bölgede gelişmesi sebebiyle sistemik aterosklerozda görülenden morfolojik olarak daha farklıdır. Aslında çalışmamızda Takayasu hastaları için bulduğumuz koroner kalsifikasyon oranı literatürdeki koroner kalsifikasyon oranı ile hemen hemen aynıdır. Koroner kalsifikasyonu Takayasu hastalarında düşük oranda bulmamız, daha önceki çalışmamızda karotis arterlerde aterosklerotik plakları daha çok vaskülitin tutulum yerlerinde bulmamız, arteriyel stiffness'in tutulum olan yerlerde daha fazla artmış olması ve başlıbaşına Takayasu'da koroner arter tutulumunun az olması bize Takayasu'da ateroskleroz gelişiminde sistemik etkenlerden daha çok lokal faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir.

SLE hastalarında koroner kalsifikasyon sıklığını % 19 bulduk ki bu sıklık daha önce bildirilen oranlardan (% 28 ile % 43 arası) biraz daha düşük gibi gözükmetedir (19- 24). Bunun nedeni hastaların görece daha genç olması olabilir, nitekim çalışmalarda 50 yaşın altındaki hastalardaki kalsifikasyon oranı ayrı bir analizle hesaplandığında çalışmamızdakine benzer sıklıklar (% 20- 28) çıktığı görülmektedir.

Çalışmamızda Takayasu hastalarında yaş ve sistolik kan basıncı, SLE hastalarında ise yaş ve menapoz sonrası olmak koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Şimdiye kadar SLE'li hastalar ile yapılan çalışmalarda yaş, sistolik kan basıncı, vücut kitle indeksi, menopoz, kolesterol düzeyleri, steroid kullanımı ve diabetes mellitus varlığı ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur (13- 24).

Çalışmamızın kısıtlı olduğu bazı yönleri vardır. Takayasu'da eşzamanlı hastalığa bağlı tutulumu değerlendirmek için invaziv koroner anjiyografi ya da aorta kalsifikasyonlarını karşılaştırmak için toraks ve karın BT yapmak olabilir, ancak bu yöntemlerin hem girişimsel olduğu hem de hastaları yüksek radyasyon miktarına maruz bırakabileceği unutulmamalıdır. Çalışmamızın hasta sayısının azlığı özellikle kalsifikasyon ile ilişkili parametreleri değerlendirirken alt grupların küçüklüğüne neden olmuştur. Ancak Takayasu'nun nadir bir hastalık olduğu da gözönüne alınmalıdır. Çalışmamıza sadece hastaneye gelebilen hastalar katılmıştır, bu nedenle daha hafif veya daha ağır hastaları görmemiş olabiliriz.

Sonuç:

Takayasu arteritinde koroner kalsifikasyon miktarının SLE'dekinden daha az olması, daha önceki çalışmamızla birlikte (42) Takayasu'da ateroskleroz gelişiminde daha çok lokal faktörlerin etkin olduğunu düşündürmektedir.

V- ÖZET

Amaç :

Kronik inflamasyonla seyreden otoimmün romatizmal hastalıklarda aterosklerozun hızlandığı bilinmektedir. Takayasu hastalığının kronik inflamasyonla giden bir hastalık olması sebebiyle bu hastalıkta da aterosklerozun artmış olabileceği düşünülebilir. Postmortem incelemelerde tipik Takayasu arteriti tutulumuna ait bulgular yanında ateroskleroza ait patolojik bulgulara da rastlanmıştır. Takayasu arteritli hastalarda subklinik aterosklerozun hızlandığı merkezimiz tarafından yapılan bir karotis USG çalışmasında gösterilmiştir. Yine bu çalışmada plaklar çoğunlukla Takayasu hastalığına bağlı tutulum yerlerinde görülmüştü. Bu noktadan hareketle, Takayasu'nun seyrek olarak tuttuğu (% 10) fakat sistemik aterosklerozun en yoğun tutulum yerlerinden biri olan koroner arterlerde kalsifikasyonun SLE'e oranla daha az olacağını varsayarak, mültidetektor bilgisayarlı tomografi (MDBT) yöntemi ile Takayasu arteritli ve kontrol grubu olarak SLE'li hastalarda koroner arter kalsifikasyon sıklığı ve şiddetini araştırdık.

Yöntem :

Çalışmaya sadece kadınlar alındı. Kronik böbrek yetmezliği olanlar çalışmadan dışlandı. Kırksekiz Takayasu arteritli hasta (yaş ort: 37.7 ± 8.3 yıl) ve 42 sistemik lupus eritematozuslu (yaş ort: 39.6 ± 8.8 yıl) hastada MDBT ile koroner arterlerde kalsifikasyon araştırıldı. Geleneksel aterosklerotik risk faktörleri de değerlendirildi.

Bulgular :

Aterosklerotik risk faktörleri açısından Takayasu'lu ve SLE'li hastalar karşılaştırıldığında Takayasu hastalarının ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü (20/48 % 42 karşı 9/42, % 21, $p = 0.045$) ve sistolik tansiyonları SLE'lilere göre daha fazlaydı (141.3 ± 27.8 karşı 130.4 ± 19.6 , $p = 0.040$). SLE'li hastaların daha önce steroid kullanma öyküsü Takayasu hastalarına göre daha fazlaydı (32/48, % 67'e karşı 38 /42, % 90, $p = 0.010$). SLE'li hastalarda koroner kalsifikasyon, Takayasu hastalarında olduğundan daha fazla oranda idi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (8/42, % 19 karşı 5/48, % 10, $p = 0.245$). Koroner kalsifikasyon oluşumunda sadece yaş Takayasu hastalarında etkili bağımsız değişken olarak bulundu (OR= 1.19 ; 95 % CI: 1.0-1.4 ; $p = 0.033$).

Sonuç :

Takayasu'da ateroskleroz gelişiminde lokal faktörler sistemik faktörlerden daha çok etkilidir.

SUMMARY

Objectives:

Chronic inflammatory diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis are associated with accelerated atherosclerosis. We thought that atherosclerosis might also be increased in Takayasu arteritis. Atherosclerotic lesions can be found along with vasculitic involvement in postmortem studies. A previous study from our department showed that patients with Takayasu arteritis were more likely to have atherosclerotic plaques in the carotid arteries and also plaques were seen mostly in places where vasculitic lesions were present. Coronary calcification burden in Takayasu was not sought before. Therefore, hypothesising that compared to SLE patients, Takayasu patients would have less atherosclerosis in the coronaries which are involved seldom by vasculitis itself (10 %), we investigated the frequency of having coronary calcification among patients with Takayasu and SLE using multidetector computed tomography (MDCT).

Patients and Methods:

Only female patients who do not have chronic renal failure were included in the study. Forty-eight patients with Takayasu arteritis (mean age: 37.7 ± 8.3 years) and 42 patients with SLE (mean age: 39.6 ± 8.8 years) were studied by MDCT. Also classical atherosclerotic risk factors were investigated.

Results:

Takayasu patients were more likely to have familial history of cardiovascular disease (20/48 42% vs 9/42, 21%, $p = 0.045$) and higher level of systolic blood pressure (141.3 ± 27.8 vs 130.4 ± 19.6 , $p = 0.040$). The history of previous use of corticosteroids was more frequent among patients with SLE (32/48, 67 % vs 38 /42, 90 %, $p = 0.010$). Those patients having coronary calcification were almost twice more among patients with SLE than Takayasu (8/42, 19 % vs 5/48, 10 %, $p = 0.245$), however this was not statistically significant. Only age was found to be independently associated with coronary calcification (OR= 1.19 ; 95 % CI: 1.0-1.4 ; $p = 0.033$).

Conclusion:

Unlike what is seen in SLE, atherosclerosis in Takayasu arteritis could be more likely influenced by local factors rather than systemic factors.

VI-KAYNAKLAR:

- 1) Lupi-Herrera E, Sanchez-Torres G, Marcusshamer J, Mispireta J, Horwitz S, Vela JE. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977; 93: 94-103.
- 2) Ishikawa K. Survival and morbidity after diagnosis of occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease). *Am J Cardiol* 1981; 47: 1026-32.
- 3) Hall S, Barr W, Lie JT, Stanson AW, Kazmier FJ, Hunder GG. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 89-99.
- 4) Ishikawa K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 964-72.
- 5) Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, Hoffman GS. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 120:919-29.
- 6) Numano F, Okawara M, Inomata H, et al. Takayasu's arteritis. *Lancet* 2000; 356: 1023-5.
- 7) Sharma BK, Jain S. Takayasu's arteritis. In: Ball GV, Bridges L, editors. *Vasculitis*. Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 278-89.
- 8) Hoffman GS, Ahmed AE. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. A preliminary report from The International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Int J Cardiol* 1998; 66: S191-4.
- 9) Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1833-40.
- 10) Daniel H. Solomon, MD, MPH; Elizabeth W. Karlson, MD; Eric B. Rimm, ScD; Carolyn C. Cannuscio, ScD; Lisa A. Mandl, MD, MPH; JoAnn E. Manson, MD, DrPH; Meir J. Stampfer, MD, DrPH; Gary C. Curhan, MD, ScD. Cardiovascular

morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-1307.

- 11) Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 862-73.
- 12) Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Young SP, Kitas GD. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2002; 1: 338-47.
- 13) Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; 93: 513-9.
- 14) Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 408-15.
- 15) Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 51-60.
- 16) Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1071-7.
- 17) Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2399-406.
- 18) Vlachoyiannopoulos PG, Kanellopoulos PG, Ioannidis JP, Tektonidou MG, Mastorakou I, Moutsopoulos HM. Atherosclerosis in premenopausal women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 645-51.

- 19) Kiani AN, Magder L, Petri M. Coronary calcium in systemic lupus erythematosus is associated with traditional cardiovascular risk factors, but not with disease activity. *J Rheumatol* 2008; 35: 1300-6.
- 20) Chung CP, Solus JF, Oeser A, Avalos I, Kurnik D, Raggi P, Stein CM. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic lupus erythematosus: relationship with inflammation, augmentation index, and coronary calcification. *J Rheumatol* 2008; 35: 1314-9.
- 21) Chung CP, Oeser A, Avalos I, Raggi P, Stein CM. Cardiovascular risk scores and the presence of subclinical coronary artery atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15: 562-9.
- 22) Von Feldt JM, Scalzi LV, Cucchiara AJ, Morthala S, Kealey C, Flagg SD, Genin A, Van Dyke AL, Nackos E, Chander A, Gehrie E, Cron RQ, Whitehead AS. Homocysteine levels and disease duration independently correlate with coronary artery calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2220-7.
- 23) Manger K, Kusus M, Forster C, Ropers D, Daniel WG, Kalden JR, Achenbach S, Manger B. Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 846-50.
- 24) Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, Linton MF, Raggi P, Stein CM. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2407-15.
- 25) Vallabhajosula S, Fuster V. Atherosclerosis: imaging techniques and the evolving role of nuclear medicine. *J Nucl Med* 1997; 38: 1788-96.
- 26) Lavie CJ, Ventura HO, Murgu JP. Assessment of stable ischemic heart disease. Which tests are best for which patients? *Postgrad Med* 1991; 89: 44-50, 57-60, 63.

- 27) Yoo KJ, Choi D, Choi BW, Lim SH, Chang BC. The comparison of the graft patency after coronary artery bypass grafting using coronary angiography and multi-slice computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 86-91.
- 28) Leber AW, Knez A, Becker C, Becker A, White C, Thilo C, Reiser M, Haberl R, Steinbeck G. Non-invasive intravenous coronary angiography using electron beam tomography and multislice computed tomography. *Heart* 2003; 89: 633-9.
- 29) Schroeder S, Kopp AF, Ohnesorge B, Loke-Gie H, Kuettner A, Baumbach A, Herdeg C, Claussen CD, Karsch KR. Virtual coronary angioscopy using multislice computed tomography. *Heart* 2002; 87: 205-9.
- 30) Jones CM, Athanasiou T, Dunne N, Kirby J, Attaran S, Chow A, Purkayastha S, Darzi A. Multi-slice computed tomography in coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 443-50.
- 31) Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, Wolfkiel C, Stanford W, Shields P, Lewis RJ, Janowitz WR, Rich S, Brundage BH. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. *Circulation* 1996; 93: 898-904.
- 32) Agatston AS, Janowitz WR, Kaplan G, Gasso J, Hildner F, Viamonte M Jr. Ultrafast computed tomography-detected coronary calcium reflects the angiographic extent of coronary arterial atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1272-4.
- 33) Numano F. Vasa vasorum, vasculitis and atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2000; 75 Suppl 1:S1-8.
- 34) Numano F, Kishi Y, Tanaka A, Ohkawara M, Kakuta T, Kobayashi Y. Inflammation and atherosclerosis. Atherosclerotic lesions in Takayasu arteritis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 902: 65-76.
- 35) Numano F, Okawara M, Inomata H, Kobayashi Y. Takayasu's arteritis. *Lancet* 2000; 356: 1023-5.

- 36) Filer A, Nicholls D, Corston R, Carey P, Bacon P. Takayasu arteritis and atherosclerosis: illustrating the consequences of endothelial damage. *J Rheumatol* 2001; 28: 2752-3.
- 37) 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.
- 38) Sharma S, Sharma S, Taneja K, Gupta AK, Rajani M. Morphologic mural changes in the aorta revealed by CT in patients with nonspecific aortoarteritis (Takayasu's arteritis). *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 1321-5.
- 39) Taniguchi N, Itoh K, Honda M, Obayashi T, Nakamura M, Kawai F et al. Comparative ultrasonographic and angiographic study of carotid arterial lesions in Takayasu's arteritis. *Angiology* 1997; 48: 9-20.
- 40) Lefebvre C, Rance A, Paul JF, Beguin C, Bletry O, Amoura Z et al. The role of B-mode ultrasonography and electron beam computed tomography in evaluation of Takayasu's arteritis: a study of 43 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30: 25-32.
- 41) 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.
- 42) Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, Balci H, Seyahi N, Yurdakul S, Yazici H. Atherosclerosis in Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1202-7.
- 43) Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1129-34.
- 44) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.

- 45) Cademartiri F, Mollet NR, Lemos PA, et al. Impact of Coronary Calcium Score on Diagnostic Accuracy for the Detection of Significant Coronary Stenosis With Multislice Computed Tomography Angiography. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1225-1227.
- 46) Herzog C, Zangos S, Zwerner P et al. CT of Coronary Artery Disease. *J Thorac Imaging* 2007; 22: 40-48.
- 47) Mautner GC, Mautner SL, Froehlich J, et al. Coronary Artery Calcification: Assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation. *Radiology* 1994; 41: 1037-1047.
- 48) Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-32.
- 49) Erdoğan N, Altın L, Altunkan Ş. Elektron beam tomografi ile koroner arterlerdeki kalsiyum miktarının saptanması. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2002; 8: 533-537.
- 50) Horiguchi J, Nakanishi T, Ito K. Quantification of Coronary Artery Calcium Using Multidetector CT and a Retrospective ECG-Gating Reconstruction Algorithm. *AJR* 2001; 177: 1429-1435.
- 51) Kerr GS. Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 1041-58.
- 52) Ureten K, Oztürk MA, Onat AM, Oztürk MH, Ozbalkan Z, Güvener M, Kiraz S, Ertenli I, Calgüneri M. Takayasu's arteritis: results of a university hospital of 45 patients in Turkey. *Int J Cardiol* 2004; 96: 259-64.
- 53) 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: 1000-9.
- 54) Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, Balci H, Ozdemir O, Melikoglu M, Hatemi G, Fresko I, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H. Atherosclerosis in Behçet's Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38: 1-12.

- 55) Tsai MJ, Lin SC, Wang JK, Chou CC, Chiang BL. A patient with familial Takayasu's arteritis presenting with fever of unknown origin. *J Formos Med Assoc* 1998; 97: 351-3.
- 56) Takayasu's disease in twin sisters. Possible genetic factors. Numano F, Isohisa I, Kishi U, Arita M, Maezawa H. *Circulation* 1978; 58: 173-7
- 57) Naik N, Kothari SS, Sharma S. Familial Takayasu's aortoarteritis in two sisters. *Indian Heart J* 1999; 51: 75-6.
- 58) Jeeva I, Sajid J, Ali O, Bonthron DT, Frossard PM. Atypical Takayasu arteritis: a family with five affected siblings. *Med Sci Monit* 2007; 13: CS101-5.
- 59) Kodama K, Kida O, Morotomi Y, Tanaka K. Male siblings with Takayasu's arteritis suggest genetic etiology. *Heart Vessels* 1986; 2: 51-4.
- 60) Makino N, Senda Y, Yamaguchi Y. Takayasu's disease in two brothers. Analysis of HLA types. *Br Heart J* 1981; 46: 446-8.
- 61) Kim SY, Park JH, Chung JW, Kim HC, Lee W, So YH, Jae HJ. Follow-up CT evaluation of the mural changes in active Takayasu arteritis. *Korean J Radiol* 2007; 8: 286-94.
- 62) Bezerra MC, Calomeni GD, Caparbo VF, Gebrim ES, Rocha MS, Pereira RM. Low bone density and low serum levels of soluble RANK ligand are associated with severe arterial calcification in patients with Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1503-6.
- 63) Sueyoshi E, Sakamoto I, Hayashi K. Aortic aneurysms in patients with Takayasu's arteritis: CT evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 1727-33.
- 64) 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.
- 65) Yamato M, Lecky JW, Hiramatsu K, Kohda E. Takayasu arteritis: radiographic and angiographic findings in 59 patients. *Radiology* 1986; 161: 329-34.

- 66) Kardys I, Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, Witteman JC. The female advantage in cardiovascular disease: do vascular beds contribute equally? *Am J Epidemiol*. 2007 Aug 15;166(4):403-12.
- 67) Isgum I, Rutten A, Prokop M, van Ginneken B. Detection of coronary calcifications from computed tomography scans for automated risk assessment of coronary artery disease. *Med Phys*. 2007 Apr;34(4):1450-61.
- 68) Eisen A, Tenenbaum A, Koren-Morag N, Tanne D, Shemesh J, Golan A, Fisman EZ, Motro M, Schwammenthal E, Adler Y. Coronary and aortic calcifications inter-relationship in stable angina pectoris: A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS (ACTION)--Israeli spiral computed tomography substudy. *Isr Med Assoc J*. 2007 Apr;9(4):277-80.
- 69) Kathiresan S, Larson MG, Keyes MJ, Polak JF, Wolf PA, D'Agostino RB, Jaffer FA, Clouse ME, Levy D, Manning WJ, O'Donnell CJ. Assessment by cardiovascular magnetic resonance, electron beam computed tomography, and carotid ultrasonography of the distribution of subclinical atherosclerosis across Framingham risk strata. *Am J Cardiol*. 2007 Feb 1;99(3):310-4.
- 70) Wu MH, Chern MS, Chen LC, Lin YP, Sheu MH, Liu JC, Chang CY. Electron beam computed tomography evidence of aortic calcification as an independent determinant of coronary artery calcification. *J Chin Med Assoc* 2006; 69: 409-14.
- 71) Odink AE, van der Lugt A, Hofman A, Hunink MG, Breteler MM, Krestin GP, Witteman JC. Association between calcification in the coronary arteries, aortic arch and carotid arteries: the Rotterdam study. *Atherosclerosis* 2007; 193: 408-13.
- 72) Rav-Acha M, Plot L, Peled N, Amital H. Coronary involvement in Takayasu's arteritis. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 566-71.
- 73) Raninen RO, Kupari MM, Hekali PE. Carotid and femoral artery stiffness in Takayasu's arteritis. An ultrasound study. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 85-8.

- 74) Ng WF, Fantin F, Ng C, Dockery F, Schiff R, Davies KA, Rajkumar C, Mason JC. Takayasu's arteritis: a cause of prolonged arterial stiffness. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45: 741-5.
- 75) Espinola-Zavaleta N, Soto ME, Bauk L, Miguel Casanova J, Keirns C, Avila Vanzzini N, Reyes P. Coronary reserve in Takayasu's arteritis: transesophageal echocardiographic analysis. *Echocardiography* 2005; 22: 593-8.
- 76) Hashimoto Y, Numano F, Maruyama Y, Oniki T, Kasuya K, Kakuta T, Wada T, Yajima M, Maezawa H. Thallium-201 stress scintigraphy in Takayasu arteritis. *Am J Cardiol* 1991; 67:879-82.
- 77) Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10–5.
- 78) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434–9.
- 79) Weber T, Auer J, O'Rourke MF et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:184–9.

VII-EK :

EK-1) Hasta **takip formu** örneği aşağıda gösterilmiştir.

Tarih:.....

Ad Soyad:.....Yaş:.....Cins:.....

Dosya no:.....Tel:.....

Diyabetes mellitus:.....

Hipertansiyon:.....

Kalp hastalığı:.....Angina:.....

MI öyküsü:.....

Ailede kalp hastalığı öyküsü:.....

Menopoz:.....

Sigara:.....

Kilo:.....Boy:.....

Göbek çevresi:.....

Kan basıncı: Sağ kol:.....Sol kol:.....

Alt ekstremitte (Takayasu'lu hastalarda).....

AKŞ:.....kreatinin:.....

T. kol:.....HDL:.....LDL:.....

Trigliserid:.....

Aldığı tedavi:

1).....Süre:.....

2).....Süre:.....

3).....Süre:.....

Koroner kalsifikasyon skoru:.....

EK-2

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR

Çalışma başlığı: **TAKAYASU ARTERİTİNDE KORONER KALSİFİKASYON**

Çalışma merkezi: **Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim dalı, Romatoloji**

Bilim Dalı

Çalışmaya katılan hasta/gönüllü ismi:

Bu çalışmada Takayasu hastalığında ateroskleroz araştırılmaktadır. Çalışmaya Takayasu hastaları, sistemik lupuslu hastalar ve sağlıklı kadınlar alınacaktır.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde ilk olarak muayene olacak, kalp hastalığı ile ilgili soruları cevaplandırarak ve laboratuvar tetkiklerinde kullanılmak üzere bir tıp kan vereceksiniz. Bu aşamadan sonra Radyoloji Ünitesinde kalbiniz bilgisayarlı tomografi ile görüntülenecektir. Bu yöntem koroner damarlarda aterosklerotik hastalık varlığını gösteren duyarlı, güvenilebilir ayrıca invaziv (girişimsel) olmayan bir yöntemdir. Tomografi çekimi sırasında herhangi bir kontrast madde vücuda verilmeyecektir.

Olabilecek yan etkiler: Bu inceleme sırasında maruz kalacağınız toplam ışın miktarı, 2 adet düz karın filmi çekilirken alacağınız miktarda olacaktır.

Masraflar: Bu araştırma sırasında yapılacak muayene, kan tahlilleri ve tomografi çekimi gibi işlemlerin masrafı siz veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel, hiçbir kurum ya da kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmadaki tüm işlemler için araştırmacının bağlı bulunduğu kurumun yerel etik kurulunun onayını almıştır.

Çalışmanın gidişi ile ilgili sorularınız olursa, Dr. Ayça Üçgül ile 0533 6946619 no'lu telefondan temasa geçmeniz gerekir. Bu çalışmaya katılmamakta veya çalışmadan herhangi

bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu çalışmaya katılmamanız veya başladıktan sonra herhangi bir noktada ayrılmanız, daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içindeki kayıtların yanısıra, ilişkili sağlık kayıtlarınız her zaman kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız araştırmacılara, kurumun etik komitesine açık olacaktır.

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (veya bu metin bana okundu). Bunlar hakkında bana yazılı veya sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı:.....
İmzası:.....
Tarih:.....
Tel:.....

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin
Adı:.....
Görevi:.....
İmzası:.....
Tarih:.....
Tel:.....

Açıklama Yapan Araştırmacının Adı:
İmzası:.....
Tarih:.....
Tel:.....